

# Kandidemide epidemiyolojik özellikler, risk faktörleri ve klinik gidişin değerlendirilmesi

## Evaluation of epidemiological features, risk factors and clinical course in candidemia

Pınar KORKMAZ<sup>1</sup> (ID), Duru MISTANOĞLU ÖZATAĞ<sup>1</sup> (ID), Şevket YALIN<sup>2</sup> (ID), Aynur GÜLCAN<sup>3</sup> (ID), Halil ASLAN<sup>4</sup> (ID)

### ÖZET

**Amaç:** Candida türleri, kan dolaşım yolu enfeksiyonları içinde en sık saptanan etkenler arasında olup ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Özellikle kemoterapi ve diğer immünsupresif tedavi alan hasta sayısının giderek artması, transplantasyon cerrahisindeki gelişmeler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımları ile son iki dekada Candida türlerinin etken olduğu, kan dolaşım enfeksiyonlarının insidansı artmaktadır. Kandidiyazis insidansındaki artışla beraber diğer Candida türlerinde de artış görülmektedir. Bu değişimle birlikte klasik tedavilere karşı artan direnç de rapor edilmektedir. Bu çalışmada 3 yıllık retrospektif analiz ile yoğun bakım ünitesindeki kandidemilerde tür dağılımı, direnç paterni, risk faktörleri ve klinik gidişin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Ocak 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen ve kandidemi tanısı alan hastalara ait hastane enfeksiyon sürveyans formları ve medikal kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda toplam 25 hastada en az bir kan kültüründe Candida türü izole edilmiştir.

### ABSTRACT

**Objective:** Candida species are among the most common causes of bloodstream infections and are associated with serious morbidity and mortality. Especially with the increasing number of patients receiving chemotherapy and other immunosuppressive treatment, developments in transplantation surgery, widespread use of broad spectrum antibiotics, the incidence of bloodstream infections caused by Candida species has increased in the last two decades. With the increase in the incidence of candidiasis, other Candida species are also increasing. With this change, increasing resistance to conventional treatments is also reported. In this study, it was aimed to evaluate the species distribution, resistance pattern, risk factors and clinical course in candidemia cases in the intensive care unit with a 3-year retrospective analysis.

**Methods:** Hospital infection surveillance forms and medical records of patients who were followed up in Neurology Intensive Care Unit of our hospital's and diagnosed with candidemia between January 2017-December 2019 were retrospectively evaluated.

**Results:** In our study, Candida species were isolated in at least one blood culture from a total of 25 patients.

<sup>1</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya

<sup>2</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kütahya

<sup>3</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya

<sup>4</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya



İletişim / Corresponding Author : Pınar KORKMAZ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üni.Tıp Fak., Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mik. AD, Kütahya - Türkiye

E-posta / E-mail : pinarkorkmaz@ksbu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 30.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 25.02.2021

Hastaların yaş ortalaması  $75.7 \pm 11.8$  (min 49 - max 91)'dir. Hastaların yoğun bakım ünitesi'nde yatış günü ortalaması  $94,6 \pm 63,7$  (min 14 - max 270) gündü. Hastaların yirmi üçünde (%92) non-albicans *Candida* izole edilmiştir. Non albicans candidalar içinde en sık saptanan tür (%92) *C. parapsilosis*'tir. Kandidemi saptanan hastalarda flukonazol direnci %76 (n=19) olup anidulafungin ve kaspofungine karşı direnç tespit edilmemiştir. Yatıştan üreme saptanmasına kadar geçen süre ortalama  $47,9 \pm 26,9$  gündü, kesin tedavide hastaların altısına (%24) flukonazol, ondokuzuna (%76) anidulafungin tedavisi verilmiştir. Hastaların tümünde kandidemi saptanmadan önce antibiyoterapi öyküsü mevcuttu, kandidemi öncesi hastaların antibiyoterapi süresi ortalaması  $49,8 \pm 28,3$  (min 9-max 120) gündü. Hastaların %76 (n=19)'sında mortalite gelişmiştir.

**Sonuç:** Hastanemiz nöroloji yoğun bakım ünitesindeki kandidemilerde en sık etkenin *C. parapsilosis* olması ve flukonazol direncinin yüksek olması, hayatı tehdit eden bu enfeksiyonların tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörler olduğu kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Kandidemi, yoğun bakım ünitesi, antifungal ajanlar

The average age of the patients is  $75.7 \pm 11.8$  (min 49-max 91). The average hospitalization day of the patients in the intensive care unit was  $94.6 \pm 63.7$  (min 14-max 270) days. Non albicans *Candida* was isolated in twenty-three (92%) of the patients. The most common species (92%) among non albicans candida is *C. parapsilosis*. Fluconazole resistance was 76% (n = 19) in patients with candidemia, and no resistance was found against anidulafungin and caspofungin. The mean period from admission to the detection of reproduction was  $47.9 \pm 26.9$  days, six patients (24%) received fluconazole and nineteen (76%) received anidulafungin therapy. All patients had a history of antibiotherapy before candidemia was detected, and the average duration of antibiotherapy before candidemia was  $49.8 \pm 28.3$  (min 9-max 120) days. Mortality developed in 76% (n = 19) of the patients.

**Conclusion:** We believe that the most common cause of candidemia is *C. parapsilosis* and high fluconazole resistance are important factors that should be considered in the treatment of these life-threatening infections in the neurology intensive care unit of our hospital.

**Key Words:** Candidemia, intensive care unit, antifungal agents

## GİRİŞ

*Candida* türleri, kan dolaşımı enfeksiyonları içinde en sık saptanan etkenler arasında olup ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1,2). Özellikle kemoterapi ve diğer immünsupresif tedavi alan hasta sayısının giderek artması, transplantasyon cerrahisindeki gelişmeler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımları ile son iki dekatta *Candida* türlerinin etken olduğu, kan dolaşım enfeksiyonlarının insidansı artmaktadır (3). *Candida* kan dolaşımına gastrointestinal sistem, üriner sistem, intravasküler kateterler ile ulaşmaktadır. Kandidemi için risk

faktörleri; gastrointestinal cerrahi, santral kateter varlığı, total parenteral nutrisyon, yanık, malignite, hemodiyaliz, yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, steroid kullanımı ve oral mukozada *Candida* kolonizasyonudur (4,5).

Kandidemiye atfedilen mortalite %5 ile %71 arasında değişmektedir (6). *Candida albicans* sağlıklı bireylerin yarısından fazlasının florasında bulunmakta ve kandidiyazis olgularında da en sık rastlanılan etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Kandidiyazis

insidansındaki artışla beraber diğer kandida türlerinde de artış görülmektedir (7). Bu değişimle birlikte klasik tedavilere karşı artan direnç rapor edilmektedir (8). Bu çalışmada yoğun bakım ünitesindeki kandidemilerde tür dağılımı, direnç paterni, risk faktörleri ve klinik gidiş değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2017 ile Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen ve kandidemi tanısı alan hastalara ait sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar surveyans formları ve tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.01.2020 tarihli 2020/01-02 karar nolu onay alındı. Klinik belirti ve bulgular ile birlikte en az bir kan kültüründe kandida türlerinden birinin izole edilmesi ile kandidemi tanısı konuldu. Çalışmaya yalnızca sağlık hizmeti ilişkili kandidemi (hastaneye yatış tarihi ile pozitif kan kültürünün alınması arasındaki süre 48 saat ve üzerinde) olan hastalar dahil edildi. Her hasta için ilk kandidemi epizodu çalışmaya dahil edildi. Bir hastadan alınan kan kültürlerinde izole edilen etken aynı ise tek bir üreme dikkate alındı. Birden fazla etkenin izole edildiği üremeler dahil edilmedi.

Altta yatan hastalıklar, potansiyel risk faktörleri (periferik ve santral kateter, üriner kateter, mekanik ventilatör desteği, total parenteral nutrisyon, transfüzyon, abdominal veya diğer cerrahi ve son 1 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü), izole edilen kandida türü ve antifungal duyarlılığı, ampirik ve kesin tedavide kullanılan antifungal tedaviler, eşlik eden bakteriyemi ve mikroorganizmalar ve klinik seyir değerlendirildi. Hastalarda ampirik antifungal seçimi Infectious Diseases Society of America (IDSA) kandidiyazis yönetimi rehberine göre yapıldı (9). Tedavi başarısı; klinik ve/veya laboratuvar verilerinde düzelme ve/veya kültür negatifliği olarak belirlendi. Klinik başarısızlık ise; tedaviye rağmen klinik cevap alınamaması, hastalarda başka bir antifungal ilaçla

tedaviye devam edilmesi ve kültürde üremenin devam etmesi olarak tanımlandı (10). Hastalarda antifungal tedavi başlamasından sonra negatif kan kültürü elde edilene kadar her gün kan kültürleri alındı, antifungal tedaviye negatif kan kültüründen sonraki 14 gün boyunca devam edildi (9).

## Mikrobiyolojik değerlendirme

Kan kültürü için BACTEC Aerobik/F şişesine inoküle edilerek mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örnekler BACTEC FX (BectonDickinson, Maryland, USA) cihazına yerleştirildi. Pozitif üreme sinyali veren kan kültürü şişeleri çıkarılarak besiyerinden alınan örnek lama yayıldı, direkt gram boyasında maya hücreleri görülen besiyerlerinden Saboroud's Dextrose agar (SDA)'a pasaj yapıldı. Besiyerleri 37°C etüvde aerop koşullarda 24 saat bekletildikten sonra üreyen kolonilerden germ tüp ve BD Phoenix (BectonDickinson, Maryland, USA) cihazı ile identifikasyon ve kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak Thermo Scientific™ Sensititre™ YeastONE YO10 panel ile antifungal duyarlılık testleri çalışıldı. Antifungal duyarlılık test değerlendirmesinde CLSI M27 S4 (11) kriterleri esas alındı. Bu kılavuzda sadece altı kandida türü için en fazla beş antifungale sınır değer belirlendi. Amfoterisin B için hiçbir kandida türünde sınır değer belirtilmediğinden bu kategorilendirme bu antifungal için yapılmadı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde IBM SPSS Statistics for Windows. Version 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar olan ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran hesaplamaları kullanıldı.

## BULGULAR

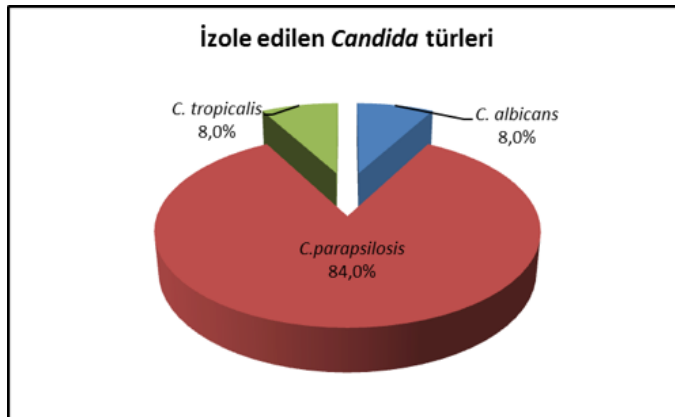
Çalışmamızda üç yıllık dönemde nöroloji yoğun bakım ünitesinde toplam 3754 hasta, 22212 hasta günü izlendi. Nöroloji yoğun bakım ünitesi sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon dansitesi 5.76 idi. Kandidemilerin tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarına oranı ise %55,5'dir. Toplam 25 hastada en az bir kan

kültüründe kandida türü izole edildi. Kandidemi hastalarının %52,0'ı (n=13) erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $75,6 \pm 11,7$  (ortanca 79) olup, en sık yatış nedeni serebrovasküler olay (SVO) %72,0 (n=18) idi. Kandidemi saptanan hastaların %24,0'ında ateş

tespit edildi. Hastalara ait karakteristik bilgiler Tablo 1'de verildi. Hastaların 23'ünde (%92,0) albicans dışı *Candida* izole edilmiştir. Albicans-dışı *Candida* içinde en sık saptanan tür *C. parapsilosis*'tir. İzole edilen kandida türlerinin dağılımı Şekil 1'de verildi.

**Tablo 1.** Yoğun Bakım ünitesinde izlenen Kandidemi hastalarına ait karakteristik veriler

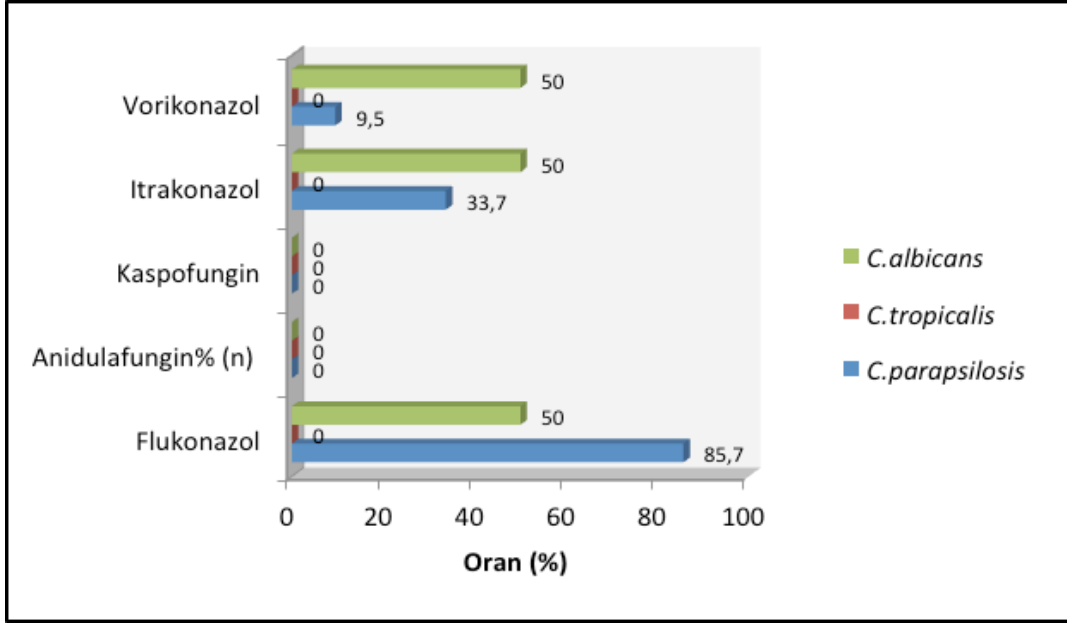
Karakteristik	n (%)
Yatış yılı	
2017	7 (28,0)
2018	10 (40,0)
2019	8 (32,0)
Cinsiyet	
Kadın	12 (48,0)
Erkek	13 (52,0)
Yatış tanısı	
Serebrovasküler olay	18 (72,0)
Genel durum bozukluğu	5 (20,0)
İntraserebral kanama	1 (4,0)
Alzheimer	1 (4,0)
Altta yatan hastalıklar	
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	3 (12,0)
Diabetes Mellitus	5 (20,0)
Hipertansiyon	14 (56,0)
Kronik renal yetmezlik	3 (12,0)
Kardiyovasküler hastalık	5 (20,0)
Altta yatan hastalık sayısı	
0	8 (32,0)
1	9 (36,0)
2	6 (24,0)
3	2 (8,0)
Ateş yüksekliği (>38°C)	6 (24,0)
Yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi (ortanca)	94,6±63,7 (72)



**Şekil 1.** Kan kültüründe izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı

Kandidemi saptanan hastalarda flukonazol direnci %76,0 (n=19), vorikonazol direnci %12,0 (n=3), itrakonazol %32,0 (n=8) olup, anidulafungin ve

kaspofungine karşı direnç tespit edilmedi. Kandida türlerine göre antifungal direnç oranları Şekil 2'de verildi.



Şekil 2. *Candida* türlerine göre antifungal direnç oranları

Hastalarda kandidemi için risk faktörleri incelendiğinde, hastaların %100 (n=25)'ünde periferik kateter, üriner kateter olduğu ve mekanik ventilasyon desteği aldığı görüldü. Üç yıllık dönemde hastalarımız 5002 gün santral kateterde izlendi. Kandidemi tanısı alan hastaların %80,0 (n=20)'inde santral kateter kullanımı mevcuttu. Kandidemi tespiti sonrası santral kateteri olan hastaların tümünde santral kateter değişimi yapıldı. İntraserebral kanama tanısıyla yatan hastanın operasyon öyküsü dışında hastaların hiçbirinde cerrahi (abdominal/diğer) yoktu. Hastaların hepsinde beslenme enteral yol ile başlandı, ancak 11'inde (%44,0) total parenteral destekle devam edildi. Hastaların tümünde kandidemi saptanmadan önce antibiyoterapi öyküsü mevcuttu, kandidemi öncesi hastaların ortalama antibiyoterapi süresi 49,8±28,3 (ortanca 47) gün idi. Yatıştan üreme saptanana kadar geçen süre

ortalama 47,9±26,9 (ortanca 45) gündü. Hastaların hepsinde kandidemi atağı öncesinde kandidiüri tespit edildi. Kandidiüri saptanan hastaların %64,0'ında (n=16) antifungal tedavi başlanmadığı tespit edildi. Kandidiüri saptanan hastaların %36,0'ında (n=9) ise antifungal tedavi (flukonazol 200 mg IV) 10 gün süreyle aldığı görüldü. Kandidiüri saptanan hastaların tümünde üriner kateter değişimi yapıldı ve idrar kültürü tekrarlandı. Kandidemi saptanan hastaların yalnız birinde eşlik eden bakteriyemi saptandı.

Hastaların onunda (%40,0) ampirik antifungal tedaviye flukonazol (800 mg yükleme, akabinde 400 mg/gün IV), onbeşinde (%60,0) anidulafungin (200 mg ilk gün, akabinde 100 mg/gün IV) ile başlandı, flukonazol tedavisi başlanan on hastanın dördünde (%40,0) tedavi kültür sonucuna göre anidulafungin tedavisine geçildi. Kesin tedavide hastaların on dokuzunda (%76,0) anidulafungin tedavisi verildi.

Hastaların ortalama antifungal tedavi kullanım süresi ortalaması 12,4±9,9 (ortanca 14) gündü. Hastaların antifungal tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde, 25 hastanın 8'i yeterli süre antifungal tedavi alamadığı için değerlendirmeye dahil edilmedi, yeterli süre antifungal tedavi alan 17 hastanın ise tedavi yanıtı oranı %76,5 (13/17) olarak bulundu. Tedavi yanıtı alınan ve alınmayan tüm hastalar değerlendirildiğinde %76,0 (19/25) 'ında takipte ölüm gerçekleşti.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda nöroloji yoğun bakım ünitemizde 3 yıl içinde görülen kandidemi olguları irdelenmiş ve kandidemilerde en sık etken *C. parapsilosis* olduğu ve flukonazol direncinin yüksek olduğu görülmüştür. Yoğun bakım ünitesinde kandida insidansı 5-20 kat daha yüksektir, yoğun bakım ünitesindeki kan dolaşımı enfeksiyonları içinde kandidemiler üçüncü sırada yer almaktadır (12). Çalışmamızda kandidemiler yoğun bakım ünitesindeki tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Kandidemilerde *C. albicans* halen en sık etken olarak karşımıza çıkmakla beraber, tüm dünyada *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* suşlarında artış bildirilmektedir Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Avustralya'dan albicans-dışı *Candida* suşlarına olan bir değişim bildirilmiştir (1,13). Bunu destekler tarzda Ma ve ark çalışmasında kandidemisi olan hastaların %19'unda, yine yapılan başka bir çalışmada hastaların %49'unda etkenin *C. parapsilosis* olduğu bildirilmektedir (1,14). Ülkemizden yapılan çalışmalarda da *C. albicans*'tan sonra *C. parapsilosis* ikinci en sık etken olarak bildirilmiştir (%9-30) (8,15,16). Çalışmamızda da benzer olarak albicans-dışı *Candida* suşları tüm etkenlerin %92,0'ını oluşturmakta ve en sık etken *C. parapsilosis*'tir.

Albicans-dışı *Candida* suşlarında artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak bazı tıbbi durumların albicans-dışı *Candida* riskini arttırdığı, *C. parapsilosis*'in yoğun bakım ünitelerinde yaygın görülen bir tür olduğu ve *C. parapsilosis*'e bağlı

kandidemiler için en önemli risk faktörünün santral kateter kullanımı ve parenteral nutrisyon olduğu belirtilmektedir (9,17). Albicans-dışı *Candida*'ların etken olduğu çalışmalarda santral kateter kullanım oranı %46-49, total parenteral destek oranı ise %46-54 arasında değişmektedir (1,14). Çalışmamızda hastalarımızın benzer çalışmalara göre yüksek santral kateter kullanım oranının (%80,0) olması, yine yaklaşık olarak her iki hastadan birinin (%44,0) total parenteral destek alması olması en sık rastlanan türün *C. parapsilosis* olmasını açıklayabilir.

Ülkemizden bildirilen bir çalışmada albicans dışı *Candida* suşlarına bağlı kandidemilerdeki yatış süresinin (ort 41 gün) *C. albicans* kandidemilerine (ort 33 gün) göre daha uzun yatış süresi ve daha uzun enfeksiyon öncesi yatış süresi olduğu bildirilmektedir (2). Çalışmamızda yatıştan üreme saptanmasına kadar geçen sürenin (ort 47,9±26,9 gün) ve toplam yatış sürelerinin (ort 94,6±63,7 gün) oldukça uzun olması en sık rastlanan türün *C. parapsilosis* olmasını açıklayabilir. *C. albicans*'ın en sık tür olduğu kandidemilere ait çalışmalarda yatış süresi ve kandidemi ortaya çıkana kadar geçen sürenin çalışmamızdakine göre daha kısadır (2,15,16).

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen kandidemilerde rehberler yüksek flukonazol direnci nedeniyle ilk tercih olarak ekinokandinleri önermekle birlikte tedavinin lokal epidemiyolojik verilere göre düzenlenebileceğini belirtmektedir (9,14,18). Ekinokandinler etkili ve güvenli olması, ilaç direncinin az olması nedeniyle kandideminin başlangıç tedavisinde önemli bir yer edinmiştir (19). Yapılan çalışmalarda albicans dışı *Candida* suşlarına bağlı kandidemilerde flukonazol direnci %11-42,3 arasında değişmektedir (1,8,14,20,21). Çalışmamızda kandidemi saptanan hastalarımızdaki flukonazol direnci (19/25) %76,0, *C. parapsilosis* suşlarında flukonazol direnci (18/21) %85,6 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki hasta sayısı az olmasına rağmen albicans dışı *Candida* suşlarında flukonazol direncinin yüksekliği dikkat çekicidir. Hastaların %36,0'ının kandidüri nedeniyle flukonazol tedavisi alması direnç yüksekliğine katkıda

bulunmuş olabilir. Kandidemilerde fatalite oranları değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda fatalite %39-83 aralığında değişmektedir (22-24). Çalışmamızda ölüm oranı %76,0 olup ülkemizden yapılan çalışmalarda verilen oranlar ile uyumlu bulunmuştur.

Hastanemiz için uzun yatış süreleri ve uzun antibiyotik kullanım sürelerinin olduğu, invaziv girişimlerin sık uygulandığı nöroloji yoğun bakım

ünitesindeki kandidemilerde en sık saptanan etkenin *C. parapsilosis* olması ve flukonazol direncinin yüksek olması, hayatı tehdit eden bu enfeksiyonların tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Yoğun bakım ünitelerinde hasta yatış sürelerinin kısaltılması, invaziv araç kullanımlarında günlük endikasyon değerlendirilmesi yapılması ve akılcı antibiyotik kullanımının sağlanması kandidemi sıklığının azaltılmasına katkı sağlayabilir.

## ETİK KURUL ONAYI

\* Bu çalışma, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 02.01.2020 ve Karar no: 2020/01-02).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Ma C , Li F, Shi L, Hu Y, Wang Y, Huang M, et al. Surveillance study of species distribution, antifungal susceptibility and mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in China. *BMC Infect Dis*, 2013;13:337.
2. Yeşilkaya A, Azap Ö, Aydın M, Akçil-Ok M. Epidemiology, species distribution, clinical characteristics and mortality of candidaemia in a tertiary care university hospital in Turkey, 2007-2014. *Mycoses*, 2017;60:433-9.
3. Alışkan HA, 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. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2016; 73: 15-24.
4. Mermutluoglu Ç, Deveci O, Dayan S, Aslan E, Bozkurt F, Tekin R. Antifungal Susceptibility and Risk Factors in Patients with Candidemia. *Eurasian J Med*, 2016; 48: 199-203.
5. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis*, 2010;10:312.
6. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006;25:419-25.

7. Türe Z, Alp E. Infection control measures to prevent hospital transmission of candida. *Hosp Pract*, 2018;46:253-7.
8. Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index in the management of critically ill patients. In: Vincent J-L, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2006*, Springer Link. Springer Berlin; Heidelberg, Germany: pp. 604-12.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy JC, Marr AK, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, CID 2016; 62:e1-e50.
10. Işıkgöz Taşbakan M, Eren Kutsoylu O, Pullukçu H, Sayın Kutlu S, Öztürk B, Kaya O et al. İnvaziv Kandida İnfeksiyonlarında Anidulafungin Kullanımının Çok Merkezli Analizi. *FLORA*, 2019;24:136-42.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; fourth informational supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012. (Document M27-S4).
12. [https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/04/Yo%C4%9Fun-Bak%C4%B1m-%C3%9Cnitesinde-Yatan-Hastalarda-Kandida-%C4%B0nfeksiyonlar%C4%B1\\_Nas%C4%B1l-Tedavi-Edelim.pdf](https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/04/Yo%C4%9Fun-Bak%C4%B1m-%C3%9Cnitesinde-Yatan-Hastalarda-Kandida-%C4%B0nfeksiyonlar%C4%B1_Nas%C4%B1l-Tedavi-Edelim.pdf) (Son erişim tarihi:30.12.2020).
13. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, de Florentiis D, Sartor A, Scarparo C, et al. Clinical and therapeutic aspects of candidemia: a five year single centre study. *PLoS One*, 2015;10:e0127534.
14. Ding R, Ji Y, Liu B , Zhao D , Zhang X , Zhang Z , et al. Risk factors for mortality in cases of intensive care unit-acquired candidemia: a 5.5-year, single-center, retrospective study. *Int J Clin Exp Med*, 2018;11:9950-7.
15. 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;45:489-503.
16. Yılmaz Karadağ F , Ergen P , Aydın Ö , Doğru A , Tamdır B, Vahaboğlu MH. Evaluation of epidemiological characteristics and risk factors affecting mortality in patients with candidemia. *Turk J Med Sci*, 2016;46:1724-8.
17. European Committee on Antimicrobial Susceptibility test (2013) Antimicrobials for Candida infections—EUCAST clinical MIC breakpoints. 2013-03-11 (v 6.1).
18. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, J Garbino, B J Kullberg, O Lortholary, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*, 2012; 18: 19-37.
19. Karacaer Z, Karaahmetoğlu G. Hastane kaynaklı kandidemi ve invazif aspergillozis tedavisi: güncel yaklaşımlar. *Kocatepe Med J*, 2017;18:166-74.
20. Tortorano AM, Prigitano A, Lazzarini C, Passera M, Deiana ML, Montagna MT, et al. A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. *Infection*. 2013; 41:655-62.
21. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect*, 2013; 19:281-4.
22. Özdemir K, Kocaoğlu C, Sayın Kutlu S, Ergin Ç, Kutlu M. Kandidemi Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Mortalitesi: Olgu-kontrol Çalışması. *FLORA*, 2020;25:206-12.
23. Ulukılıç A, Alp E, Cevahir F, Türe Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses*, 2017;60:198-203.
24. Tukenmez TE, Bilgin H, Perk GH, Doğru A, Ozben B, Cerikcioğlu N, et al. Risk factors, characteristics, and outcomes of candidemia in an adult intensive care unit in Turkey. *Am J Infect Control*, 2017;45:61-3.