

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde İzlenen Yetişkin Hastalarda Kandidemi Epidemiyolojisi, *Candida* Türlerinin Antifungal Duyarlılıkları ve Mortalite Üzerine Etkileri

Epidemiology of Candidemia, Antifungal Susceptibilities of Candida Species and Their Impact on Mortality in Adult Patients Admitted to Akdeniz University Hospital

Çiğdem Çiçek-Kolak¹ , Aylin Erman-Daloğlu² , Betil Özhak² , Dilara Öğünç² , Filiz Günseren³ 

¹Kahramanmaraş Afsin Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Bu araştırmada, yetişkin hastalarda hastane kaynaklı kandidemi epidemiyolojisi, sıklığı, bilinen risk faktörlerinin prevalansı, türlerin dağılımı, antifungal duyarlılıkları ve mortalite üzerine etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntemler: 1 Ağustos 2014-31 Mayıs 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi yataklı servisleri ve yoğun bakım ünitelerinde yatan ve yatıştan 48 saat sonra en az bir kan kültüründe *Candida* spp. üreyerek hastane kaynaklı kandidemi tanısı alan 18 yaş üstü 102 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. Üreyen *Candida* suşları tür düzeyinde tiplendirilmiştir. Antifungal duyarlılıkları Sensititre™ YeastOne™ (TREK Diagnostics, Thermo Fisher Scientific, East Grinstead, Birleşik Krallık) paneliyle belirlenmiştir. Sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-S4 ve M60 dokümanlarına göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada kandidemi insidans hızı 1000 başvuruda 1.22 vaka olarak bulunmuştur. 102 hastanın %36.3'ünde etken *Candida albicans* iken, % 63.7'sinde *albicans* dışı *Candida* türleridir. En sık görülen *albicans* dışı *Candida* türleri, *C. parapsilosis* (%22.5), *C. tropicalis* (%16.7) ve *C. glabrata* (%12.7)'dir. En sık görülen risk faktörleri geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%98) ve idrar sondası varlığı (%96.1) olarak saptanmıştır. Ekinokandinler tüm *Candida* türlerine karşı iyi aktivite göstermiştir. *C. parapsilosis* izolatlarının %8.7'sinde flukonazole ve %4.4'ünde vorikonazole direnç saptanmıştır. *C. tropicalis* izolatlarının %5.9'unda flukonazole ve %5.9'unda vorikonazole direnç saptanmıştır. Flukonazole dirençli iki *C. parapsilosis* ve bir

Abstract

Objective: In this study, we aimed to determine the epidemiology of hospital-acquired candidemia, its incidence, prevalence of known risk factors, species distribution, their antifungal susceptibilities, and impact on mortality in adult patients.

Methods: Between August 1, 2014 and May 31, 2016, 102 patients over the age of 18 who were hospitalized in the intensive care unit and other inpatient clinics of Akdeniz University Hospital with *Candida* spp. growing in at least one blood culture after 48 hours of hospitalization were prospectively evaluated. All isolates were identified to the species level. The Sensititre™ YeastOne™ (TREK Diagnostics, Thermo Fisher Scientific, East Grinstead, UK) panel was used for antifungal susceptibility testing. The results were evaluated according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-S4 and M60 documents.

Results: The incidence of candidemia was 1.22 cases per 1,000 cases. Of the 102 patients, 37 (36.3%) had *Candida albicans*, 65 (63.7%) had non-*albicans Candida* species infection. *C. albicans* was identified as the most common species followed by 23 (22.5%) *C. parapsilosis*, 17 (16.7%) *C. tropicalis* and 13 (12.7%) *C. glabrata*. Use of broad spectrum antibiotics (98%) and presence of urinary catheter (96.1%) were the most common risk factors. Echinocandins showed good activity against *Candida* species. *C. parapsilosis* had 8.7% fluconazole and 4.4% voriconazole resistance, and *C. tropicalis* had 5.9% fluconazole and 5.9% voriconazole resistance. Two *C. parapsilosis* and one *C. tropicalis* with fluconazole resistance had also cross resistance

ORCID iDs of the authors: Ç.Ç.K. 0000-0001-8574-4073; A.E.D. 0000-0003-0120-3830; B.Ö. 0000-0001-5224-1824; D.Ö. 0000-0001-6669-6811; F.G. 0000-0002-4765-2220

Cite this article as: Çiçek-Kolak Ç, Erman-Daloğlu A, Özhak B, Öğünç D, Günseren F [Epidemiology of candidemia, antifungal susceptibilities of *Candida* species and their impact on mortality in adult patients admitted to Akdeniz University Hospital]. *Klimik Derg.* 2019; 32(3): 250-8. Turkish.

XVIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (22-26 Mart 2017, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented at the XVIIIth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (22-26 Mart 2017, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Çiğdem Çiçek-Kolak, Kahramanmaraş Afsin Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Afsin, Kahramanmaraş, Türkiye
E-posta/E-mail: dr.cigdem@hotmail.com

(Geliş / Received: 19 Kasım / November 2018; Kabul / Accepted: 2 Nisan / April 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.71

C. tropicalis suşunda vorikonazole çapraz direnç saptanmıştır. Tüm suşlar posakonazol ve amfoterisin B'nin epidemiyolojik eşik değerlerine göre vahşi suş olarak değerlendirilmiştir. Kandidemiyle ilişkili kaba mortalite oranı %79.3'tü. Mekanik ventilasyon, santral venöz kateter kullanımı ve total parenteral nütrisyon desteği mortaliteyi artırmıştır.

Sonuçlar: Merkezimizde antifungal ajanlara duyarlılığı azalan ve intrinsik dirençli olan *Candida* türleri henüz sorun oluşturmamakla birlikte, kandidemi etkeni *Candida* suşları için tür tanımlaması ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir.

Klimik Dergisi 2019; 32(3): 250-8.

Anahtar Sözcükler: *Candida*, kandidemi, antifungal ilaçlar.

Giriş

Tanı ve tedavi imkanlarındaki gelişmelere ve enfeksiyon kontrol önlemlerine karşın sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların yaklaşık %15'i mantarlardan kaynaklanır. *Candida* tüm invazif mantar enfeksiyonu etkenlerinin %70-90'ını oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) tarafından kan dolaşımı enfeksiyonları etkenleri içinde *Candida* türleri en yaygın dördüncü etken olarak tespit edilmiştir (1). Hastane kaynaklı invazif mantar enfeksiyonları çoğunlukla ağır seyirli, hızlı ilerleyen, tanısı zor ve tedaviye dirençli enfeksiyonlar olmaları nedeniyle ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak bilinmektedir. Invazif kandidozun mortalitesinin %5-71 arasında değiştiği bildirilmiştir (2,3).

Kandidemi etkenleri arasında *Candida albicans* en sık etken olmasına rağmen yapılan son çalışmalara göre *albicans* dışı *Candida* türlerinin oranının arttığı gözlenmiştir (4). *Albicans* dışı kandidemilerde artış olmasının en önemli sebebi profilaksi ve ampirik tedavide antifungal ajanların, özellikle azol türevi ilaçların kullanılması olarak belirlenmiştir (5). Yapılan çalışmalardan kandidemi etkenlerinin ülkeler arasında, aynı ülkede farklı yıllar arasında ya da farklı hastanelerde hem insidansın hem de etken spektrumunun değiştiği görülmüştür. Bu durum hastanelerde mantar enfeksiyonlarının iyi yönetilmesi için sürveyans çalışmalarının belirli aralıklarla yapılmasını zorunlu hale getirmiştir (6).

Kandidemide erken tanı ve tedavi önemlidir (7). Uygun tanı ve tedavi, morbidite ve mortaliteyi artırır ve ciddi ekonomik kayıplara neden olur (1). Bu sebeple çoğunlukla altta yatan hastalıklar, risk faktörleri ve klinik bulgular çerçevesinde preemtif ve ampirik tedavi planlanması gerekmektedir (8). Tedavilere başlarken hastanelerin epidemiyolojik verilerinin, antifungal duyarlılık paternlerinin takip edilmesi, uygun tedavinin başlanması açısından önemli parametrelerdir. Ampirik antifungal tedavinin seçimi her zaman bölgesel direnç biçimlerine uygun hale getirilmelidir (1). Bu çalışmada, iki yıl boyunca Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde yatmakta olan yetişkin hastalardaki kandidemi epidemiyolojisi, sıklığı, bilinen risk faktörlerinin prevalansı, türlerin dağılımı, antifungal duyarlılıkları ve mortalite üzerine etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntemler

1 Ağustos 2014-31 Mayıs 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi yataklı servisleri ve yoğun bakım ün-

to vorikonazole. All strains were evaluated as wild strains according to the epidemiological thresholds of posaconazole and amphotericin B. Crude mortality rate associated with candidemia was 79.3%. Mechanical ventilation, central venous catheter use and total parenteral nutrition support increased mortality.

Conclusions: Although *Candida* species with reduced sensitivity or intrinsic resistance are not a problem in our centre yet, identification at species level and antifungal susceptibility tests should be performed for isolates which cause candidemia.

Klimik Dergisi 2019; 32(3): 250-8.

Key Words: *Candida*, candidemia, antifungal agents.

telerinde yatan, yatıştan 48 saat sonra en az bir kan kültüründe *Candida* spp. üremesi olan ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine uygun olarak hastane kaynaklı kandidemi tanısı alan 102 yetişkin hasta çalışmaya alındı.

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürlerinde *Candida* spp. üremesi olan 18 yaş üstü hastalar günlük takip edildi; üreme tespit edildiğinde yattığı klinikte hasta görülerek çalışma için hazırlanan takip formuna demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, risk faktörleri, antifungal duyarlılıkları dahil olmak üzere mikrobiyolojik verileri, aldıkları antifungal ve antibakteriyel tedaviler kaydedildi. Hastanın hastaneye yatış tarihi, yatışından kaç gün sonra kan kültüründe *Candida* spp. üremesi olduğu hesaplandı. Kandidemi atak tespiti sonrası aldığı antifungal tedaviler ve sonuçlar (sağkalım, ölüm, başka kuruma sevk) kaydedildi. Antifungal tedavi başladıktan sonra kan kültürlerinde negatifleşme görülen, klinik semptom ve bulguları gerileyen ve 14 günlük antifungal tedavi alan hastaların kandidemileri tedavi edilmiş olarak kabul edildi (8).

Kan kültürü şişeleri, BACTEC™ 9240 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) kan kültür cihazında sinyal verinceye veya beş güne kadar inkübe edildi. Pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden hazırlanan Gram yöntemiyle boyanmış preparatta maya hücreleri görüldüğünde Sabouraud dekstroz agarı (SDA)'na pasaj yapılarak, 35-37°C'de aerop ortamda 5 güne kadar inkübe edildi. Türlerin tanımlanması germ tüp testi, *Candida* CHROMagar™ (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) ve "matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)" (Bruker Daltonik, Bremen, Almanya) ile yapıldı.

Antifungal duyarlılık testi: Suşların anidulafungin, kas-pofungin, mikafungin, flukonazol, vorikonazol, ve amfoterisin B'ye duyarlılıkları kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemi olan Sensititre™ YeastOne™ (TREK Diagnostics, Thermo Fisher Scientific, East Grinstead, Birleşik Krallık) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırılmıştır. Sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'ün M27-S4 ve M60 dokümanlarına göre değerlendirilmiştir (9,10). Posakonazol ve amfoterisin B için klinik sınır değerleri belirlenemediğinden sonuçlar epidemiyolojik eşik değerlere göre yorumlanmıştır (9-12).

Kalite kontrol suşları olarak *C. parapsilosis* ATCC 22019 ve *C. krusei* ATCC 6258 suşları kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standard sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min.), maksimum (maks.) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki iliş-

kilerin analizinde Fisher'in kesin testi veya Pearson χ^2 testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normallik varsayımı Shapiro-Wilk testiyle kontrol edilmiş, normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analizler IBM SPSS Statistics for Windows. Version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programıyla yapılmıştır. İstatistiksel olarak 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan 102 hastanın 41 (%40.2)'i kadın, 61 (%59.8)'i erkek olarak saptanmıştır. Hastaların 68 (%66.7)'i <65 yaş, 34 (%33.3)'ü >65 yaş olarak bulunmuştur. 65 (%63.7) hasta dahili bilimlerde, 37 (%36.3) hasta cerrahi bilimlerde takip edilmiştir.

Hastaların hastaneye yatışı esnasındaki tanılarına bakıldığında en sık görülenler, %22.5 ile onkolojik hastalıklar, %19 ile cerrahi operasyon, %9 ile bakteriyel sepsis olarak saptanmıştır. Kandidemili hastaların alta yatan hastalıkları incelendiğinde hastaların 61 (%59.8)'inde malignite saptanmıştır. Maligniteli hastaların %41'i primer gastrointestinal sistem malignitesidir. Kandidemi tespit edilen hastalarda "acute physiologic assessment and chronic health evaluation" (APACHE) II skoru ortalama 14.19±5.88 olarak saptanmıştır.

Kandidemili 102 hastanın demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kandidemi insidans hızı 1000 başvuruda 1.22 vaka olarak bulunmuştur. Çalışmamız laboratuvara dayalı gözlemsel bir çalışma olduğu için kandidemiyle ilişkili risk faktörleri belirlenememiştir. Literatürde saptanan risk faktörleri risk faktörü olarak kabul edilmiştir (13-16) ve bunların görülme sıklıkları hesaplanmıştır. En sık görülen risk faktörleri sırasıyla geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%98), idrar sondası varlığı (%96.1), eşlik eden hastane kaynaklı infeksiyon varlığı (%92.2) ve santral venöz kateter (%80.4) kullanımı olarak saptanmıştır. Kandidemiyle ilişkili tanımlanan hasta özellikleri ve risk faktörleri *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida* ile infekte olan hastalar için ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Tablo 2). Eşlik eden durumlardan gastrointestinal sistem kanamasının *C. albicans*'a bağlı kandidemi riskini artırdığı görülmüştür ($p=0.045$). 102 kandidemili hastanın %36.3'ünde etken *C. albicans* iken, %63.7'sinde *albicans* dışı *Candida* türleridir. *C. albicans* en sık görülen tür iken, bunu *C. parapsilosis* (%22.5), *C. tropicalis* (%16,7) ve *C. glabrata* (%12.7) izlemiştir (Tablo 3).

Klinik sınır değerler veya epidemiyolojik eşik değerler kullanılarak antifungal ajanların *in vitro* etkinliği Tablo 4'te gösterilmiştir. Anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin, Tablo 3'te listelenen 5 *Candida* türüne karşı iyi aktivite göstermiştir. Flukonazole direnç, *C. parapsilosis* izolatlarının %8.7'sinde ve *C. tropicalis* izolatlarının %5.9'unda saptanmıştır. Vorikonazole direnç, *C. parapsilosis* izolatlarının %4.35'sinde ve *C. tropicalis* izolatlarının %5.9'unda saptanmıştır. Flukonazole dirençli olarak saptanan iki *C. parapsilosis* (biri dirençli diğeri orta duyarlı) ve bir *C. tropicalis* (dirençli) suşunda vorikonazole çapraz direnç saptanmıştır. *C. glabrata* suşlarının tümü flukonazole doza bağımlı duyarlı olarak bulunmuş, bu suşlar

Tablo 1. Kandidemili Hastaların Demografik Verileri

Demografik Veriler	Sayı (n=102)	(%)
Yaş ortalaması (± standard sapma)	56.82±15.82	
Cinsiyet		
Kadın	41	(40.2)
Erkek	61	(59.8)
Alta yatan hastalıklar		
Diyabet	68	(66.7)
Kronik böbrek yetmezliği	20	(19.6)
Malignite varlığı	61	(59.8)
Primer GIS malignitesi	25	(41)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	25	(24.5)
Kalp yetmezliği	19	(18.6)
Organ nakli	7	(6.8)
Nötropeni	20	(19.6)
Kandidemiye eşlik eden durumlar		
Akut pankreatit	1	(1)
Ileus	19	(18.6)
Diyare	5	(4.9)
Kandidüri	22	(21.6)
Gastrointestinal kandidiyaz	21	(20.6)
Hastane kaynaklı infeksiyon	94	(92.2)
Kandidemi öncesi tedaviler		
Total parenteral beslenme	75	(73.5)
Steroid kullanımı	47	(46.1)
Antibiyotik kullanımı	100	(98)
Antifungal kullanımı	18	(17.6)
İmmünosüpresif kullanımı	62	(60.8)
Kandidemi öncesi invazif girişimler		
Santral venöz kateter	82	(80.4)
İdrar sondası uygulaması	98	(96.1)
Mekanik ventilasyon	36	(35.3)
Cerrahi girişim	61	(59.8)
Abdominal cerrahi	47	(77)

GIS: gastrointestinal sistem.

vorikonazole duyarlı bulunmuştur. Tüm suşlar posakonazol ve amfoterisin B'nin epidemiyolojik eşik değerlerine göre vahşi suş olarak değerlendirilmiştir.

C. lusitanae suşu anidulafungin, mikafungin, flukonazol ve posakonazolün epidemiyolojik eşik değerlerine göre vahşi suş olarak değerlendirilmiştir. *C. guilliermondii* suşu anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin klinik sınır değerlerine göre duyarlı, flukonazol ve posakonazolün epidemiyolojik eşik değerlerine göre sırasıyla vahşi olmayan suş ve vahşi suş olarak değerlendirilmiştir. *C. kefyr* için klinik sınır değer ve epidemiyolojik eşik değer belirlenememiştir.

Tablo 2. *Candida albicans* ve *Albicans* Dışı *Candida*'ların Hasta Özellikleri ve Risk Faktörleri Oranları

Hasta Özellikleri ve Risk Faktörleri	<i>Candida albicans</i> (n=37)		<i>Albicans</i> Dışı <i>Candida</i> spp. (n=65)		p
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Diabetes mellitus	11	(29.7)	23	(35.4)	0.560
Kronik böbrek yetmezliği	9	(24.3)	11	(16.9)	0.365
Gastrointestinal kanama	3	(8.1)	0	(0.0)	0.045
Malignite varlığı	24	(64.9)	37	(56.9)	0.432
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	11	(29.7)	14	(21.5)	0.355
Kalp yetmezliği	7	(18.9)	12	(18.5)	0.955
Parenteral nütrisyon alımı	28	(75.7)	47	(72.3)	0.711
Steroid kullanımı	21	(56.8)	26	(40.0)	0.103
İmmünoşüpresif ajan	24	(64.9)	38	(58.5)	0.524
Nötropeni	7	(18.9)	13	(20.0)	0.895
Mekanik ventilatör	10	(27.0)	26	(40.0)	0.187
Santral venöz kateter	28	(75.7)	54	(83.1)	0.365
Üriner kateterizasyon	35	(94.6)	63	(96.9)	0.620
Diyare	2	(5.4)	3	(4.6)	0.999
İleus	6	(16.2)	13	(20.0)	0.637
Akut nekrotizan pankreatit	1	(2.7)	0	(0.0)	0.363
Abdominal cerrahi girişim	20	(87.0)	27	(71.1)	0.152
Eşlik eden hastane kaynaklı infeksiyonlar	35	(94.6)	59	(90.8)	0.707
Kandidüri	10	(27.0)	12	(18.5)	0.312
Gastrointestinal kandidiyaz	6	(16.2)	15	(23.1)	0.410
Antibiyotik kullanımı	37	(100.0)	63	(96.9)	0.533
Antifungal kullanımı	5	(13.5)	13	(20.0)	0.409

Tablo 3. *Candida* Türlerinin Dağılımı

<i>Candida</i> Türü	Sayı	(%)
<i>Candida albicans</i>	37	(36.3)
<i>Candida parapsilosis</i>	23	(22.5)
<i>Candida tropicalis</i>	17	(16.7)
<i>Candida glabrata</i>	13	(12.7)
<i>Candida krusei</i>	8	(7.8)
<i>Candida kefyr</i>	2	(2.0)
<i>Candida guilliermondii</i>	1	(1.0)
<i>Candida lusitanae</i>	1	(1.0)
Toplam	102	(100.0)

Çalışmaya alınan kandidemili hastaların 71 (%69.6)'inin antifungal tedavi aldığı, 31 (%30.4)'inin antifungal tedavi almadığı saptanmıştır. Antifungal tedavi alan 71 hastanın 28 (%39.4)'inde kandidemi tedavi edilmiştir. Tedavi için en sık kullanılan antifungal ajanın %53.01 oranla flukonazol olduğu saptanmıştır. Tedavi alan hastaların 32 (%45.1)'sinde kontrol kan kültürü gönderilmiş ve steril olarak sonuçlanmıştır.

Çalışmaya alınan 102 hastada toplam mortalite oranı %56.9 (58/102), kandidemiyle ilişkili kaba mortalite oranı %79.3 (46/58) olarak saptanmıştır. Kabul edilen tüm risk faktörleri ve altta yatan hastalıklarla mortalite arasında istatistiksel anlamda ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Mortaliteyle altta yatan hastalıklar ve risk faktörleri arasındaki ilişki Tablo 5'te gösterilmiştir.

Kandidemili hastalarda *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida*'lar arasında ve tüm *Candida* türleri arasında, ölüm ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6). Çalışmamızda daha önce belirttiğimiz gibi kan kültüründe *Candida* üremesi olan hastaların yattığı kliniğe gidilerek verilerin analizi yapılmıştır. Ölüm gerçekleştiği tespit edilen hastaların %29.3 (17/58)'ünde ölümden sonra kan kültüründe *Candida* üremesi tespit edilmiştir. Bu durum üreme zamanının uzun olduğunu, preemtif ve profilaktik antifungal uygulamasının önemini açıkça göstermektedir.

Çalışmamızda belirtilen kandidemi tedavi edilme tanımlarına göre antifungal tedavi alanların %39.4 (28/71)'ü iyileşerek sağ kalmış, %53.6 (38/71)'si ölmüştür. Tedavi almayan hastaların %9.7 (3/31)'si sağ kalmış, %25.8 (8/31)'i başka hastaneye sevk edilmiş, %64.5 (20/31)'i ise ölmüştür. Sağkalım oranı bakımından tedavi alan ve almayan kandidemili hastalar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.011$).

Tablo 4. Kandidemi Etkeni Olarak En Sık Görülen *Candida* Türlerinin Antifungal Duyarlılıkları

Antifungal Ajanların Türlerine Göre Etkinlikleri	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	Sınır Aralığı (µg/ml)	Duyarlı Sayı (%)	Orta Duyarlı Sayı (%)	Doza Bağımlı Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Epidemiyolojik Eşik Değer Vahşi Tip Sayı (%)	Vahşi Olmayan Tip Sayı (%)
<i>Candida albicans</i> (n=37)									
Anidulafungin	0.015	0.03	0.015-0.12	37 (100)	-	-	0	-	-
Kaspofungin	0.06	0.12	0.03-0.5	35 (94.6)	2 (5.4)	-	0	-	-
Mikafungin	0.008	0.15	0.008-0.015	37 (100)	-	-	0	-	-
Flukonazol	0.25	0.5	0.12-0.5	37 (100)	-	-	-	-	-
Vorikonazol	0.008	0.008	0.008-0.015	37 (100)	-	-	0	-	-
Posakonazol	0.015	0.03	0.008-0.03	-	-	-	-	37 (100)	0
Amfoterisin B	0.5	1	0.25-1	-	-	-	-	37 (100)	0
<i>Candida glabrata</i> (n=13)									
Anidulafungin	0.03	0.03	0.015-0.06	13 (100)	-	-	0	-	-
Kaspofungin	0.06	0.12	0.06-0.12	13 (100)	-	-	0	-	-
Mikafungin	0.015	0.015	0.015-0.015	13 (100)	-	-	0	-	-
Flukonazol	16	16	8-16	-	-	13 (100)	-	-	-
Vorikonazol	0.5	1	0.25-1	-	-	-	-	5 (38.5)	8 (61.5)
Posakonazol	1	2	0.5-2	-	-	-	-	8 (61.5)	5 (38.5)
Amfoterisin B	1	1	0.5-1	-	-	-	-	13 (100)	-
<i>Candida parapsilosis</i> (n=23)									
Anidulafungin	1	2	0.03-2	23 (100)	-	-	0	-	-
Kaspofungin	0.25	0.5	0.12-0.5	23 (100)	-	-	0	-	-
Mikafungin	1	2	0.015-2	23 (100)	-	-	0	-	-
Flukonazol	0.5	2	-	21 (91.3)	-	-	2 (8.7)	-	-
Vorikonazol	0.015	0.06	0.008-1	21 (91.3)	1 (4.35)	-	1 (4.35)	-	-
Posakonazol	0.015	0.25	0.015-1	-	-	-	-	22 (95.7)	1 (4.3)
Amfoterisin B	0.5	2	0.12-2	-	-	-	-	23 (100)	-
<i>Candida tropicalis</i> (n=17)									
Anidulafungin	0.015	0.015	0.015-0.06	17 (100)	-	-	0	-	-
Kaspofungin	0.03	0.06	0.015-0.06	17 (100)	-	-	0	-	-
Mikafungin	0.015	0.03	0.008-0.03	17 (100)	-	-	0	-	-
Flukonazol	2	4	-	14 (82.3)	-	2 (11.8)	1 (5.9)	-	-
Vorikonazol	0.25	0.5	0.008-1	6 (35.3)	10 (58.8)	-	1 (5.9)	-	-
Posakonazol	0.25	1	0.03-1	-	-	-	-	5 (29.4)	12 (70.6)
Amfoterisin B	1	1	0.5-1	-	-	-	-	17 (100)	-
<i>Candida krusei</i> (n=8)									
Anidulafungin	0.06	0.06	0.015-0.06	8 (100)	-	-	0	-	-
Kaspofungin	0.12	0.25	0.12-0.25	8 (100)	-	-	0	-	-
Mikafungin	0.12	0.5	0.06-0.5	7 (87.5)	1 (12.5)	-	0	-	-
Flukonazol	64	256	16-256	-	-	-	8 (100)	-	-
Vorikonazol	0.25	8	0.12-8	7 (87.5)	1 (12.5)	-	-	-	-
Posakonazol	0.12	0.5	0.06-0.5	-	-	-	-	8 (100)	0
Amfoterisin B	0.5	1	0.25-1	-	-	-	-	8 (100)	-

MİK: minimal inhibitör konsantrasyon

Tablo 5. Mortaliteyle Altta Yatan Hastalıkları ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

Risk Faktörleri	Ölüm		Sağkalım		p
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Diabetes mellitus	15	(25.9)	13	(41.9)	0.120
Kronik böbrek yetmezliği	10	(17.2)	8	(25.8)	0.338
Gastrointestinal kanama	0	(0)	2	(6.5)	0.119
Malignite varlığı	36	(62.1)	16	(51.6)	0.340
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	13	(22.4)	8	(25.8)	0.719
Kalp yetmezliği	10	(17.2)	7	(22.6)	0.542
Parenteral nütrisyon alımı	48	(82.8)	16	(51.6)	0.002
Steroid kullanımı	27	(46.6)	15	(48.4)	0.869
İmmünoşüpresif ajan	36	(62.1)	17	(54.8)	0.508
Nötropeni	13	(22.4)	5	(16.1)	0.482
Mekanik ventilatör	29	(50.0)	5	(16.1)	0.002
Santral venöz kateter	52	(89.7)	19	(61.3)	0.002
Üriner kataterizasyon	56	(96.6)	30	(96.8)	0.999
Diyare	3	(5.2)	1	(3.2)	0.999
İleus	14	(24.1)	3	(9.7)	0.098
Akut nekrotizan pankreatit	1	(1.7)	0	(0.0)	0.999
Abdominal cerrahi girişim	25	(73.5)	12	(75.0)	0.999
Eşlik eden hastane kaynaklı infeksiyonlar	53	(91.4)	29	(93.5)	0.999
Kandidüri	12	(20.7)	5	(16.1)	0.602
Gastrointestinal kandidiyaz	14	(24.1)	4	(12.9)	0.209
Antibiyotik kullanımı	57	(98.3)	30	(96.8)	0.999
Antifungal kullanımı	14	(24.1)	3	(9.7)	0.098

Tablo 6. *Candida albicans* ve *Albicans* Dışı *Candida* Türleri Arasında Ölüm ve Sağkalım İlişkisi

<i>Candida</i> Türü	Ölüm		Sağkalım		p
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
<i>Candida albicans</i>	17	(29.3)	13	(41.9)	0.248
<i>Albicans</i> dışı <i>Candida</i> spp.	41	(70.7)	18	(58.1)	

İrdeleme

Hastane kaynaklı fungal infeksiyonların sıklığı gittikçe artmakta olup, *Candida* türlerinin sebep olduğu fungemiler ilk sırada yer almaktadır (17). Ülkemizde kandidemi insidansı 1997-2009 yılları arasında yapılan çeşitli retrospektif çalışmalarda 1000 başvuruda 0.56-5.1 vaka olarak saptanmıştır (14,18,19). Avrupa ve Amerika'da yapılmış çok merkezli, laboratuvara dayalı çalışmalarda kandidemi insidansı 1000 başvuruda 0.1-3.7 vaka (20-22), hastane bazlı çalışmalarda da 1000 başvuruda 0.09-5.1 vaka olarak tespit edilmiştir (23-25). CDC, 2008-2011 yılları arasında kandidemi insidansını Atlanta'da 13.3/100 000, Baltimore'da 26.2/100 000 olarak

tespit etmiştir (26). Bizim çalışmamızda kandidemi insidansı 1000 başvuruda 1.22 vaka olarak saptanmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucu, kandidemiyle ilişkili risk faktörleri arasında en sık olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%95.6), santral kateter uygulaması (%97.8), mekanik ventilasyon (%64.4) ve idrar sondası uygulaması (%73.3) saptanmıştır (27-29). Bu çalışmalarda kandidemi risk faktörleri arasında antibiyotik kullanım oranları dışındaki risk faktörleri oranları, bizim çalışmamızda bulduğumuz oranlardan yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin, bizim merkezimizdeki hastaların altta yatan hastalık dağılımı ve girişimsel süreçlerdeki farklılıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Birçok merkezde kandidemi etkeni *C. albicans* sıklığı azalma gösterirken, *albicans* dışı *Candida* türlerinde artma eğilimi olduğu görülmüştür (26). Avrupa ülkelerinde ülkeden ülkeye farklılıklar vardır. Örnek olarak Finlandiya'da 2004-2007 yılları arasında *C. albicans* insidansı %65 olarak bulunmuştur (30) *C. glabrata* ikinci en yaygın tür olarak tespit edilmiştir. İsveç ve İsviçre'de *C. albicans* oranı %67 olarak saptanmıştır, bunu ikinci sırada *C. glabrata* takip etmektedir (31,32). İspanya ve İtalya'da *C. albicans* oranı %50 olarak saptanmış olup, *albicans* dışı *Candida*'lardan en sık rastlanan tür *C. parapsilosis* olarak tespit edilmiştir (33,34).

Ülkemizde Yapar ve arkadaşları (14)'nin yaptığı bir çalışmaya göre, *C. albicans* oranı %48.5 olarak saptanmıştır, ikinci en sık tür %24.1 oranıyla *C. tropicalis* olarak belirlenmiştir. Duran ve arkadaşları (35), yaptıkları retrospektif bir çalışmada *albicans* dışı *Candida* türlerine bağlı kandidemi oranını (%64.2), *C. albicans*'a bağlı kandidemi oranından (%35.8) yüksek olarak saptamışlardır. *C. parapsilosis*'i (%41.5) ise en sık kandidemi etkeni olarak bulmuşlardır. Gültekin ve arkadaşları (19)'nin 2003-2009 yılları arasında yaptığı retrospektif bir çalışmada, %49'u *C. albicans*, %51'i *albicans* dışı *Candida* olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda, ülkemizde daha önce yapılmış olan çalışmalara göre daha düşük oranda *C. albicans* izolatu tespit edilmiştir. *C. albicans* oranında yıllara göre azalma olduğunu bildiren çalışmaların olmasının yanı sıra (36), belirgin bir azalma olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (37,38). Kandidemiyle ilişkili kabul edilen tüm risk faktörleri *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida* ile infekte olan hastalar için ayrı ayrı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. *Albicans* ve *albicans* dışı *Candida*'ların görülme sıklığında artışa sebep olan herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır.

Antifungal duyarlılık testlerinin rutin uygulanmasının, tedavi seçiminde ve lokal direncin monitörize edilmesinde önemli olduğu belirtilmektedir (39). Bir *Candida* türünün duyarlı olduğu düşünülen antifungal ajanla tedaviye başlandıktan sonra, gelişen tedaviye yanıtızsızlık durumunda veya sonrasında gelişebilecek direncin değerlendirilmesinde antifungal duyarlılık testlerinin önemi daha da artmaktadır. *Candida* türleri için son zamanlarda artan çoklu ilaca direnç gelişimi nedeniyle gelecekte tedavi seçeneklerinin daha komplike hale geleceği düşünülmektedir (8,11,12).

CDC'nin yaptığı araştırmaya göre azol ve ekinokandinlere dirençli izolatların sebep olduğu *Candida* infeksiyonlarının insidansının giderek arttığı ve bu durumun gelecekte toplum sağlığını ciddi düzeyde tehdit edecek bir sorun olacağı bildirilmiştir (40). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada (41) *Candida*

türlerinde flukonazol direnci %10 iken, amfoterisin B direnci hiç saptanmamıştır. Aynı çalışmada *C. albicans*'ta flukonazol direnci %2.2, *albicans* dışı *Candida*'larda flukonazol direnci %11.4 olarak saptanmıştır. Diğer bir çalışmada *Candida* suşlarının antifungal ajanlara direnç oranları, flukonazol için %20, vorikonazol için %5.7, kaspofungin için %2 ve amfoterisin B için %1.4 olarak bulunmuştur (42). Her iki çalışmada saptanan direnç oranları bizim çalışmamızda saptadığımız oranlardan daha yüksektir.

1997-2007 yılları arasında yapılan, 40 ülkenin katıldığı, çok merkezli bir çalışmada *C. albicans* izolatlarında flukonazol direnci %1.4, vorikonazol direnci %1.2 olarak bulunmuştur (43). Bizim çalışmamızda *C. albicans* suşlarında flukonazol ve vorikonazole direnç saptanmamıştır.

C. glabrata potansiyel çoklu ilaca direnç oluşturabilme özelliği nedeniyle tehlikeli bir türdür. SENTRY Antifungal Surveillance Program'a göre son 19 yılda *C. glabrata* için azol ve ekinokandin direncinin arttığı belirlenmiştir (44,45). Programa göre kandidemiye sebep olan *C. glabrata* sıklığı %18'den (1992-2001) %25'e (2001-2007) yükselmiştir. Aynı zamanda flukonazol direnci %9'dan %14'e yükselmiştir (46). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *C. glabrata* kökenlerinde flukonazol direnci saptanmıştır (18,47,48). Bizim çalışmamızda tüm *C. glabrata* izolatları flukonazole doza bağımlı duyarlı olarak bulunmuştur.

C. krusei değişmiş sitokrom P450 enzimiyle flukonazole intrensek dirençlidir (45). Yapılan çok merkezli bir çalışmada *C. krusei*'de vorikonazol direnci bölgelere göre değişmekle birlikte %7.4 olarak bulunmuştur (49). Çalışmamızda bir *C. krusei* izolatı vorikonazole orta duyarlı bulunmuştur.

C. parapsilosis'in ekinokandine duyarlılığının azaldığı bilinen bir gerçektir (50). Ancak *C. parapsilosis*'te ekinokandinlere karşı direnç gösterilememiştir (11). Çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Ülkemizde *C. parapsilosis* kökenlerinde flukonazol direnci bulunmaktadır (18). Çalışmamızda %8.7 oranında flukonazol direnci saptanmıştır.

C. tropicalis tüm azollere ve ekinokandinlere duyarlıdır. Amerika'da *C. tropicalis* izolatların flukonazole direnç geliştirme hızı %2.4-4.8 oranındadır. Flukonazol direnci bazen vorikonazol ve posakonazole karşı çapraz direnç gelişimine neden olur (50). Almanya ve Avusturya'da yapılan bir çalışmada *C. tropicalis* için %38 gibi yüksek oranda vorikonazol direnci tespit edilmiştir (51). Ülkemizde yapılan bir çalışmada (52) *C. tropicalis* izolatı için %7.7 oranında vorikonazol direnci tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda %5.9 oranında flukonazol ve aynı oranda vorikonazol direnci saptanmıştır.

Çalışmamızda kandidemi kaba mortalite oranı %79.3 olarak saptanmıştır. Literatürde yapılmış çalışmalarda, kaba mortalite oranları %19-54 gibi değişik oranlarda bildirilmektedir (22,28,53,54). Bazı çalışmalarda ise atfedilen mortalite oranları %5-71 olarak saptanmıştır (24). Çalışmamızda kandidemiye bağlı kaba mortalite oranı literatüre göre yüksek olarak bulunmuştur. Mortalite artışına, geç tanı konulması, ampirik ya da preemtif tedavinin başlanmasında geç kalınmasının sebep olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida*'larla mortalite arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır. Ülkemizden yapılan iki ayrı çalışmada benzer şekilde *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida*'yla gelişen kandidemi olgularında

mortalite açısından fark saptanmamıştır (55,56). Dimopoulos ve arkadaşları (57)'nin yaptığı çalışmada ise *albicans* dışı *Candida* kaynaklı kandidemili hastalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak mortalitenin arttığı saptanmıştır.

Kanada'da 1999-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada uygun ampirik antifungal tedavi başlanmasıyla (izolatların *in vitro* duyarlı olması durumunda) mortalitenin %46'dan %27'ye düştüğü gösterilmiştir (58). Daha önce bahsettiğimiz gibi çalışmada kandidemili hastaların tedavi alanlarıyla almayanları arasında ölüm ve sağkalım açısından istatistiksel analiz yapılmıştır. Tedavi alan hastalarda sağkalım oranı istatistiksel açıdan yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.011$).

Sonuç olarak, yapmış olduğumuz çalışmada, hastanemizde yatan hastalarda gelişen kandidemilerin epidemiyolojisi ve risk faktörleri araştırılmış olup ülkemizde ve dünya literatüründe yapılmış bazı çalışmalarla benzer sonuçlar bulunmuştur. Antifungal ajanlara duyarlılığın azalmış olduğu ve nadir görülen intrensek dirençli *Candida* türlerinin merkezimizde henüz sorun oluşturmadığı gözlenmiştir. Hasta özellikleri ve kabul edilen kandidemi risk faktörleri, hem kandidemi gelişme riski olan hastaların önceden belirlenmesinde, hem de preemtif ve profilaktik antifungal başlanmasında yol gösterici olacaktır. Bu tür çalışmaların çok merkezli ve çok hasta sayısı ile daha anlamlı ve etkin sonuçlar ortaya koyacağı kanısındayız.

Teşekkür

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: TTU-2015-956).

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 20(3): 485-506. [\[CrossRef\]](#)
2. Falagas M, Apostolou K, Pappas V. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25(7): 419-25. [\[CrossRef\]](#)
3. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(9): 1172-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 73(1): 45-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2(2): 73-85. [\[CrossRef\]](#)
6. 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(3): 149-51.
7. Grim SA, Berger K, Teng C, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(3): 707-14. [\[CrossRef\]](#)
8. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4): e1-50. [\[CrossRef\]](#)
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*.

- Fourth Informational Supplement. Document M27-S4. Wayne, PA: CLSI, 2012.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing of Yeasts*. 1st Edition. Document M60. Wayne, PA: CLSI, 2017.
 11. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(2): 561-6. [CrossRef]
 12. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol*. 2011; 49(1): 396-9. [CrossRef]
 13. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, *et al.* Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(9): 3300-8. [CrossRef]
 14. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sancar S, *et al.* Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol*. 2011; 49(1): 26-31. [CrossRef]
 15. Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, *et al.* Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 58(3): 325-31. [CrossRef]
 16. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, *et al.* Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med*. 2009; 35(2): 206-14. [CrossRef]
 17. Vincent JL, Rello J, Marshall J, *et al.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302(21): 2323-9. [CrossRef]
 18. Gürçüoğlu E, Ener B, Akalin H, *et al.* Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect*. 2010; 138(9): 1328-35. [CrossRef]
 19. 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(4): 202-8.
 20. Tortorano A, Peman J, Bernhardt H, *et al.* Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23(4): 317-22. [CrossRef]
 21. Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, *et al.* Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida* parapsilosis bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(5): 1681-5. [CrossRef]
 22. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, *et al.* Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(8): 2816-23. [CrossRef]
 23. Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonça D, Gonçalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27(5): 365-74. [CrossRef]
 24. Colombo AL, Guimarães T, Silva LR, *et al.* Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28(5): 570-6. [CrossRef]
 25. França JC, Ribeiro CE, Queiroz-Telles Fd. [Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: incidence, frequency of different species, risk factors and antifungal susceptibility]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41(1): 23-8. [CrossRef]
 26. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, *et al.* Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(10): 1352-61. [CrossRef]
 27. Chang MR, Correia FP, Costa LC, *et al.* *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008; 50(5): 265-8. [CrossRef]
 28. Conde-Rosa A, Amador R, Pérez-Torres D, *et al.* Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center. *PR Health Sci J*. 2010; 29(1): 26-9.
 29. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17(2): 255-67. [CrossRef]
 30. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, *et al.* Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 312. [CrossRef]
 31. Ericsson J, Chryssanthou E, Klingspor L, *et al.* Candidaemia in Sweden: a nationwide prospective observational survey. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(4): E218-21. [CrossRef]
 32. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, *et al.* Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(3): 311-20. [CrossRef]
 33. Montagna M, Caggiano G, Lovero G, *et al.* Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013; 41(3): 645-53. [CrossRef]
 34. Tortorano A, Prigntano A, Lazzarini C, *et al.* A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. *Infection*. 2013; 41(3): 655-62. [CrossRef]
 35. Durán MT, Velasco D, Canle D, Moure R, Villanueva R. [Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolates from blood cultures in a five-year period (1997-2001)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21(9): 488-92. İspanyolca. [CrossRef]
 36. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses*. 2006; 49(2): 134-8. [CrossRef]
 37. Diekema D, Messer S, Brueggemann A, *et al.* Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol*. 2002; 40(4): 1298-302. [CrossRef]
 38. Spiliopoulou A, Vamvakopoulou S, Bartzavali C, Dimitracopoulos G, Anastassiou E, Christofidou M. Eleven-year retrospective survey of candidaemia in a university hospital in southwestern Greece. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(9): 1378-81. [CrossRef]
 39. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, *et al.* Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(12): 1724-32. [CrossRef]
 40. Centers for Diseases Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 [Internet]. Atlanta, GA: CDC [erişim 19 Kasım 2018]. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
 41. Akçam A. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzlenen Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik, Klinik ve Antifungal Duyarlılık Yönünden İncelenmesi [Uzmanlık Tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2009.
 42. Çiftçi A. *Hastanede Yatan Hastalarda Kandidemi, Risk Faktörleri ve Epidemiyolojisi* [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2011.
 43. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, *et al.* Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a

- 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(4): 1366-77. [\[CrossRef\]](#)
44. Matsumoto E, Boyken L, Tendolkar S, *et al.* Candidemia surveillance in Iowa: emergence of echinocandin resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 79(2): 205-8. [\[CrossRef\]](#)
45. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Jones RN. *Candida glabrata*: multidrug resistance and increased virulence in a major opportunistic fungal pathogen. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012; 6(3): 154-64. [\[CrossRef\]](#)
46. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-2010) and the Centers for Disease Control and Prevention Population-Based Surveillance (2008-2010). *J Clin Microbiol.* 2012; 50(4): 1199-203. [\[CrossRef\]](#)
47. Aydin F, Bayramoglu G, Cebeci Guler N, Kaklikkaya N, Tosun I. Bloodstream yeast infections in a university hospital in North-east Turkey: a 4-year survey. *Med Mycol.* 2011; 49(3): 316-9. [\[CrossRef\]](#)
48. Dagi HT, Findik D, Senkeles C, Arslan U. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from bloodstream infections in Konya, Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016; 15(1): 36. [\[CrossRef\]](#)
49. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, *et al.* *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(2): 515-21. [\[CrossRef\]](#)
50. Pfaller MA, Jones RN, Castanheira M. Regional data analysis of *Candida non-albicans* strains collected in United States medical sites over a 6-year period, 2006-2011. *Mycoses.* 2014; 57(10): 602-11. [\[CrossRef\]](#)
51. Schmalreck AF, Willinger B, Haase G, *et al.* Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study. *Mycoses.* 2012; 55(3): e124-37. [\[CrossRef\]](#)
52. Karabıçak N, Alem N. *Candida* türlerinin triazol antifungal duyarlılık profilleri: antifungal direncin belirlenmesinde yeni CLSI türe özgü klinik direnç sınır değerleri ve epidemiyolojik eşik değerlerinin uygulanması. *Mikrobiyol Bül.* 2016; 50(1): 122-32. [\[CrossRef\]](#)
53. Alonso-Valle H, Acha O, García-Palomo JD, Fariñas-Alvarez C, Fernández-Mazarrasa C, Fariñas MC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22(4): 254-7. [\[CrossRef\]](#)
54. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, *et al.* Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26(6): 540-7. [\[CrossRef\]](#)
55. Erdem I, Oguzoglu N, Engin DO, *et al.* Incidence, etiology and risk factors associated with mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract.* 2010; 19(6): 463-7. [\[CrossRef\]](#)
56. Taşdelen Fıçgın N, Tanyel E, Çiçek B, Çandır N, Tülek N. Kandidemi gelişen hastaların değerlendirilmesi. *İnfeksi Derg.* 2009; 23(3): 97-103.
57. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg.* 2008; 106(2): 523-9. [\[CrossRef\]](#)
58. Torres-Rodríguez JM, Alvarado-Ramírez E. In vitro susceptibilities to yeasts using the ATB FUNGUS 2 method, compared with Sensititre Yeast One and standard CLSI (NCCLS) M27-A2 methods. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(3): 658-61. [\[CrossRef\]](#)