

# Kandidemi Saptanan Hematolojik Kanserli Hastalarda Etken Dağılımı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Candida Species and Risk Factors in Haematologic Cancer Patients With Candidemia

Güliden Yılmaz<sup>1</sup>, Ayşe Çiftçioğlu<sup>2</sup>, Mehmet Gündüz<sup>2</sup>, Mehmet Özen<sup>2</sup>, Elif Mukime Sarıcaoğlu<sup>1</sup>, Hamdi Akan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, hematolojik kanseri olan hastalarda kandidemi etkenlerinin ve risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Hematoloji Servisi'nde Ocak 2006-Aralık 2013 arasında yatan hastaların tüm pozitif kan kültürleri laboratuvar bilgi yönetim sistemi yardımıyla saptanarak fungal etken üreyenler değerlendirilmiştir. Fungemik hastalara ait demografik özellik, altta yatan hastalık, yapılan kök hücre nakli tipi, mutlak nötrofil sayısı, etken olan *Candida* türü ve eşzamanlı üreyen mantar ya da bakteri türü, koryoretinit-endoftalmis varlığı, deri döküntüsü gelişmesi, kullanılan antifungal tedaviler, kan dışındaki eşzamanlı kültürlerle birlikte, diyabet, diyaliz, total parenteral nutrisyon, cerrahi, santral venöz kateter varlığı ve kortikosteroid kullanımı gibi risk faktörleri kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Sekiz yıllık dönemde 1379 pozitif kan kültürünün 67 (%4.9)'ünde fungal etken saptanmıştır. Etkenlerin 57 (%85.1)'i *Candida* spp., 3 (%4.5)'ü *Aspergillus* spp., 3 (%4.5)'ü *Trichosporon* spp., 2 (%3)'ü *Geotrichum* spp. ve 2 (%3)'ü de *Saccharomyces* spp. idi. Kan kültüründe üreyen 57 *Candida* türünün 49 (%86)'u *C. albicans* dışı *Candida* türleri olup en sık olarak *C. tropicalis* (%51) saptanmıştır. Beş (%8.7) hastada eşzamanlı bakteriyel ya da *Candida* dışı fungal etkene bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu görülmüştür. Eşzamanlı mikroorganizmalar *C. tropicalis* ile *Enterococcus faecium* (n=2), *C. kefyri* ile *Stenotrophomonas maltophilia* (n=1), *C. kefyri* ile *Klebsiella* sp. (n=1) ve *C. kefyri* ile *C. glabrata* (n=1)'dir. Kandidemi tedavisinde en sık kullanılan antifungaller sırasıyla, 33 (%57.9) olguyla kaspofungin, 15 (%26.3) olguyla amfoterisin B ve 8 (%14) olguyla flukonazol'dür. *C. albicans* dışı *Candida* türleri ve kandideminin nötropeni (<500/mm<sup>3</sup>) ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

**Sonuçlar:** Hematolojik kanserli ve nötropenik hastalarda ampirik antifungal seçerken, bu hastalarda *C. albicans* dışı *Candida* oranının yüksek olduğunun (%86), dikkate alınması gerekmektedir. *Klinik Dergisi* 2015; 28(3): 117-21.

**Anahtar Sözcükler:** Hematolojik neoplazmalar, invazif kandidiyaz, kandidemi, fungemi.

### Abstract

**Objective:** In this study, agents of candidemia and predictive factors in patients with haematological malignancy are evaluated.

**Methods:** All positive blood culture results of inpatients in haematology unit between January 2006 and December 2013 were determined using laboratory information system. Blood cultures in which *Candida* species grew were evaluated. The data collected included demographic characteristics, underlying diseases, type of stem cell transplantation, absolute neutrophil counts, the causative *Candida* spp. and co-infecting fungi or bacteria, occurrence of chorioretinitis-endophthalmitis, occurrence of rash, antifungal therapies and risk factors like diabetes mellitus, dialysis, total parenteral nutrition, surgery, presence of central venous catheter and corticosteroid use.

**Results:** In the 8-year period, among 1379 positive blood cultures, 67 (4.9%) were due to fungal species. The agents were 57 (85.1%) *Candida* spp., 3 (4.5%) *Aspergillus* spp., 3 (4.5%) *Trichosporon* spp., 2 (3%) *Saccharomyces* spp. and 2 (3%) *Geotrichum* spp. Among the *Candida* species, the most frequently isolated species were non-*albicans Candida* (86%) dominated by *C. tropicalis* (51%). Five (8.7%) patients had a concomitant bacterial or fungal bloodstream infection other than *Candida* spp. The concomitant organisms included *C. tropicalis* and *Enterococcus faecium* (n=2), *C. kefyri* and *Stenotrophomonas maltophilia* (n=1), *C. kefyri* and *Klebsiella* sp. (n=1), and *C. kefyri* and *C. glabrata* (n=1). Caspofungin (33 patients, 57.9%) was the most frequently administered antifungal agent in candidemia, followed by amphotericin B (15 patients, 26.3%) and fluconazole (8 patients, 14%). Neutropenia (<500/mm<sup>3</sup>) was found to be associated with candidemias with non-*albicans* species.

**Conclusions:** The proportion of bloodstream infections due to non-*albicans Candida* species was high (86%). This changing epidemiology must be taken into consideration for optimal empirical treatment. *Klinik Dergisi* 2015; 28(3): 117-21.

**Key Words:** Haematologic neoplasms, invasive candidiasis, candidemia, fungemia.

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Güliden Yılmaz, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-posta/E-mail: drguldeny@yahoo.com.tr

(Geliş / Received: 19 Kasım / November 2015; Kabul / Accepted: 27 Kasım / November 2015)

DOI: 10.5152/kd.2015.24



## Giriş

İnvazif kandidiyazın yaygın formu olan kandidemi, sağlık bakımı alanlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Son yirmi yılda, kandidemi etkenleri arasında *Candida albicans* dışı *Candida* türlerinin prevalansı her geçen gün artmaktadır (1,2). Yapılan çalışmalarda ekinokandin kullanımının artmasıyla, nadir görülen dirençli *Candida* türlerine bağlı kandidemi insidansındaki artış arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (3). Kandidemi gelişen hastaların takip edildiği hastaneler, hatta bölümler arasında *Candida* türlerinin tipinde ve sayısında da farklılıklar söz konusudur. Merkezler arasındaki bu farklılık ve *C. albicans* dışı *Candida* türlerinin antifungal direnç paterni nedeniyle ampirik antifungal seçiminde merkezlerin kendi epidemiyolojik verileri oldukça önemlidir (4). Ancak hematolojik kanseri olan hastalarda kandidemi epidemiyolojisine ilişkin veriler sınırlıdır (5-8).

Bu çalışmada, hematolojik kanseri olan hastalarda gelişen kandidemilerin etken dağılımları ve kandidemiye neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Çalışmanın gerçekleştirildiği hematoloji bölümü, 41 yatak kapasiteli, hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan ve her yıl 700'den fazla hastanın yatarak takip edilmekte olduğu bir merkezdir. Bu merkezde 1 Ocak 2006 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında yatan hastaların kan kültürlerindeki tüm üremeler laboratuvar bilgi yönetim sistemi kullanılarak tespit edilmiş ve bunların içerisinde fungal etken üreyenler belirlenmiştir.

Aynı hastanın bir ya da daha fazla kan kültüründe *Candida* türlerinin üremesi, kandidemi olarak tanımlanmıştır. Otomatik kan kültür sistemi BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) ile izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi Phoenix™ 100 otomatize sistemi (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) veya gerektiğinde klasik yöntemlerle (germ tüp testi, mısır unlu agarda üreme özellikleri) gerçekleştirilmiştir. Eşzamanlı bakteriyel veya *Candida* dışı fungal etkenlere bağlı kan dolaşımı infeksiyonu, aynı kan kültüründe ya da 72 saat içinde iki ayrı kan kültüründe ikiden fazla *Candida* türü veya eşzamanlı olarak birden fazla *Candida* ve bakteri türünün izolasyonu olarak tanımlanmıştır (7). Aynı *Candida* türüne bağlı tekrarlayan kandidemi epizotlarından sadece ilk kandidemi epizodu değerlendirilmeye alınmıştır.

Kandidemi tespit edilen hastalara ait demografik özellikler, altta yatan hastalık, yapılan HKHN tipi, mutlak nötrofil sayısı, etken olan *Candida* türü ve eşzamanlı üreyen mantar ya da bakteri türü, koryoretinit-endoftalmit varlığı, deri döküntüsü gelişmesi, kullanılan antifungal tedaviler, kan dışındaki eşzamanlı kültürler, diyabet, diyaliz, total parenteral nutrisyon, cerrahi, santral venöz kateter varlığı ve kortikosteroid kullanımı gibi altta yatan risk faktörleri, hastane bilgi yönetim sistemi ve infeksiyon hastalıkları takip formlarından derlenerek oluşturulan bir bilgi formuna kaydedilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılım sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik de-

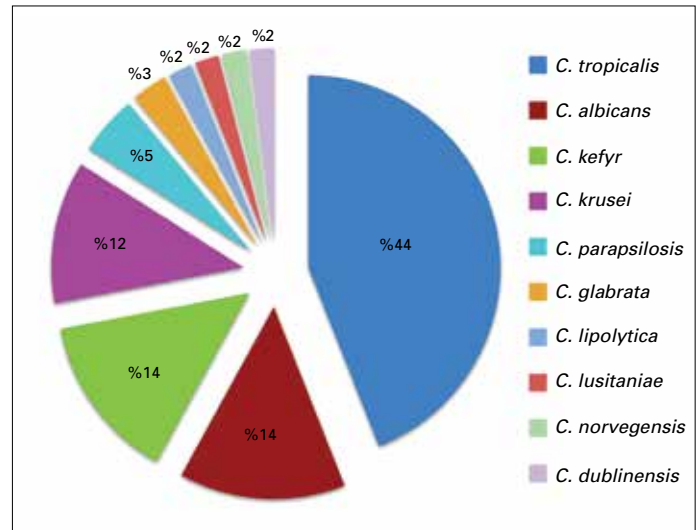
ğişkenlerin karşılaştırılması için  $\chi^2$  veya Fisher testleri, sürekli değişkenler için bağımsız iki örnek *t* testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak  $p \leq 0.05$  ise anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

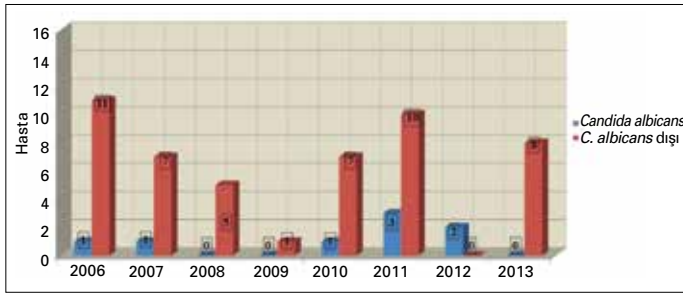
Sekiz yıllık dönemde, hematolojik kanseri olan hastalardan alınan kan kültürlerinin 1379'unda üreme olduğu, bunların 67 (%4.9)'ünün fungal etkenlerden kaynaklandığı görülmüştür. Fungal etkenlerin 57 (%85.1)'si *Candida* spp., 3 (%4.5)'ü *Aspergillus* spp., 3 (%4.5)'ü *Trichosporon* spp., 2 (%3)'si *Saccharomyces* spp. ve 2 (%3)'si *Geotrichium* spp.'dir. En sık izole edilen *Candida* türü *C. albicans* dışı olanlardır (%85.9). Tür dağılımı 25 (%43.9) *C. tropicalis*, 8 (%14) *C. albicans*, 8 (%14) *C. kefy*, 7 (%12.3) *C. krusei*, 3 (%5.3) *C. parapsilosis*, 2 (%3.5) *C. glabrata* ve bunların yanı sıra *C. lusitanae*, *C. dublinensis*, *C. norvegensis* ve *C. lipolytica* dahil olmak üzere 4 (%7) diğer türler şeklindedir. İzole edilen *Candida* spp. dağılımı Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Sadece 5 (%8.7) hastada *Candida* spp. dışında eşzamanlı bakteriyel veya fungal kan infeksiyonu vardır. Eşzamanlı mikroorganizmalar *C. tropicalis* ile *Enterococcus faecium* (2), *C. kefy* ile *Stenotrophomonas maltophilia* (n=1), *C. kefy* ile *Klebsiella* spp. (n=1) ve *C. kefy* ile *C. glabrata* (n=1)'dir.

Hasta özelliklerinin *C. albicans* ve *C. albicans* dışı *Candida* türü üremesi üzerine olan etkisi Tablo 1'de verilmiştir. *C. albicans* dışı *Candida* türleriyle kandidemi gelişen hastalarda, ortalama yaş 47.53 (32.9–62.1 aralığında) olup hastaların %67.3'ü erkektir. En sık görülen altta yatan hastalık akut myeloid lösemi (AML)'dir (%55.1). HKHN ve nötropenili hastaların oranı sırasıyla %34.7 ve %81.2'dir. Risk faktörleri analiz edildiğinde, hastaların %37'sinde santral venöz kateter, %12.9'unda diyabet, %27.6'sında total parenteral nutrisyon (TPN) saptanmıştır; %6.9'unun diyaliz girdiği, %8.5'inin cerrahi girişim geçirdiği ve %50'sinin kortikosteroid tedavisi gördüğü bulunmuştur. *C. albicans* kaynaklı kandidemi hastalarında 12 haftalık mortalite oranı (%62.5), *C. albicans* dışı kandidemi hastalarından (%36.7) daha yüksektir. Yapılan tek değişkenli analizde *C. albicans* dışı *Candida* üreme olasılığı-



Şekil 1. *Candida* türlerinin dağılımı.



Şekil 2. Yıllara göre kandidemi olgularının dağılımı.

**Tablo 1. Hematolojik Kanserli Olan Hastalarda *Candida albicans* ve *C. albicans* Dışı Türlerin Üremesini Belirleyen Faktörler**

	<i>C. albicans</i> (n=8) Sayı (%)	<i>C. albicans</i> Dışı (n=49) Sayı (%)	p
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	4 (50.0)	33 (67.3)	0.284
<b>Yaş</b>			
Yaş (ortalama)	44.50	47.53	0.747
<b>Altta yatan hastalık</b>			
Akut lösemi	3 (37.5)	34 (69.4)	0.154
Lenfoma	2 (25)	7 (14.3)	
Multipl myelom	1 (12.5)	3 (6.1)	
Diğer*	2 (25)	5 (10.2)	
<b>Kemik iliği transplantasyonu (n=18)</b>			
Otolog	0 (0.0)	7 (41.2)	0.589
Allojenik	0 (0.0)	2 (11.8)	
Kordon kanı	1 (100.0)	8 (47.1)	
<b>Mutlak nötrofil sayısı</b>			
<500 hücre/mm <sup>3</sup>	3 (37.5)	39 (79.5)	0.024
<b>Santral venöz kateter varlığı</b>			
Evet	3 (37.5)	18 (36.7)	0.685
<b>Diabetes mellitus</b>			
Evet	2 (25)	7 (14.2)	0.591
<b>Total parenteral nütrisyon</b>			
Evet	3 (50.0)	13 (26.5)	0.428
<b>Diyaliz</b>			
Evet	0 (0.0)	2 (4.1)	0.635
<b>Cerrahi girişim</b>			
Evet	0 (0.0)	5 (10.2)	0.635
<b>Kortikosteroid tedavisi</b>			
Evet	3 (42.9)	24 (48.9)	0.521
<b>Mortalite hızı (12 hafta)</b>			
Ölüm	5 (62.5)	18 (36.7)	0.161

\*Aplastik anemi, kronik myeloid lösemi, myelodisplastik sendrom ve idiyopatik trombositopenik purpura.

nın sadece nötropenik hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Ayrıca, 42 hastada karın ultrasonografisi çekilmiş ve üç hastada hepatosplenik kandidiyazla ilişkili lezyonlar gözlenmiştir (etken bir hastada *C. tropicalis*, iki hastada *C. kefyr*). Fundus muayenesi 34 hastada yapılmış ve hiçbirinde endofalmit bulgusuna rastlanmamıştır. Sadece *C. albicans* kaynaklı kandidemisi olan bir hastada koryoretinit gözlenmiştir. *C. albicans* kaynaklı kandidemili iki hastada, doğrudan infeksiyonla ilişkili olmayan, spesifik olmayan oküler lezyonlar tespit edilmiştir. *C. kefyr* ile *C. glabrata*'ya bağlı kandidemili bir hastada, *C. dublinensis*'e bağlı bir hastada ve *C. tropicalis* kaynaklı kandidemili iki hastada deri biyopsisiyle metastatik infeksiyon olduğu kanıtlanan makülopapüler deri döküntüleri gözlenmiştir.

Tespit edilen kandidemi ataklarının tedavisi için en sık uygulanan antifungal ajan kaspofungin (33 hasta, %57.9) olup bunu amfoterisin B (15 hasta, %26.3) ve flukonazol (8 hasta, %14) takip etmektedir. En az kullanılan ajan vorikonazol (1 hasta, %1.8)'dür. Yedi hastaya ardışık tedavi uygulanmakla birlikte hastaların hiçbirine kombine antifungal tedavi verilmemiştir.

## İrdeleme

Kandidemi insidansı ve epidemiyolojisi, hasta grupları arasında büyük farklılık göstermektedir. Malignitesi olan hastalarda kandidemi önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmakla birlikte hematolojik kanseri olan ve HKHN yapılan hastalarda invazif kandidiyazın epidemiyolojik özelliklerine ilişkin veriler sınırlıdır.

İnvazif fungal hastalıklara ilişkin bilgi toplayan ve kandidemili en geniş hasta grubunu teşkil eden Prospektif Antifungal Tedavi (PATH) Birliği veritabanında, 2004-2008 yılları arasında 3648 hastada tanı koyulan 4067 kandidemi atağı bildirilmiştir. ABD'de yapılan bu çalışmada, hastaların %12.5'i ve %4.5'inde altta yatan hastalıklar sırasıyla hematolojik kanser ve HKHN'dir (9). Avrupa'da İtalyan hematoloji merkezlerini kapsayan bir çalışma 1999 ve 2003 yılları arasında gerçekleştirilmiş ve hastaların %1.5'inde invazif kandidiyaz gelişmiştir (10).

Bizim çalışmamızda tüm pozitif kan kültürlerinin 57 (%4.1)'sinde *Candida* spp. ürediği tespit edilmiştir. Kurumumuzda artan azol kullanımının bir sonucu olarak, hem Türkiye hem de diğer ülke verilerine benzer şekilde (5,9-15), kandidemi ataklarının çoğuna (%85.9) başta *C. tropicalis* ve *C. krusei* olmak üzere *C. albicans* dışı *Candida* türleri neden olmuştur. HKHN, *C. tropicalis* ve *C. krusei* kaynaklı infeksiyonlar için bilinen risk faktörüdür (9,11). Bizim çalışmamızda da *C. albicans* dışı türlerle gelişen kandidemilerin %34.7'si HKHN yapılan hastalarda gözlemlendi.

Diğer bildirimlerden farklı olarak, *C. kefyr* bizim yaptığımız çalışmada en sık izole edilen türlerden biridir. *C. kefyr*, kandidiyazın seyrek rastlanan bir sebebidir ve genellikle sistemik hastalıktan farklı, yüzeysel kütanöz klinik tabloyla ilişkilidir (16). Hematolojik kanseri olan hastalarda, hematoloji bölümleri dışında yatan hastalara kıyasla *C. kefyr* infeksiyonlarının iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (17). Türkiye'de febril nötropenili hastalarla yapılan iki yıllık bir çalışmada, *C. kefyr* bir hastanın kanında izole edilmiştir (13). Türkiye'den

bildirilen başka bir raporda, tüm *Candida* infeksiyonlarının %3.6'sında izole edilmiştir (12). Özellikle süt olmak üzere, genellikle süt ürünleri içinde bulunduğundan, nötropenik hastalarda *C. kefyr* kan dolaşımı infeksiyonları beslenme alışkanlıklarıyla ilişkili olabilir (18).

Çoklu mikroorganizmalarla (bakteriyel-fungal) gelişen kandidemi atakları daha yüksek mortaliteyle seyretmeleri nedeniyle önemlidir (8). Önceki çalışmalarda %2.8 ve %8.0 arasında bir insidans bildirilmiştir ve bu bildirimlere benzer şekilde, hastalarımızın %8.7 (5 hasta)'sinde *Candida* spp. dışında eşzamanlı bakteriyel veya fungal kan dolaşımı infeksiyonu görülmüştür. Bu beş hastadan altta yatan hematolojik hastalığı kontrol altında olmayan ikisi infeksiyon nedeniyle eksitus olmuştur.

Çalışmamızda *C. albicans* dışı *Candida* türlerine bağlı kandideminin nötropenik hastalarda nötropenik olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha sık görüldüğünü tespit ettik ( $p=0.024$ ). Kandideminin *C. albicans* ve *C. albicans* dışı *Candida* türleriyle gelişmesini belirleyen faktörleri araştırdığımızda nötropeni dışındaki faktörlerin (diabetes mellitus, diyaliz, TPN, cerrahi, santral vasküler kateter varlığı, kortikosteroid kullanımı) belirleyici olmadığını gördük (Tablo 1) .

Çalışmamızda kandidemi tedavisinde en sık kullanılan antifungal ajanların kaspofungin (33 hasta, %57.9) ve amfoterisin B (15 hasta, %26.3) olduğu görüldü. Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Avrupa Lösemide İnfeksiyonlar Konferansı (ECIL), febril nötropenik hastalarda kandideminin ampirik tedavisi için ekinokandinlerin veya lipozomal amfoterisin B'nin kullanılmasını önermektedir. Ayrıca izole edilen *Candida* türlerine göre tedavinin düzenlenmesi gerektiği de vurgulanmaktadır (19,20). Ancak kısa süre önce Fransız araştırmacılar artan ekinokandin kullanımının kaspofungin için yükselen minimum inhibitör konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (21,22). Bu nedenle, tedaviye karar verilirken önceden antifungal ajana maruz kalmış olma durumu dikkate alınmalıdır. Hem amfoterisin B bazlı ürünlerin hem de kaspofunginin çalışmamızdaki en sık izole edilen suşlardan biri olan *C. kefyr* tedavisinde önceden başarılı şekilde kullanıldığı bildirilmiştir (17).

Çalışmamızın bir dizi kısıtlılığı söz konusudur. Bu retrospektif, gözleme dayalı, tek kurumu kapsayan bir çalışmadır. Antifungal duyarlılık bulguları yoktur. Olgu sayısının az olması nedeniyle çok değişkenli analiz yapılamamıştır. Bu kısıtlamalara rağmen, uzun bir zaman periyodunu kapsayan verilerin, hematolojik kanserli hastalarda kandideminin epidemiyolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşünülmüştür. Özel konaklarda lokal epidemiyolojinin bilinmesi kandidemi sonuçlarını iyileştirecek olan ampirik antifungal tedavi seçimine rehberlik edebilir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

- Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32(Suppl. 2): S87-91. [CrossRef]
- 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]
- Jung DS, Farmakiotis D, Jiang Y, Tarrand JJ, Kontoyiannis DP. Uncommon *Candida* Species Fungemia among Cancer Patients, Houston, Texas, USA. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(11): 1942-50. [CrossRef]
- Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ, et al. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004-2008. *PLoS One*. 2014; 9(7): e101510. [CrossRef]
- Girmenia C, Finolezzi E, Federico V, Santopietro M, Perrone S. Invasive *Candida* infections in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients: current epidemiology and therapeutic options. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011; 3(1): e2011013. [CrossRef]
- Michallet M, Ito JI. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2009; 27(20): 3398-409. [CrossRef]
- Cugno C, Cesaro S. Epidemiology, risk factors and therapy of candidemia in pediatric hematological patients. *Pediatr Rep*. 2012; 4(1): e9. [CrossRef]
- Nace HL, Horn D, Neofytos D. Epidemiology and outcome of multiple-species candidemia at a tertiary care center between 2004 and 2007. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 64(3): 289-94. [CrossRef]
- Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 74(4): 323-31. [CrossRef]
- Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006; 91(8): 1068-75.
- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(12): 1695-703. [CrossRef]
- Kaya D, Kaptanoğlu S, Üstüner Z, Ertör O. Nötropenik hasta örneklerinden izole edilen mayaların tiplendirilmesi ve flukonazole karşı direncin araştırılması. *Klimik Derg*. 2001; 14(1): 14-6.
- Şahin E, Ersöz G, Otağ F, et al. Hematolojik maligniteli nötropenik ateşli hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg*. 2006; 20(2): 121-4.
- Koçoğlu E, Bayram A, Balcı İ. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları. *Van Tıp Derg*. 2005; 12(3): 195-200.
- 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.
- Weichert S, Reinshagen K, Zahn K, et al. Candidiasis caused by *Candida kefyr* in a neonate: case report. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 61. [CrossRef]
- Direkze S, Mansour M, Rodriguez-Justo M, Kibbler C, Gant V, Peggs KS. *Candida kefyr* fungal enteritis following autologous BMT. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(3): 465-6. [CrossRef]
- Reuter CW, Morgan MA, Bange FC, et al. *Candida kefyr* as an emerging pathogen causing nosocomial bloodstream infections in neutropenic leukemia patients. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(9): 1365-6. [CrossRef]
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5): 503-35. [CrossRef]

- 
20. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, *et al.* European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(5): 709-18. [\[CrossRef\]](#)
  21. Blanchard E, Lortholary O, Boukris-Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Dromer F, Guillemot D; French Mycosis Study Group. Prior caspofungin exposure in patients with hematological malignancies is a risk factor for subsequent fungemia due to decreased susceptibility in *Candida* spp: a case control study in Paris, France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(11): 5358-61. [\[CrossRef\]](#)
  22. Fournier P, Schwebel C, Maubon D, *et al.* Antifungal use influences *Candida* species distribution and susceptibility in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(12): 2880-6. [\[CrossRef\]](#)