

Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Araştırılması

Investigation of *Candida* Species Isolated From Blood Cultures

Tuğba Kula Atik^{1*}, Alev Çetin Duran²

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir

²Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir

ÖZET

Amaç: *Candida* türleri, mortalitesi yüksek ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, immünsupresyon, invaziv tıbbi işlemler ve yoğun bakım ünitelerinde yatış süresinin uzaması gibi nedenler, *Candida* enfeksiyonlarının insidansında son yıllarda artışa neden olmuştur. Bu çalışmada, *Candida* enfeksiyonlarının sıklığını ve tür dağılımını belirleyerek yerel epidemiyolojik verilere ve ampirik antifungal tedavi seçimine katkı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2017-2019 tarihlerinde kan kültürü örneklerinden izole edilen *Candida* türleri retrospektif olarak incelenmiştir. Kan kültürü işlemleri için tam otomatik BacT/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l'Étoile, Fransa) ve Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Ltd., Çin) sistemleri kullanılmıştır. Konvansiyonel yöntemler ile tanımlanan *Candida* türlerinin tür düzeyinde identifikasyonu Phoenix TM 100 otomatize sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Toplam 25.808 kan kültürü örneğinden 192 örnekte (%0.74) *Candida* türleri izole edilmiştir. En sık izole edilen tür *Candida albicans* (%50) iken, onu sırasıyla *Candida parapsilosis* (%37), *Candida tropicalis* (%5.7) ve *Candida glabrata* (%5.2) izlemiştir. *Candida* izolatlarının büyük bölümü (%89.6) yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalardan izole edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızdaki sonuçlar ülkemizde bildirilen birçok çalışmayla uyumludur. Bu çalışma, invaziv kandidiyazisin epidemiyolojisi hakkında bilgi sunmaktadır. *Candida* türlerinin sıklığının ve tür dağılımının belirlenmesi, yerel epidemiyolojik verilerin belli aralıklarla güncellenmesi ampirik antifungal tedavinin seçimine rehberlik etmede son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Candida* türleri, kan kültürü, kandidemi

ABSTRACT

Objective: *Candida* species may cause severe clinical conditions with high mortality. The use of broad-spectrum antibiotics, immunosuppression, invasive medical procedures, and prolonged hospitalization in intensive care units (ICUs) have led to an increase in the incidence of *Candida* infections in recent years. In this study, we aimed to determine the frequency and distribution of *Candida* infections and to contribute to the local epidemiological data and guide for empiric antifungal therapy.

Materials and Methods: In this study, *Candida* species isolated from blood cultures between 2017-2019 were examined retrospectively. BacT/ALERT® 3D (BioMérieux, France) and Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Ltd., China) automated blood culture systems were used. *Candida* isolates identified by conventional methods were determined to the species level by using Phoenix TM 100 automated identification system (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, USA).

Results: *Candida* species were isolated from 192 samples (0.74%) in 25808 bloodcultures. The most commonly isolated *Candida* species was *C. albicans* (50.0%), followed by *C. parapsilosis* (37%), *C. tropicalis* (5.7%) and *C. glabrata* (5.2%), respectively. The majority of *Candida* isolates (89.6%) were isolated from patients in intensive care units (ICUs).

Conclusion: The results of our study are consistent with many studies reported in our country. This study provides information about the epidemiology of invasive candidiasis. Determining the frequency and distribution of *Candida* species and updating local epidemiological data periodically is extremely important in guiding the empirical antifungal therapy.

Key Words: *Candida* species, blood culture, candidiasis

*Sorumlu Yazar: Tuğba Kula Atik, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir
E-mail: tkulaatik@gmail.com, Tel: 0 (555) 718 73 92

ORCID ID: Tuğba Kula Atik: 0000-0002-2433-1977, Alev Çetin Duran: 0000-0002-1681-8240

Geliş Tarihi: 11.03.2020, Kabul Tarihi: 19.10.2020

Giriş

Candida türleri, yüksek mortalite ile seyredilebilen ağır tablolar yaratabilmektedir. Antibiyotiklerin yoğun kullanımı, immün sistem problemleri, nötropeni, invaziv tıbbi işlemler (merkezi intravasküler kateterler, mekanik ventilasyon), parenteral beslenme ve uzun süreli yoğun bakım yatışı gibi nedenler, *Candida* enfeksiyonlarının insidansında son yıllarda artışa neden olmuştur (1). Tedaviye geniş spektrumlu ve potansiyelli yeni antifungal ajanların eklenmesine rağmen, son yirmi yılda *Candida* enfeksiyonu ve ilişkili mortalite sıklığı azalmamıştır (2).

Candida nedenli enfeksiyonlar, özellikle yoğun bakım ünitelerinde saptanan kan dolaşımı enfeksiyonlarının ilk dört sırasında gözlenmektedir (3). İnvaziv kandidiyazise neden olabilen 30'dan fazla *Candida* türü bildirilmiştir. *Candida albicans* en yaygın türdür. Diğer türler ise *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii* ve birkaç nadir izole edilen türlerdir. *C. albicans* izolatları ile karşılaştırıldığında, *albicans*-dışı *Candida* türlerinde flukonazol ve ekinokandinlere karşı direncin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (3). Mevcut tedavi seçenekleri arasında, flukonazol dünya çapında hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Hem kazanılmış hem de doğal olarak ortaya çıkan flukonazole karşı artmış direnç oranları gözlemlenmektedir (1). Ekinokandinlere karşı direnç şu anda düşüktür, ancak bu durum artan kullanıma bağlı olarak değişebilir (1). Uygun tedavi protokollerinin geliştirilmesinde, *Candida* türlerinin doğru olarak tanımlanması son derece önemlidir.

Bu çalışma ile retrospektif olarak kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının saptanması, yerel epidemiyolojik verilere katkı sağlanması ve böylelikle ampirik antifungal tedavi seçimine yol gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 2017-2019 tarihleri arasında hastanemizde yatan hastaların kan kültürü örneklerinden izole edilen *Candida* türleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Kan kültürü örnekleri, 2017-2018 tarihleri arasında BacT/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) tam otomatik kan kültür sisteminde, 2018-2019 tarihleri arasında ise Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Ltd., Çin) tam otomatik kan kültür sisteminde beş

gün süreyle inkübe edilmiştir. Üreme saptanan kan kültürü örneklerine Gram boyama işlemi uygulanmış ve %5 koyun kanlı agar ve eosin metilen blue agara ekim yapılarak 35°C'de 24-48 saat aerobik ortamda inkübe edilmiştir. Koloni morfolojisi, Gram boyama ve germ tüp testi gibi konvansiyonel yöntemler ile tanımlanan *Candida* türlerinin tür düzeyinde identifikasyonunda Phoenix TM 100 otomatize sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) kullanılmıştır. Her hastadan tanımlanan ilk izolat değerlendirilmeye alınmıştır.

Veri analizinde SPSS 22.0 (SPSS INC, Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-Kare testi kullanılmıştır. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın etik kurul onayı Balıkesir Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (15.01.2020 tarih, 2020/12 No) alınmıştır.

Bulgular

Toplam 25.808 kan kültürü örneğinden 192 örnekte (%0.74) *Candida* türleri izole edilmiştir. En sık izole edilen tür *C. albicans* (%50) iken, onu sırasıyla *C. parapsilosis* (%37), *C. tropicalis* (%5.7) ve *C. glabrata* (%5.2) izlemiştir (Tablo 1). Tanımlanan *Candida* türlerinin kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiş ve *Candida* izolatlarının büyük bölümünün (%89.6) yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalardan izole edildiği belirlenmiştir. Tanımlanan *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. *C. albicans* saptama oranı 2017 yılında %46.3, 2018 yılında %48.5, 2019 yılında ise %58.5 olarak belirlenmiş ve 2019 yılında saptanan yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p 0.000). *C. parapsilosis* saptama oranı 2017 yılında %40.7, 2018 yılında %39.2, 2019 yılında ise %26.8 olarak belirlenmiş ve 2019 yılında saptanan düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (p 0.000).

Tartışma

Kandidemi, nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının önde gelen nedenleri arasındadır. EUROACT çalışmasından elde edilen verilere göre, fungemilerin %82.6'sından *Candida* izolatları sorumludur (4). İnvaziv kandidiyazisin spektrumu,

Tablo 1. İzole edilen *Candida* türlerinin kliniklere göre dağılımı

	Sayı (%)	Yoğun Bakım Üniteleri n(%)	Dahili Servisler n(%)	Cerrahi Servisler n(%)
<i>C. albicans</i>	96 (50.0)	85 (44.3)	8 (4.2)	3 (1.5)
<i>C. parapsilosis</i>	71 (37.0)	65 (33.9)	3 (1.5)	3 (1.5)
<i>C. tropicalis</i>	11 (5.7)	11 (5.7)	-	-
<i>C. glabrata</i>	10 (5.2)	9 (4.7)	1 (0.5)	-
<i>C. keyfr</i>	3 (1.6)	1 (0.5)	2 (1.0)	-
<i>C. krusei</i>	1 (0.5)	1 (0.5)	-	-
Toplam	192 (100.0)	172 (89.6)	14 (7.2)	6 (3.1)

Tablo 2. İzole edilen *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı

	Yıl n (%)			Toplam n (%)
	2017	2018	2019	
<i>C. albicans</i>	25 (46.3)	47 (48.5)	24 (58.5)	96 (50.0)
<i>C. parapsilosis</i>	22 (40.7)	38 (39.2)	11 (26.8)	71 (37.0)
<i>C. tropicalis</i>	2 (3.7)	5 (5.2)	4 (9.8)	11 (5.7)
<i>C. glabrata</i>	4 (7.4)	4 (4.1)	2 (4.9)	10 (5.2)
<i>C. keyfr</i>	-	3 (3.1)	-	3 (1.6)
<i>C. krusei</i>	1 (1.9)	-	-	1 (0.5)
Toplam	54 (100)	97 (100)	41 (100)	192 (100.0)

minimal semptomatik kandidemiden fulminan sepsise kadar değişebilmekte ve %70'i aşan mortalite ile seyredabilmektedir (5).

Türkiye'de yoğun bakım ünitelerinde kan dolaşım enfeksiyonlarının araştırıldığı çok merkezli çalışmalarda, enfeksiyonların %4.7-10.8'inden *Candida* türlerinin sorumlu olduğu bildirilmiştir (6-8). Yoğun bakım ünitelerinde *C. albicans* fungal ajanlar arasında en sık saptanan türdür (8). Gülmez ve arkadaşlarının çalışmasında (8), *C. albicans* %47.3 ile en sık belirlenen tür iken, %21.7 ile *C. parapsilosis* onu izlemiştir. Bu hasta

popülasyonunda yapılan benzer bir çalışmada, *Candida* enfeksiyonları arasında sırasıyla en yaygın olan türler, *C. albicans* (%59.1), *C. tropicalis* (%27.3) ve *C. parapsilosis* (%13.6) olarak belirlenmiştir (7). Dünya çapında 24 ülke ve 162 yoğun bakım ünitesinin katılımıyla yürütülen çok merkezli EUROACT çalışmasında, *C. albicans* en sık belirlenen tür olurken (%57.1), sonrasında *C. glabrata* (%15.3), *C. parapsilosis* (%10.2), *C. tropicalis* (%6.1) ve *C. krusei* (%1.0) yer almıştır (4). Çalışmamızda kandidemi olgularından izole edilen izolatlar değerlendirilmiştir. *Candida* izolatlarının büyük bölümü (%89.6) yoğun bakım ünitelerinde

Tablo 3. Ülkemizde farklı merkezlerde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı (%)

Bölge (Kaynak)	C. albicans	C. parapsilosis	C. tropicalis	C. glabrata	C. kefir	C. dubliniensis	C. krusei	C. lusitaniae	C. guilliermondii
Adıyaman(13)	45.3	25.3	14.7	6.3	5.3	1	-	-	-
Aydın(14)	48.6	23	13.5	12.2	-	-	1.4	-	1.4
Diyarbakır(15)	52.4	16.7	7.1	9.5	-	-	4.8	-	-
Adana(16)	57	14	14	10	-	-	-	-	5
Edirne(17)	55.2	28.9	-	2.6	-	-	2.6	-	2.6
Isparta(18)	53	30	5.5	5.5	3	-	3	-	-
Kayseri(19)	65.8	12.3	1.8	12.3	1.8	-	5.3	-	-
İstanbul(20)	37	37	7.4	7.4	-	-	-	7.4	-
İstanbul(21)	35.6	33.3	15.6	-	-	-	-	-	-
Adana(22)	27.5	33.9	16	9.6	3.2	0.7	1.7	3.2	-
Kahramanmaraş(23)	34	62	2	-	-	-	2	-	-
İzmir(24)	6.7	66.6	-	16.7	-	-	-	-	-
İzmir(25)	11.5	22.2	5.9	1.8	-	0.6	2.1	-	0.3
Sunulan çalışma	50.0	37.0	5.7	5.2	1.6	-	0.5	-	-

yatmakta olan hastalardan izole edilmiştir. Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden en sık saptanan *Candida* türleri *C. albicans* (%50), *C. parapsilosis* (%37), *C. tropicalis* (%5.7) ve *C. glabrata* (%5.2) olarak belirlenmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) "Centers for Disease Control and Prevention" tarafından hazırlanan çalışmada, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata*'ya bağlı kandidemi insidansının, 1992-1993 ve 2008-2011 yılları arasında sırasıyla iki ve dört kat arttığı görülmüştür (9). Tür dağılımının farklı coğrafi bölgelere göre önemli ölçüde farklı olabileceği bildirilmiştir. *C. glabrata* türlerinin antifungal direnç geliştirme potansiyelleri daha fazladır (3). *C. krusei* ise flukonazole doğal dirençlidir (1). Yerel epidemiyolojik veriler, kandidemi gelişme olasılığı yüksek hastalarda ampirik antifungal tedaviye rehberlik etmede ve *Candida* türlerinin doğru olarak tanımlanması ile belirlenen uygun tedavi protokollerinin geliştirilmesinde oldukça öneme sahiptir (10).

Dünyanın farklı bölgelerindeki kandidemi vakalarında belirgin coğrafi varyasyonlar görülmektedir. Bu nedenle yerel epidemiyolojik veriler büyük önem taşımaktadır.

Falagas ve arkadaşları (10), 1996-2009 yılları arasında coğrafi bölgelere göre kandan izole edilen *Candida* türlerinin dağılımını incelemişlerdir. *C. albicans* hemen hemen tüm çalışmalarda en sık izole edilen *Candida* türü olmuştur. *C. albicans* enfeksiyonu en yüksek oranda ABD, Kuzey ve Orta Avrupa'da bulunmuştur. Güney Amerika, Asya ve Güney Avrupa'da, albicans-dışı *Candida* türleri daha yaygın olarak saptanmıştır. *C. glabrata*

ABD, Kuzey ve Orta Avrupa'da yaygın olarak izole edilmiştir. Güney Amerika, Güney Avrupa ve Asya'nın çeşitli bölgelerinde *C. parapsilosis*, Asya'da *C. tropicalis* enfeksiyonları daha yaygın olarak belirlenmiştir. Buna karşın *C. krusei* tüm bölgelerde daha düşük oranda saptanmıştır.

Dünya çapında 41 ülkeden 256.882 *Candida* izolatu ile yapılan çalışmada, en sık rastlanan beş *Candida* türü, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* olup, tüm izolatların %92'sini oluşturmuştur. Bu beş tür, beş coğrafi bölgenin her birinde belirgin olmakla birlikte, türlerin sıklığı ve sıralaması bölgelere göre önemli ölçüde değişmiştir. *C. albicans* Asya-Pasifik, Avrupa ve Afrika/Ortadoğu bölgelerindeki tüm *Candida* izolatlarının %67'sini oluştururken, Latin Amerika'da (%51.8) ve Kuzey Amerika'da (%48.9) bir miktar düşüş görülmüştür. Latin Amerika'da (%7.4) dördüncü sırada olan *C. glabrata* Kuzey Amerika'da ikinci sıklıkta (%21.1) izole edilmiştir (11). *C. tropicalis*, Asya-Pasifik (%11.7) ve Latin Amerika (%13.2) bölgelerinde diğer bölgelere göre (%4.9-7.3) daha fazla oranda tespit edilmiştir. Bu izolat Avrupa'da (%4.2), Latin Amerika (%10.3) veya Kuzey Amerika'ya (%13.6) göre invaziv kandidiyazis vakalarından daha az izole edilmiştir (11).

Kandidemilerde tür dağılımı coğrafi konuma bağlı olduğu kadar incelenen hasta popülasyonuna da bağlıdır. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda, albicans-dışı *Candida* türlerinin özellikle *C. krusei* ve *C. glabrata*'nın oranı, uzun süreli azole maruz kalmanın olası bir sonucu olarak daha yüksektir (1). Solid organ transplantasyonu sonrası *C.*

albicans en sık görülen tür olmakla birlikte (%46), *C. glabrata* (%24-37) ve diğer türler olguların %10'unu oluşturmaktadır. Organ nakli alıcılarında, cerrahi tedavi uygulanan hastalarda ve solid tümörlü hastalar arasında en sık görülen albicans-dışı *Candida* türü *C. glabrata* olarak belirlenmiştir (sırasıyla %63.7, %48 ve %53.8) (1,3). *C. parapsilosis*, kateter ilişkili enfeksiyonlarda önemli bir etkindir. *C. parapsilosis* veya *C. tropicalis*'e bağlı invaziv kandidiyazis, en kötü prognozlu olanlarıdır (1). *C. albicans* neonatal invaziv kandidiyazisde en sık belirlenen patojen iken, albicans-dışı *Candida* türleri arasında *C. parapsilosis* en sık görülen (%20-40) türdür (1,12).

Çalışma tasarımına ve incelenen popülasyona bağlı olarak *Candida* türlerinin epidemiyolojisi farklılıklar gösterebilmektedir. Ülkemizde farklı merkezlerde kan kültürlerinden saptanan *Candida* türlerinin dağılımı Tablo 3'de özetlenmiştir. Ülkemizde kan kültürlerinden belirlenen *Candida* türlerinin dağılımına bakıldığında, çalışmaların büyük kısmında, *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* ilk üç sırada izole edilmiştir (13-21). Bazı çalışmalarda ise *C. parapsilosis* en sık saptanan *Candida* türü olarak belirlenmiş ve son yıllarda albicans-dışı *Candida* türlerinin etken olarak tespit edilmesinin yaygınlaştığı belirtilmiştir (22-25). Kan kültürlerinden saptanan etkenlerin çalışmanın yapıldığı coğrafik bölgeye göre değişebileceği saptanmıştır. Çalışmamızdaki sonuçlar genel olarak ülkemiz verileri ile benzerlikler göstermektedir. Çalışmamızda *C. albicans* saptama oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde 2019 yılında yükseldiği (%58.5), *C. parapsilosis* saptama oranının ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde 2019 yılında düştüğü belirlenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, kan kültürlerinde en sık *C. albicans*, albicans-dışı türlerden de en fazla *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* izole edilmiştir. Bu çalışma, *Candida*'ların neden olduğu invaziv kandidiyazisin epidemiyolojisi hakkında bilgi sunmaktadır. *Candida* enfeksiyonlarının sıklığının ve tür dağılımının belirlenmesi, yerel epidemiyolojik verilerin belli aralıklarla güncellenmesine, gerekli önlemlerin alınmasına ve ampirik antifungal tedavinin seçimine rehberlik etmede son derece önemlidir. Ülkemizde kandidemilerle ilgili, olgu sayısı fazla, hazırlayıcı faktörlerin, hasta gruplarının ve bölgesel dağılımların irdeleneceği daha kapsamlı farklı çalışmaların da yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. J Antimicrob Chemother 2018; 73(suppl_1): i4-i13.
2. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial Candidiasis: Antifungal Stewardship and the Importance of Rapid Diagnosis. Med Mycol 2016; 54(1): 1-22.
3. Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ, Horn DL, Reboli AC, Rotstein C, 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.
4. Paiva JA, Pereira JM, Tabah A, Mikstacki A, de Carvalho FB, Kourenti D, et al. Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EUROACT study. Crit Care 2016; 20: 53.
5. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 18026.
6. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. Crit Care 2018; 22(1): 93.
7. Ergül AB, Işık H, Altıntop YA, Torun YA. A retrospective evaluation of blood cultures in a pediatric intensive care unit: a three year evaluation. Turk Pediatri Ars 2017; 52(3): 154-161.
8. Gülmez D, Gür D. Microorganisms isolated from blood cultures in Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital from 2000 to 2011: Evaluation of 12 years. J Pediatr Inf 2012; 6(3): 79-83.
9. Cleaveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, 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): 1352-1361.
10. 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(11): e954-966.
11. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, 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): 1366-1377.
12. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(12): 1252-1257.
 13. Akgun S, Sayiner HS, Kayali S. Distribution of Candida species isolated from blood cultures over a period of four years. *EJMI* 2018; 2(1): 35-39.
 14. Gültekin B, Eyigör M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. A retrospective investigation of Candida species isolated from blood cultures during a seven-year period. *ANKEM Derg* 2010; 24(4): 202-208.
 15. Mermutluoglu C, Devci O, Dayan S, Aslan E, Bozkurt F, Tekin R. Antifungal susceptibility and risk factors in patients with candidemia. *Eurasian J Med* 2016; 48(3): 199-203.
 16. Çalışkan E, Dede A, Biten Güven G. Kan kültürlerinde saptanan Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2013; 27(1): 25-30.
 17. Yenigün Koçak B, Kuloğlu F, Doğan Çelik A, Akata F. Evaluation of epidemiological characteristics and risk factors of candidemia in adult patients in a tertiary-care hospital. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(3): 489-503.
 18. 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.
 19. Sav H, Demir G, Atalay MA, Koç AN. Klinik örneklerden izole edilen Candida türlerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2013; 70(4): 175-180.
 20. Sütçü M, Acar M, Erköse Genç G, Kökçü İ, Aktürk H, Atay G, et al. Evaluation of Candida species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis. *Türk Pediatri Ars* 2017; 52(3): 145-153.
 21. Pelit S, Uzun M. Investigation of Species Distribution and Antifungal Susceptibility of Candida Species Isolated from Various Clinical Samples From Intensive Care Unit Patients. *Journal of Medical and Surgical Intensive Care Medicine* 2016; 7: 49-52.
 22. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. Retrospective evaluation of distribution and antifungal susceptibilities of Candida species isolated from blood cultures. *ANKEM Derg* 2015; 29(3): 105-113.
 23. Özkaya E, Çalışkan A, Kirişçi O, Tümer S. Son üç yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016; 46(2): 63-68.
 24. Ece G. Distribution of yeast-like fungi at a university hospital in Turkey. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7(12): e13141.
 25. Ece G, Samlioglu P, Akkoçlu G, Atalay S, Kose S. The evaluation of the distribution of yeast like fungi 'Candida Species' at a tertiary care center in western Turkey. *Int J Med Sci* 2012; 9(7): 617-620.