

Merkez Mikoloji Laboratuvarının Bir Yıllık *Candida* Verileri: Hangi Örnek, Hangi Tür, Ne Kadar Dirençli?

One-Year *Candida* Data of the Central Mycology Laboratory: Which Sample, Which Species, How Resistant?

Deniz TURAN^{1,2}(ID), Sebahat AKSARAY^{1,2}(ID)

¹ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul.

¹ Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory, İstanbul, Türkiye.

² İSLAB-2 Merkez Laboratuvarı, İstanbul.

² İSLAB-2 Center Laboratory, İstanbul, Türkiye.

Makale Atfı: Turan D, Aksaray S. Merkez mikoloji laboratuvarının bir yıllık *Candida* verileri: Hangi örnek, hangi tür, ne kadar dirençli? Mikrobiyol Bul 2022;56(3):493-505.

ÖZ

Yıllar içerisinde hastalıkların tanı ve tedavisindeki gelişmelere paralel olarak beklenen yaşam sürelerinin uzaması ve risk grubunda bulunan hasta sayısında gözlenen artışla birlikte başta *Candida* cinsi mayalar olmak üzere mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığı da giderek artmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda antifungal ilaçlara dirençli türlerin sıklığının arttığı, nadir mantar türlerinin de daha sık izole edilmeye başlandığı bildirilmekte, bu nedenle tür düzeyinde tanımlamanın doğru ve etkili bir tedavinin erken dönemde başlanmasına önemli katkı sağlayacağı belirtilmektedir. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin tanımlanması ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 2019 yılında merkez mikoloji laboratuvarına tanımlama ve antifungal duyarlılık testleri için gönderilen *Candida* izolatları dahil edilmiştir. İzolatların tür düzeyinde tanımlanması "Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)" ve konvansiyonel yöntemler ile yapılmıştır. In vitro antifungal ilaç duyarlılıkları Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), M27-A3] referans sıvı mikrodilüsyon (SMD) yöntemi ile çalışılmış, saptanan minimum inhibitör konsantrasyon (Mik) sonuçları CLSI-M60 rehberinde belirtilen türe özgü klinik sınır değerlerine (KSD), KSD belirtilmeyen izolatlarda ise epidemiyolojik eşik değerlerine (EED) göre yorumlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 813 *Candida* izolatının tür düzeyinde dağılımı; *Candida albicans* (n= 312), *Candida parapsilosis* (n= 202), *Candida tropicalis* (n= 92), *Candida glabrata* (n= 71), *Candida dubliniensis* (n=28), *Candida lusitanae* (n= 26), *Candida kefir* (n=22), *Candida utilis* (n=17), *Candida krusei* (n=14), *Candida orthopsilosis* (n=7), *Candida inconspicua* (n=7), *Candida guilliermondii* (n=5), *Candida metapsilosis* (n=4), *Candida norvegensis* (n=4), *Candida lambica* (n=1), *Candida lipolytica* (n=1) olarak saptanmıştır. Antifungal duyarlılık sonuçlarının KSD'ye göre yapılan değerlendirilmesinde; flukonazol için bir *C.albicans* ve 60 *C.parapsilosis* (%29.7) dirençli olarak saptanırken, yedi *C.parapsilosis* (%3.5) doza bağlı duyarlı, vorikonazol için 32 *C.parapsilosis* (%15.8) orta duyarlı, anidulafungin için bir *C.parapsilosis* (%0.5) dirençli, bir *C.krusei* (%7.1) orta duyarlı, mikafungin için ise yine bir *C.parapsilosis* (%0.5) dirençli ve bir *C.krusei* (%7.1) izolatı orta duyarlı olarak saptanmıştır. EED'ler açısından yapılan değerlendirmede ise flukonazol için bir *C.lusitanae* izolatı ile vorikonazol için yine bir *C.lusitanae* ve *C.kefir* izolatı vahşi

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Deniz Turan, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, 34668 İstanbul, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 216 542 32 32 (3134), **E-posta (E-mail):** dennizturan@hotmail.com

olmayan tip olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, in vitro antifungal duyarlılık profilleri test edilen 813 izolattan 61'i flukonazole dirençli, yedisi doza bağlı duyarlı, 32'si vorikonazole orta duyarlı, biri anidulafungine dirençli, biri orta duyarlı, yine biri mikafungine dirençli, biri orta duyarlı olarak saptanmıştır. Sonuç olarak albicans dışı *Candida* türlerinin sayılarındaki artış ve antifungal direnç oranlarında yükselme prognoz açısından erken dönemde tür düzeyinde tanı ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasının önemini daha da artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Candida* spp.; antifungal duyarlılık; azoller; antifungal direnç.

ABSTRACT

The incidence of fungal infections particularly *Candida* species, is increasing gradually as a result of the increased life expectancy associated with the advances in the diagnosis and treatment of diseases, and increased number of patients in the risk group over the years. In addition, the incidence of fungal infection types that are resistant to antifungal drugs has been increasing, and rare fungal species have been reported to be isolated more frequently. For this reason, it is indicated that identification to the species level will contribute to the early initiation of an accurate and effective treatment. In this study, it was aimed to define the *Candida* species isolated from various clinical specimens and to document the performance of antifungal sensitivity tests. The *Candida* isolates sent to the central mycology laboratory in 2019 for identification and antifungal susceptibility tests were included in the study. The definition of the fungi to the species level was carried out using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) and conventional methods. In vitro antifungal drug susceptibilities were analyzed using the The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, M27-A3) reference broth microdilution method. The minimum inhibitory concentration (MIC) results were interpreted in accordance with the species-specific clinical breakpoints (CBPs) cited in the CLSI-M60 guidelines, and according to the epidemiological cut-off value (ECV) when no CBP was mentioned. The distribution of the species of the total 813 *Candida* isolates included in the study were as follows: *Candida albicans* (n= 312), *Candida parapsilosis* (n= 202), *Candida tropicalis* (n= 92), *Candida glabrata* (n= 71), *Candida dubliniensis* (n=28), *Candida lusitanae* (n= 26), *Candida kefyr* (n= 22), *Candida utilis* (n= 17), *Candida krusei* (n= 14), *Candida orthopsilosis* (n= 7), *Candida inconspicua* (n= 7), *Candida guilliermondii* (n= 5), *Candida metapsilosis* (n= 4), *Candida norvegensis* (n= 4), *Candida lambica* (n= 1) and *Candida lipolytica* (n= 1). The evaluation of the results of the antifungal susceptibility tests according to the CBPs revealed that one *C.albicans* isolate and 60 *C.parapsilosis* (29.7%) isolates were resistant, and seven *C.parapsilosis* (3.5%) isolates were dose-dependent susceptible to fluconazole; 32 *C.parapsilosis* (15.8%) isolates were intermediately susceptible to voriconazole; one *C.parapsilosis* (0.5%) was resistant and one *C.krusei* (7.1%) was intermediately susceptible to anidulafungin; and one *C.parapsilosis* (0.5%) was resistant and one *C.krusei* (7.1%) isolate was intermediately susceptible to micafungin. In terms of ECVs, one *C.lusitanae* isolate for fluconazole and one of each *C.lusitanae* and *C.kefyr* isolates were evaluated as a non-wild type. In the present study, 61 of 813 isolates were found to be resistant to fluconazole and seven were dose dependently susceptible, 32 were intermediately susceptible to voriconazole, one was resistant to anidulafungin, one was intermediately susceptible, and one was resistant to micafungin and one was intermediately susceptible to micafungin. In conclusion, the increased number of non- albicans *Candida* species and increased levels of resistance to antifungal drugs further establish the importance of early diagnosis at a species level alongside antifungal susceptibility tests.

Keywords: *Candida* spp.; antifungal susceptibility; azoles; antifungal resistance.

GİRİŞ

Cilt, ağız ve gastrointestinal sistemin normal florasında bulunan *Candida* türleri, cildin bütünlüğünü bozan herhangi bir durum, yaygın antimikrobiyal ilaç kullanımı, uzun süreli hastanede yatış, organ transplantasyonu, immünsupresyon, cerrahi uygulamalar gibi kolaylaştırıcı faktörlerin etkisi ile yüzeysel mukozal enfeksiyonların yanı sıra yaşamı tehdit eden derin invaziv enfeksiyonlara da neden olabilen fırsatçı mikoz etkenleridir¹.

Yapılan çalışmalarda son yıllarda *Candida albicans*'ın yanı sıra albicans dışı *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* gibi *Candida* türlerinin etken olduğu invaziv *Candida* enfeksiyonlarının görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu bu enfeksiyonların tedavisinde yüksek dozlarda ve uzun süreli antifungallerin kullanımı özellikle triazol grubu ilaçlara karşı direncin gözlendiği türlerin artışının nedeni olarak gösterilmektedir. Bu nedenle primer veya sekonder direncin gelişebileceği albicans dışı *Candida* türlerinin hızlı bir şekilde tanımlanması ve antifungal duyarlılık test sonuçlarına göre erken dönemde doğru ve etkili bir tedaviye başlanması prognozu olumlu yönde etkileyecektir². Ayrıca yapılan değerlendirmelerde gerek tür dağılımı gerek antifungal duyarlılıklar açısından merkezler ve bölgeler arasında farklılıklar olabileceği belirtilmiş, erken dönemde tür düzeyinde tanımlamanın yanı sıra her merkezin kendi direnç epidemiyolojilerini saptamaya yönelik antifungal duyarlılık profillerini analiz etmelerinin önemi vurgulanmıştır²⁻⁴.

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilerek merkez mikoloji laboratuvarına gönderilen *Candida* cinsi mayaların tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal ilaç duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 01 Ocak-31 Aralık 2019 yılında İstanbul Kamu Hizmetleri Başkanlığı 2. hizmet bölgesinde bulunan hastanelerin mikrobiyoloji laboratuvarlarına çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden [404 kan, 147 yara, 116 kateter, 49 idrar, 27 doku, 24 bronko-alveolar lavaj (BAL)/balgam/trakeal aspirat (TA), 23 periton, 12 safra, 6 plevra, 3 beyin omurilik sıvısı (BOS), 2 eklem sıvısı] izole edilen, tanımlama ve antifungal duyarlılık testleri için merkez mikoloji laboratuvarına gönderilen toplam 813 *Candida* izolatu dahil edildi. İzolatların tanımlanması için kullanılan MALDI-TOF MS [VITEK MS (bioMérieux, Fransa)] yöntemi; makroskopik ve mikroskopik morfoloji, kromojenik agardaki renk değişikliği, üreaz pozitifliği gibi konvansiyonel yöntemler ile desteklendi. Çalışmaya her hastanın farklı tek örneği ve üreme sonucu dahil edilerek değerlendirilme yapıldı.

Antifungal Duyarlılık Testleri

İzolatların amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, anidulafungin, mikafungin ve isavuconazol için in vitro ilaç duyarlılıkları CLSI M27-A3 rehberinde önerilen SMD yöntemi ile çalışıldı. *C.parapsilosis* ATCC 22019 ve *C.krusei* ATCC 6258 standart suşları kalite kontrol olarak kullanıldı.

Sonuçların Değerlendirilmesi

İnkübasyon sonrası anidulafungin ve mikafungin plakları 24. saatte değerlendirilken, diğer ilaçlar için değerlendirmeler hem 24. hem de 48. saatte görsel olarak yapıldı. Saptanan MİK değerleri CLSI-M60 rehberinde belirtilen türe özgü KSD'ye göre değerlendirildi⁵. Bu rehberde KSD belirtilmeyen albicans dışı *Candida* türleri ve antifungallerde ise sonuçlar EED ile yorumlandı³. KDS ve EED'leri bulunmayan türlerde ise sadece MİK değerleri verildi.

BULGULAR

Çalışmada 813 *Candida* izolatının 397 (%48.9)'si kadın, 416 (%51.1)'si erkek hasta örneklerinden izole edilmiştir. Örneklerin 433 (%53)'ünün yoğun bakım ünitesi (YBÜ), 383 (%47)'ünün servis ve polikliniklerden gönderildiği belirlenmiştir. *Candida* türlerinin yaşa ve kliniklere göre dağılımı Tablo I'de verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen toplam 813 *Candida* izolatının tür düzeyinde dağılımları incelendiğinde; en sık rastlanan türlerin *C.albicans* (%38.4), *C.parapsilosis* (%24.8) ve *C.tropicalis* (%11.3) olduğu gözlenmiştir (Tablo II). Kan örneklerinde de en sık izole edilen tür *C.albicans* olup (%36.4), bunu *C.parapsilosis* (%32.7), *C.glabrata* (%11.4) ve *C.tropicalis* (%10.9) izlemiştir. Kateter örneklerinde de en sık izole edilen ilk iki tür *C.albicans* (%42.2) ve *C.parapsilosis* (%23.3) olmuş, üçüncü sırayı ise *C.tropicalis* (%18.1) almıştır.

Candida izolatlarının SMD ile belirlenen MİK değerlerinin türe özgü KSD ve EED'ye göre değerlendirilmesi sonucunda; flukonazole 61 izolat [*C.albicans* (n=1), *C.parapsilosis* (n= 60)] dirençli, yedi izolat (*C.parapsilosis*) doza bağlı duyarlı, bir izolat (*C.lusitaniae*) vahşi olmayan tip olarak saptanmıştır. Vorikonazole 32 *C.parapsilosis* izolatı orta duyarlı, iki izolat [*C.lusitaniae* (n= 1), *C.kefyr* (n= 1)] vahşi olmayan tip bulunmuştur. Anidulafungin ve mikafungine ise bir izolat (*C.parapsilosis*) dirençli, bir izolat (*C.krusei*) orta duyarlı olarak saptanmıştır. Antifungal duyarlılık testi çalışılan *Candida* türlerinin her bir antifungal ilaç için saptanan MİK aralıkları ve MİK₅₀-MİK₉₀ değerleri Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo I. Candida Türlerinin Yaşa ve Klinik Örneklere göre Dağılımı (n)

<i>Candida</i> türleri	Ca	Cp	Ct	Cg	Cd	Cl	Ck	Cu	Ckru	Diğer ^a	Toplam
Yaş											
0-18	59	36	6	5	7	6	3	3	3	5	133
19-64	99	89	35	24	12	6	11	3	7	12	298
≥ 65	154	77	51	42	9	14	8	11	4	12	382
Klinik											
YBÜ*	166	123	34	36	12	13	15	17	5	9	430
Diğer ^b	146	79	58	35	16	13	7	-	9	20	383
Toplam	312	202	92	71	28	26	22	17	14	29	813

Ca: *C.albicans*, Cp: *C.parapsilosis*, Ct: *C.tropicalis*, Cg: *C.glabrata* tür kompleksi, Cd: *C.dubliniensis*, Cl: *C.lusitaniae*, Ck: *C.kefyr*, Cu: *C.utilis*, Ckru: *C.krusei*. YBÜ: Yoğun bakım ünitesi Diğer^a: *C.orthopsilosis*, *C.inconspicua*/*C.norvegensis*, *C.guilliermondii* tür kompleksi, *C.metapsilosis*, *C.lambica*, *C.lipolytica*. Diğer^b: Servis- poliklinik.

Tablo II. *Candida* Türlerinin Klinik Örneklerle göre Dağılımı [n (%)]

<i>Candida</i> spp. (n)	Kan	Yara	Kateter	İdrar	Doku	BAL ¹	Balgam/ TA ²	Periton	Safra	Plevra	BOS	Eklemler sıvısı	Toplam
<i>C. albicans</i> (312)	147 (36.4)	72 (49)	49 (42.2)	1 (2)	14 (51.9)	0	2 (9.5)	14 (60.1)	8 (66.8)	3 (50)	2 (75)	0	312 (38.4)
<i>C. parapsilosis</i> (202)	132 (32.7)	30 (20.3)	27 (23.3)	5 (10.2)	C	0	1 (4.8)	0	1 (8.3)	0	0	1 (50)	202 (24.8)
<i>C. tropicalis</i> (92)	44 (10.9)	16 (10.9)	21 (18.1)	0	4 (14.8)	0	2 (9.5)	2 (8.9)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	1 (50)	92 (11.3)
<i>C. glabrata</i> (71)	46 (11.4)	13 (8.8)	6 (5.2)	0	2 (7.4)	0	0	2 (8.9)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	0	71 (8.8)
<i>C. dubliniensis</i> (28)	6 (1.5)	3 (2)	4 (3.4)	7 (14.3)	0	0	8 (38.2)	0	0	0	0	0	28 (3.5)
<i>C. lusitanae</i> (26)	7 (1.7)	2 (1.4)	0	12 (24.5)	1 (3.7)	0	4 (19)	0	0	0	0	0	26 (3.2)
<i>C. kefyr</i> (22)	8 (1.9)	5 (3.4)	5 (4.3)	0	1 (3.7)	0	0	2 (8.9)	1 (8.3)	0	0	0	22 (2.8)
<i>C. utilis</i> (17)	2 (0.5)	0	0	14 (28.6)	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	17 (2.1)
<i>C. krusei</i> (14)	6 (1.5)	4 (2.8)	1 (0.9)	1 (2)	0	0	0	2 (8.9)	0	0	0	0	14 (1.7)
Diğer* (29)	6 (1.5)	2 (1.4)	3 (2.6)	9 (18.4)	0	3 (100)	4 (19)	1 (4.3)	0	1 (16.7)	0	0	29 (3.4)
Toplam (813)	404 (100)	147 (100)	116 (100)	49 (100)	27 (100)	3 (100)	21 (100)	23 (100)	12 (100)	6 (100)	3 (100)	2 (100)	813 (100)
<i>Candida</i> spp. (n)	Kan	Yara	Kateter	İdrar	Doku	BAL ¹	Balgam/ TA ²	Periton	Safra	Plevra	BOS	Eklemler sıvısı	Toplam

*Diğer: *C. orthopsilosis*, *C. inconspicua*/*C. norvegensis*, *C. guilliermondii* tür kompleksi, *C. metapsilosis*, *C. lambica*, *C. lipolytica*.¹BAL: Bronkoalveolar lavajı.²TA: Trakeal aspirat.

Tablo III. Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida İzolatlarının 24 Saatlik İnkübasyon Sonrası MİK Değerleri (µg/ml) ve Direnç/"Non-wild type" (non-WT) Oranları

Candida spp. (n)	Antifungal ilaç	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	GM	Direnç durumu/non-WT (%)			
						S	SDD/I	R	Non-WT
<i>C.albicans</i> (312)	AB	0.03-1	0.125	0.5	0.12				0
	ANI	0.008-0.25	0.015	0.015	0.01	100	0	0	
	MİKA	0.008-0.5	0.015	0.03	0.02	100	0	0	
	POSA	0.015-0.06	0.015	0.03	0.02				0
	VOR	≤ 0.015-0.12	0.015	0.03	0.02	100	0	0	
	ITRA	0.015-0.12	0.03	0.12	0.04	100	0	0	
	FLZ	0.06-16	0.5	0.5	0.22	99.7	0	0.3	
	İSA	≤ 0.008-1	0.008	0.03	0.01			a	a
<i>C.parapsilosis</i> tür kompleksi (202)	AB	0.03-1	0.125	0.5	0.15				0
	ANI	0.008-8	1	2	1.02	99.5	0	0.5	
	MİKA	0.015-8	1	2	0.98	99.5	0	0.5	
	POSA	≤ 0.015-0.25	0.015	0.06	0.02				0
	VOR	0.015-0.5	0.03	0.25	0.04	84.2	15.8	0	
	ITRA	0.015-0.5	0.06	0.12	0.05				0
	FLZ	0.06-16	1	8	1.28	66.8	3.5	29.7	
	İSA	≤ 0.008-0.06	0.008	0.03	0.01			a	a
<i>C.tropicalis</i> (92)	AB	0.06-1	0.125	0.5	0.2				0
	ANI	0.008-0.25	0.015	0.06	0.02	100	0	0	
	MİKA	0.008-0.125	0.015	0.125	0.02	100	0	0	
	POSA	0.015-0.125	0.03	0.125	0.03				0
	VOR	0.015-0.125	0.06	0.125	0.06	100	0	0	
	ITRA	0.03-0.5	0.125	0.25	0.08				0
	FLZ	0.125-2	0.5	1	0.58	100	0	0	
	İSA	0.008-0.25	0.03	0.125	0.02			a	a
<i>C.glabrata</i> tür kompleksi (71)	AB	0.03-1	0.125	0.5	0.16				0
	ANI	0.008-0.125	0.03	0.06	0.03	100	0	0	
	MİKA	0.015-0.06	0.03	0.06	0.02	100	0	0	
	POSA	0.015-1	0.125	0.25	0.07				0
	VOR	0.015-0.5	0.06	0.125	0.04				0
	ITRA	0.03-0.5	0.125	0.25	0.11				0
	FLZ	0.25-32	2	2	1.32		100	0	
	İSA	≤ 0.008-0.25	0.03	0.015	0.02			a	a

Tablo III. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida* İzolatlarının 24 Saatlik İnkübasyon Sonrası MİK Değerleri (µg/ml) ve Direnç/“Non-wild type” (non-WT) Oranları (devamı)

<i>Candida</i> spp. (n)	Antifungal ilaç	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	GM	Direnç durumu/non-WT (%)			
						S	SDD/I	R	Non-WT
<i>C.dubliniensis</i> (28)	AB	0.03-1	0.125	0.5	0.16				0
	ANİ	0.008-0.06	0.015	0.03	0.02				0
	MİKA	0.015-0.06	0.015	0.03	0.02				0
	POSA	0.015-0.125	0.03	0.06	0.03				0
	VOR	0.015-0.03	0.015	0.03	0.02				0
	ITRA	0.015-0.125	0.06	0.12	0.06				0
	FLZ	0.06-0.5	0.25	0.5	0.21				0
	İSA	≤ 0.08-0.125	0.015	0.03	0.02			a	a
<i>C.lusitaniae</i> (26)	AB	0.03-1	0.25	0.5	0.18				0
	ANİ	0.008-0.5	0.125	0.25	0.07				0
	MİKA	0.015-0.25	0.06	0.25	0.06				0
	POSA	0.015-0.125	0.015	0.03	0.01				0
	VOR	0.015-0.125	0.015	0.06	0.01				3.8
	ITRA	0.03-0.5	0.06	0.12	0.05				0
	FLZ	0.06-16	0.25	1	0.34				3.8
	İSA	0.008-0.125	0.015	0.12	0.02			a	a
<i>C.kefyr</i> (22)	AB	0.12-1	0.25	0.5	0.23			a	a
	ANİ	0.015-0.25	0.06	0.12	0.07				0
	MİKA	0.015-0.12	0.06	0.12	0.06				0
	POSA	0.015-0.25	0.06	0.12	0.04				0
	VOR	0.015-0.03	0.015	0.015	0.01				4.5
	ITRA	0.03-0.25	0.06	0.12	0.08				0
	FLZ	0.06-1	0.12	0.5	0.27				0
	İSA	≤ 0.008-0.06	0.008	0.06	0.01			a	a
<i>C.utilis</i> (17)	AB	0.06-0.5	0.5	0.5	0.38			a	a
	ANİ	0.008-0.06	0.03	0.06	0.03			a	a
	MİKA	0.015-0.06	0.03	0.06	0.03			a	a
	POSA	0.015-2	0.25	0.5	0.26			a	a
	VOR	0.015-0.5	0.06	0.25	0.08			a	a
	ITRA	0.03-0.5	0.25	0.5	0.27			a	a
	FLZ	0.125-4	1	2	1.13			a	a
	İSA	0.015-0.5	0.06	0.125	0.06			a	a

Tablo III. Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida İzolatlarının 24 Saatlik İnkübasyon Sonrası MİK Değerleri (µg/ml) ve Direnç/"Non-wild type" (non-WT) Oranları (devamı)

Candida spp. (n)	Antifungal ilaç	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	GM	Direnç durumu/non-WT (%)			
						S	SDD/I	R	Non-WT
<i>C.krusei</i> (14)	AB	0.06-2	0.5	1	0.38				0
	ANI	0.015-0.5	0.06	0.03	0.05	92.9	7.1	0	
	MİKA	0.03-0.5	0.06	0.125	0.06	92.9	7.1	0	
	POSA	0.015-0.5	0.06	0.25	0.07				0
	VOR	0.06-0.5	0.125	0.25	0.18	100	0	0	
	ITRA	0.06-0.5	0.125	0.25	0.16	100	0	0	
	FLZ	4≥ 32	8	16	11.31			100 ^b	
	İSA	0.03-0.5	0.125	0.25	0.11			a	a
Diğer (29) ^c	AB	0.06-0.25	-	-	-				
	ANI	0.008-1	-	-	-				
	MİKA	0.015-1	-	-	-				
	POSA	0.015-0.25	-	-	-				
	VOR	0.015-0.25	-	-	-				
	ITRA	0.03-0.25	-	-	-				
	FLZ	0.06-16	-	-	-				
	İSA	0.008-0.25	-	-	-				

GM: Geometrik ortalama, S: Duyarlı, SDD: Doza bağlı duyarlı (FLZ ve ITRA için), I: Orta duyarlı (ANI, MİKA ve VOR için), R: Dirençli, AB: Amfoterisin B, ANI: Anidulafungin, MİKA: Mikafungin, POSA: Posakonazol, VOR: Vorikonazol, ITRA: Itrakonazol, FLZ: Flukonazol, İSA: İsavukonazol, non-WT: Vahşi olmayan tip, ^aKlinik sınır değerleri ve/veya EED'ler belirtilmemiştir, ^bFLZ'ye intrinsek direnç bulunmaktadır, ^cDiğer: *C.orthopsilosis* (n= 7), *C.inconspicua*/*C.norvegensis* (n= 11), *C.guilliermondii* tür kompleksi (n= 5), *C.metapsilosis* (n= 4), *C.lambica* (n= 1), *C.lipolytica* (n= 1)

TARTIŞMA

İnvaziv fungal enfeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olup en sık *Candida* türleri etken olarak saptanmaktadır. Bunlar arasında da *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* ve *C.krusei* olmak üzere en sık beş tür izole edilmektedir. Bu grupta yer alan *C.albicans* ilk sırayı almakla birlikte günümüzde *albicans* dışı *Candida* türlerinin de giderek artan sıklıkta tanımlandığı ayrıca merkezden merkeze veya coğrafi bölgeye göre diğer türlerin de kendi içinde sıralamasının değişiklik gösterdiği belirtilmektedir⁴. Kuzey yarım küre, Avustralya ve Tayvan'da kandidemilerde en sık *albicans* dışı *Candida* türü *C.glabrata* olarak saptanırken, Güney Amerika, Hindistan, Güney Afrika, Asya ve güney Avrupa'da ise en sık *C.parapsilosis* olarak bildirilmiştir^{6,7}. Bu değişkenliğin hastalara ait özelliklerin yanı sıra yaygın antifungal kullanımına ve diğer faktörlere bağlı olabileceği belirtilmiştir².

Pfaller ve arkadaşları yapmış oldukları çok merkezli iki farklı çalışmada^{8,9} en sık izole edilen türün *C.albicans* olduğunu saptamışlardır. Ancak yıllar içinde *C.albicans*'ın görülme sıklığının giderek azaldığını buna karşılık *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*'in ve

diğer nadir görülen türlerin artan oranlarda izole edildiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmalarda *C.glabrata* ikinci sıklıkta izole edilen tür olarak bildirilmiştir. Avrupa merkezli diğer bir çalışmada da üç yıllık fungemi olgularında yıllara göre giderek azalmakla birlikte yine *C.albicans*'ın en sık izole edilen tür olduğunu, bunu *C.glabrata*'nın takip ettiğini bildirmişlerdir⁶. Bununla birlikte pediyatrik yoğun bakım hastalarının kan ve diğer steril örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada araştırmacılar farklı olarak *C.albicans*'tan sonra ikinci sıklıkta *C.parapsilosis*'i saptamışlardır¹⁰. Son 10 yılda büyük nozokomiyal salgınlara neden olan ve yüksek düzeyde antifungal ilaç direnci ile dikkat çeken *C.auris* halk sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmaktadır ve tüm dünyadan artan sayıda olgu bildirimleri yapılmaktadır^{11,12}.

Ülkemizde bir üniversite hastanesinde yapılan araştırmada 10 yıllık süre içinde kan örneklerinden en sık izole edilen tür *C.albicans* (%58.3) olarak saptanırken, bunu sırasıyla *C.parapsilosis* (%15.2), *C.tropicalis* (%13.4) ve *C.glabrata* (%6.8) takip etmiştir¹³. Ülkemizde pediyatrik hastaların kan örneklerinden izole edilen *Candida*'ların tanımlanmasına yönelik diğer bir çalışmada da *C.parapsilosis* (%26.2), *C.albicans*'tan sonra ikinci sırada saptanmış, bunu *C.tropicalis* (%8.1) takip etmiştir¹⁴. Başka bir çalışmada ise albicans-dışı *Candida* türleri arasında bu kez *C.glabrata* en sık saptanırken bunu takip eden türler sırasıyla *C.parapsilosis*, *C.krusei* ve *C.tropicalis* olarak bulunmuştur². Ayrıca iki ayrı çalışmada hastane enfeksiyonu etkeni olarak önem kazanan ve kan-kateter ve idrar örneklerinde *C.auris* üremesi saptanan olgu bildirimleri yapılmıştır^{15,16}.

Çalışmamızda ülkemizde ve dünyada yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde klinik örneklerden izole edilen *Candida* türleri arasında *C.albicans* (%38.4) ilk sırada yer alırken bunu sırasıyla *C.parapsilosis* (%24.8), *C.tropicalis* (%11.3) ve *C.glabrata* (%8.8) izlemiştir. Artan antifungal direnç oranları ile birlikte özellikle mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olduğu kan ve kateter örneklerinde *C.albicans*'tan sonra ikinci sırada izole edilen *C.parapsilosis*'in artışı çalışmamızda da dikkati çekmektedir. Merkezimizde çalışmanın yapıldığı dönemde *C.auris* saptanmamakla birlikte, sonraki dönemlerde merkezimizde de izole edilmiş olması nedeniyle, bu önemli nozokomiyal fungal patojen ile ilgili olarak dikkatli olunması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Günümüzde antifungal tedaviye dirençli albicans dışı *Candida* türlerinin giderek artan sıklıkta tanımlanması tedavide uygun antifungal ilacın seçimini daha önemli hale getirmiş ve bu durum in vitro antifungal duyarlılık testlerinin önemini arttırmıştır². Yapılan çalışmalarda albicans dışı *Candida* türlerinin in vitro duyarlılık sonuçlarının da aynı tür dağılımına benzer şekilde merkezler ve bölgeler arasında farklılıklar gösterebileceği belirtilmiştir².

İnvaziv kandidiyazisin tedavisinde altta yatan hastalıkların ve komorbid durumların değişkenliğine göre flukonazol veya ekinokandinler kullanılmaktadır²¹. Pfaller ve arkadaşları⁷ tarafından 1997-2016 yılları arasında çeşitli coğrafi bölgelerden izole edilen *Candida* türlerinde antifungal direncin araştırıldığı çalışmada *C.parapsilosis*'te Avrupa (%4.6) ve Latin Amerika (%4.3) ülkelerinde daha yüksek flukonazol direnci gözlenirken, Asya Pasifik ülkelerinde (%0.6) flukonazol direnci oldukça düşük oranlarda saptanmıştır. Sık rastlanan

diğer bir tür *C.tropicalis* için Asya Pasifik ülkelerinde flukonazole yüksek direnç (%9.2) bildirilirken, diğer ülkelerde bu tür için düşük direnç oranları (%1.1-2.9) belirtilmiştir. Antifungal direncin değerlendirildiği diğer çalışmalarda^{9,18-21} *C.parapsilosis*'te %0-6.7, *C.tropicalis*'te %0-6.2 aralığında saptanan flukonazol direnci, *C.glabrata*'da %5.6-15.7 gibi daha yüksek oranlarda bildirilmiştir. Hindistan'da yapılan diğer bir çalışmada da²² üç yıllık dönemde izole edilen *C.parapsilosis* suşlarında flukonazol direnci %32 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da en yüksek flukonazol direncinin saptandığı tür *C.parapsilosis* (%29.7) olup, diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmanın yapıldığı dönemde *C.tropicalis* ve *C.glabrata*'da azol direncine rastlanmamıştır.

Ülkemizde 1997-2017 yılları arasında 12 farklı merkezde izole edilen *Candida* türlerinin antifungal ilaç direncinin araştırıldığı çalışmada²³ flukonazol direnci *C.parapsilosis*'te %7.7, *C.glabrata*'da %0.9 olarak saptanmıştır. Üniversite hastanesinde araştırmacılar 2007-2019 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen toplam 225 *C.parapsilosis* izolatinin flukonazol direncini %26.4 olarak bildirirken²⁴ bu çalışma ile uyumlu olarak diğer bir çalışmada da 21 yıllık süreçte *C.parapsilosis* suşlarında özellikle 2011 yılından sonra artan flukonazol direncine dikkat çekilmekte, bu suşlarda direnç oranları %13.3 olarak bildirilmektedir²⁵. Flukonazolda gözlenen bu direnç artışının nedeni olarak invaziv kandidiyazis olgularında ilk tercih edilen ilaç olmasının yanı sıra immünsuprese hasta gruplarında profilaksi amacıyla yaygın olarak kullanılmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir^{24,25}. Çalışmamızda da *C.parapsilosis* izolatlarının %29.7'si dirençli olarak bulunmuş, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle *C.parapsilosis* izolatlarında saptanan yüksek flukonazol direnci ve vorikonazole azalmış duyarlılık dikkat çekicidir. Bu türün tüm klinik örneklerin yanı sıra mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında da *C.albicans*'tan sonra ikinci sıklıkta izole edilmesi direncin önemini bir kat daha arttırmaktadır.

İnvaziv kandidiyazisin tedavisinde en sık kullanılan diğer bir ilaç grubu ekinokandinlerdir. Özellikle yapılan çalışmalarda flukonazol direnci nedeniyle ekinokandin kullanımının arttığı *C.glabrata*'da *FKS* gen mutasyonları ve yüksek MİK değerleri ile ilişkilendirilebilecek direnç artışı dikkati çekmektedir. Dokuz yılı kapsayan dönemde kan örneklerinden izole edilen *C.glabrata*'da ekinokandin ve flukonazol direncinin araştırıldığı bir çalışmada³⁰ ekinokandin direncinin %4.9'dan %12.3'e, flukonazol direncinin ise %18'den %30'a yükseldiği saptanmıştır. SENTRY çalışmasında⁷ en sık izole edilen türler arasında bir veya daha fazla ekinokandine karşı direnç oranları *C.albicans* (%0.0-0.1), *C.parapsilosis* (%0.0-0.1), *C.tropicalis* (%0.5-0.7) ve *C.krusei* (%0.0-1.7) için oldukça düşük oranlarda saptanmıştır. Bununla birlikte *C.glabrata*'da ise anidulafungin (%2.2), kaspofungin (%3.5) ve mikafungin (%1.7)'e karşı daha yüksek direnç oranları bildirilmiştir. Kandidemilerden izole edilen *C.glabrata* türlerinde ekinokandin direncinin araştırıldığı çok merkezli diğer bir çalışmada ise mikafungin, kaspofungin ve anidulafungin için direnç oranları sırasıyla %4.8, %4 ve %3.7 olarak bildirilmiştir²⁷.

Ülkemizde Cilo ve arkadaşları²⁸ *C.albicans*'ta %2.7, *C.glabrata*'da %3.3 ve *C.tropicalis*'te %5.6 anidulafungin direnci saptamışlardır. Yakın zamanda Sığ ve arkadaşları²⁹ kan ve id-

rar örneklerinde *C.glabrata* izole edilen üç olguda hem fenotipik olarak yüksek ekinokandin MİK değerleri hem de dirençle ilişkili *FKS* gen mutasyonlarının varlığını bildirmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen *C.glabrata*'da azol ve ekinokandin direncinin altında yatan moleküler mekanizmalar ile klinik ve mikrobiyolojik korelasyonun retrospektif olarak incelendiği çok merkezli başka bir çalışmada³⁰ ekinokandin direnci bulunmamakla birlikte flukonazol için MİK değeri $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ saptanan olgularda ekinokandin ve/veya flukonazol ile tedavi başarısızlığını öngörebilmek amacıyla *HS-FKS* gen mutasyonlarının araştırılması önerilmektedir. Direncin araştırıldığı başka bir çalışmada²³ ekinokandin direnci bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da sadece bir *C.parapsilosis* izolatında ekinokandin direnci (%0.5) saptanmış olup özellikle flukonazol direncinin yüksek olduğu suşlarda direncin moleküler analizlerle desteklenmesinin yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, invaziv *Candida* enfeksiyonu oluşturan türler hastaneler arasında hatta aynı hastane içinde farklı bölümlerde dahi değişkenlik gösterebilmekte, albicans dışı *Candida* türlerinde artış dikkati çekmektedir. Bu durum hastalardaki predispozan faktörlerin yanı sıra yaygın antifungal kullanımı ve diğer faktörlerle de ilişkili olabilmektedir. Özellikle *C.albicans*'ı takiben ikinci sıklıkta izole edilen, santral venöz kateter enfeksiyonları ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumsuzluk ile ilişkilendirilebilen *C.parapsilosis* izolatlarındaki flukonazol direnci oldukça dikkat çekicidir. Bu nedenle erken dönemde etkenin tür düzeyinde tanımlanması ve merkezlerin direnç epidemiyolojilerini saptamaya yönelik antifungal duyarlılık profillerini analiz etmeleri son derece önemlidir. Böylece invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde gereksiz ve uygun olmayan antifungal ilaçların kullanımı azaltılarak istenmeyen yan etkiler ve direnç gelişme ihtimalinin en aza indirgenmesine katkı sağlanabilir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışmada 2019 yılına ait veriler kullanıldığı için etik kurul onayı gerekmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Procop GV, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL. The laboratory identification of yeasts. Chapter 21. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 7th ed. 2017. Wolters Kluwer, pp: 1387-1394.
2. Hazirolan G. Albicans-Dışı *Candida* türlerinin flukonazol, itrakonazol, vorikonazole in vitro duyarlılığının referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması: yeni türe özgü klinik direnç sınır değerleri ve epidemiyolojik eşik değerlerinin uygulanması. Turk Mikrobiyol Cem Derg 2018; 48(1): 38-44.
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of clinical and laboratory standards institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. J Clin Microbiol 2012; 50(99): 2846-56. <https://doi.org/10.1128/JCM.00937-12>
4. Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. Infect Drug Resist 2017; 10: 237-45. <https://doi.org/10.2147/IDR.S118892>

5. CLSI. CLSI Document M60-ED2:2020 performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts, 2nd ed. Clinical and laboratory standards institute: Wayne, PA, USA, 2020
6. Astvad KMT, Johansen HK, Roder BL, Rosenvinge FS, Knudsen JD, Lemming L, et al. Update from a 12-year nationwide fungemia surveillance: increasing intrinsic and acquired resistance causes concern. J Clin Microbiol 2018; 56(4): e01564-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01564-17>
7. Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Castanheira M. Activity of a long-acting echinocandin (CD101) and seven comparator antifungal agents tested against a global collection of contemporary invasive fungal isolates in the SENTRY 2014 antifungal surveillance program. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61(3): e02045-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02045-16>
8. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20(1): 133-63. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-06>
9. 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(2): 561-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.01079-10>
10. Mirhendi H, Charsizadeh A, Eshaghi H, Nikmanesh B, Arendrup MC. Species distribution and antifungal susceptibility profile of Candida isolates from blood and other normally sterile foci from pediatric ICU patients in Tehran, Iran. Med Myco 2020; 58(2): 201-6. <https://doi.org/10.1093/mmy/myz047>
11. Desoubreux G, Costeb AT, Imbert C, Hennequin C. Overview about Candida auris: What's up 12 years after its first description? J Mycol Med 2022; 32(2): 101248. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2022.101248>
12. Gülmez D. Candida auris: On yılda dünyaya yayılmayı başaran fungal patojen. Flora 2019; 24(4): 263-71. <https://doi.org/10.5578/flora.69056>
13. Alp S, Akdaglı SA, Gulmez D, Ascioglu S, Uzun O, Akova M. Epidemiology of Candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 Candidaemia episodes between 2001 and 2010. Mycoses 2015; 58(8): 498-505. <https://doi.org/10.1111/myc.12349>
14. Öncel EK, Kara A, Özsurekçi Y, Akdağlı SA, Cengiz AB, Ceyhan M, Gür D, Çelik M, Parlakay AÖ. Candidaemia in a paediatric centre and importance of central venous catheter removal. Mycoses 2015; 58(3): 140-8. <https://doi.org/10.1111/myc.12288>
15. Bölükbaşı Y, Erköse-Genç G, Orhun G, Kuşkucu MA, Çağatay A, Önel M, ve ark. Türkiye'de İlk COVID-19 pozitif Candida auris fungemi olgusu. Mikrobiyol Bul 2021; 55(4): 648-55. <https://doi.org/10.5578/mb.20219716>
16. Kömeç S, Karabıçak N, Ceylan AN, Gülmez A, Özalp O. Türkiye İstanbul'dan bildirilen üç Candida auris olgusu. Mikrobiyol Bul 2021; 55(3): 452-60. <https://doi.org/10.5578/mb.20219814>
17. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, 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 2016; 62(4): e1-e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
18. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, Rodloff A, Fu F, Ling TA, and the Global Antifungal Surveillance Group. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal Surveillance study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of Candida species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. J Clin Microbiol 2010; 48(4): 1366-77. <https://doi.org/10.1128/JCM.02117-09>
19. GM Lyon, Karatela S, Sunay S, Adiri Y. Antifungal susceptibility testing of Candida isolates from the Candida surveillance study. J of Clin Microbiol 2010; 48(4): 1270-5. <https://doi.org/10.1128/JCM.02363-09>
20. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Kriesche HUM, Quan SP, Horn D. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. Diagn Microbiol Infect Dis 2012; 74: 323-31. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.003>
21. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Bolden CB, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of Candida bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. J Clin Microbiol 2012; 50(11): 3435-42. <https://doi.org/10.1128/JCM.01283-12>

22. Singh A, Singh PK, Groot T, Kumar A, Mathur P, Tarai B, et al. Emergence of clonal fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* clinical isolates in a multicentre laboratory-based surveillance study in India. J Antimicrob Chemother 2019; 74(5): 1260-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz029>
23. Akdagli SA, Gülmez D, Dogan Ö, Çerikçioğlu N, Dereli MD, Birinci A, et al. First multicentre report of in vitro resistance rates in *Candidaemia* isolates in Turkey. J Glob Antimicrob Resist 2019; 18: 230-4. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.04.003>
24. Arastehfar A, Daneshnia F, Polat SH, Fang W, Yaşar M, Polat F, et al. First report of candidemia clonal outbreak caused by emerging fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates harboring Y132F and/or Y132F+K143R in Turkey. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64(10): e01001-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01001-20>
25. Demirci-Duarte S, Arikian-Akdaglı S, Gülmez D. Species distribution, azole resistance and related molecular mechanisms in invasive *Candida parapsilosis* complex isolates: Increase in fluconazole resistance in 21 years. Mycoses 2021; 64(8): 823-30. <https://doi.org/10.1111/myc.13296>
26. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of *FKS* mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. Clin Infect Dis 2013; 56(12): 1724-32. <https://doi.org/10.1093/cid/cit136>
27. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Beldavs ZG, et al. Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible *Candida glabrata* bloodstream infections: data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008-2014. Open Forum Infect Dis 2015; 2(4): 1-7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv163>
28. Cilo BD, Topaç T, Ağca H, Sağlam S, Efe K, Ener B. *Candida* izolatlarının antifungal duyarlılığının belirlenmesinde klinik laboratuvar standartları enstitüsü (CLSI) ve Avrupa antimikrobiyal duyarlılık testleri komitesi (EUCAST) sıvı mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2018; 52(1): 35-48. <https://doi.org/10.5578/mb.63991>
29. Sığ AK, Sonmezer MC, Gülmez D, Duyan S, Uzun Ö, Arikian-Akdaglı S. The emergence of echinocandin-resistant *Candida glabrata* exhibiting high MICs and related *FKS* mutations in Turkey. J Fungi (Basel) 2021; 7(9): 691. <https://doi.org/10.3390/jof7090691>
30. Arastehfar A, Daneshnia F, Salehi M, Yaşar M, Hoşbul T, İlkit M, et al. Low level of antifungal resistance of *Candida glabrata* blood isolates in Turkey: Fluconazole minimum inhibitory concentration and *FKS* mutations can predict therapeutic failure. Mycoses 2020; 63(9): 911-20. <https://doi.org/10.1111/myc.13104>