



Pediyatrik invaziv kandidiyazis olgularında *Candida türleri*'nin ve antifungal duyarlılıklarının değerlendirilmesi

Evaluation of *Candida species* and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis

Murat Sütçü¹, Manolya Acar¹, Gonca Erköse Genç², İlknur Kökçü³, Hacer Aktürk¹, Gürkan Atay³, Selda Hançerli Törun¹, Nuran Salman¹, Zayre Erturan², Ayper Somer¹

¹İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Sütçü M, Acar M, Erköse Genç G, Kökçü İ, Aktürk H, Atay G, Hançerli Törun S, Salman N, Erturan Z, Somer A. Evaluation of *Candida species* and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis. Turk Pediatri Ars 2017; 52: 145-53.

Öz

Amaç: İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarında, albicans-dışı *Candida* türleri ve dirençli suşlar artan sıklıkta etken olarak saptanmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizin çeşitli birimlerinden yatılılan *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Aralık 2012-Haziran 2016 tarihleri arasında invaziv kandidiyazis enfeksiyonları tanımlı, tür dağılımı ve antifungal duyarlılığı çalışılmış 54 olgu alındı. *Candida* izolatlarının amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, anidulafungin, kaspofungin ve flusitozine duyarlılığının belirlenmesinde E-test yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların klinik tanıları kandidemi (n=27, %50), kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (n=1, %1,8), idrar yolu enfeksiyonu (n=13, %24), cerrahi alan enfeksiyonu (n=4, %7,4), karın içi enfeksiyonu (n=3, %5,5), ampiyem (n=2, %3,7) ve pnömöni (n=4, %7,4) idi. En sık izole edilen etken *C. albicans* (n=27, %50) olup, diğer türler sırasıyla *C. parapsilosis* (n= 13, %24), *C. tropicalis* (n=6, %11,1), *C. glabrata* (n=3, %5,6), *C. lusitanae* (n=2, %3,7) ve tiplendirilemeyen *Candida türleri* (n=3, %5,6) olarak saptandı. Tüm *Candida türleri* arasında flukonazol direnci %7,4 bulundu. İtraconazol direnci %33,3, ketokonazol direnci %12,5, anidulafungin direnci %11,1, vorikonazol direnci %5 ve kaspo-fungin direnci %2,5 idi. İzolatların %41,7'si itraconazole, %5,6'sı vorikonazole, %3,7'si amfoterisin B'ye orta duyarlı bulundu. İncelemeye alınan örneklerin tamamı flusitozine duyarlıydı.

Çıkarımlar: Kliniğimizde *C. albicans* ve albicans-dışı *Candida türleri*'nin dağılımı yarı yarıya saptanmış olup; önemli klinik kullanım alanları olan flukonazol, amfoterisin B ve kaspofungine karşı duyarlılıklar yüksek bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Antifungal duyarlılık, çocuk, invaziv kandidiyazis

Abstract

Aim: Non-albicans *Candida species* and resistant microorganisms have been more commonly isolated in invasive candidiasis in recent years. The aim of this study was to evaluate the distribution of *Candida* spp and antifungal resistance in our clinic.

Material and Methods: Fifty-four *Candida* isolates and antifungal susceptibility results obtained from patients diagnosed as having invasive candidiasis between December 2012 and June 2016 were included. Clinical and laboratory data were retrospectively analyzed. E-test method was used in order to determine antifungal susceptibilities of *Candida spp* for amphotericin B, fluconazole, voriconazole, ketoconazole, itraconazole, anidulafungin, caspofungin, and flucytosine.

Results: The clinical diagnoses of the patients were candidemia (n=27, 50%), catheter-related blood stream infection (n=1, 1.8%), urinary tract infection (n=13, 24%), surgical site infection (n=4, 7.4%), intraabdominal infection (n=3, 5.5%), empyema (n=2, 3.7%), and pneumonia (n=4, 7.4%). The most common isolated agent was *C. albicans* (n=27, 50%) and the others were *C. parapsilosis* (n=13, 24%), *C. tropicalis* (n=6, 11.1%), *C. glabrata* (n=3, 5.6%), *C. lusitanae* (n=2, 3.7%), and unspecified *Candida spp.* (n=3, 5.6%). Fluconazole resistance was 7.4% among all isolates. Resistance against itraconazole, ketoconazole, anidulafungin, voriconazole and caspofungin were 33.3%, 12.5%, 11.1%, 5%, and 2.5%, respectively. Isolates presented intermediate resistance against itraconazole (41.7%), voriconazole (5.6%), and amphotericin B (3.7%) to varying extents. All of the isolates were susceptible to flucytosine.

Conclusions: In our clinic, *C. albicans* and non-albicans *Candida species* were equally distributed and antifungal susceptibilities against major antifungal agents such as fluconazole, amphotericin B, and caspofungin were found considerably high.

Keywords: Antifungal susceptibility, child, invasive candidiasis

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Murat Sütçü E-posta / E-mail: sutcul3@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 13.12.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 22.03.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.5291

Giriş

İnvaziv kandida enfeksiyonları (İKE), bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler ve hastaneye yatırılan hastalarda hastalık ve ölümün önemli nedenlerinden biridir (1). Yenidoğanlar, yoğun bakım birimleri ve hematoloji-onkoloji servislerindeki hastalar ile kemik iliği nakli yapılanlar, invaziv kandidiyazis açısından özellikle risk altındadır. *Candida türleri*, son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda, kan akım enfeksiyonlarında (KAE), koagülaz negatif Stafilokok (KNS), *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü sıklıkta saptanmıştır (2, 3). Santral kateter ilişkili KAE de ise KNS'nin ardından ikinci sıradadır (4). Koruyucu antifungal kullanımı ve uygun tedavi yöntemlerine rağmen, özellikle yenidoğanlarda ve süt çocuklarında ölüm oranları %40-50'lere ulaşabilmektedir (5).

Günümüzde, invaziv kandidiyazis olgularında en sık izole edilen etken *Candida albicans* olmakla birlikte, albicans-dışı türlerin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, İKE'de albicans-dışı kandida (ADK) türleri %73'e varan oranlarda bildirilmiştir (6). Bağışıklık sistemi zayıf olan yenidoğanlar ve ileri yaş grubundaki hastalar için albicans-dışı kandida türlerinin yüksek risk oluşturduğu görülmektedir. Risk grubundaki hastalarda koruyucu flukonazol (FKZ) kullanımının yaygınlaşması ile, özellikle FKZ dirençli *C. glabrata* ve *C. krusei* suşlarında artış izlenmektedir. Bu dirençli suşların yaygınlaşması invaziv kandidiyazis olgularında tedavi başarısını düşürmektedir.

Klinisyenlerin kendi kliniklerindeki *Candida* tür dağılımını ve antifungal duyarlılıklarını bilmeleri deneysel antifungal seçiminde ve tedavi planlanmasında önem taşımaktadır. Dizinde, erişkin invaziv kandidiyazis olgularının antifungal duyarlılıklarını bildiren veriler olmakla birlikte, bu konuda çocuklarda yapılan çalışmalar yetersiz sayıdadır. Bu çalışmada, çocuk kliniğimizin çeşitli servislerinde yatan invaziv kandidiyazis olgularından elde edilen izolatların tür dağılımları ve antifungal duyarlılıkları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya, kliniğimizde Aralık 2012-Haziran 2016 tarihleri arasında invaziv kandidiyazis tanısı ile izlenen, santral venöz kateter ve periferden alınan kan, idrar, cerrahi alan insizyon yeri, abse sıvı (karın içi abse ve ampiyem) ve trakeal aspirat kültürlerinde *Candida* üremesi saptanan ve tür dağılımı ile antifungal duyarlılığı çalışılan 0-18 yaş arası 54 hasta alındı. Hastaların dosyaları ve bilgisayar kayıtları incelenerek, klinik ve laboratuvar

bulguları kaydedildi. Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (2016: 421).

Tanımlar

Hastaların tanısı, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)] tarafından belirlenen surveyans tanı ölçütlerine göre konuldu (7). Bu ölçütlere göre; kan kültüründe an az bir *Candida* türünün saptanması ve beraberinde ateş, hipotermi, lökositoz, akut faz yanıtlarında yükseklik, taşikardi ve hipotansiyon gibi enfeksiyon bulgularının olması *kandidemi* olarak değerlendirildi. Hastada santral venöz kateter (SVK) varlığında başka bir enfeksiyon odağı olmaksızın, aynı zamanda periferik kandan ve SVK'den alınan kan kültüründe aynı *Candida* türünün izole edilmesi ve kateter kanında ven kanına göre en az iki saat erken üreme olması *kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu* olarak tanımlandı.

İdrar yolu enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgulardan (ateş >38°C, idrarda yanma, sık idrara çıkma ve suprapubik hassasiyet) en az birinin olması halinde idrar kültüründe *Candida* türünün yalıtılması durumunda semptomatik idrar yolu enfeksiyonu (İYE) tanısı konuldu.

Başka bir nedenle açıklanamayan 38°C'nin üzerinde ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı belirti ve bulgularından en az ikisinin olması ve cerrahi olarak yerleştirilmiş drenden gelen akıntı kültüründe *Candida* türünün izole edilmesi *karın içi enfeksiyon* olarak kabul edildi. Ameliyattan sonraki 30 gün içerisinde gelişen, yüzeysel ya da derin insizyon yerinde pürülan akıntı olması ve bu akıntıdan alınan kültürde *Candida* türünün izole edilmesi *cerrahi alan enfeksiyonu* olarak değerlendirildi.

Klinik olarak akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyonu saptanan hastalarda belirtilen ölçütlerin (>38°C ateş ya da hipotermi, lökositoz ya da lökopeni varlığı, pürülan sekresyon varlığı) iki ya da daha fazlasının olması halinde alınan trakeal aspirat kültüründe *Candida* yalıtılması *pnömoni* olarak adlandırıldı. *Plevral alan enfeksiyonu (ampiyem)*; başka bir nedenle açıklanamayan 38°C'nin üzerinde ateş ve pnömoni semptom ve bulgularının varlığında plevral sıvıda *Candida türleri*'nin üremesi olarak tanımlandı.

Mikolojik inceleme

İdrar ve sürüntü hariç tüm örneklerden %10'luk potasyum hidrosit ve %0,1'lik kalkoflor beyazı ile preparat hazırlandı, floresan mikroskopunda mantar hif ve sporlarının varlığı açısından incelendi. İdrar ve sürüntü örnekleri gentamisin (Sigma, St.Louis, MO, ABD) (0,1 g/L) ve kloram-

fenikol (Sigma, St.Louis, MO, ABD) (0,05 g/L) eklenmiş Sabouraud dekstroza agar (SDA) (Becton-Dickinson, Paris, Fransa) ekilerek 10 gün 37°C ve 27°C'de inkübe edildi. Diğer sistemik örnekler aynı antibiyotiklerin ilave edilmiş olduğu SDA ve "brain heart infusion agar"a (Becton-Dickinson, Paris, Fransa) ekildi ve 30 gün 37°C ve 27°C inkübe edildi. Deri gibi yüzeysel mikoz kuşku örnekler aynı antibiyotiklerin yanı sıra aktidiyon (0,1 g/L) eklenmiş SDA'ya ekildi ve 21-30 gün 37°C ve 27°C'de inkübe edildi.

Üreyen mayaların tanımlanmasında %1 Tween 80 ilave edilmiş mısır unlu jelozda mikroskopik morfoloji incelendi ve API ID 32 C maya tanımlama kiti (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) kullanıldı.

Antifungal duyarlılık testi

Suşların amfoterisin B (AMB), FKZ, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, anidulafungin, kaspofungin ve flusitozin (FLU) duyarlılığının belirlenmesinde üretici firmanın önerileri doğrultusunda E-test yöntemi uygulandı. Kalite kontrol amacıyla *C. albicans* ATCC 90028, *C. parapsilosis* ATCC 22019 ve *C. krusei* ATCC 6258 standart suşları kullanıldı.

Candida suşunun % 0,85 sodyum klorürde 0,5 McFarland standardı bulanıklığına göre süspansiyonu hazırlandı ve eküvyon ile RPMI 1640 (Sigma, St.Louis, MO, ABD) besiyeri yüzeyine inoküle edildi. Agar plakların yüzeyleri kuruduktan sonra AMB (0,002-32 µg/mL), anidulafungin (0,002-32 µg/mL), kaspofungin (0,002-32 µg/mL), FKZ (0,016-256 µg/mL), itrakonazol (0,002-32 µg/mL), ketokonazol (0,002-32 µg/mL), vorikonazol (0,002-32 µg/mL), ve FLU (0,002-32 µg/mL) içeren E-test şeritleri (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) yerleştirildi. Plaklar 37°C'de 24 saat, eğer yetersiz üreme varsa 48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında AMB'de %100 inhibisyonu, azollerde ve ekinokandinlerde %80 inhibisyonu, FLU'de ise %90 inhibisyonu sağlayan konsantrasyon, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak belirlendi (8).

Elde edilen izolatların tamamına FKZ ve AMB, %74'üne (n=40) kaspofungin, % 74'üne (n=40) vorikonazol, %22,2'sine itrakonazol (n=12), % 14,8'ine (n=8) ketokonazol, %14,8'ine (n=8) FLU ve %16,6'sına (n=9) anidulafungin duyarlılığı çalışıldı.

Sonuçların değerlendirilmesi

Belirlenen MİK değerleri "Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)" tarafından hazırlanan M27-A3 ve M27-S4 rehberlerinde belirtilmiş olan MİK değerleriyle karşılaştırıldı ve suşlar denenen antifungal maddeye göre "duyarlı", "doza bağlı duyarlı", "orta duyarlı" ve "dirençli" olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1. *Candida* türleri ve antifungal duyarlılık minimal inhibisyon konsantrasyonu değerleri

	H	DBD	OD	D
Flukonazol				
<i>C. albicans</i>	≤2	4	-	≥8
<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	-	≥8
<i>C. tropicalis</i>	≤2	4	-	≥8
<i>C. glabrata</i>	-	≤32	-	≥64
<i>C. krusei</i> ^a	-	-	-	-
Vorikonazol				
<i>C. albicans</i>	≤0,12	0,25-0,50	-	≥1
<i>C. parapsilosis</i>	≤0,12	0,25-0,50	-	≥1
<i>C. tropicalis</i>	≤0,12	0,25-0,50	-	≥1
<i>C. glabrata</i> ^b	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	≤0,5	1	-	≥2
Itrakonazol				
<i>Candida spp.</i>	≤0,12	0,25-0,5	-	≥1
Amfoterisin B				
<i>Candida spp.</i>	≤1	-	-	>1
Flusitozin				
<i>Candida spp.</i>	≤4	-	8-16	≥32
Kaspofungin-Anidulafungin				
<i>C. glabrata</i>	≤0,125	-	0,25	≥0,5
<i>C. albicans</i>				
<i>C. tropicalis</i>	≤0,25	-	0,5	≥1
<i>C. krusei</i>				
<i>C. parapsilosis</i>	≤2	-	4	≥8
<i>C. guilliermondii</i>	≤2	-	4	≥8

^a*C. krusei* Flukonazole doğal dirençli, ^b*C. glabrata*: WT ≤0.5 µg/mL; non-WT ≥1 µg/mL, D: dirençli; DBD: doza bağlı duyarlı; H: hassas; MİK: minimal inhibisyon konsantrasyonu; OD: orta duyarlı

İstatistiksel Çözümleme

İstatistiksel çözümleme, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc; Chicago, IL, ABD) 21 paket programı ile yapıldı. Normallik denetimi Shapiro Wilk ile Kolmogorov Smirnov testleri ile yapıldı. Veriler ortanca, en düşük - en yüksek, sıklık ve yüzde olarak verildi.

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (2016: 421). Çalışma geriye dönük olarak yapıldığından onam alınmamıştır.

Bulgular

Çalışmaya kandidemi (n=27, %50), kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (n=1, %1,8), İYE (n=13, %24), cerrahi alan enfeksiyonu (n=4, %7,5), karın içi enfeksiyon (n=3, %5,5),

Tablo 2. *Candida* türleri'nin birimlere göre dağılımı

<i>Candida</i> türleri	ÇYBB (n=21)	YYBB (n=13)	Diğer (n=20)
<i>C. albicans</i> (n=27)	10 (47,6)	7 (53,8)	10 (50)
<i>C. parapsilosis</i> (n=13)	7 (33,3)	1 (7,7)	5 (25)
<i>C. tropicalis</i> (n=6)	2 (9,5)	3 (23,1)	1 (5)
<i>C. glabrata</i> (n=3)	2 (9,5)	0	1 (5)
<i>C. lusitaniae</i> (n=2)	0	0	2 (10)
Tiplendirilemeyen (n=3)	0	2 (15,4)	1 (5)

ÇYBB: Çocuk Yoğun Bakım Birimi; YYBB: Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi

Tablo 3. *Candida* türleri'nin birimlere göre dağılımı

<i>Candida</i> türleri	Kan (n=27)	İdrar (n=13)	Kateter (n=1)	Cerrahi alan		
				TAK (n=4)	Apse (n=5)	Ape (n=5)
<i>C. albicans</i> (n=27)	10 (37)	7 (53,8)	1 (100)	2 (50)	4 (100)	3 (60)
<i>C. parapsilosis</i> (n=13)	10 (37)	2 (15,4)	0	0	0	1 (20)
<i>C. tropicalis</i> (n=6)	2 (7,4)	3 (23,1)	0	1 (25)	0	0
<i>C. glabrata</i> (n=3)	2 (7,4)	0	0	1 (25)	0	0
<i>C. lusitaniae</i> (n=2)	2 (7,4)	0	0	0	0	0
Tiplendirilemeyen (n=3)	1 (3,7)	1 (7,7)	0	0	0	1 (20)

TAK: trakeal aspirat kültürü

Tablo 4. Elde edilen tüm *Candida* izolatlarının antifungal duyarlılığı

Antifungal ajan (n)	H (n,%)	DBD (n,%)	D (n,%)
Flukonazol (n=54)	47 (87)	3 (5,6)	4 (7,4)
Amfoterisin B (n=54)	52 (96,3)	2 (3,7)	-
Kaspofungin (n=40)	39 (97,5)	-	1 (2,5)
Vorikonazol (n=40)	38 (95)	-	2 (5)
İtrakonazol (n=12)	3 (25)	5 (41,7)	4 (33,3)
Ketokonazol (n=8)	7 (87,5)	-	1 (12,5)
Flusitozin (n=8)	8 (100)	-	-
Anidulafungin (n=9)	8 (88,9)	-	1 (11,1)

D: dirençli; DBD: doza bağımlı duyarlı; H: hassas

ampiyem (n=2, %3,7) ve pnömoni (n=4, %7,5) tanılı toplam 54 olgu alındı. Olguların yaş ortanca değeri 19,5 ay (aralık 1-176 ay) ve 24'ü (%44,4) kız idi. Hastaların yaş ortanca değeri *C. albicans* saptananlarda 14 ay (aralık 1-135 ay) ve ADK saptananlarda ise 33 ay (aralık 1-176 ay) idi.

En sık yalıtılan etken olguların %50'sinde (n=27) *C. albicans* idi. Albicans dışı *Candida* türleri arasında en sık saptanan *C. parapsilosis* (n=13, %24) olup, diğerleri sırasıyla *C. tropicalis* (n=6, %11,1), *C. glabrata* (n=3, %5,6), *C. lusitaniae* (n=2, %3,7) ve tiplendirilemeyen *Candida* türleri [TCT (s=3, %5,6)] idi.

Olguların 21'i (%38,9) Çocuk Yoğun Bakım Birimi (ÇYBB), 13'ü (%24,1) Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi (YYBB) ve 20'si (%37) diğer çocuk servislerinde yatmaktaydı. Birimler, türlerinin dağılımı açısından incelendiğinde, ÇYBB, YYBB ve diğer servislerde en sık saptanan etken yine *C. albicans* idi. *C. parapsilosis*, ÇYBB (n=7, %33,3) ve diğer servislerde (n=5, %25); *C. tropicalis* ise YYBB'de (n=3, %23,1) saptanan en sık ADK türü idi (Tablo 2).

Enfeksiyon yeri

Candida türleri'nin 27 olguda periferik kanda, 13 olguda idrarda, dört olguda trakeal aspirat örneğinde, beş olguda abse mayisinde, dört olguda cerrahi alan insizyon yerinde ve bir olguda SVK'den alınan kan örneğinde saptandı. Örneklerin tamamında en sık bulunan etken *C. albicans* idi (Tablo 3). *C. parapsilosis* (n=10, %37) kanda, *C. tropicalis* (n=3, %23,1) ise idrarda saptanan en sık ADK türü idi. Trakeal aspiratta saptanan üremelerin tamamı (n=4) *C. albicans* olarak belirlendi.

Kolaylaştırıcı etmenler

İnvaziv kandidiyazis açısından en sık saptanan kolaylaştırıcı etmen 45 olguda (%83,3) bulunan geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü idi. Yoğun bakım birimine yatış (n=37, %68,5), SVK varlığı (n=35, %64,8), geçirilmiş ameliyat öyküsü (n=20, %37), total parenteral beslenme uygulaması (n=17, %31,4), FKZ koruyucu tedavisi (n=6, %11,1) ve nötropeni (n=3, %5,5) saptanan diğer kolaylaştırıcı etmenlerdi.

Antifungal duyarlılık

Tüm *Candida* türleri incelendiğinde FKZ direnci %7,4 bulundu. İzolatların tamamında duyarlılık çalışılmamış olmakla birlikte, itrakonazol direnci %33,3, ketokonazol direnci %12,5, anidulafungin direnci %11,1, vorikonazol direnci %5 ve kaspofungin direnci %2,5 idi. İzolatların %41,7'si itrakonazole ve %5,6'sı vorikonazole doza bağımlı duyarlı, %3,7'si AMB'ye orta duyarlı bulundu. İncelemeye alınan örneklerin tamamı FLU duyarlıydı (Tablo 4). *Candida* türleri'nin seçilmiş antifungallere göre MİK değerleri ve duyarlılık oranları Tablo 5'te ayrıntılı olarak belirtildi.

C. albicans

Elde edilen *C. albicans* izolatlarının tamamına (n=27) FKZ ve AMB duyarlılığı çalışıldı. Flukonazol direnci %7,4 oranında saptanırken, izolatların tamamı AMB'ye duyarlı bulundu. Vorikonazol duyarlılığı çalışılan 22 *C. albicans* izolatının ikisinde (%9,1) direnç mevcuttu. İtrakonazol duyarlılığı çalışılan altı izolatın ikisi (%33,3) duyarlı, üçü (%50) doza bağımlı duyarlı ve biri (%16,7) dirençli bulunurken ketokonazol duyarlılığı çalışılan beş izolatın bi-

Tablo 5. *Candida* türleri'nin antifungal duyarlılıklarının değerlendirilmesi

<i>Candida</i> türleri (n,%)	Antifungal ajan (sayı)	MİK değeri Ortanca, aralık	D (n, %)	OD/DBD (n, %)	H (n, %)
<i>C. albicans</i> (n=27)	Flukonazol (27)	0,25 (0,02-64)	2 (7,4)	-	25 (92,6)
	Amfoterisin B (27)	0,125 (0,02-0,64)	-	-	27 (100)
	Kaspofungin (19)	0,047 (0,02-0,5)	-	-	19 (100)
	Vorikonazol (22)	0,032 (0,04-32)	2 (9,1)	-	20 (90,9)
	İtrakonazol (6)	0,25 (0,02-32)	1 (16,7)	- / 3 (50)	2 (33,3)
	Ketokonazol (5)	0,012 (0,06-32)	1 (20)	-	4 (80)
	Flusitozin (5)	0,064 (0,047-0,190)	-	-	5 (100)
	Anidulafungin (4)	0,002 (0,002-0,018)	-	-4 (100)	-
<i>C. parapsilosis</i> (n=13)	Flukonazol (13)	0,25 (0,032-2)	-	-	13 (100)
	Amfoterisin B (13)	0,38 (0,004-1,5)	-	-	13 (100)
	Kaspofungin (10)	0,025 (0,006-2)	1 (10)	-	9 (90)
	Vorikonazol (8)	0,07 (0,032-0,94)	-	-	8 (100)
	İtrakonazol (1)	0,75 (0,75-0,75)	-	- / 1 (100)	-
	Ketokonazol (1)	0,047 (0,047-0,047)	-	-	1 (100)
	Flusitozin (1)	0,023 (0,023-0,023)	-	-	1 (100)
	Anidulafungin (2)	0,005 (0,002-0,008)	-	-	2 (100)
<i>C. tropicalis</i> (n=6)	Flukonazol (6)	1,5 (0,38-2)	-	-	6 (100)
	Amfoterisin B (6)	0,75 (0,094-1)	-	-	6 (100)
	Kaspofungin (5)	0,032 (0,016-0,25)	-	-	5 (100)
	Vorikonazol (5)	0,094 (0,012-0,125)	-	-	5 (100)
	İtrakonazol (2)	0,236 (0,092-0,38)	-	- / 1 (50)	1 (50)
	Ketokonazol (1)	0,032 (0,032-0,032)	-	-	1 (100)
	Flusitozin (1)	0,038 (0,038-0,038)	-	-	1 (100)
	Anidulafungin (2)	0,004 (0,002-0,006)	-	-	2 (100)
<i>C. glabrata</i> (n=3)	Flukonazol (3)	1 (1-3)	-	- / 1 (33,7)	2 (66,7)
	Amfoterisin B (3)	0,5 (0,25-0,5)	-	-	3 (100)
	Kaspofungin (3)	0,125 (0,094-0,19)	-	-	3 (100)
	Vorikonazol (-)	-	-	-	-
	İtrakonazol (-)	-	-	-	-
	Ketokonazol (-)	-	-	-	-
	Flusitozin (-)	-	-	-	-
	Anidulafungin (-)	-	-	-	-
<i>C. lusitaniae</i> (n=2)	Flukonazol (2)	4 (0,016-8)	1 (50)	-	1 (50)
	Amfoterisin B (2)	-	-	2 (100)	-
	Kaspofungin (2)	0,078 (0,032-0,125)	-	-	2 (100)
	Vorikonazol (2)	0,078 (0,032-0,125)	-	-	2 (100)
	İtrakonazol (1)	2 (2-2)	1 (100)	-	-
	Ketokonazol (1)	0,064 (0,064-0,064)	-	-	1 (100)
	Flusitozin (1)	0,125 (0,125-0,125)	-	-	1 (100)
	Anidulafungin (1)	4 (4-4)	1 (100)	-	-
Tiplendirilemeyen (n=3)	Flukonazol (3)	4 (4-32)	1 (33,7)	2 (66,7)	-
	Amfoterisin B (3)	0,25 (0,032-0,25)	-	-	3 (100)
	Kaspofungin (1)	0,25 (0,25-0,25)	-	-	1 (100)
	Vorikonazol (3)	0,125 (0,125-0,25)	-	-	3 (100)
	İtrakonazol (2)	4 (4-4)	2 (100)	-	-
	Ketokonazol (-)	-	-	-	-
	Flusitozin (-)	-	-	-	-
	Anidulafungin (-)	-	-	-	-

D: dirençli; DBD: doza bağımlı duyarlı; H: hassas; MİK: minimal inhibisyon konsantrasyon; OD: orta duyarlı

rinde (%20) direnç saptandı. Test edilen izolatlar arasında kaspofungin (n=19), FLU (n=5) ve anidulafungin (n=4) direnci saptanmadı.

Albicans-dışı *Candida*

Candida parapsilosis izolatlarının tamamına (n=13) FKZ ve AMB duyarlılığı çalışılmış olup, direnç saptanmadı. Vorikonazol (n=8), ketokonazol (n=1), FLU (n=1) ve anidulafungin (n=2) duyarlılığı çalışılan izolatların hiçbirinde direnç saptanmazken, kaspofungin duyarlılığı çalışılan 10 izolattan birinde (%10) direnç vardı. İtrakonazol duyarlılığı çalışılan tek *C. parapsilosis* türü doza bağımlı duyarlı bulundu (%100).

Antifungal direnci çalışılan *C. tropicalis* (n=6) izolatları FKZ (n=6), AMB (n=6), kaspofungin (n=5), vorikonazol (n=5), ketakonazol (n=1), FLU (n=1) ve anidulafungine (n=2) duyarlı bulundu. İtrakonazol duyarlılığı çalışılan *C. tropicalis* (n=2) izolatlarının biri (%50) duyarlı, biri ise doza bağımlı duyarlı idi.

Elde edilen *C. glabrata* izolatlarının tamamına (n=3) FKZ, AMB ve kaspofungin duyarlılığı çalışıldı. Sadece bir izolat (%33,3) FKZ doza bağımlı duyarlılık bulundu.

C. lusitanae (n=2) izolatlarının tamamı AMB'ye orta duyarlı bulundu. Duyarlılık çalışılan izolatların birinde (%50) FKZ, birinde itrakonazol (%100) ve birinde de (%100) anidulafungin direnci gözlemlendi.

Tiplendirilemeyen *Candida türleri*'nin tamamı AMB ve vorikonazol duyarlı idi. Bir izolat (%33,3) FKZ'ye dirençli, ikisi ise doza bağımlı duyarlı (%66,6) bulundu. Bir izolata kaspofungin duyarlılığı çalışılmış olup, direnç saptanmadı.

Tartışma

Günümüzde, invaziv *Candida* enfeksiyonlarındaki artış kadar, dirençli türlerin artan sıklıkta etken olarak saptanması da önemli bir sorun haline gelmiştir. Koruyucu ve deneyimsel antifungal kullanımının yaygınlaşması sonrası, özellikle tedaviye dirençli ADK türlerinin de oranı artmaktadır. Bununla birlikte, *Candida türleri*'nin coğrafya ve iklim koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterdiği de bilinmektedir. Erişkin hastalarda, Kanada, Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık saptanan ADK türü *C. glabrata* olmakla birlikte, Asya, Güney Avrupa ve Güney Amerika'da *C. parapsilosis* daha yaygındır (9). Çocuklarda ise *C. parapsilosis*'in daha sık gözlemlendiği bildirilmektedir (10). Ülkemizde yapılan çalışmalarda farklılık olmakla birlikte *Candida* enfeksiyonlarında saptanan *C. albicans* sıklığı %39-%65 civarındadır (11, 12). İkinci sıklıkta saptanan etken ise

bir çok çalışmada *C. parapsilosis* olarak bildirilmiştir (11-13). Ancak bu çalışmalar erişkin hastalara ilişkin verileri içermektedir. Çalışmamızda *C. albicans* ve ADK dağılımı oranı yarı yarıya saptanmış olup, en sık ADK türü %24,1 oranında *C. parapsilosis* olarak bulunmuştur. Hiperalimentasyon sıvıları ve damar içi aletler ile bulaştığı bildirilen *C. parapsilosis* özellikle yoğun bakım birimlerindeki hastalarda önemli bir sorun oluşturmaktadır (14). Olgularımız arasında da ÇYBB'de *C. parapsilosis* sıklığı %33,3 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'nde ise en sık gözlenen ADK türü *C. tropicalis* (%23,1) olmuştur. Bununla birlikte, istatistiksel değerlendirme yapıldığında birimler arasında *Candida türleri* açısından bir fark bulunmamıştır. Bu durumun izolat sayısının az olması ile ilişkili olması olası görülmektedir.

Candida enfeksiyonları yeri açısından irdelendiğinde, çalışmalarda kandidemi ve İYE ilk sıralarda yer almaktadır. Acar ve ark. (14) YBB'de yatan hastalarda kandidemi ve İYE oranlarını sırasıyla %42,9 ve %37,1 olarak bildirmişlerdir. Çekin ve ark. (15) ile Hazırolan ve ark. (16) çalışmalarında; İYE kandidemiden önce birinci sırada yer almaktadır. Çalışmamızda dizin bilgileri ile uyumlu olarak kandidemi (%50) ve İYE (%24) ilk iki sıradadır. İdrar yolu enfeksiyonu oranının önceki bildirilene göre düşük olması, olgularımızın çocuk olması nedeniyle İYE'nin kandidemiyle seyretme riskinin yüksek olması ile ilgili olabilir. Hazırolan ve ark. (16) çalışmalarında, idrarda %78,9 gibi yüksek bir oranda *C. glabrata* bulunmuşlardır. Çalışmamızda örneklerin tamamında en sık saptanan etken *C. albicans* olmakla birlikte *C. parapsilosis* (%37) kanda, *C. tropicalis* (%23,1) ise idrarda saptanan en sık ADK türü olarak bulunmuştur.

Triazololler, ağızdan biyoyararlanımının yüksek ve genel olarak güvenilir olmaları sebebiyle en sık kullanılan antifungal ajanlardır. Gerek koruyucu gerekse deneyimsel tedavide sık kullanılmaları azollere dirençli *Candida türleri*'nde artış sorununu da beraberinde getirmiştir. Önceden FKZ tedavisi almış olmanın FKZ'ye dirençli kandidemiler için bağımsız bir risk etmeni olduğu bildirilmiştir (17). Çeşitli çalışmalarda farklılık olmakla birlikte FKZ direnci %0,7 ile %8,6 arasında değişmektedir (18, 19). Bununla birlikte İris-efe ve ark. (13) çalışmasında FKZ direnci %19 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir. Çalışmamızda FKZ direnci, iki *C. albicans*, bir *C. lusitanae* ve bir TCT'de olmak üzere %7,4 oranında bulunmuştur. Literatürde FKZ'ye dirençli olgularda diğer azollere karşı azalmış duyarlılık olduğu bildirilmektedir. Barchiesi ve ark. (20) FKZ dirençli *C. albicans* türlerinde itrakonazol için daha yüksek MİK değerleri olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda an-

tifungal duyarlılık çalışılan izolatlar arasında en yüksek direnç itrakonazole karşı bulunmuştur. İzolatların %33,3'ü itrakonazole dirençli, %41,7'si ise doza bağımlı duyarlı saptanmıştır. Ülkemizden Gültekin ve ark. (6) ile Singapur'dan Tan ve ark. (21) çalışmalarında benzer şekilde yüksek itrakonazol direnci olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalar arasında farklılık olmakla birlikte, genel olarak vorikonazol direnci düşük gözükmektedir. Çalışkan ve ark. (22) kandidemi olgularındaki izolatların tamamının vorikonazol duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Öztürk ve ark. (23) ise vorikonazol direncini sadece *C. albicans* suşlarında ve %8 oranında saptamışlardır. Benzer şekilde çalışmamızda vorikonazol direnci %5 oranında olup, izolatlar *C. albicans*'dır.

Mantar hücre zarında ergosterole bağlanıp hücre geçirgenliğini arttırarak etki gösteren AMB oldukça geniş spektrumlu bir antifungal ajandır. Konsantrasyona bağımlı olarak fungisidal olması ve post antifungal etkisi, etkinliğini arttırmaktadır (24). İnvaziv kandidiyazis tedavisinde AMB direnci genel olarak nadirdir. Dirençten mantar hücresindeki ergosterol oranında azalma, sterolde değişiklik ya da bağlanma yatkınlığında azalma gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. *Candida lusitanae* ve *C. guilliermondii* AMB'ye doğal dirençli olabilirken, *C. glabrata* ve *C. krusei* yüksek MİK değerlerine rağmen, genel olarak duyarlılık göstermektedir. Dünyada ve ülkemizde *Candida türleri*'nin tamamının AMB'ye duyarlı olduğunu bildiren yayınlar olmakla birlikte, yüksek oranda direnç olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (16, 22). Hazırolan ve ark. (16) *C. albicans* için AMB duyarlılığını %92,8 olarak saptadıkları çalışmalarında *C. kefyr*'in direncini %18,2 saptamışlardır. Çalışmamızda tüm *Candida türleri* arasında AMB duyarlılığı % 96,3 olup, iki *C. lusitanae* izolatu (%3,7) orta duyarlı bulunmuştur. Varolan bilgiler ışığında, özellikle *in-vitro* ya da *in-vivo* FKZ direnci olan invaziv kandidiyazis olgularında AMB tedavisinin önemini koruduğu gözlenmektedir.

Ekinokandin grubu ilaçlar mantar hücresine giremediği için, sterol yapısını değiştirme ya da dışlama pompası oluşturma gibi azollere karşı geliştirilen direnç mekanizmalarından etkilenmezler (24). *Candida türleri*'ne karşı fungisidal etki göstermeleri tedavi başarısını arttırmaktadır. Ülkemizde *Candida türleri*'nin tamamının kaspofungine duyarlı olduğunu bildiren yayınlar bulunmakla birlikte Pfaller ve ark. (25) yürüttüğü çok merkezli bir çalışmada *C. krusei* için kaspofungin direncini % 12,5 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde *C. parapsilosis* suşları için ekinokandinlerin MİK değerlerinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (26, 27). Çalışmamızda kaspofungin duyarlılığı % 97,5 oranında

bulunmuş, sadece bir *C. parapsilosis* izolatında (%2,5) direnç saptanmıştır. Genel olarak kaspofungin duyarlılığının anidulafungin ve mikafungin duyarlılığını tahmin etme oranı %98'in üzerinde kabul edilmektedir (28). Bu nedenle, kaspofungin duyarlı olduğu bilinen bir *Candida* enfeksiyonunda diğer ekinokandinlerin tercih edilebileceği belirtilmektedir. Ancak çalışmamızda, anidulafungin direnci kaspofungine duyarlı bir *C. lusitanae* izolatında saptanmıştır. Bu durum, aynı grup içindeki antifungal ajanlara karşı farklı mekanizmalarla direnç gelişebileceğini göstermektedir.

Primidin analogu olarak görev yapan FLU, sıklıkla beyin omurilik sıvısı, kalp kapağı ve göz gibi AMB'nin geçirgenliğinin düşük olduğu yerlerde birleşik tedavide kullanılmaktadır. Ülkemizden bildirilen yayınlarda FLU direnci %0,4-3 oranında düşük bulunmuştur (22, 29). Bu durum, ülkemizde ilacın ticari olarak bulunmaması ile ilişkili gözükmektedir. Benzer şekilde, çalışmamızda direnç çalışılan tüm *Candida* izolatları FLU'ye duyarlı bulunmuştur.

Sonuç olarak, *Candida* enfeksiyonları ölüm, hastalık ve ülke genelinde yüksek bir maliyet oluşturmaları gibi çok sayıda nedenden ötürü ciddi bir sorun arz etmektedir. Bununla birlikte, giderek artan oranda dirençli suşların artması tedavi etkinliğini düşürürken maliyet oranlarını yükseltmektedir. Kliniklerin kendi *Candida* türlerini ve antifungal duyarlılıklarını bilmeleri özellikle koruyucu ve deneysel tedavi seçiminde hekimlere yol gösterici olacaktır. Çocuk hekimliğinde bu durum bilhassa önem arz etmektedir. Ülkemiz genelinde daha sağlıklı verilere ulaşabilmek için çok merkezli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (2016:421).

Hasta Onamı: Çalışmanın geriye dönük tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.S., H.A.; Tasarım - M.A., M.S.; Denetleme - A.S., N.S., Z.E., S.H.T.; Kaynaklar - G.E.G.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - M.S., G.E.G., İ.K.; Analiz ya/ya da Yorum - M.A., A.S., N.S.; Dizin Taraması - M.A., İ.K., G.A.; Yazıyı Yazan - M.A., M.S.; Eleştirel İnceleme - Z.E., N.S., A.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul University İstanbul School of Medicine (2016:421).

Informed Consent: Informed consent was not obtained due to retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.S., H.A.; Design - M.A., M.S.; Supervision - A.S., N.S., Z.E., S.H.T.; Resources - G.E.G.; Data Collection and/or Processing - M.S., G.E.G., İ.K.; Analysis and/or Interpretation - M.A., A.S., N.S.; Literature Search - M.A., İ.K., G.A.; Writing Manuscript - M.A., M.S.; Critical Review - Z.E., N.S., A.S.

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.

Kaynaklar

1. Tragiannidis A, Tsoulas C, Kerl K, Groll AH. Invasive candidiasis: update on current pharmacotherapy options and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1515-28. [CrossRef]
2. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-44. [CrossRef]
3. Coello R, Charlett A, Ward V, et al. Device-related sources of bacteraemia in English hospitals-opportunities for the prevention of hospital acquired bacteraemia. *J Hosp Infect* 2003; 53: 46-57. [CrossRef]
4. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005; 142: 451-66. [CrossRef]
5. L. Saiman, E Ludington, M Pfaller, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 319-24. [CrossRef]
6. Gültekin B, Eyigör M, Tiryaki Y, Kırdar S, Aydın N. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarında antifungal duyarlılığın ve bazı virülans faktörlerinin araştırılması ve RAPD-PCR ile genotiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45: 306-17.
7. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-32. [CrossRef]
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; 4th Informational Supplement M27-S4. CLSI, Wayne, PA, 2012.
9. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1445-56. [CrossRef]
10. Palazzi DL, Arrieta A, Castagnola E, et al. *Candida* speciation, antifungal treatment and adverse events in pediatric invasive candidiasis: results from 441 infections in a prospective, multi-national study. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 1294-6. [CrossRef]
11. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Özdemir Ö. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses* 2007; 51: 248-57. [CrossRef]
12. Comert F, Külah C, Aktas E. Identification of *Candida* species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3-year period. *Mycoses* 2006; 50: 52-7. [CrossRef]
13. İris-efe N, Ersöz-Arat M, Şimşek F. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Klimik Dergisi* 2008; 2: 61-4.
14. Acar A, Öncül O, Küçükardal Y, et al. Yoğun bakım ünitelerinde saptanan *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve mortaliteye etki eden risk faktörleri. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42: 451-61.
15. Çekin Y, Pekintürk N, Çekin AH. Evaluation of species distribution and antifungal resistance of *Candida* isolates from hospitalized patients. *J Clin Anal Med* 2015; 6: 8-11. [CrossRef]
16. Hazirolan G, Yıldırım D, Baran I, et al. Yatan hasta örneklerinden izole edilen *Candida* izolatlarının tür dağılımlarının ve antifungal duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2015; 72: 17-26. [CrossRef]
17. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3149-54. [CrossRef]
18. Bakır M, Cerikçioğlu N, Barton R. Epidemiology of *Candida* in Turkish tertiary care hospital. *APMIS* 2006; 114: 601-10. [CrossRef]
19. Boschman CR, Bodnar UR, Tornatore MA, 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.
20. Barchiesi F, Colombo AL, McGough DA, Fothergill AW, Rinaldi MG. In vitro activity of itraconazole against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1530-3. [CrossRef]
21. Tan TY, Tan AL, Tee NW, Ng LS. A Retrospective analysis of antifungal susceptibilities of candida bloodstream isolates from singapore hospitals. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 835-40.
22. Çalışkan E, Dede A, Biten Güven G. Kan kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2013; 27: 25-30.
23. 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.
24. Zaoutis TE, Benjamin DK, Steinbach WJ. Antifungal treatment in pediatric patients. *Drug Resistance Updates* 2005; 8: 235-45. [CrossRef]

25. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69: 45-50. [\[CrossRef\]](#)
26. Yenisehirli G, Bulut N, Yenisehirli A, et al. In vitro susceptibilities of *Candida albicans* Isolates to Antifungal Agents in Tokat, Turkey. *Jundishapur J Microbiol* 2015; 8: 28057. [\[CrossRef\]](#)
27. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 244-51. [\[CrossRef\]](#)
28. Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat* 2011; 14: 164-76. [\[CrossRef\]](#)
29. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, et al. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2015; 29: 105-13.