

Son Üç Yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları

Esra ÖZKAYA*, Ahmet ÇALIŞKAN**, Özlem KIRIŞCI**, Seray TÜMER***

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

***Adana Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ÖZET

Amaç: *Candida* türleri, ciddi enfeksiyonlara yol açan fırsatçı patojenlerdir. Son yıllarda hastane kökenli mantar enfeksiyonlarında artış gözlenmekte olup, tüm hastane enfeksiyonlarının %5'inden *Candida* türlerinin sorumlu olduğu bildirilmektedir. Kandidemilerde en sık etken *Candida albicans*'dır. Ancak albicans-dışı *Candida* türlerinin de görülme oranı giderek artmaktadır ve antifungallere duyarlılıkları birbirlerinden farklılık göstermektedir. Çalışmamızda Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında laboratuvarımıza çeşitli klinik birimlerden gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin tanımlanması ve antifungal duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız süresince Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen tüm kan kültürü örnekleri incelenmiştir. Örnekler BACTEC/9050 (Becton Dickinson, Maryland, ABD) otomatize sisteminde inkübe edilmiştir. Maya izolatlarının tür düzeyinde identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları Vitek 2.0 Compact (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılarak saptanmıştır. İzolatlarının flukonazol, vorikonazol, flusitozin, amfoterisin B ve kaspofungine duyarlılık kategorileri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI M27-A3) standartlarına göre belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışma süresince laboratuvarımıza toplam 8271 kan kültürü örneği gönderilmiştir. Gönderilen örneklerin 6419 (%77.6)'unda üreme saptanmıştır. Elli hastaya ait 93 kan kültürü örneğinde *Candida* spp. üremesi görülmüştür. Kan kültürlerinde *Candida* spp. tespit edilen hastaların 2'si (%4.0) dahiliye servisinde, diğerleri (%96.0) yoğun bakım ünitelerinde tedavi görmekteydi. İzolatların %62.0'ını *Candida* parapsilosis oluşturmaktadır. İkinci sıklıkta *C. albicans* (%34.0) saptanmıştır. *Candida tropicalis* ve *Candida krusei* türlerinden ise birer izolat (%2.0) bulunmuştur. Antifungal duyarlılık testlerinde flusitozine karşı hiç direnç saptanmamıştır. En düşük duyarlılık oranının (%74.2) *C. parapsilosis* izolatlarında vorikonazole karşı olduğu görülmüştür. *C. albicans* izolatlarında amfoterisin B'ye %94.1 oranında duyarlılık görülmüşken, test edilen diğer antifungal maddelere direnç bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, en sık yoğun bakım ünitelerinden gönderilen kan kültürü örneklerinde *Candida* türleri saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, en sık *C. parapsilosis*, ikinci sıklıkta ise *C. albicans* türü tespit edilmiştir. İzole edilen *Candida* türlerinin bazı antifungallere karşı dirençli olduğu görülmüştür. Bu durum, özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda, tür düzeyinde tanımlanmasının ve antifungal duyarlılıklarının bildirilmesinin tanı ve tedavi takibinde oldukça önemli olduğunu düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Antifungal duyarlılık, *Candida* türleri, kan kültürü

SUMMARY

Distribution and Antifungal Susceptibilities of *Candida* Species Isolated from Blood Cultures at Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital in the Last Three Years

Aim: *Candida* species are opportunistic pathogens that cause serious infections. Recently, an increase is observed in hospital-acquired fungal infections; and *Candida* species are reported to be responsible for 5% of all nosocomial infections. *Candida albicans* is the most common cause of candidemia. However, the incidence of non-albicans *Candida* species has been increasing, and their antifungal susceptibilities are different from each other. In this study investigation of identification, and determination of antifungal susceptibility rates among *Candida* species isolated from blood cultures which were sent to our laboratory from various clinical units during January 2013-December 2015 were aimed.

Material and Method: In the context of this study, blood culture samples collected at Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital were examined. Samples were incubated using BACTEC/9050 (Becton Dickinson, Maryland, USA) automated system. For the identification and antifungal susceptibility tests of *Candida* species, Vitek version 2.0 (BioMérieux, France) automated system was used. Fluconazole, voriconazole, flucytosine, amphotericin B and caspofungin susceptibility categories of the isolates were determined according to the criteriae of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI M27-A3).

Results: During our study period, 8271 blood cultures were analysed in the laboratory. Six thousand four hundred and nineteen (77.6%) cultures resulted as negative. *Candida* species were isolated from 93 blood cultures of 50 patients. *Candida* species were isolated from blood cultures of two patients (4.0%) in internal medicine services, and other patients (96.0%) with *Candida* growth were treated in the intensive care units. *Candida parapsilosis* constituted 62.0% of isolates. *C. albicans* was detected in 34.0% of the cultures at the second frequency. *Candida tropicalis* and *Candida krusei* species were cultured from only one (2.0%) specimen, each. No resistance was detected in antifungal susceptibility tests of flucytosine. The least susceptibility rate was observed among *C. parapsilosis* isolates for voriconazole. Ninety four percent of *C. albicans* isolates showed susceptibility to amphotericin B, and no resistance to the other antifungal agents tested.

Conclusion: In conclusion, in our study *Candida* species were most frequently isolated from blood culture samples sent from the intensive care units. While the most frequent species isolated was *C. parapsilosis*, *C. albicans* was at the second frequency. Resistance to some of the antifungals tested was observed for some of the *Candida* species isolated. It was considered that identification and antifungal susceptibility tests are very important in the diagnosis and treatment of these infections in patients especially at intensive care units.

Key words: Antifungal susceptibility, *Candida* species, blood culture

Alındığı tarih: 28.06.2016

Kabul tarihi: 05.08.2016

Yazışma adresi: Esra Özkaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Tel: 90 462 3775155 **Faks:** +90 462 3775340

e-posta: esraozkaya@ktu.edu.tr

GİRİŞ

Candida türleri, ciddi enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı patojenlerdir⁽¹⁾. Son yıllarda hastane kökenli mantar enfeksiyonlarında artış gözlenmekte olup, tüm hastane enfeksiyonlarının %5'inden *Candida* türlerinin sorumlu olduğu bildirilmektedir⁽²⁾.

Kandidemi, *Candida* türlerinin bir veya daha fazla kan kültüründen izole edilmeleri olarak tanımlanır. İnvazif kandidoz ise kandidemi ve yaygın kandidozla endokardit, menenjit, endoftalmit ve diğer iç organ tutulumlarının birlikteliğini gösterir⁽³⁾. Kandidemiler, invaziv kandida enfeksiyonlarının %50-70'ini oluşturur. Bununla birlikte, kandidemi ve invaziv kandidiyazın neden olduğu mortalite oranları %10-49 arasında değişmektedir⁽²⁾. İmmünsüpresif tedavi uygulamalarının artması, transplantasyon cerrahisinin yaygınlaşması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımında artış, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'de kalma süresinin uzaması ve hastalara uygulanan invaziv işlemler mortalite oranlarında yükselmelere neden olmaktadır⁽⁴⁾.

Kandidemilerde en sık etken *Candida albicans*'dır. Ancak *albicans*-dışı *Candida* türlerinin de görülme oranı giderek artmaktadır⁽⁴⁾. Antifungal ajanların *Candida* türleri üzerine gösterdikleri etkiler farklılar göstermektedir. Bu nedenle uygun tedavi seçeneklerinin planlanmasında, kandidemi etkenlerinin belirlenmesi ve antifungal duyarlılıklarının bilinmesi oldukça önemlidir⁽⁵⁾.

Çalışmamızda, Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında laboratuvarımıza çeşitli klinik birimlerden gönderilen kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerinin tanımlanması ve antifungal duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında 500 yataklı Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli klinik birimlerden gönderilen tüm kan kültürü örnekleri incelendi. Kan kültürü örnekleri BACTEC/9050 (Becton Dickinson, Maryland, ABD) otomatize sisteminde inkübe edildi. Üreme sinyali veren örneklerle Gram boyama işlemi uygulandı. Ardından OR-BAK (Türkiye) firmasından satın alınan %5 koyun kanlı agar, Eosin Metilen Blue agar ve çikolata tamsı agar besiyerlerine ekilerek 35°C'de 24-48 saat aerobik ortamda inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında üreyen maya görünümlü kolonilerden Gram boyama ve Sabouraud Dekstroz Agar besiyerine ekim yapıldı. Bu besiyerinde üreyen maya izolatlarının tür düzeyinde identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının saptanmasında Vitek 2.0 Compact otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanıldı. İzolatların flukonazol, vorikonazol, flusitozin, amfoterisin B ve kaspofungine duyarlılık kategorileri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI M27-A3) standartlarına göre belirlendi⁽⁶⁾.

Aynı hastaya ait birden fazla izolat varsa çalışmaya dahil edildi. Ancak aynı hastadan tek bir yatış döneminde izole edilen ve aynı antifungal direnç profiline sahip olan örnekler çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR

Çalışma süresince laboratuvarımızda 50 hastaya ait 93 kan kültürü örneğinde *Candida* spp. üremesi saptandı. Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir.

İzolatların %62.0'ı *Candida parapsilosis* idi; ikinci sıklıkta %34.0 oranlarıyla *C. albicans* saptandı. *Candida tropicalis* ve *Candida krusei*

Tablo 1. Kan kültüründen izole edilen *Candida* türleri ve yıllara göre üreme oranları.

	<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. krusei</i>		<i>Toplam</i>
Yıl	n	%	n	%	n	%	n	%	n %
2013	1	50.0	1	50.0	-	-	-	-	2 100
2014	6	75.0	2	25.0	-	-	-	-	8 100
2015	24	60.0	14	35.0	1	12.5	1	12.5	40 100
Toplam	31	62.0	17	34.0	1	2.0	1	2.0	50 100

Tablo 2. Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerinin klinik birimlerindeki üreme oranları.

Klinik birimler																
Yoğun Bakım Üniteleri																
Dahiliye servisi		Anestezi ve Reaminasyon		Dahiliye		Cerrahi		Nöroloji		Palyatif		Yanık		Toplam		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>C. parapsilosis</i>	1	3.2	23	74.2	-	17.6	-	-	5	16.1	2	6.5	-	-	31	100.0
<i>C. albicans</i>	1	5.9	5	29.4	3	100.0	2	11.8	2	11.8	1	5.9	3	17.6	17	100.0
<i>C. tropicalis</i>	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100.0
<i>C. krusei</i>	-	-	1	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100.0

Tablo 3. Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık oranları n(%).

Mikroorganizma	Antifungal madde n (%)				
	Flukonazol	Vorikonazol	Flusitozin	Amfoterisin B	Kaspofungin
<i>C. parapsilosis</i> (n=31)	29 (93.5)	23(74.2)	31 (100.0)	29 (93.5)	31 (100.0)
<i>C. albicans</i> (n=17)	17 (100.0)	17 (100.0)	17 (100.0)	16 (94.1)	17 (100.0)
<i>C. tropicalis</i> (n=1)	1*	1*	1*	1*	1*
<i>C. krusei</i> (n=1)	0*	1*	0*	1*	1*

*Yalnızca bir örnekte tespit edildiği için yüzdeleri belirtilmemiştir.

türlerinden ise birer izolat (%2.0) bulundu.

Kan kültürlerinde *Candida* spp. tespit edilen hastaların 2'si (%4.0) dâhiliye servisinde, diğerleri (%96.0) YBÜ'de tedavi görmekteydi. *Candida* türlerinin klinik birimlere göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir.

Antifungal duyarlılık testlerinde flusitozine karşı hiç direnç saptanmadı. En düşük duyarlılık oranı %74.2 ile *C. parapsilosis* izolatlarında vorikonazole karşı görüldü. *C. albicans* izolatlarında amfoterisin B'ye %94.1 oranında duyarlılık görüldü ama test edilen diğer antifungallere duyarlılık oranları %100 olarak tespit edildi. Yalnızca bir hastada tespit edilen *C. tropicalis* izolatı test edilen tüm antifungallere karşı

duyarlı bulundu. Yine yalnızca bir hastada saptanan *C. krusei* izolatının ise flukonazole ve flusitozine dirençli iken, test edilen diğer antifungallere duyarlı olduğu görüldü. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık oranları Tablo 3'te gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Son yıllarda hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında *Candida* türleri gittikçe artan oranlarda saptanmaktadır ve bu durum özellikle immünsüpre hastalarda mortalite düzeylerini oldukça yükseltmektedir⁽¹⁾.

Kandidemilerde etken olarak en sık *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve

C. krusei izole edilmektedir⁽⁷⁾. Bununla birlikte, enfeksiyona neden olan türlerin çeşitliliği bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey ve Orta Avrupa'da en sık saptanan *Candida* türü *C. albicans* iken Asya, Güney Avrupa ve Güney Amerika'da non-*albicans* kandidemi daha sıktır⁽⁸⁾. Örneğin, Hindistan'da üçüncü basamak sağlık merkezlerinde yapılan çalışmalarda, *albicans*-dışı *Candida* dışı kandidemi oranı %50-96 arasında bulunmuştur⁽⁹⁾. Ülkemizdeki çeşitli merkezlerin kan kültürlerinde *Candida* türlerinin tespit oranları Tablo 4'te sunulmaktadır. Bu verileri incelediğimizde çalışmamızda, kan kültürlerinde üreyen *Candida* türleri arasında ilk sırada *C. parapsilosis* (%62.0) olması, *C. albicans*'ın ise %34.0 ile ikinci sırada yer alması dikkat çekmektedir. Sıralamasındaki bu farklılık 2015 yılında hastanemizin anestezi ve reanimasyon yoğun bakım (ARYB) ünitesinde görülen *C. parapsilosis* üremesindeki artıştan kaynaklanmaktadır. Bu sonuçlar bize ARYB ünitesinde bir salgın olasılığını düşündürmüştür. Bu olasılık göz önünde bulundurularak enfeksiyon kontrol komitesi ile görüşülmüş, el yıkama eğitimlerinin verilmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun artırılması, uygun olmayan antibiyotik kullanımının engellenmesi, izolasyon kriterlerine uyulması gibi konularda görüşülerek gerekli önlemlerin alınması sağlanmıştır.

Yoğun bakım ünitelerindeki hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının %10-20'si *Candida* türlerinden kaynaklanmaktadır⁽⁷⁾. Bu

ünitelerdeki santral venöz kateter kullanımı, endotrakeal entübasyon uygulaması, total parenteral nutrisyon ile beslenme, yoğun antibiyotik kullanımı ve immünoşüpresif tedavi uygulamalarının kandidemi gelişimi açısından önemli risk faktörleri olduğu pek çok farklı çalışmada bildirilmektedir^(1,7,15,16). Yenigün Koçak ve ark.⁽²⁾ çalışmalarında kandidemi olgularının %95,0'ını hastane kaynaklı olarak değerlendirmiş ve kandidemi olgularının %34,0'ını YBÜ'lerde tedavi alan hastaların oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Mutlu Sarıgüzel ve ark.⁽⁷⁾ 175 izolatin 141'ini (%80,5) YBÜ'de, 29'unu (%16,5) dahili servislerde, beşini (%2,8) cerrahi servislerde yatan hastalardan izole etmişlerdir. Öztürk ve ark.⁽¹¹⁾ 36 izolatin 18 tanesini (%50,0) YBÜ'lerde, 13 tanesini (%36,0) cerrahi servisinde ve beş tanesini de (%14,0) dâhili birimlerde tedavi alan hastalarda izole etmişlerdir. Çalışmamızda da benzer durum gözlenmiştir. Hastalarımızın yalnızca ikisi dâhiliye servisinde tedavi olurken, geri kalanı (%96,0) çeşitli YBÜ'lerde takip edilmekteydi.

Mantar enfeksiyonunun sıklığının artması, ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşmasına ve direnç oranlarının yükselmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla uygun ve etkili tedavinin planlanmasında in-vitro antifungal duyarlılık testlerine ihtiyaç duyulmaktadır⁽¹⁶⁾. Bu konuda CLSI ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sıvı dilüsyon yöntemini referans yöntem olarak önermektedir^(6,17,18). Bu çalışmada, sonuçların referans

Tablo 4. Ülkemizdeki çeşitli merkezlerin kan kültürlerinde *Candida* türlerinin tespit oranları (%).

Yazar adı, Kaynak No	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. kefyr</i>
Çalışkan ve ark. ⁽¹⁾	57.0	14.0	14.0	10.0	-	5.0	-
Yenigün Koçak ve ark. ⁽²⁾	55.2	28.9	-	2.6	2.6	2.6	-
Atalay ve ark. ⁽⁴⁾	68.0	14.5	3.1	9.0	4.1	-	-
Mutlu Sarıgüzel ve ark. ⁽⁷⁾	38.9	38.3	3.4	7.4	2.9	1.1	1.7
Gültekin ve ark. ⁽¹⁰⁾	49.0	23.0	14.0	12.0	1.0	1.0	-
Öztürk ve ark. ⁽¹¹⁾	53.0	30.0	5.5	5.5	3.0	-	3.0
Sav ve ark. ⁽¹²⁾	65.8	12.3	1.8	12.3	5.3	-	1.8
Berk ve ark. ⁽¹³⁾	37.0	49.3	-	-	-	-	-
Ece G. ⁽¹⁴⁾	6.7	66.6	-	16.7	-	-	-
Bu çalışma	34.0	62.0	2.0	-	2.0	-	-

yöntemle doğrulanamaması çalışmayı sınırlamaktadır. Ancak bu yöntem zaman alıcı ve çalışılması zahmetli olduğu için pratik yöntemler ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda sıvı dilüsyon yöntemi ile %90'dan fazla uyum gösteren tam otomatize Vitek 2.0 Compact maya duyarlılık sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanılarak antifungal duyarlılık testleri çalışılmıştır^(19,20). Çalışmamızda *C. albicans* izolatlarında amfoterisin B'ye %94.1 oranında duyarlılık görülmüşken, test edilen diğer antifungal maddelere direnç bulunmamıştır. Bizimle aynı yöntemi kullanarak kan kültürlerindeki *Candida* türlerinin varlığını tespit eden Çalışkan ve ark.⁽⁴⁾ *C. albicans* izolatlarının %93.9'nun amfoterisin B'ye duyarlı olduğunu raporlamışlardır⁽⁴⁾. Mutlu Sarıgüzel ve ark.⁽⁷⁾ ise *C. albicans* suşlarını amfoterisin B'ye %94.2, flukonazole %97.1 oranlarında duyarlı bulurken diğer antifungalere direnç saptamamışlardır. Bu çalışmada, en sık görülen izolat olan *C. parapsilosis* flukonazole %93.5, vorikonazole %74.2, flusitozine %100, amfoterisin B'ye %93.5, kaspofungine %100 oranlarında duyarlı bulunmuştur. Ece G'nin⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmada da benzer şekilde kan kültürlerinde en sık *C. parapsilosis* izole edilmiş ve flusitozine, flukonazole ve vorikonazole direnç saptamamıştır. Erdem ve ark.⁽¹⁶⁾ *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonları inceledikleri çalışmalarında hiçbir izolatta vorikonazol direnci saptamazken, flukonazol direncini yalnızca doğal dirençli kabul edilen *C. krusei* izolatlarında görmüşlerdir. Çalışmamızda bir hastada izole edilen *C. krusei* izolatında da aynı durum söz konusudur.

Sonuç olarak, çalışmamızda kan kültürü örneklerinde en sık *C. parapsilosis* türü tespit edilmiştir. *C. albicans* ise ikinci sırada yer almıştır. İzole edilen *Candida* türlerinin bazı antifungalere karşı dirençli olduğu görülmüştür. Bu durum özellikle YBÜ'lerde tedavi alan hastalarda *Candida*'ların tür düzeyinde tanımlanmasının ve antifungal duyarlılıklarının bildirilmesinin tanı

ve uygun tedavi planlanmasında oldukça önemli olduğunu düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Çalışkan E, Dede A, Biten Güven G. Kan kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2013; 27:25-30.
2. Yenigün Koçak B, Kuloğlu F, Doğan Çelik A, Akata F. Bir üçüncü basamak hastanesinde erişkin kandidemi olgularının epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45:489-503.
3. Akalın H. Kandidemilerde risk faktörleri ve risk değerlendirmesi. *ANKEM Derg* 2008; 22:270-4.
4. Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve amfoterisin B ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. *Selçuk Tıp Derg* 2012; 28:149-51.
5. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Okmeydanı Tıp Derg* 2015; 31:13-7. <http://dx.doi.org/10.5222/otd.2015.013>
6. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard, 3rd ed, M27-A3, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
7. Mutlu Sarıgüzel F, Koç AN, Karagöz S. Kan kültürlerinden izole edilen maya türlerinin Vitek 2 sistemi ile tanımlanması ve antifungal duyarlılıkları. *Harran Univ Tıp Fak Derg* 2015; 12:261-8.
8. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of *albicans* and the various non-*albicans* *Candida* spp. among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e954-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.04.006>
9. Tak V, Mathur P, Varghese P, Gunjijal J, Xess I, Misra MC. The epidemiological profile of candidemia at an Indian trauma care center. *J Lab Physicians* 2014; 6:96-101. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2727.141506>
10. Gültekin B, Eyigör M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. *ANKEM Derg* 2010; 24:202-8.
11. Öztürk T, Özseven AG, Sesli Çetin E, Kaya S. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Kocatepe Tıp Derg* 2013; 14:17-22. <http://dx.doi.org/10.5505/TurkHijyen.2013.37267>
12. Sav H, Demir G, Atalay MA, Koç AN. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2013; 70:175-80. <http://dx.doi.org/10.5505/TurkHijyen.2013.37267>
13. Berk E, Kayman T, Sarıgüzel FM, Koç AN, Sav H, Çelik İ. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları. 35. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı, (3-7 Kasım 2012, Aydın) P027: 227.
14. Ece G. Distribution of Yeast-Like fungi at a university hospital in Turkey. *Jundishapur J Microbiol* 2014;

- 7:e13141.
<http://dx.doi.org/10.5812/jjm.13141>
15. **Zhang XB, Yu SJ, Yu JX, Gong YL, Feng W, Sun FJ.** Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000-2009. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65:510-5.
<http://dx.doi.org/10.7883/yoken.65.510>
16. **Erdem F, Tuncer Ertem G, ve ark.** Candida türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46:637-48.
17. **CLSI.** Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; 4th informational supplement. M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
18. **Rodriguez-Tudela JL, Arendrup MC, Barchiesi F, et al.** EUCAST Definitive Document EDef7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:398-405.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01935.x>
19. **Bourgeois N, Dehandschoewercker L, Bertout S, Bousquet PJ, Rispaël P, Lachaud L.** Antifungal susceptibility of 205 *Candida* spp. isolated primarily during invasive candidiasis and comparison of the Vitek 2 system with the CLSI broth microdilution and Etest methods. *J Clin Microbiol* 2010; 48:154-61.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01096-09>
20. **Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG.** Comparison of the Vitek 2 yeast susceptibility system with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of fluconazole and voriconazole against *Candida* spp., using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77:37-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.05.019>