

Panel 11 sunularından

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KANDİDA İNFEKSİYONLARI

Yöneten: **Halis AKALIN**

- Candida infeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tanısı
Beyza ENER
- Kandidemilerde risk faktörleri ve risk değerlendirmesi
Halis AKALIN

CANDIDA İNFEKSİYONLARINDA EPİDEMİYOLOJİ VE LABORATUVAR TANI

Beyza ENER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BURSA
bener@uludag.edu.tr

ÖZET

Candida türleri, kan dolaşımı ve diğer nozokomiyal infeksiyonların önemli bir nedenidir. Candida infeksiyonlarının insidansındaki gidişatı, hastalığa sebep olan dominant türleri ve bu infeksiyonlarla ilişkili mortaliteyi anlamak, terapötik ve profilaktik yaklaşımlara yardımcı olacağından oldukça önemlidir. Ayrıca güvenilir epidemiyolojik veriler elde edebilmek için iyi bir laboratuvar uygulaması şarttır. Bu derlemede, Candida infeksiyonlarının insidansındaki gidişat, ulusal ve uluslar arası yayınlar kullanılarak değerlendirilmiş ve Candida infeksiyonlarında kullanılan tanı yöntemleri özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Candida* infeksiyonları, epidemiyoloji, tanı

SUMMARY

Epidemiology and Laboratory Diagnosis of Candida Infections

Candida species are important causes of health care related bloodstream and other nosocomial infections. Understanding the current Candida infections incidence trends, the dominant species causing disease, and the mortality associated with this infection are important to help guide therapeutic and prophylaxis measures. Also, for obtaining reliable epidemiological data, good laboratory practice is essential. In this review, trends in the incidence of Candida infections are assessed using data from both national and international reports and diagnostic procedures for Candida infections are tried to be summarized.

Keywords: *Candida* infections, diagnose, epidemiology

Candida cinsi 4-6 µm çapında, tek hücreli, tomurcuklanarak çoğalan, gerçek/yalancı hifler oluşturabilen maya morfolojisinde mantarlar olup, yaklaşık 200 civarında tür barındırır. Türler, *Deuteromycota* (Imperfect mantarlar) içinde *Cryptococcaceae* ailesinde incelenir. Ancak bu yapay bir gruplamadır. Çeşitli *Candida* türlerinin teleomorfları gösterildikçe aslında farklı cinsler olduğu görülmüştür (*Clavispora*, *Debaryomyces*, *Issatchenkia*, *Pichia* gibi). Dolayısı ile *Candida* cinsi, ilişkisiz türlerin bir karışımıdır. *Candida* türleri doğada yaygın olarak ve ayrıca memelilerde, başta gastrointestinal sistem olmak üzere tüm mukokutanöz yüzeylerde normal flora olarak bulunurlar. İnsan gastrointestinal sisteminden en fazla izole edilen tür *Candida albicans* olup, bunu *Candida tropicalis* ve *Candida glabrata* izler. *Candida parapsilosis* ise *C. albicans*'la beraber deri florasında bulunur⁽⁷⁾.

Candida infeksiyonlarının epidemiyolojisi

Son iki dekatta önemli patojenler haline gelen *Candida* türleri, hem yüzeysel hem de derin infeksiyonlara sebep olabilirler. Yüzeysel infeksiyonlar çoğunlukla toplumda görülürken, derin sistemik infeksiyonlar nozokomiyal orijinlidir. Nozokomiyal özelliği yanı sıra *Candida* infeksiyonlarının fırsatçı özelliği de belirgindir. İnfeksiyonlar çeşitli risk faktörleri olan kişilerde görülür ve risk faktörlerinin derecesi ile orantılı olarak ciddiyeti artar. Hiç şüphesiz ki fırsatçı mantar patojenleri arasında en önemli yeri *Candida* türleri almaktadır. *Candida* türleri tüm nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarının % 8-10'unu oluştururken, Amerika Birleşik Devletleri'nde sentinal ve popülasyona dayalı yapılan çalışmalar sonunda görülme sıklığı yılda 6-23/100,000 olarak bulunmuştur^(6,15-17,26). Yapılan çalışmalarda nozokomiyal kandidozun mortaliteyi % 10-49 oranında artırıcı etkisi olduğu saptanmıştır^(5,13). Bunun ötesinde ciddi bo-

utularda maliyet artışına sebep olmaktadır^(4,13).

Bahsedildiği gibi 200 civarında *Candida* türü olmakla beraber, infeksiyonlarda izole edilen tür sayısı sınırlıdır. *C.albicans* hasta örneklerinden halen en fazla izole edilen türdür ve mukoz infeksiyonlarının % 90-100'ü ve kandidemilerin % 50-70'i *C.albicans* ile gelişir^(6,15,19,26).

Kan dolaşımı infeksiyonlarının % 95-97'si *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* ve *C.krusei* olmak üzere beş *Candida* türü ile gelişmektedir^(6,15,26). Kalan infeksiyonlardan (% 3-5) ise *C.lusitaniae*, *C.guilliermondii*, *C.rugosa* gibi farklı türler sorumlu olmaktadır. Bu türlerin sayısı 12-14 civarındadır ve özellikle 2004 yılından sonra kan kültürlerinde bu türlerle karşılaşma ihtimali artmıştır. Yapılan bir çalışmaya göre önceleri % 0.5-1 oranında görülen nadir türler ve tür çeşitliliği 2004'den sonra anlamlı olarak yükselmiştir^(1,16). Nadir türlerde görülebilecek antifungal direnç önemli bir problemdir.

Bahsedildiği gibi kandidemiler % 50-70 oranında *C.albicans* ile gelişmektedir. Bu oran farklılığı çalışmaların incelediği yaş grupları ve ülkeler ile ilişkilidir. Örneğin Latin Amerika'da, *C.albicans*, *Candida*'ya bağlı kan dolaşımı infeksiyonlarının % 44'ünü oluştururken, Avrupa ülkelerinde ortalama % 62 civarındadır⁽¹⁶⁾. Ayrıca yaş arttıkça *C.albicans* görülme sıklığının azaldığı tespit edilmiştir⁽¹⁶⁾.

C.glabrata, ABD ve Kanada'da *C.albicans*'dan sonra ikinci sıklıkta izole edilen türdür. Başta flukonazol olmak üzere azol grubu antifungallere dirençli olabilmesi açısından önemlidir. ABD'de *Candida*'ya bağlı kan dolaşımı infeksiyonlarında % 22 oranında izole edilirken, Avrupa'da % 8-9, Latin Amerika'da % 4-6 oranında görülür. Pek çok çalışma *C.glabrata*'nın infant ve çocuklarda nadir olduğunu, yaş ilerledikçe görülme ihtimalinin arttığını göstermektedir⁽¹⁶⁾.

C.parapsilosis, Avrupa (% 12) ve Asya-Pasifik (% 17) ülkelerinde, *C.albicans*'dan sonra ikinci sıklıkta izole edilen türdür. Latin Amerika'da da insidansı giderek artmaktadır⁽¹⁶⁾. *C.parapsilosis* vasküler kateterler ile ilişkili olup, hastane çalışanlarının elinde en fazla bulunan türdür⁽²³⁾. Daha çok neonatal ve kritik yoğun bakım hasta-

larını etkiler. Uygun el hijyeni ve kateter bakımı *C.parapsilosis* ile gelişen olguları azaltacaktır.

C.tropicalis özellikle kanser hastalarında ve kemik iliği alıcılarında kandidemi ve invazif kandidozdan sorumlu olan türdür^(11,16). *C.tropicalis* ile kolonize nötroopenik hastalarda % 60-80'e varan oranlarda invazif kandidoz gelişme riski vardır. Bu tür hastalarda profilaktik flukonazol tedavisinin en önemli hedefi *C.tropicalis* ve *C.albicans* kolonizasyonunu azaltmaktır⁽¹²⁾. Kuzey Amerika'da *C.tropicalis*, *Candida*'ya bağlı kan dolaşımı infeksiyonlarında dördüncü sırada (% 7) görülürken, Latin Amerika'da ilginç olarak ikinci (% 20) sıradadır⁽¹⁶⁾.

C.krusei, *Candida*'ya bağlı kan dolaşımı infeksiyonlarının % 2-4'ünden sorumludur⁽¹⁶⁾. Özellikle flukonazol profilaksisinin görülme sıklığına etkisi üzerinde durulmaktadır⁽¹²⁾.

Ülkemizde *Candida* infeksiyonlarının epidemiyolojisi

Ülkemizde *Candida* infeksiyonlarının epidemiyolojisi hakkında yeterli veri bulmak zordur. Özellikle ülke çapında sentinal veya popülasyona dayalı sürveyans çalışmaları yoktur. Bu nedenle gerçek insidansı söylemek kolay değildir. Ülkemizde insidansa yönelik olarak sadece iki veri bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi Yapar ve ark.⁽²⁷⁾'na ait olup, 10,000 başvuruda kandidemi görülme sıklığını 5.6 olarak bulmuşlardır. Diğer çalışmada ise Ener ve ark.⁽³⁾ 10,000 başvuruda görülme sıklığını 22 olarak vermişlerdir. Görüldüğü gibi oldukça farklı iki oran vardır. Literatürde de bölgeler arasındaki farklılıktan ve hastanelerin hizmet verdiği hasta grubuna göre oluşabilecek farklılıktan bahsedilmektedir⁽¹⁶⁾. ABD'de 10,000 başvuruda 19-20, Avrupa'da ise 10,000 başvuruda 1.7-5.5 civarında kandidemi olduğu vurgulanmaktadır^(16,25). Yukarıda bahsedilen ve iki üniversite hastanesinden elde edilen verilerden biri ABD, diğeri Avrupa verilerine benzerlik göstermektedir.

Ülkemizde *Candida* tür dağılımı ile ilgili daha fazla bilgi vardır. Bu bilgiler tabloda özetlenmiştir. Bu tablo, verilerine tam ulaşılabilen yayınlardan oluşturulmuştur. Tabloda görüldüğü gibi ülkemizde kandidemilerde *C.albicans* oranı % 32-65 arasında değişmektedir. Genel

olarak bakıldığında ikinci sırada bulunan tür *C.parapsilosis*'dir. Bu özelliği ile Avrupa ve Asya-Pasifik ülkelerine benzerlik gösterir. *C.tropicalis* şaşırtıcı olarak İzmir'den gelen iki çalışmada yüksek ve ikinci sırada görülmektedir. Latin Amerika'daki verilere benzeyen bu veriler bölgesel farklılığın olabileceğini göstermektedir. *C.glabrata* ülkemizde genel olarak düşüktür. Sadece Kayseri'den yüksek bir oran gelmiştir. Ancak incelendiğinde, çalışmanın yapıldığı dönemde hastanede yaşanan küçük bir epideminin bu yüksekliğe neden olduğu düşünülebilir. *C.krusei* ise, sadece bizim verilerimizde beklenenden biraz daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, hastanemizde bir dönem yoğun kullanılan flukonazol ile ilişkili olabilir. Genel olarak bakıldığında ülkemizde kandidemilerde *C.albicans*'dan diğer *Candida* türlerine kayış olduğu söylenebilir.

Tablo: Ülkemizde kandidemilerde tür dağılımı.

Çalışma dönemi	Merkez	CA	CP	CT	CG	CK
1998	Kayseri ⁽¹⁰⁾	51.4	-	11.1	23.6	5.6
		37	-	5	17	4
1996-2000	İzmir ⁽⁸⁾	31.8	-	36.7	-	-
1995-2000	Ankara ⁽²⁰⁾	42	32	10	-	4
1996-1998	Ankara ⁽²⁾	48.2	24.2	2.3	4.6	6.9
1996-2000	Ankara ⁽²⁴⁾	65	16	4	1	3
1998-1999	İzmir ⁽²⁸⁾	60	17	10	-	-
1996-2000	Bursa ⁽³⁾	34	22	11	1	15
2000-2003	İzmir ⁽²⁷⁾	57.7	12.3	20.2	3.8	1

CA: *C.albicans*; CP: *C.parapsilosis*; CT: *C.tropicalis*; CG: *C.glabrata*; CK: *C.krusei*

***Candida* infeksiyonlarının spesifik laboratuvar tanısı**

Direkt mikroskopik inceleme ve üreme: *Candida* türleri her türlü hasta örneğinden izole edilebilir. Her hangi bir klinik örnekteki varlığı çevresel kontaminasyon, kolonizasyon ya da aktif infeksiyona bağlı olabilir. Bu nedenle örneğin cinsi (balgam veya idrar yerine kapalı steril bir bölgeden alınmış olması), aynı hastadan alınan birden fazla örnekte aynı türün üremesi, üremelerde koloni sayısı değerlendirmelerde kritik noktalar. *Candida* türleri hemen her türlü besiyerinde 48-72 saat içinde üreyebilir. Ancak bakterilerin üremelerini engelleyen besiyerlerinin seçilmesi kolaylık sağlar. Pratikte, çe-

şitli antibiyotikler eklenmiş beyin-kalp infüzyon agar (BHI), Sabouraud-BHI agar (SABHI) ve inhibitory mold agar (IMA) gibi besiyerleri primer izolasyon amacı ile kullanılmaktadır. Tekli ya da kombine olarak; kloramfenikol (<16 µg/ml), gentamisin (5-100 µg/ml), penisilin (20 U/ml), streptomisin (40 µg/ml) ve siprofloksasin (5 µg/ml) en fazla eklenen antibiyotiklerdir. Ayrıca ökaryot protein sentezi inhibitörü olan sikloheksimid de besiyerlerine eklenebilir. Sikloheksimid birçok *Aspergillus* ve *Zygomycetes* türlerini inhibe etmesi nedeniyle yararlı olabilir. Ancak bazı *Candida* türlerinin de sikloheksimide duyarlı olduğu unutulmamalıdır. Kromojenik besiyerleri de primer izolasyon amacıyla kullanılabilir. Farklı *Candida* türlerinin varlığını göstermesi ve özellikle *C.albicans* olmak üzere erken dönemde hızlı tanımlama yapması açısından yararlıdır⁽⁷⁾.

Candida türlerini klinik örneklerden üretmek zor değildir ve türe göre 24-72 saat sonra koloniler oluşur. Ancak üremelerin anlamlılığını değerlendirmek zordur ve üreme yoğunluğu da bu açıdan yarar sağlamaz. *Candida* türleri normal florada da bulunduğundan boğaz sürüntü örneği, balgam, dışkı, vajen ve yara sürüntüleri gibi örneklerdeki üremeler infeksiyonu göstermesi açısından şüpheli örneklerdir. Bu örneklerden yapılan direkt boyasız (KOH ve kalkoflor beyazı kullanılabilir) ya da boyalı (Gram boyama) preparatlarda maya hücrelerinin ve/veya yalancı hiflerin görülmesi de önemli değildir. Bazı yayınlarda, hif yapılarının yoğunluğunun invazif infeksiyonu düşündürdüğü vurgulanmakla beraber bu kesin bir bulgu olmayıp, ancak başka hiçbir etken patojen saptanmadığı durumlarda anlamlı kabul edilmelidir⁽⁷⁾. Bu bölgelerdeki üremelerin anlamlılığını ancak klinik bulgularla sağlanabilir. Orofarinjal veya vulvovajinal kandidozlarda hastalıklı bölge görülerek muayene edilebildiğinden sorun yoktur. Ancak solunum yolları ve gastrointestinal sistemdeki hastalıklar endoskopik muayene ile belirlenebileceğinden tanuları zordur. Endoskopik muayene ile lezyonların görülmesi ve lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinin direkt mikroskopik incelemesinde maya hücrelerinin görülmesi ve ekilip üretilerek tür tayini

yapılması etyolojik tanıyı koydurur.

İdrar örneklerinde *Candida* türlerinin üremeleri de olguların yaklaşık % 70'inde üriner sonda bulunduğundan tartışmalıdır. Sondada kolaylıkla kolonizasyon olacağından koloni sayısının fazla olması ($>10^3$ /ml) bile anlamlı üremeyi göstermeyebilir. Değerlendirmek oldukça zordur. Bunun dışında *Candida* türlerine bağlı vulvovajinitli kadın hastalarda idrarda kontaminasyon nedeniyle üremeler olabilir. Gerçek anlamda sistit veya üst üriner sistem infeksiyonlarının tanısı sistoskopik muayene veya tekrarlayan üremeler ile konur. Ayrıca sistemik *Candida* infeksiyonu açısından risk altındaki özellikle erkek hastalarda, üriner sonda da yoksa idrardaki koloni sayısı ne olursa olsun her türlü üreme, sistemik infeksiyonun bir bulgusu olabileceğinden anlamlı kabul edilmelidir^(7,22).

Candida infeksiyonlarında en anlamlı üremeler kan, doku biyopsi örnekleri ve steril vücut sıvılarındaki üremelerdir. Akut dissemine kandidozun en iyi tanısı kan kültüründeki üremelerdir. Ancak, akut hadisede bile olguların en fazla % 50'sinde kan kültür pozitifliği görülür. Kronik dissemine kandidozda (hepatosplenik kandidoz) ise bu oran % 5'lere kadar düşer. Bu olgularda karaciğer ve dalak biyopsi örneklerinin histopatolojik (PAS, gümüşleme ile) incelenmesi ve ekilmesi yarar sağlayabilir. Ancak biyopsi örneklerini almak kolay değildir. Kan kültürleri dışında dissemine olgularda bütün tutulan organlardan biyopsi örneklerinin ve BOS, perikard ve plevral sıvı gibi steril sıvıların alınması ve buralardan yapılan direkt boyasız ve boyalı mikroskopik inceleme ve ekimler anlamlı etyolojik tanıya götürür⁽²²⁾.

Serolojik tanı: *Candida* infeksiyonlarında, direkt mikroskopik inceleme ve kültürün özgüllük ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle serolojik tanı gündeme gelmiştir. Mantar hücre duvarı komponentlerinden B-glukan antijeninin serumda aranması son yıllarda giderek önem kazanmaya başlayan bir testtir. Ancak bu test panfungal bir test olup, sadece kandidoz değil diğer mantar infeksiyonlarında da (aspergilloz gibi) pozitif sonuç verebilir^(14,22).

İnvaziv kandidoz tanısında en fazla kullanılan antijenik yapı mannandır. Sağlıklı bireyde

anti-*Candida* antikorları mannanı hızla uzaklaştırmaktadır. Bu nedenle immunkompetan kişilerde tanı değeri sınırlıdır. Ancak immünsüprese kişilerde yeterli antikor yanıtı olmadığından mannan antijeninin aranması işe yaramaktadır⁽²²⁾. Ölçüm için değişik teknikler (CF, LA, ID, CIE) kullanılabilirle beraber, hepsinin özgüllük ve duyarlılıkları farklı farklıdır⁽²²⁾. Son yıllarda en çok kullanılan EIA ile mannan antijeninin aranmasıdır. Platelia *Candida* antijen ticari kitinin (Sanofi Diagnostics Pasteur) 0.1 ng mannanı tespit edebildiği söylenmekte ve antikor taranması (anti-mannan antikor) ile beraber kullanıldığında duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla % 80 ve 93'e yükseldiği bildirilmektedir⁽²¹⁾.

Candida infeksiyonlarında metabolit aranması: D-arabinitol bazı *Candida* türleri tarafından salgılanmaktadır. İdrarda D-arabinitol/L-arabinitol oranının tespit edilmesi tanıda yardımcıdır. Ancak gaz-likid kromatografi gibi ileri yöntemler gerektirdiğinden rutin laboratuvar için uygun değildir. İkinci bir yaklaşım D-arabinitol/kreatin oranının serumda bakılmasıdır. Yararlı olabilir ancak yine teknik sorunlar vardır.

Özgül nükleik asitlerin belirlenmesi: Klinik örneklerden *Candida* türlerini belirleyecek rutin kullanımda olan bir sistem yoktur. Pek çok çalışma üremeden sonra identifikasyona yönelik olmuştur. Ancak son yıllarda peptid nükleik asit floresans in-situ hibridizasyon (PNA-FISH) ticari kiti kullanım onayı almıştır. Kit, türe spesifik rRNA dizisini hedefleyerek kan kültürlerinde *C.albicans*'ın belirlenmesini sağlar. Yapılan çalışmalarda testin % 99 duyarlı, % 100 özgül olduğu saptanmış olmakla beraber diğer türler için yardımı yoktur ve kan kültür pasajlarını ortadan kaldıramaz⁽²²⁾.

Sonuç

Günümüzde *Candida* türleri giderek artan bir oranda karşımıza çıkmaktadır. *Candida* türleri ile gelişen infeksiyonların epidemiyolojisini bilmek bize yaygınlık ve bulaş yolları hakkında yararlı bilgiler verecektir. Ancak doğru epidemiyolojiye ulaşmak, hastalığı doğru olarak saptamak ve etkenleri doğru olarak identifiye etmek ile mümkündür. Bu nedenle tanı ve identi-

fikasyonda her geçen gün birçok yenilikler gündeme ve kullanıma girmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alexander BD, Pfaller MA: Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses, *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 1):15-27.
2. Bengisu JS, Güriz H, Yavuzdemir Ş, Aysev AD, Palabıyıkoglu I: İnvazif infeksiyonlarda *Candida* türlerinin dağılımı ve bu türlerde iki farklı antifungal duyarlılık yönteminin karşılaştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2001;31(1-2):73-7.
3. Ener B, Heper Y, Akçağlar S et al: Bir üniversite hastanesinde beş yıllık süreç içinde gelişen funguslar, *Flora* 2003;8(2):138-43.
4. Fridkin SK: Candidemia is costly-plain and simple, *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1240-1.
5. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K et al: Attributable mortality of nosocomial candidemia revisited, *Clin Infect Dis* 2003;37(9):1172-7.
6. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH et al: Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program, *J Clin Microbiol* 2004;42(4):1519-27.
7. Hazen KC, Howell SA: *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA: *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edition" kitabında s.1762-88, ASM Press, Washington D.C. (2007).
8. Hilmioğlu S, İnci R, Hoşgör M, Burhanoglu D, Tümbay E, Tünger A: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde beş yıllık dönemde fungus epizotları: *Non-albicans Candida* türlerinde artış, 2.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kitabı, s.184, Ankara (2001).
9. Koç AN, Erdem F, Çetin N: Kan kültürlerinde üreyen mayaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve antifungal duyarlılıkları, 1.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kitabı, s.233, İzmir (1999).
10. Koç AN, Erdem F, Gündüz Z: *Candida glabrata*'nın neden olduğu nozokomiyal fungus salgını, 1.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kitabı, s.236, İzmir (1999).
11. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hana HA et al: Risk factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1676-81.
12. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA: Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole, *J Infect Dis* 2000;181(1):309-16.
13. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD et al: Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case control study using data from population-based candidemia surveillance, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(6):540-7.
14. Odabaşı Z, Mattiuzzi G, Estey E et al: Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cut off development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome, *Clin Infect Dis* 2004;15(2):199-205.
15. Pappas PG, Rex JH, Lee J et al: A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients, *Clin Infect Dis* 2003;37(5):634-43.
16. Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem, *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-63.
17. Pfaller MA, Diekema DJ: Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. International Fungal Surveillance Participant Group, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 1):11-23.
18. Pfaller MA, Diekema DJ: Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility, *J Clin Microbiol* 2002;40(10):3551-7.
19. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ: Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000, *J Clin Microbiol* 2002;40(3):852-6.
20. Saraçlı MA, Gönlüm A, Yıldırım ŞT, Doğançlı L: Altı yıllık bir dönemde fungus olgularından izole edilen fungus türleri, 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kitabı, s.185, Ankara (2001).
21. Sendid B, Caillot D, Baccouch-Humbert B et al: Contribution of the Platelia *Candida*-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults, *J Clin Microbiol* 2003;41(10):4551-8.
22. Shea YR: Algorithms for detection and identification of fungi, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen

- JH, Landry ML, Pfaller MA: Manual of Clinical Microbiology, 9th edition" kitabında s.1745-61, ASM Press, Washington D.C. (2007).
23. Strausbaugh LJ, Sewell DL, Ward TT, Pfaller MA, Heitzman T, Tjoelker R: High frequency of yeast carriage on hands of hospital personel, J Clin Microbiol 1994;32(9):2299-300.
 24. Tekeli A, Dolapçı I, Bengisu S, Aysev D, Güriz H: Kan kültürlerinden izole edilen Candida türleri içerisinde Candida dubliniensis varlığının araştırılması, Flora 2001;6(4):254-9.
 25. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H et al: Epidemiology of candidemia in Europe: Result of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Hospital-based Surveillance Study, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(4):317-22.
 26. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24 179 cases from prospective nationwide surveillance study, Clin Infect Dis 2004;39(3):309-17.
 27. Yapar N, Uysal U, Yücesoy M et al: Nosocomial bloodstream infections associated with Candida species in a Turkish University Hospital, Mycoses 2006;49(2):134-8.
 28. Yücesoy M, Yuluğ N: Kan kültürlerinden soyutlanan Candida türlerinin antifungal ajanlara in vitro duyarlılıkları, ANKEM Dergisi 2000;14(2):71-8.