



Kan Kültüründen İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılığının Araştırılması

Evaluation of Species Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Isolated from Blood Culture

Şinasi KARVAR¹([iD](#)), Nuran DELİALİOĞLU²([iD](#))

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Van, Türkiye

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

Makale atfı: Karvar Ş, Delialioğlu N. Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılığının araştırılması. FLORA 2023;28(3):331-340.

ÖZ

Giriş: Günümüzde malignite, kemoterapi, immünsüpresif tedavilerin artması ve yoğun bakım ünitelerinde uzayan yatış süreleri kandidemi insidansında artışa neden olmuştur. En sık kandidemi etkeni olarak *Candida albicans* görülmekle birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar *C. albicans* dışı türlerde izolasyon sıklığının arttığını göstermiştir. Ayrıca tedavide kullanılan antifungal ilaçlara karşı direnç sorunu görülmeye başlamıştır. Bu sebeple tedavi seçiminde mayaların türü ve antifungal duyarlılığın bilinmesi önemlidir. Bu çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Mersin Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 01.01.2020 ile 31.12.2020 tarihleri arasında gönderilen kan kültürlerinden izole edilen 110 *Candida* izolatının tanımlanması klasik yöntemler ve VITEK 2 YST maya tanımlama panelleri (bioMérieux, Fransa) kullanılarak yapıldı. İzolatların antifungal (amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, mikafungin ve anidulafungin) duyarlılıkları EUCAST referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen izolatların 39 (%35.5)'u kadın, 71 (%64.5)'i erkek hastaya ait kan kültürlerinden izole edilmiştir. Çalışmada kan kültüründen en sık izole edilen tür *C. parapsilosis* 48 (%43.6), bunu takiben *C. albicans* 29 (%26.3), *C. tropicalis* 16 (%14.5), *C. glabrata* 15 (%13.6) ve *C. krusei* 2 (%1.8) olarak bulunmuştur. *C. parapsilosis* için direnç oranları: flukonazol %16.6, vorikonazol %8.3 ve anidulafungin %8.3, amfoterisin B %4.3, mikafungin %6.2 ve itrakonazol %6.2 olarak; *C. albicans* için direnç oranları: amfoterisin B %10.4, flukonazol %3.5, vorikonazol %3.4, itrakonazol %3.4, mikafungin %3.4 ve anidulafungin %3.4 olarak; *C. tropicalis* için direnç oranları: flukonazol %25, amfoterisin B %18.8, itrakonazol %18.8, anidulafungin %6.3 olarak; *C. glabrata* için direnç oranları: amfoterisin B %18.8, flukonazol %6.7 olarak tespit edilmiştir. *C. tropicalis* izolatlarında vorikonazole, *C. glabrata* izolatlarında ise mikafungin ve anidulafungine direnç bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda kandidemi vakalarından en sık *C. parapsilosis*'in izole edildiği ve flukonazol direncinin diğer antifungallere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. *Candida* infeksiyonlarında etkenin tür düzeyinde saptanması ve antifungal duyarlılığının araştırılmasının tedavinin etkinliği ve direnç gelişiminin önlenmesi açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Maya; *Candida* türleri; Kandidemi; Antifungal duyarlılık

Geliş Tarihi/Received: 20/06/2022 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 05/12/2022

©Telif Hakkı 2023 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.



Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 20.09.2023

ABSTRACT

Evaluation of Species Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Isolated from Blood CultureŞinasi KARVAR¹, Nuran DELİALİOĞLU²¹ Clinic of Medical Microbiology, University of Health Sciences Van Training and Research Hospital, Van, Türkiye² Department of Medical Microbiology, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Türkiye

Introduction: Today, the increase in malignancy, chemotherapy, immunosuppressive treatments, and prolonged hospitalization in intensive care units have caused an increase in the incidence of candidemia. Although *Candida albicans* is the most common cause of candidemia, recent studies have shown an increased frequency of isolation in non-*C. albicans* species. In addition, resistance to antifungal drugs used in treatment has started to emerge. Consequently, it is important to identify the yeast type and assess antifungal susceptibility when selecting appropriate treatment. This study aims to determine the distribution of *Candida* species and their susceptibility to antifungal agents in *Candida* spp. isolated from blood cultures.

Materials and Methods: Identification of 110 *Candida* isolated from blood cultures sent to Mersin University Hospital Medical Microbiology Laboratory between 01.01.2020 and 31.12.2020 was performed by using classical methods and VITEK 2 YST yeast identification panels (bioMérieux, France). Antifungal (amphotericin B, fluconazole, voriconazole, itraconazole, micafungin, and anidulafungin) susceptibilities of the isolates were studied by using the EUCAST reference broth microdilution method.

Results: The strains included in the study were isolated from blood cultures of 39 (35.5%) female and 71 (64.5%) male patients. The most frequently isolated species from the blood cultures in the study was *C. parapsilosis* 48 (43.6%), followed by *C. albicans* 29 (26.3%), *C. tropicalis* 16 (14.5%), *C. glabrata* 15 (13.6%) and *C. krusei* 2 (1.8%). Resistance rates for *C. parapsilosis* were determined as follows: fluconazole 16.6%, voriconazole 8.3%, anidulafungin 8.3%, amphotericin B 4.3%, micafungin 6.2%, and itraconazole 6.2%. For *C. albicans*, the resistance rates were as follows: amphotericin B 10.4%, fluconazole 3.5%, voriconazole 3.4%, itraconazole 3.4%, micafungin 3.4%, and anidulafungin 3.4%. As for *C. tropicalis*, the resistance rates observed were as follows: fluconazole 25%, amphotericin B 18.8%, itraconazole 18.8%, and anidulafungin 6.3%. Lastly, for *C. glabrata*, the resistance rates were as follows: amphotericin B 18.8% and fluconazole 6.7%. There was no resistance to voriconazole among *C. tropicalis* isolates, and no resistance to micafungin and anidulafungin among *C. glabrata* isolates.

Conclusion: *C. parapsilosis* has been identified as the most commonly isolated species in cases of candidemia, and our study has shown a higher resistance rate to fluconazole compared to other antifungal agents. The findings suggest that identifying the specific species in *Candida* infections and assessing their antifungal susceptibility could be advantageous in terms of treatment effectiveness and prevention of resistance development.

Key Words: Yeast; *Candida* species; Candidemia; Antifungal susceptibility

GİRİŞ

Maya mantarları genellikle immün yetmezlikli hastalarda fırsatçı infeksiyonlara neden olmakla birlikte mukozal bölgelerin florasında bulunurlar^[1]. *Candida* türleri insanlarda en sık infeksiyona yol açan maya mantarlarıdır. *Candidalar* cilt, boğaz, vajina gibi birçok farklı anatomik bölgeden izole edilebilir. Bu nedenle *Candida* infeksiyonları genellikle endojen kaynaklıdır. *Candida* türleri oral ve vajinal kandidiyazis gibi sınırlı lokal infeksiyonlara yol açabileceği gibi ciddi invaziv ve sistemik infeksiyonlara da yol açabilirler^[2].

İnvaziv kandidiyazisin etkenleri ile ilgili dünya genelinde yapılan çalışmalarda en sık karşılaşılan tür *C. albicans* olarak gösterilse de son yıllarda *albicans* dışı *Candida* türlerinde izolasyon sıklık-

larının arttığı gözlenmiştir^[3]. Değişen duyarlılık paternleri nedeniyle *Candidalar*ın tür düzeyinde tanımlanması önem arz etmektedir. Örneğin, *C. lusitanae*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* ve *C. glabrata* complex türlerinde yüksek amfoterisin B direnci; *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* ve *C. norvegensis* türlerinde yüksek flukonazol direnci gösterilmiştir. *Candida krusei* ise flukonazole doğal dirençlidir. *Candida glabrata* complex, *C. parapsilosis* complex, *C. rugosa* ve *C. tropicalis* için flukonazole değişken duyarlılık kaydedilmiştir^[4]. Günümüzde malignite, kemoterapi ve immünsüpresif tedavilerin artması ile birlikte uzayan yoğun bakım ünitelerinde yatış süresi kandidemi insidansında artışa neden olmuştur. Bununla doğru orantılı olarak kullanılan antifungal ilaç tedavileri ve bu ilaçlara karşı direnç gelişmesi

de önemli bir sorun olarak dikkat çekmektedir.^[5] Antifungal ilaçlara karşı giderek artan direnç, tedavi planlamasında duyarlılık testlerinin önemini göstermektedir.

Bu çalışmada bir yıllık süre içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida*ların tür dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 22.01.2020 tarihli ve 2020/63 sayılı kurul kararı onayı ile gerçekleştirildi.

Çalışmada 01.01.2020 ile 31.12.2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinden izole edilen tüm *Candida* spp. üremeleri değerlendirildi. Aynı hastaya ait tekrarlayan üremeler (221) çalışmadan dışlandı ve kalan 110 adet *Candida* izolatu çalışmaya dahil edildi.

Pozitif kan kültür sinyali alınan örnekler Gram boyamaları yapılarak Kanlı, Eosin Methylene Blue (RTA Laboratuvarları, Türkiye) ve Sabauraud Dekstroza Agara (SDA) (RTA Laboratuvarları, Türkiye) ekildi. 37 °C'de 24-48 saatlik inkübasyon sonrası üreyen kolonilere Gram boyama yapılarak morfolojik olarak maya olduğu doğrulandı. Sabauraud Dekstroza Agara'dan alınan koloniler ile identifikasyon testleri yapılarak suşların saf olduklarını kesinleştirmek için SDA'ya tek koloni pasajları alındı. İzolatlar, antifungal duyarlılık testleri ve sonraki çalışmalar yapılmak üzere %10 gliserinli *tryptic soy broth* (RTA Laboratuvarları, Türkiye) içeren tüplere alınarak -20 °C'de saklandı.

Candida izolatlarının tür tanımlanması amacıyla germ tüp testi, mısır unu-tween 80 agar besiyerinde (RTA Laboratuvarları, Türkiye) mikroskobik görünüm, kromojenik besiyerinde (RTA Laboratuvarları, Türkiye) koloni görünümü ve VITEK 2 mikroorganizma tanımlama sistemleri (bioMérieux, Fransa) kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen izolatların antifungal duyarlılıkları, sıvı mikrodilüsyon yönteminde referans yöntemlerden biri olan EUCAST E.DEF 7.3.2 kılavuzu önerilerine göre çalışıldı^[6]. Çalışmada kalite kontrol amacıyla *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşu kullanıldı. Bu yöntemle göre; besiyeri olarak glutaminli, bikarbonatsız

%2 glikoz içeren RPMI 1640, antifungal etken madde olarak amfoterisin B (Sigma Chemical Co, ABD), flukonazol (Sigma), vorikonazol (Sigma), itrakonazol (Sigma), anidulafungin (Sigma) ve mikafungin (Sigma) kullanıldı. Tüm ajanların stok solüsyonunda çözücü olarak DMSO (Sigma) kullanıldı. Çalışmada plastik, düz tabanlı, kapaklı, tek kullanımlık, 96 kuyucuklu 300 µL kapasitede steril plaklar kullanıldı. Maya inokülümü hazırlanıp plaklara inoküle edildikten sonra kapakları kapatılarak 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyonun ardından plaklar mikroyet okuyucu cihazında absorbans değerleri okutuldu. Amphotericin B için pozitif kontrol kuyucuğuna (11. kuyucuk) göre kıyaslandığında üremenin %90 veya daha fazla inhibe olduğu kuyucuk MİK değeri olarak kabul edildi. Diğer antifungaller için üremenin %50 veya daha fazla inhibe olduğu kuyucuk MİK değeri olarak kabul edildi.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler, EUCAST tarafından yayımlanan Versiyon 10.0 MİK değerleri kılavuzuna göre değerlendirildi^[7]. Buna göre sonuçlar: duyarlı, dirençli, doza bağlı duyarlı ve ATU (Areas of Technical Uncertainty) olarak yorumlandı. ATU yani teknik belirsizlik alanında olan antifungal ilaçların, özel klinik durumlar dışında kliniğe bildirilmemesi önerilmektedir^[7].

BULGULAR

Bir yıllık süre içerisinde hastaların kan kültürlerinden izole edilen 110 *Candida* suşunun 48 (%43.6)'i *C. parapsilosis* complex, 29 (%26.3)'ü *C. albicans*, 16 (%14.5)'si *C. tropicalis*, 15 (%13.6)'i *C. glabrata* complex ve 2 (%1.8)'si *C. krusei* olarak tanımlanmıştır. İzolatların cinsiyet ve örneklerin gönderildiği bölümlere göre tür dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. *Candida* izole edilen hastaların %40'ının 60 yaş üstü, %20.9'unun 0-11 yaş, %17.3'ünün 51-60 yaş ve kalan %21.8'inin ise diğer (10-50) yaş grubunda olduğu tespit edilmiştir.

Kan kültüründen sıklıkla izole edilen beş *Candida* türünün, amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, mikafungin ve anidulafungin duyarlılık sonuçları; MİK değerleri EUCAST standartları^[6] kullanılarak duyarlı, doza bağlı duyarlı ve dirençli olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2.). *C. parapsilosis* complex için direnç oranları: flukonazol %16.6, vorikonazol %8.3 ve anidulafungin %8.3, amfoterisin B %4.3, mikafungin

Tablo 1. Cinsiyet ve bölümlere göre tür dağılımı

Candida türleri	<i>C. parapsilosis</i> Sayı (%)	<i>C. albicans</i> Sayı (%)	<i>C. tropicalis</i> Sayı (%)	<i>C. glabrata</i> Sayı (%)	<i>C. krusei</i> Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Cinsiyet						
Erkek	34 (70.8)	21 (72.4)	11 (68.8)	4 (26.7)	1(50)	71 (64.5)
Kadın	14 (29.2)	8 (27.6)	5 (31.2)	11 (73.3)	1(50)	39 (35.5)
Klinik						
YBÜ	25 (%53.2)	12 (%41.4)	15 (%93.8)	7 (%43.8)	0	59 (%53.6)
Servis	4 (%8.5)	9 (%31)	1 (%6.3)	7 (%43.8)	0	21 (%19)
ÇYBÜ	11 (23.4)	4 (%13.8)	0	0	0	15 (%13.6)
Çocuk servis	8 (%17)	4 (%13.8)	0	1 (%6.3)	2 (%100)	15 (%13.6)
Toplam	48 (%100)	29 (%100)	16 (%100)	15 (%100)	2 (%100)	110 (%100)
YBÜ: Erişkin yoğun bakım üniteleri, ÇYBÜ: Çocuk yoğun bakım üniteleri.						

%6.2 ve itraconazol %6.2 olarak; *C. albicans* için direnç oranları: amfoterisin B %10.4, flukonazol %3.5, vorikonazol %3.4, itraconazol %3.4, mikafungin %3.4 ve anidulafungin %3.4 olarak, *C. tropicalis* için direnç oranları: flukonazol %25, amfoterisin B %18.8, itraconazol %18.8, anidulafungin %6.3 olarak, *C. glabrata* complex için direnç oranları; amfoterisin B %18.8, flukonazol %6.7 olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Lokalize mukokutanöz kandidiyazisten farklı olarak invaziv kandidiyazis, YBÜ'de yatan hastalar için önemli ve yaygın bir enfeksiyondur^[8]. Son zamanlarda artan; geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid kullanımı, intravenöz kateterler, yanıklar, cerrahi girişimler, diabetes mellitus, nötropeni, AIDS ve hücrel immün yetmezlik durumlarına bağlı olarak kandidemi insidansında da artış gözlenmektedir^[9]. Bu enfeksiyonların neredeyse tamamı nozokomiyal enfeksiyonlardır. *Candida* türleri, yoğun bakım hastalarında en yaygın invaziv mantar enfeksiyonu etkenidir ve YBÜ'de kandidemi oranı, YBÜ dışı ortamlara kıyasla çok daha fazladır^[8]. Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak örneklerin %67'sinin erişkin ve çocuk YBÜ'lerinde, %33'ünün ise erişkin ve çocuk servislerinde yatan hastalara ait olduğu belirlenmiştir. Hastaların yaş dağılımlarına bakıldığında ise çalışmanın yapıldığı hastanenin hasta profiline göre farklı veriler elde edilmiştir. Kılınçel ve arkadaşlarının çalışmalarına dahil ettikleri hastaların yaş dağılımını incelediklerinde, erişkin

yaş grubuna ait hastaların oranını %95, çocuk yaş grubuna ait hastaların oranı ise %5 olarak saptamışlardır. Alishan ve arkadaşları, çalışmalarında inceledikleri 163 kandidemili hastanın %61'inin çocuk, %39'unun erişkin yaş grubuna ait olduğunu belirtmişlerdir^[10]. Bizim çalışmamızda ise hastaların %73'ünün erişkin, %27'sinin ise çocuk yaş grubuna ait olduğu tespit edilmiştir. Hastanemiz erişkin servis ve yoğun bakım ünitesi yatak sayısının, pediatrik hasta yatak sayısına göre daha fazla olmasının bu durum üzerine etkili olabileceği düşünülmüştür.

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının %90'dan fazlasından *C. albicans*, *C. parapsilosis* complex, *C. tropicalis*, *C. glabrata* complex ve *C. krusei* sorumludur^[11]. Tür dağılımları genellikle birbirine benzer olmakla birlikte, coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. İnvaziv kandidiyazis etkenleri ile ilgili dünya genelinde yapılan bir derlemede en sık karşılaşılan tür *C. albicans* (%50-70) bulunmuştur ve *C. albicans*'i sırası ile *C. parapsilosis* complex, *C. glabrata* complex, *C. tropicalis* ve *C. krusei* izlemektedir^[12]. Uluslararası Fungal Surveyans Grubu'nun 1992'den 2001'e kadar 12 yıllık sürede Asya, Avrupa, Latin Amerika ve Amerika'da kandan izole edilen 6082 *Candida* izolatını inceledikleri bir başka kapsamlı çalışmada *Candida* izolatlarının %55.9'u *C. albicans*, %16.2'si *C. glabrata* complex, %13.1'i *C. parapsilosis* complex, %9.6'sı *C. tropicalis*, %2.5'i *C. krusei* ve %2.7'si diğer *Candida* türleri olarak bildirilmiştir^[13].

Tablo 2. Türlere göre antifungal duyarlılık oranları

Tür (sayı)	Amfoterisin B			Flukonazol			Vorikonazol			Itrakonazol			Mikafungin			Anidulafungin		
	S	R	Sayı (%)	S	I	Sayı (%)	S	I	Sayı (%)	S	R	Sayı (%)	S	R	Sayı (%)	S	R	Sayı (%)
<i>C. parapsilosis</i> (48)	45 (95.7)	3 (4.3)	38 (79.2)	2 (4.2)	8 (16.6)	40 (83.4)	4 (8.3)	4 (8.3)	45 (93.8)	3 (6.2)	45 (93.8)	3 (6.2)	44 (91.7)	3 (6.2)	44 (91.7)	44 (91.7)	4 (8.3)	44 (91.7)
<i>C. albicans</i> (29)	26 (89.6)	3 (10.4)	28 (96.5)	0	1 (3.5)	28 (96.6)	0	1 (3.4)	28 (96.6)	1 (3.4)	28 (96.6)	1 (3.4)	28 (96.6)	1 (3.4)	28 (96.6)	28 (96.6)	1 (3.4)	28 (96.6)
<i>C. tropicalis</i> (16)	13 (81.2)	3 (18.8)	12 (75)	0	4 (25)	12 (75)	4 (25)	0	13 (71.2)	3 (18.8)	13 (71.2)	3 (18.8)	15 (93.7)	*	15 (93.7)	15 (93.7)	1 (6.3)	15 (93.7)
<i>C. glabrata</i> (15)	13 (81.2)	2 (13.3)	0	14 (93.3)	1 (6.7)	*	*	*	*	*	*	*	15 (100)	0	15 (100)	15 (100)	0	15 (100)
<i>C. krusei</i> (2)	2 (100)	0	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1 (50)	1 (50)	1 (50)
Toplam (110)	99 (%90)	11 (%10)	78 (72.2)	16 (14.9)	14 (%12.9)	80 (86.1)	8 (8.6)	5 (5.3)	86 (92.5)	7 (7.5)	86 (92.5)	7 (7.5)	88 (95.7)	4 (4.3)	88 (95.7)	103 (93.6)	7 (6.4)	103 (93.6)

*: EUCAST tarafından *breakpoint* belirtilmeyen ve tablodaki antifungal ile tedavi etkinliği hakkında yeterli veri olmayan suşlar.

S: Duyarlı, I: Doza bağlı duyarlı, R: Dirençli.

Tablo 3. Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık görülen *Candida* türleri

Çalışma	Yer	Yıl	Tür	Sayı (%)
Bakır ve ark.	İstanbul	1994-2000	<i>C. albicans</i>	52 (37.2)
Otağ ve ark.	Mersin	2003-2005	<i>C. parapsilosis</i>	111 (51.8)
Yapar ve ark.	İzmir	2008-2009	<i>C. albicans</i>	38 (45.8)
Sarıgül ve ark.	Kayseri	2012-2014	<i>C. albicans</i>	68 (38.8)
Etiz ve ark.	Adana	2013-2014	<i>C. parapsilosis</i>	95 (33.9)
Kuşoğlu ve ark.	Antalya	2017-2018	<i>C. parapsilosis</i>	47 (44)
Er ve ark.	İzmir	2017-2019	<i>C. parapsilosis</i>	84 (48)
Çalışmamız	Mersin	2020-2021	<i>C. parapsilosis</i>	48 (43.6)

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da yıllara ve bölgelere göre tür dağılımlarında farklılıklar gözlenmektedir (Tablo. 3). Bakır ve arkadaşlarının^[14] 1994-2000 yılları arasında kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerini inceledikleri çalışmada sıklık sırasına göre türler; *C. albicans* (%37.2), *C. parapsilosis* complex (%32.2), *C. tropicalis* (%12.2), *C. glabrata* complex (%5) olarak bulunmuştur. Yapar'ın^[15] 2008-2009 yılları arasında yayımladığı bir derlemde ülkemizde en sık görülen kandidemi etkeni %45.8 ile *C. albicans* ve bunu takiben %24.1 ile *C. tropicalis*, %14.5 ile *C. parapsilosis* complex, %4.8 ile *C. glabrata* complex ve %3.6 ile *C. kefyr* olarak saptanmıştır. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida*ların tür dağılımını araştıran Mutlu Sarıgül ve arkadaşlarının^[16] yaptıkları çalışmada, etken olarak %38.8 oranında *C. albicans*, %38.3 oranında *C. parapsilosis* complex ve %7.4 oranında *C. glabrata* complex saptanmıştır.

Çoğu çalışmada en sık kandidemi etkeni olarak *C. albicans* saptansa da ülkemizde Kuşoğlu ve arkadaşlarının^[17] çalışmalarındaki gibi *C. parapsilosis* complex'in (%44) en sık saptanan kandidemi etkeni olarak bildirildiği çalışmalar da mevcuttur. Aynı çalışmada *C. parapsilosis* complex'i takiben *C. tropicalis* (%13), *C. albicans* (%8.8), *C. kefyr* (%8.8) izlenmektedir^[17]. Benzer şekilde Er ve arkadaşlarının^[18] kandidemi etkeni 175 *Candida* izolatını incelediği bir çalışmada en sık etken %48 ile *C. parapsilosis* complex ve bunu takiben *C. albicans* (%32.6), *C. glabrata* complex (%8.6)'i, *C. tropicalis* (%6.9) ve *C. kefyr* (%1.7) olarak izlenmiştir. Etiz ve arkadaşlarının^[19] 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada da kandidemi etkeni en sık tür olarak *C. parapsilosis* complex (%33.9) bildirilmiştir ve bunu *C. albicans* (%27.5),

C. tropicalis (%16) ve *C. glabrata* complex (%9.6) takip etmektedir. Otağ ve arkadaşlarının^[20] Mersin Üniversitesi Hastanesinde yaptıkları çalışmada 2003-2005 yılları arasında kan kültüründen izole ettikleri 214 mayanın %51.8'i *C. parapsilosis* complex, %23.8'i *C. albicans*, %13.5'i *C. tropicalis*, %4.2'si *C. glabrata* complex olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kan kültüründen izole edilen 110 kandidemi etkeni arasında en sık *C. parapsilosis* complex (%43.6) görülürken bunu takiben *C. albicans* (%26.3), *C. tropicalis* (%14.5), *C. glabrata* complex (%13.6) ve *C. krusei* (%1.8) izlenmiştir. Genel olarak kan kültürlerinden *Candida* tür dağılımının incelendiği çalışmalarda *C. albicans*'ın daha yaygın olduğu görülmekle beraber, son yıllarda yapılan çalışmalarda ve hastanemizde *C. parapsilosis* complex'in baskın tür olduğu dikkat çekmiştir. Ayrıca Kaur ve arkadaşlarının^[21] mayaların VITEK 2 ile tanımlanmasını konvansiyonel ve moleküler yöntemlerle kıyasladığı çalışmada VITEK 2, 172 susun 13'ünü hatalı tanımlaması nedeniyle maya tanımlamada tek başına kullanılması uygun bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da VITEK 2 ve konvansiyonel yöntemler birlikte kullanılarak tür doğruluğu sağlanmıştır.

Son yıllarda *Candida* infeksiyonlarında görülen artış nedeniyle pek çok yeni antifungal ilaç kullanıma girmiştir. Antifungal ilaçların artan kullanımı özellikle *non-albicans Candida*lar olmak üzere antifungal ilaçlara karşı direnç artışına neden olmuştur^[22]. Kandidemi saptanan hastaların etkin tedavi edilebilmesi için klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antifungal duyarlılık testlerinin zamanında ve uygun yöntemle yapılması önemlidir. Bunun için CLSI ve EUCAST tarafından antifungal duyarlılık testlerinde sıvı mikrodilüsyon yöntemi önerilmektedir^[6,23].

Amfoterisin B, polyen türevi bir antifungal ilaç olup, *Candida* türlerinde amfoterisin B'ye karşı direnç nadiren görülmektedir^[1]. Marquez ve arkadaşlarının^[24] kandan izole edilen 27 *Candida* türünü incelediği çalışmada, tüm izolatların %11.1'i amfoterisin B'ye dirençli olarak saptanmıştır. Zer ve Balcı'nın^[25] 205 *Candida* izolatını incelediği bir çalışmada amfoterisin B'ye direnç oranı tüm izolatlar için %19.5, *C. parapsilosis* için %19, *C. albicans* için %16.5, *C. tropicalis* için %26, *C. glabrata* için %25 olarak bildirilmiştir. Kılınçel ve arkadaşlarının^[26] yaptıkları bir çalışmada amfoterisin B direnç oranı tüm izolatlarda %7, *C. parapsilosis*'te %7, *C. albicans*'ta %9 ve *C. glabrata*'da %10 olarak saptanmıştır. Mutlu Sarıgüzel ve arkadaşlarının^[16] kandidemili hastalardan izole edilen 175 *Candida* türünü inceledikleri çalışmada amfoterisin B direnci tüm izolatlarda %8.4, *C. albicans*'ta %5.9, *C. parapsilosis* suslarında %8.9, *C. krusei*'de %40 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise amfoterisin B direnç oranı tüm izolatlarda %10, *C. parapsilosis*'te %6.3, *C. albicans*'ta %10.4, *C. tropicalis*'te %18.8 ve *C. glabrata*'da %12.5 olarak saptanmıştır. Bulgularımız literatürdeki çalışmalara benzer olarak değerlendirilmiştir.

Flukonazol, kandidemi tedavilerinde toksisitesinin az olması ve etki spektrumu sayesinde yaygın kullanılan bir antifungal ilaçtır^[22]. Ancak flukonazolün bu yaygın kullanımının direnç oranlarında artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Garnacho-Montero ve arkadaşları^[27] önceden flukonazol tedavisi alan hastalarda flukonazole dirençli kandidemilerin daha yaygın görüldüğünü belirtmişlerdir. Uluslararası Fungal Surveys Grubu'nun 12 yıllık çalışmasında, kandan izole edilen 6082 *Candida* türünde flukonazol direnci %3, doza bağımlı duyarlılık %7 olarak saptanmıştır^[13]. Boschman ve arkadaşları^[28] 101 *Candida* izolatına ait antifungal direnç oranlarını araştırdıkları çalışmada, flukonazol direncini tüm izolatlar için %8.6, *C. albicans* için %10, *C. tropicalis* için %10 olarak belirlemişlerdir. Aynı çalışmada 15 *C. glabrata* susunun tamamı flukonazole duyarlı bulunmuştur^[28]. Kan kültürü örneklerinden izole edilen 81 *Candida* türü ile yapılan benzer bir çalışmada, *C. albicans* türlerinde %11, *C. parapsilosis* türlerinde %7, *C. tropicalis* türlerinde %10, *C. glabrata* türlerinde %20 flukonazol direnci gösterilmiştir^[26]. Mutlu-Sarıgüzel ve arkadaşları^[16] kan kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinde direnç oranlarını değeren-

dirdikleri çalışmada, flukonazol direnci; *C. albicans* türlerinde %2.9, *C. parapsilosis* türlerinde %10.4 oranında saptanmıştır. Aynı çalışmada *C. glabrata* ve *C. tropicalis* suslarının tamamı flukonazole duyarlı, *C. parapsilosis* suslarının %9'u doza bağlı duyarlı bulunmuştur^[16]. Zer ve Balcı'nın^[25] çalışmasında ise tüm izolatların %27.3'ü flukonazole dirençli bulunurken, türlere göre direnç; *C. albicans* için %22.6, *C. glabrata* için %50, *C. parapsilosis* için %19, *C. tropicalis* için %30.4 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise flukonazol direnci tüm izolatlar için %13.8, *C. parapsilosis*'te %16.6, *C. albicans*'ta %3.5, *C. tropicalis*'te %25 ve *C. glabrata*'da %6.7 olarak saptanmıştır. Verilerimiz diğer çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte *C. albicans* dışı türlerde azalan duyarlılığı desteklemektedir. Kandidemi şüphesi olan hastalarda tür ve antifungal duyarlılık profilleri tam belirlenmeden önce ampirik olarak flukonazol başlama kararında dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Vorikonazol, flukonazolden türetilen triazol grubundan diğer bir antifungal ilaçtır. Yapısında oluşan değişiklikten kaynaklı olarak hedef enzim lanosterol demetilazı inhibe edici etkisi artmış ve bu sayede *Candida* türlerini de içeren mayalar ve birçok küf mantarlarına etkili, geniş spektrumlu hale gelmiştir^[22]. Yapılan bazı çalışmalarda, vorikonazol direnci tüm izolatlar için %0.4 gibi oldukça düşük düzeyde saptanmıştır^[29]. Etiz ve arkadaşlarının^[19] çalışmasında vorikonazol direnci tüm izolatlar için %2, *C. albicans* için %3.9 ve *C. parapsilosis* için %2.1 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada 45 *C. tropicalis* izolatının tamamı vorikonazole duyarlı bulunurken *C. parapsilosis* suslarının %11.6'si doza bağlı duyarlı olarak bulunmuştur. Öztürk ve arkadaşlarının^[30] çalışmasında vorikonazol direnci *C. albicans* susunda %15.8 olarak bulunurken *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* suslarının tamamı vorikonazole duyarlı olarak saptanmıştır. Mutlu Sarıgüzel ve arkadaşları^[16] çalışmasında, *C. parapsilosis* türleri %4.5 oranında vorikonazole dirençli ve %9 oranında doza bağlı duyarlı olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* suslarının tamamı vorikonazole duyarlı olarak bulunmuştur. Çalışmamızda vorikonazol direnci tüm türler için %5.4 olarak belirlenmiştir. Türler göre direnç oranlarına baktığımızda ise *C. parapsilosis*'te %8.3, *C. albicans*'ta ise %3.4 olarak tespit edilmiştir. *C. tropicalis* izolat-

larında vorikonazol direnci saptanmamıştır. Doza bağlı duyarlılık oranları ise *C. parapsilosis* için %8.4, *C. tropicalis* için %25 olarak saptanmıştır. Elde ettiğimiz verilerin literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Avrupa Tıbbi Mikoloji Federasyonu (The European Confederation of Medical Mycology ECMM)'nin 2005 yılında İtalya'da 365 *C. albicans* izolatını inceledikleri bir çalışmada itrakonazole direnç oranı %2.7 olarak gösterilmiş ve suşların %1.6'sı doza bağlı duyarlı bulunurken kalan suşlar duyarlı olarak bildirilmiştir^[31]. Er ve arkadaşlarının^[18] çalışmasında ise itrakonazol'e direnç oranı tüm izolatlar için %17.1, *C. parapsilosis* için %25, *C. albicans* için %15.8 olarak bildirilmiştir. Kan kültüründen izole edilen *C. albicans* izolatlarında itrakonazole direnç oranlarının %6-10 olarak gösterildiği, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* izolatlarında direnç saptanmayan çalışmalar bildirilmiştir^[24,32]. Çalışmamızda ise itrakonazol direnci tüm izolatlar için %7.5, *C. parapsilosis* için %6.2, *C. albicans* için %3.4, *C. tropicalis* için %18.8 olarak bulunmuştur.

Mikafungin ekinokandin türevi antifungal ilaç olup *Candida* izolatları arasında ekinokandin direnci oldukça değişken seyretmektedir. Kuzey Amerika, Avrupa, Latin Amerika ve Asya-Pasifik ülkelerinden 2010 ve 2011 yıllarında izole edilen *Candida* türlerini inceleyen bir surveyans çalışması olan SENTRY'de mikafungin direnci tüm *Candida* izolatları için %0.1 ile %0.3 arasında bildirilmiştir^[33]. Pfaller ve arkadaşlarının 2001-2006 yılları arasında 5346 invaziv kandida izolatını incelediği bir surveyans çalışmasında mikafungin direnci *C. albicans* için %3.5, *C. parapsilosis* için %7.5, *C. glabrata* için %6.4, *C. tropicalis* için %8.6 olarak bildirilmiştir^[34]. Diekema ve arkadaşlarının^[35] kan ve diğer steril vücut sıvılarından izole ettiği 658 *Candida* türünde; mikafungin direnci %0.8 olarak bildirilmiştir. McCarty ve arkadaşlarının^[36] 2005-2015 yılları arasında izole edilen 3876 *Candida* türünü inceledikleri çalışmalarında 33 (%0.9) izolatta azalmış mikafungin duyarlılığı veya FKS gen mutasyonu gösterilmiş. Kılınçel ve arkadaşları otomatize sistemle kan kültüründen izole edilen *C. albicans*'ta %21, *C. glabrata*'da %57 oranında mikafungin direnci bildirmişlerdir^[26]. Ekinokandin dirençli *Candida*lar ülkemizde de giderek artmasına rağmen *C. glabrata* türlerinde FKS gen mutasyonu ilk kez 2021 yılında Sığ

ve arkadaşlarının^[37] FKS2 hot spot 1 (HS1) gen mutasyonunu gösterdiği çalışmasıyla bildirilmiştir. Çalışmamızda, mikafungin direnci tüm izolatlar için %5.4, *C. parapsilosis*'te %6.2 *C. albicans*'ta %3.4 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki 15 *C. glabrata* izolatının tamamı ise mikafungine duyarlı olarak bulunmuştur.

Anidulafungin (1-3)- β -D-glukan sentezini inhibe eden ekinokandin türevi bir diğer antifungal ilaç olup kandidemi tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Çok merkezli yapılan epidemiyolojik surveyans çalışmalarında anidulafungine karşı *Candida* türlerinde %0-0.4 oranında direnç belirlenmiştir^[33]. Pfaller ve arkadaşlarının yaptığı bir surveyans çalışmasında anidulafungin direnci *C. albicans* için %7.6, *C. glabrata* için 8.6 ve *C. tropicalis* için %2.7 olarak ve *C. parapsilosis* suşlarının tamamı duyarlı olarak bildirilmiştir^[34]. Pfaller ve arkadaşlarının^[38] başka bir çalışmasında anidulafungin direnci *C. glabrata* için %3.8, *C. albicans* için %0.25 olarak bildirilirken aynı çalışmada *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* suşlarının tamamı anidulafungine duyarlı olarak raporlanmıştır. Ülkemizde anidulafungin ile ilgili yapılan duyarlılık çalışmasına rastlanmamıştır. Çalışmamızda ise anidulafungin direnci tüm izolatlar için %8.2, *C. parapsilosis* için %8.3, *C. albicans* için %3.4, *C. tropicalis* için %6.3 oranında bulunurken, *C. glabrata* için anidulafungin direnci saptanmamıştır. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık sonuçlarını; hastanelerdeki antifungal ilaç kullanım politikalarının yanında testin çalışmasında kullanılan duyarlılık yöntemi de etkilemektedir.

Çalışmamızda kandidemi etkeni olarak *albicans* dışı *Candida* türlerinin özellikle *C. parapsilosis* sıklığının giderek artması ve antifungal ilaçlara karşı artan direnç nedeniyle tedavi planlamasında duyarlılık testlerinin önemi bir kez daha vurgulanmıştır. Günümüzde *Candida* infeksiyonlarında artış sebebiyle özellikle invaziv infeksiyonlarda etken *Candida*ların tür ayrımının yapılması ve laboratuvarın standart bir yöntemle antifungal duyarlılık testlerini çalışması, hastaların uygun tedavi almasını sağlayacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 12897224, Tarih: 23.01.2020).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: ND, ŞK

Analiz/Yorum: ND, ŞK

Veri sağlama: ND, ŞK

Yazım: ŞK

Gözden Geçirme ve Düzeltme: ND

Onaylama: ŞK

KAYNAKLAR

- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Opportunistic mycoses. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds). *Medical Microbiology* (9th ed.) Philadelphia: Elsevier Saunders 2021:649-74.
- Edwards JE Jr. *Candida species*. In: Mandell G, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (7th ed.) Philadelphia: Elsevier 2009:3225-41. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06839-3.00257-5>
- Taei M, Chadeganipour M, Mohammadi R. An alarming rise of non-albicans *Candida* species and uncommon yeasts in the clinical samples; a combination of various molecular techniques for identification of etiologic agents. *BMC Res Notes* 2019;12:1-7. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4811-1>
- Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:462-78. <https://doi.org/10.1128/CMR.8.4.462>
- Arastehfar A, Daneshnia F, Hafez A, Khodavaisy S, Najafzadeh MJ, Charsizadeh A, et al. Antifungal susceptibility, genotyping, resistance mechanism, and clinical profile of *Candida tropicalis* blood isolates. *Med Mycol* 2020;58:766-73. <https://doi.org/10.1093/mmy/myz124>
- Arendrup MC, Meletiadis J, Mouton JW, Lagrou K, Hamal P, Guinea J, et al. Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts. *EUCAST E.DEF 7.3.2* 2020;1-21.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Files/EUCAST_E_Def_7.3.2_Yeast_testing_definitive_revised_2020.pdf (Accessed date: 09.06.2022).
- Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 2017;38:493-509. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.04.010>
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-06>
- Alışkan HE, Bozkırlı ED, Çolakoğlu Ş, Demirbilek M. Hastanemizde üç yıllık süreçte kan kültürlerinden izole edilen *Candida albicans* ve non-albicans *Candida* türlerinin etken olduğu kandidemilerdeki risk faktörlerinin irdelenmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2016;73:15-24. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.49369>
- Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med* 2016;34:21-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.06.029>
- Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:95-105. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S40160>
- Pfaller MA, Diekema DJ; International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole in clinical practice: Global-trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:11-23. <https://doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.t01-1-00844.x>
- Bakır M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of Candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *Apmis* 2006;114:601-10. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2006.apm_359.x
- Yapar N, Pullukcu H, Avkan Oguz V, Sayın Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: A multicenter case-control study. *Med Mycol* 2010;49:26-31. <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.501344>
- Mutlu Sangüzel F, Koç AN, Karagöz S. Kan kültürlerinden izole edilen maya türlerinin Vitek 2 sistemi ile tanımlanması ve antifungal duyarlılıkları. *Harran Üni Tıp Fak Derg* 2015;12:261-8.
- Kuşoğlu H, Besli Y, Gündeş S, Akyar I. İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. 7. Türkiye Ek-mud Uluslararası Kongresi 2018; PS-013.
- Er H, Özkalay Yılmaz N, Karaca Derici Y, Hancı S, Saba Ço-pur Ş. Kandidemi etkenlerinin tür dağılımı ve duyarlılıkları: Hastanemizde ampirik antifungal tedavi politikası değiştir-ilmeli mi? *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2021;51:150-5.
- Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal du-yarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2015;29:105-13.
- Otağ F, Aslan G, Şen S, Özturhan H, Emekdaş G. 2003-2005 süresinde klinik örneklerden izole edilen maya türleri-nin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2005;19:435-43.
- Kaur R, Dhakad MS, Goyal R, Haque A, Mukhopadhyay G. Identification and antifungal susceptibility testing of *Candi-da species*: A comparison of Vitek-2 system with convention-al and molecular methods. *J Glob Infect Dis* 2016;8:139-46. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.192969>
- Vazquez JA, Sobel JD. Candidiasis. In: Kauffman CA, Pap-pas PG, Sobel JD DW (eds). *Essentials of clinical mycology*. New York: Springer New York, 2011:162-206. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6640-7_11

23. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard-third edition. Available from: https://clsi.org/media/1461/m27a3_sample.pdf (Accessed date: 09.06.2022).
24. Márquez F, Iturrieta I, Calvo M, Urrutia M, Godoy-Martínez P. Epidemiology and antifungal susceptibility of species producing candidemia in Valdivia, Chile. *Rev Chil Infectol* 2017;34:441-6. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182017000500441>
25. Zer Y, Balci İ. Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen candida suşlarının identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2002;32:230-4.
26. Kılınçel Ö, Akar N, Karamurat ZD, Çalışkan E, Öksüz Ş, Öztürk CE, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2018;48:256-63.
27. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Aznar-Martin J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3149-54. <https://doi.org/10.1128/AAC.00479-10>
28. Boschman CR, Bodnar UR, Tornatore MA, Obias AA, Noskin GA, Englund K, et al. Thirteen-year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:734-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.4.734>
29. Borg-von Zepelin M, Kunz L, Ruchel R, Reichard U, Weig M, Gross U. Epidemiology and antifungal susceptibilities of Candida spp. to six antifungal agents: Results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:424-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm145>
30. Öztürk T, Gül Özseven A, Sesli Çetin E, Kaya S. Kan kültürlerinden izole edilen Candida suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Kocatepe Tıp Derg* 2013;14:17-22.
31. Tortorano AM, Prigitano A, Biraghi E, Viviani MA; FIMUA-ECMM Candidaemia Study Group. The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidaemia in Italy: In vitro susceptibility of 375 Candida albicans isolates and biofilm production. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:777-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dki310>
32. Kooshki P, Rezaei-Matehkolaei A, Mahmoudabadi AZ. The patterns of colonization and antifungal susceptibility of Candida, isolated from preterm neonates in Khorramabad, South West of Iran. *J Mycol Med* 2018;28:340-4. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.02.010>
33. Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, Jones RN, Castanheira M. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: Application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic. *J Clin Microbiol* 2013;51:2571-81. <https://doi.org/10.1128/JCM.00308-13>
34. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of Candida spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: Six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46:150-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.01901-07>
35. Diekema DJ, Messer SA, Boyken LB, Hollis RJ, Kroeger J, Tendolkar S, et al. In vitro activity of seven systemically active antifungal agents against a large global collection of rare Candida species as determined by CLSI broth microdilution methods. *J Clin Microbiol* 2009;47:3170-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.00942-09>
36. McCarty TP, Lockhart SR, Moser SA, Whiddon J, Zurko J, Pham CD, et al. Echinocandin resistance among Candida isolates at an academic medical centre 2005-15: Analysis of trends and outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1677-80. <https://doi.org/10.1093/jac/dky059>
37. Sig AK, Sonmezer MC, Gülmez D, Duyan S, Uzun Ö, Arikan Akdagli S. The emergence of echinocandin-resistant Candida glabrata exhibiting high mics and related fks mutations in Turkey. *J Fungi* 2021;7:4-9. <https://doi.org/10.3390/jof7090691>
38. 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;55:561-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.01079-10>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Şinasi KARVAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Van-Türkiye

E-posta: sinasikarvar@gmail.com