

Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalara ait Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Suşlarında Tür Dağılımının ve Antifungal Duyarlılıkların Araştırılması

Investigation of Species Distribution and Antifungal Susceptibility of Candida Species Isolated from Various Clinical Samples From Intensive Care Unit Patients

Süleyman Pelit¹, Meltem Uzun²

¹Ahenk Tıbbi Tanı ve Araştırma Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazar Katkıları: Fikir – S.P., M.U.; Tasarım – S.P., M.U.; Denetleme – S.P., M.U.; Kaynaklar – S.P.; Malzemeler – S.P.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – S.P.; Analiz ve/veya Yorum – S.P., M.U.; Literatür Taraması – S.P.; Yazıyı Yazan – S.P.; Eleştirel İnceleme – S.P., M.U.

Author Contributions: Concept – S.P., M.U.; Design – S.P., M.U.; Supervision – S.P., M.U.; Resources – S.P.; Materials – S.P.; Data Collection and/or Processing – S.P.; Analysis and/or Interpretation – S.P., M.U.; Literature Search – S.P.; Writing Manuscript – S.P.; Critical Review – S.P., M.U.

Öz

Amaç: Candida türlerinin sebep olduğu enfeksiyonlar, yoğun bakım hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli sebepleri arasındadır. Çalışmamızda, merkezimizde yoğun bakım hastalarına ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen 121 Candida suşunun tür dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Tür dağılımı ve antifungal duyarlılık VITEK 2 Compact Sistem (BioMérieux, Fransa) ile belirlenmiştir.

Bulgular: Yüz yirmi bir *Candida* suşunun 60'ı (%49,6) *C. albicans*, 21'i (%17,3) *C. tropicalis*, 17'si (%14) *C. parapsilosis*, 15'i (%12,4) *C. glabrata*, üçü (%2,5) *C. keyfr*, ikisi (%1,7) *C. krusei*, biri *C. lusitaniae*, biri *C. famata* ve biri *C. lipolytica* olarak tanımlanmıştır. Flukonazole doğal dirençli olarak bilinen *C. krusei* suşları haricinde, izole edilen suşların tümü flukonazol, vorikonazol flusitozin ve kaspofungine duyarlı bulunmuştur. Dört (%3,4) suşun amfoterisin B'ye orta duyarlı, dört (%3,4) suşun ise amfoterisin B'ye dirençli olduğu tespit edilmiştir. Amfoterisin B'ye orta duyarlı olarak bulunan tüm suşlarda minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri 2 µg/mL olarak ve amfoterisin B'ye dirençli olarak bulunan tüm suşlarda MİK değeri 8 µg/mL bulunmuştur.

Sonuç: Candida'ların tür düzeyinde tanımlanmasının ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesinin, tedavinin uygun şekilde yönlendirilmesi açısından önemli olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Candida, yoğun bakım, tanımlama, antifungal duyarlılık

Geliş Tarihi: 09.09.2015 **Kabul Tarihi:** 09.12.2015

Abstract

Objective: Infections caused by *Candida* species are becoming important causes of morbidity and mortality in intensive care patients. The aim of this study was to determine species distribution and antifungal susceptibility of 121 *Candida* species isolated from various clinical samples of intensive care unit patients in our center.

Material and Methods: Species distribution and antifungal susceptibility of the isolates were determined with VITEK 2 Compact System (BioMérieux, France).

Results: The 121 *Candida* strains were identified as follows: 60 *C. albicans* (49.6%), 21 *C. tropicalis* (17.3%), 17 *C. parapsilosis* (14%), 15 *C. glabrata* (12.4%), 3 *C. keyfr* (2.5%), 2 *C. krusei* (1.7%), 1 *C. lusitaniae*, 1 *C. famata* and 1 *C. lipolytica*. All of the *Candida* strains were found to be susceptible to flucytosine, fluconazole, voriconazole and caspofungin except *C. krusei* strains which are intrinsically resistant to fluconazole. Intermediate susceptibility to amphotericin B was determined in four (3.4%) *Candida* strains and four (3.4%) strains were found to be resistant to amphotericin B. Minimum inhibitory concentration (MIC) values of the isolates with intermediate susceptibility and resistance to amphotericin B were 2 µg/mL and 8 µg/mL respectively.

Conclusion: Identification and susceptibility tests for *Candida* species should be performed for the proper management and treatment of patients with *Candida* infections.

Keywords: *Candida*, intensive care, identification, antifungal drug resistance

Received: 09.09.2015 **Accepted:** 09.12.2015

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Giriş

Yoğun bakım hastalarında *Candida* türlerinin önemli patojenler arasında olduğunun farkındalığına rağmen kandidemi ve invazif kandidiyazis bu hasta popülasyonunda ciddi enfeksiyon riski oluşturmaya devam etmektedir (1). Tıbbi tedavilerdeki gelişmelerle birlikte yaşam sürelerinin

uzaması, girişimsel işlemlerin uygulanma sıklığının artması, hastanede kalış süresinin uzaması, immün süpresif tedavi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı *Candida* türlerine bağlı enfeksiyonların gelişmesini kolaylaştırmaktadır (2-4). *Candida* türleri en sık rastlanan nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyon etkenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır (5, 6).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Süleyman Pelit, e.posta: s_pelit@hotmail.com
DOI: 10.5152/dcbbyd.2016.1050

©Telif Hakkı 2016 Türk Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derneği - Makale metnine www.dcyogunbakim.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2016 by Turkish Society of Medical and Surgical Intensive Care Medicine - Available online at www.dcyogunbakim.org

Candida türlerine bağlı olarak gelişen infeksiyonlar çoğunlukla hastanın kendi normal florasından köken alsa da bazı durumlarda Candida türlerinin ekzojen bulaşı da infeksiyon gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) sağlık çalışanlarının elleri ve kontamine olmuş tıbbi aletler aracılığı ile ekzojen bulaş görülebilmektedir (3, 6).

Candida türleri arasında *C.albicans* birçok infeksiyon tipinde bas-kin bir rol oynamaktadır. YBÜ'de kandidemi olguları arasında en sık etken *C.albicans* olmakla birlikte, bazı antifungallere dirençli olabilen *C.albicans* dışı türlerin etken olduğu infeksiyonların arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (3). Kandidemi, diğer patojenlerin etken olduğu kan dolaşımı infeksiyonlarına göre daha yüksek mortalite ile seyredir. Bununla birlikte, Candida türlerinin antifungal ajanlara duyarlılıkları farklıdır. Bu nedenle kandidemi etkenlerinin tür düzeyinde tanımlanmaları ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi uygun tedavi seçiminde çok önemlidir (4, 6).

Bu çalışmada YBÜ'den laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida suşlarının tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Ocak 2014- Ocak 2015 tarihleri arasında merkezimize erişkin YBÜ'den gönderilen 119 hastaya ait klinik örneklerden izole edilen 121 Candida suşu dahil edilmiştir. Aynı hastanın aynı örnek çeşidinde izole edilen tekrarlayan suşları çalışmaya alınmamıştır. Örneklerin ilk ekimleri için % 5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve kromojenik agar kullanılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda üreyen şüpheli maya kolonileri mikroskopik olarak incelenerek maya morfolojisi sergileyen kolonilerden Sabouraud dekstroza (Salubris, Türkiye) saf kültür alınmıştır. Bu besiyerinde saf olarak üreyen maya kolonilerinin tür düzeyinde identifikasyonları ve amfoterisin B, flusitozin, flukonazol, vorikonazol ve kaspofungin için antifungal duyarlılıkları firmanın önerileri doğrultusunda VITEK 2 Compact System (BioMérieux, Fransa) kullanılarak tespit edilmiştir. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlendirme aralığı amfoterisin B için 0,25-16 µg/mL, flusitozin için 1-64 µg/mL, flukonazol için 1-64 µg/mL, vorikonazol için 0,12-8 µg/mL ve kaspofungin 0,25-4 µg/mL'dir. *C. glabrata* suşlarında vorikonazol için sınır değer tanımlanmamıştır ve flukonazol için ≤32 µg/mL MİK değeri doza bağlı duyarlı olarak ifade edilmiştir (4).

Bulgular

Bir yıllık süre içerisinde yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden 121 Candida suşu izole edilmiştir. Suşların 62'si (%51,2) idrar, 45'i (%37,1) kan, 11'i (%9) trakeal aspirat, ikisi (%1,7) apse ve biri damar içi kateter materyalinden izole edilmiştir. Candida suşlarının tür dağılımı incelendiğinde suşların 60'ı (%49,6) *C.albicans*, 21'i (% 17,3) *C.tropicalis*, 17'si (%14) *C. parapsilosis*, 15'i (%12,4) *C. glabrata*, üçü (%2,5) *C. keyfr*, ikisi (%1,7) *C. krusei*, biri *C. lusitanae*, biri *C. famata* ve biri *C. lipolytica* olarak belirlenmiştir. İdrar örneklerinden en sık (%54,8) izole edilen tür *C. albicans* olarak bulunmuştur. Bunu sırasıyla *C. tropicalis* (%17,7) ve *C. glabrata* (%17,7) takip etmiştir. Benzer şekilde *C. albicans* kan örneklerinden de en sık (%35,6) izole edilen tür olarak tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla *C. parapsilosis* (%33,3) ve *C.tropicalis* (%15,6) takip etmiştir.

Flukonazole doğal dirençli olarak bilinen *C. krusei* suşları haricinde, izole edilen suşların tümü flukonazol, vorikonazol, flusitozin ve kaspofungine duyarlı olarak bulunmuştur. Üçü *C. albicans* ve biri *C. keyfr* olmak üzere dört (%3,4) suş amfoterisin B'ye orta duyarlı olarak; üçü *C. albicans* ve biri *C. keyfr* olmak üzere 4 (%3,4) suş ise amfoterisin B'ye dirençli olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). MİK değeri amfoterisin B'ye orta duyarlı olarak bulunan tüm suşlarda 2 µg/mL, amfoterisin B'ye dirençli bulunan tüm suşlarda 8 µg/mL olarak tespit edilmiştir. İzole edilen *C. glabrata* suşlarının tamamında MİK değeri vorikonazol için ≤12 µg/mL ve flukonazol için ≤4 µg/mL olarak tespit edilmiştir. *C. lusitanae*, *C. famata* ve *C. lipolytica* suşları için antifungal duyarlılık testi çalışılmamıştır.

Tartışma

İnvazif mantar infeksiyonları, malignitesi olan ve derin nötropenik hastalar başta olmak üzere, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasındadır. Bu hastalarda görülen mantar infeksiyonlarından sıklıkla Candida cinsi mayalar sorumlu tutulmaktadır (7, 8). İnfeksiyona duyarlılığı artmış hasta grubunu içeren yoğun bakım ünitelerinde de Candida cinsi mayalar hayatı tehdit eden infeksiyon etkenleri olarak bildirilmektedir. Kan dolaşımı infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonları YBÜ'de gelişen fungal infeksiyonlar arasında en sık görülenlerdir (3, 6). Candida türleri en sık rastlanan nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonları etkenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır (9, 10). Tür düzeyinde incelendiğinde, YBÜ'de kandidemi olguları arasında en sık etken *C. albicans*'tır (2, 6, 10). Pfaller ve ark. (11) çalışmasında, 32 ülkeden toplanan ve kan dolaşımı infeksiyonu etkeni 6082 Candida izolatı tür düzeyinde tanımlanmış ve suşların %55,9'u *C. albicans*, %16,2'si *C. glabrata*, %13,1'i *C. parapsilosis*, %9,6'sı *C. tropicalis*, %2,5'i *C. krusei* ve %2,7'si diğer türler olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda da kan kültürlerinden en sık izole edilen Candida türü *C.albicans* olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalardan bazılarında ikinci sıklıkta izole edilen tür *C. parapsilosis* (4, 5, 12, 13), bazılarında ise *C. tropicalis* olarak bildirilmiştir (14, 15). Fungal kan dolaşımı infeksiyon etkenleri arasında en sık tespit edilen tür *C. albicans* olmakla birlikte, son yıllarda *albicans*

Tablo 1. Candida türlerinin antifungal maddelere duyarlılıkları

| | Amfoterisin B | | | Flukonazol | | | Flusitozin | | | Vorikonazol | | | Kaspofungin | | |
|------------------------|---------------|----|---|------------|----|---|------------|----|---|-------------|----|---|-------------|----|---|
| | H | OD | D | H | DB | D | H | OD | D | H | DB | D | H | OD | D |
| <i>C. albicans</i> | 54 | 3 | 3 | 60 | - | - | 60 | - | - | 60 | - | - | 60 | - | - |
| <i>C. tropicalis</i> | 21 | - | - | 21 | - | - | 21 | - | - | 21 | - | - | 21 | - | - |
| <i>C. parapsilosis</i> | 17 | - | - | 17 | - | - | 17 | - | - | 17 | - | - | 17 | - | - |
| <i>C. glabrata*</i> | 15 | - | - | - | 15 | - | 15 | - | - | - | - | - | 15 | - | - |
| <i>C. keyfr</i> | 1 | 1 | 1 | 3 | - | - | 3 | - | - | 3 | - | - | 3 | - | - |
| <i>C. krusei</i> | 2 | - | - | - | - | 2 | 2 | - | - | 2 | - | - | 2 | - | - |

**C. glabrata* suşlarında vorikonazol için sınır değeri tanımlanmamıştır. H: hassas; OD: orta duyarlı; DB: doza bağlı duyarlı; D: dirençli

dışı türler giderek artan oranlarda izole edilmektedir. *C. parapsilosis*, günümüzde *C. albicans*'tan sonra ikinci veya üçüncü en sık kandidiyaz etkenidir. *C. parapsilosis*'e bağlı kandidemilerin artan insidansı parenteral beslenme ve intravenöz kateter varlığı ile ilişkilendirilmiştir ve özellikle yoğun bakım hastalarını etkilemektedir (16). Bizim çalışmamızda da yoğun bakım hastalarına ait hemokültürlerden en sık (%35,6) izole edilen tür *Candida albicans* olarak tespit edilmekle birlikte, *C. parapsilosis* dikkat çekici yükseklikte bir oranla (%33,3) ikinci sırada ve *C. tropicalis* üçüncü sırada (%15,6) tespit edilmiştir.

Yoğun bakım ünitesinde kandidüri yüksek mortalite ile karakterizedir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Üriner kateter varlığı, ileri yaş, diyabet ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü kandidüri için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (3, 17). Kandidürilerde en sık izole edilen etken *C. albicans*'tır (3). Brezilya'da yapılan ve idrar örneklerinden izole edilen 100 *Candida* suşunun dahil edildiği bir çalışmada suşların %56'sı *C. albicans*, %20'si *C. tropicalis*, %11'i *C. glabrata*, %4'ü *C. Parapsilosis*, %2'si diğer *Candida* türleri ve %3'ü *Trichosporon asahii* olarak tespit edilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde kandidürilerden en sık izole edilen tür *C. albicans* (%54,8) olarak tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla *C. tropicalis* (%17,7) ve *C. glabrata* (%17,7) izlemiştir.

Günümüzde *Candida*'ların etken olduğu enfeksiyonlarla giderek artan sıklıkta karşılaşılması, özellikle YBÜ'de profilaktik antifungal kullanımını artırmaktadır. Bu durum antifungallere duyarlılığı azalmış veya dirençli suşların oluşmasına neden olmaktadır (19). Mikrodilüsyon yöntemi antifungal duyarlılık testleri için referans yöntem olarak kabul edilmektedir (20). Ancak çalışmamızda, laboratuvarımızda rutin olarak kullanılan, daha kısa sürede sonuç alınabilmesi ve identifikasyon ve antifungal duyarlılık testlerinin bir arada yapılabilmesi gibi sebeplerle, referans yöntem ile %90'dan fazla uyum gösteren VITEK 2 Compact System sonuçları verilmiştir (21, 22). Günümüzde farklı laboratuvarlardan elde edilen değişken sonuçlar nedeniyle antifungal duyarlılık testlerinde, kaspofungin yerine mikafungin veya anidulafungin kullanılmaya başlanmış olsa da çalışmada otomatize sistemin antifungal duyarlılık panelinde yer alan kaspofungin sonuçları verilmiştir (23). Her ne kadar Amfoterisin B için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (20) raporlarında sınır değerler belirtilmemiş ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (24) raporlarında bazı *Candida* suşlarında direnç sınırı >1 µg/mL MİK değeri kabul edilip orta duyarlı kategorisi bulunmasa da, hem CLSI'daki standart suşlar için verilen değerler (20) hem de yapılan çalışmalar doğrultusunda firmanın belirlemiş olduğu sınır değerler (25) temel alındığında, çalışmamızda üçü *C. albicans* ve biri *C. keyfr* olmak üzere dört (%3,4) suş amfoterisin B'ye orta duyarlı, üçü *C. albicans* ve biri *C. keyfr* olmak üzere dört (%3,4) suş ise amfoterisin B'ye dirençli tespit edilmiştir. Jung ve ark. (25), kan kültürlerinden izole edilen 636 *Candida* suşunun antifungal duyarlılıklarını VITEK 2 Compact System kullanarak belirlemiş ve amfoterisin B yedi suşta orta duyarlı olarak, beş suşta ise dirençli olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda amfoterisin B direnci bildirilmezken (2, 4, 12), diğer bazı çalışmalarda tespit edilen direnç oranı %2,6 ile %19,5 arasında değişmektedir (15, 26, 27).

Sonuç

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda *Candida* türleri ciddi enfeksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır ve türlerin antifungal maddelere duyarlılıkları arasında farklılıklar görülebilmektedir. Bu nedenle özellikle invazif *Candida* enfeksiyonlarında tür düzeyinde tanımlama yapılmasının ve suşların antifungal maddelere duyarlılıklarının belirlenme-

sinin tedavinin uygun şekilde yönlendirilmesi açısından önemli olduğu kanaatine varılmıştır. Otomatize sistem ile çeşitli antifungallere orta duyarlı ve dirençli olarak değerlendirilen suşların duyarlılık sonuçlarının, referans yöntem olan mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulanması faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Tortorano AM, Prigitano A, Dho G, et al. Antifungal susceptibility profiles of *Candida* isolates from a prospective survey of invasive fungal infections in Italian intensive care units. *J Med Microbiol* 2012;61:389-93. [\[CrossRef\]](#)
2. Efe İris N, Ersöz Arat M, Şimşek F ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Klimik Dergisi* 2008;21:61-4.
3. Ergüt Sezer B, Arman D. Yoğun bakım ünitesinde gelişen fungal enfeksiyonlar. *Yoğun Bakım Derg* 2010;9:121-8.
4. 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.
5. Kuzucu Ç, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Erciyes Med J* 2007;29:115-9.
6. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds). Fırsatçı Mikroorganizmalar (E. Tümbay Çev.) (Çeviri ed. A.C. Başustaoglu). *Tıbbi Mikrobiyoloji*, 6. Baskı, s.751-9, Atlas Kitapçılık, Ankara (2010).
7. Garcia Ruiz JC, Lopez Soria L, Olazabal I, et al. Invasive infections caused by *Saprocha etecapitata* in patients with haematological malignancies: report of five cases and review of the antifungal therapy. *Rev Iberoam Micol* 2013;30:248-55. [\[CrossRef\]](#)
8. Saghrouni F, Ben Abdeljelil J, Ben Youssef Y, et al. *Geotrichum capitatum* septicemia in patients with acute myeloid leukemia. Report of three cases. *Med Mycol Case Rep* 2012;1:88-90. [\[CrossRef\]](#)
9. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial blood stream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44. [\[CrossRef\]](#)
10. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial blood stream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17. [\[CrossRef\]](#)
11. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of blood stream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 1):11-23. [\[CrossRef\]](#)
12. Bakır M, Cerikcioglu N, Barton R, et al. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS* 2006;114:601-10. [\[CrossRef\]](#)
13. Gültekin B, Eyigör M, Telli M, ve ark. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. *ANKEM Derg* 2010;24:202-8.
14. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, et al. Nosocomial blood stream infections associated with *Candida* species in a Turkish university hospital. *Mycoses* 2006;49:134-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Zer Y, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen *Candida* suşlarının identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32:230-4.
16. Van Asbeck EC, Clemons KV, Stevens DA. *Candida parapsilosis*: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. *Crit Rev Microbiol* 2009;35:283-309. [\[CrossRef\]](#)
17. Jain M, Dogra V, Mishra B, et al. Candiduria in catheterized intensive care unit patients: emerging microbiological trends. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54:552-5. [\[CrossRef\]](#)
18. da Silva EH, RuizLda S, Matsumoto FE, et al. Candiduria in a public hospital of Sao Paulo (1999-2004): characteristics of the yeast isolates. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007;49:349-53. [\[CrossRef\]](#)

19. Çalışkan E, Dede A, Biten Güven G. Kan kültürlerinde saptanan Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM Derg 2013;27:25-30.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast; Fourth informational supplement. CLSI document M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA (2012).
21. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, et al. Multicenter comparison of the VITEK 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing fluconazole against Candida spp. J Clin Microbiol 2007;45:796-802. [\[CrossRef\]](#)
22. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, et al. Multicenter comparison of the VITEK 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing amphotericin B, flucytosine and voriconazole against Candida spp. J Clin Microbiol 2007;45:3522-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Rodriguez Leguizamon G, Fiori A, Lagrou K, et al. New echinocandin susceptibility patterns for nosocomial Candida albicans in Bogota, Colombia, in ten tertiary care centres: an observational study. BMC Infect Dis 2015;15:1-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Rodriguez Tudela JL, Arendrup MC, Barchiesi F, et al. EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. Clin Microbiol Infect 2008;14:398-405. [\[CrossRef\]](#)
25. Jung SI, Shin JH, Choi HJ, et al. Antifungal susceptibility to amphotericin B, fluconazole, voriconazole and flucytosine in Candida blood stream isolates from 15 tertiary hospitals in Korea. Ann Lab Med 2012;32:426-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Adiloğlu KA, Şirin C, Cicioğlu B, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. ADÜ Tıp Fakültesi Derg 2004;5:33-6.
27. Bayram Y, Gültepe B, Özlük S, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. Van Tıp Derg 2012;19:177-81.