

# Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Kandida Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları

Hakan Temiz \*, Sevim Temiz \*\*, Şafak Kaya \*\*\*

\* S.B. Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, \*\* Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, \*\*\* Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, S.B. Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen farklı örneklerin kültürlerinden soyutlanan kandida suşlarının tür düzeyinde tiplendirilmesi ve pratik uygulamada sıklıkla kullanılan antifungal ilaçlara duyarlılık durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, Ocak 2012 ve Aralık 2012 tarihleri arasında S.B. Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen hasta örneklerinden, maya mantarı soyutlanan toplam 69 klinik örnek incelemeye alındı. Çalışmaya alınan örneklerden soyutlanan kandida türlerine germ tüp testi uygulanmış ve Mısır Unu-Tween 80 Agar besiyerindeki mikroskopik görünümü incelenmiştir. Ayrıca; VITEC 2 Compact (Biomérieux, France) sistemi ile identifikasyon kartları ve antifungal duyarlılık kartları kullanılarak; tür düzeyinde tanımlama ve Amfoterisin B, Flusitozin, Flukonazol ve Vorikonazol'e karşı duyarlılık durumları araştırılmıştır.

**Bulgular:** Bu çalışmada; 37'si yara, 23'ü idrar, 5'i kan ve 4'ü balgam olmak üzere toplam 69 klinik örnekte maya mantarı izole edildi. Elde edilen bu izolatların; 49'u *C. albicans* (% 71,0), 6'sı *C. tropicalis* (% 8,7), 6'sı *C. glabrata* (% 8,7), 5'i *C. parapsilosis* (% 7,3), 2'si *C. dubliniensis* (% 2,9) ve 1'i *C. guilliermondii* (% 1,4) olarak tanımlandı. Antifungal duyarlılık testlerinde; flusitozine izolatların hiçbirinde direnç saptanmamıştır. İki *C. albicans* izolatında (% 4), bir *C. glabrata* (% 5) ve bir *C. tropicalis* (% 5) izolatında flukonazole direnç saptanmıştır. İki *C. glabrata* (% 10) ve bir *C. parapsilosis* (% 5) izolatında vorikonazole direnç saptanmıştır. Ayrıca; iki *C. glabrata* (% 10), bir *C. parapsilosis* (% 5) ve bir *C. dubliniensis* (% 5) izolatında amfoterisin B'ye direnç saptanmıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak, kandida enfeksiyonları için risk teşkil eden hasta popülasyonunun sürekli artmasına paralel olarak, kandida türlerinin tanımlanması için epidemiyolojik çalışmaların ve yeni antifungal ajanları da içeren antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerekliliği düşüncesine varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** klinik izolat, kandida, antifungal duyarlılık

## ABSTRACT

**Distribution and Antifungal Susceptibilities of Candida Species Isolated from Different Clinical Specimens**

**Objective:** In this study; we aimed to determine the identification of yeasts from the samples of the patients that come from different clinics and also we aimed to perform the antifungal susceptibility testing of yeasts.

**Material and Methods:** Antifungal susceptibility test results of yeasts that were isolated from 69 samples of the patients that come from different clinics to our microbiology laboratory during the period January 2012 and December 2012 were evaluated. The yeasts identified by germ tube test, cornmeal tween 80 and VITEC 2 Compact (Biomérieux, France) yeast identification system. The antifungal susceptibility tests were performed for amphotericin B, flucytosine, fluconazole and voriconazole by using VITEC 2 Compact system.

**Results:** In this study yeast was isolated from totally 69 clinical samples; 37 from wound, 23 from urine, 5 from blood and 4 from sputum. Among these isolates; 49 (% 71) of the yeasts were determined as *C. albicans* which was the most common yeast followed by; 6 *C. tropicalis* (% 8.7), 6 *C. glabrata* (% 8.7), 5 *C. parapsilosis* (% 7.3), 2 *C. dubliniensis* (% 2.9), and 1 *C. guilliermondii* (% 1.4). According to the results of antifungal susceptibility tests; no resistance was detected against flucytosine. Resistance for voriconazole was detected in 2 *C. glabrata* isolates (% 10) and 1 *C. parapsilosis* isolate (% 5). The resistance for fluconazole was detected in 2 *C. albicans* isolates (% 4), 1 *C. glabrata* isolate (% 5) and 1 *C. tropicalis* isolate (% 5). Additionally, in 2 *C. glabrata* (% 10), 1 *C. parapsilosis* (% 5) and 1 *C. dubliniensis* (% 5) isolates resistant to amphotericin B was detected.

**Conclusion:** In conclusion; risk for candida infections is in increasing trend parallel with continuous increase in the patient population. Therefore; we concluded that, epidemiological studies for the identification of candida species and antifungal susceptibility testing of new antifungal agents must be done.

**Keywords:** clinical isolate, candida, antifungal susceptibility

**Alındığı Tarih:** 30.12.2013

**Kabul Tarihi:** 19.01.2015

**Yazma adresi:** Uzm. Dr. Hakan Temiz, Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümü Toki Karşısı, Üçkuyular-21100-Diyarbakır  
**e-posta:** drhakantemiz@gmail.com

## GİRİŞ

Kandida cinsi; 4-6 µm çapında, tek hücreli, tomurcuklanarak çoğalan, gerçek/yalancı hifler oluşturabilen maya morfolojisinde mantarlardır <sup>(1)</sup>. Tüm mantar infeksiyonları içinde kandida türleri en sık izole edilen türlerdir. Kandida türleri; deri, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistem florasının elemanıdır. *Candida albicans* (*C. albicans*) en fazla olmak üzere *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* florada bulunan türlerdir. Kandida türlerine bağlı gelişen invazif infeksiyonlar çoğunlukla hastanın kendi florasında kolonize olan kandida türlerinden köken almaktadır, yani endojendir <sup>(2-4)</sup>. Günümüzde kandidemilerden en sık izole edilen tür *C. albicans*'tır ve kandidemiye bağlı mortalite oranı ortalama % 35 olarak bildirilmektedir <sup>(5,6)</sup>. Kandida türlerinin antifungal ajanlara duyarlılıkları farklıdır <sup>(7)</sup>. Kan kültürü pozitifliğinden sonra uygun antifungal tedaviye başlamada gecikmenin mortalite oranını arttıran bir faktör olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle kandidemi etkenlerinin antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi uygun tedavi seçiminde çok önemlidir <sup>(8)</sup>. Mantar infeksiyonunun sıklığının ve buna bağlı mortalite ve morbidite oranlarının yükselmesi, ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşmasına, dirençli mantar suşlarının ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde in vitro antifungal duyarlılık testlerine gereksinim artmaktadır <sup>(9)</sup>.

Bu çalışmada, S.B. Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen farklı örneklerin kültürlerinden soyutlanan kandida suşlarının tür düzeyinde tiplendirilmesi ve pratik uygulamada sıklıkla kullanılan antifungal ilaçlara duyarlılık durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada; Ocak 2012 ve Aralık 2012 tarihleri

arasında Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen hasta örneklerinden, maya mantarı soyutlanan 37'si yara, 23'ü idrar, 5'i kan ve 4'ü balgam olmak üzere toplam 69 klinik örnek retrospektif olarak incelemeye alındı. Aynı hastaya ait tekrar kültürlerde saptanan izolatlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan örneklerden soyutlanan kandida türlerine germ tüp testi uygulanmış ve Mısır Unu-Tween 80 Agar besiyerindeki mikroskopik görünümü incelenmiştir. Ayrıca; VITEC 2 Compact (Biomérieux, France) sistemi ile identifikasyon kartları (YST) ve antifungal duyarlılık kartları (AST-YST01) kullanılarak; tür düzeyinde tanımlama ve Amfoterisin B, Flusitozin, Flukonazol ve Vorikonazol'e karşı duyarlılık durumları araştırılmıştır. *C.albicans* ATCC 90028 ve *C.parapsilosis* ATCC 22019 suşları ise kalite kontrol suşları olarak kullanılmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışmada; 37'si yara, 23'ü idrar, 5'i kan ve 4'ü balgam olmak üzere toplam 69 klinik örnekte maya mantarı izole edildi. Elde edilen bu izolatların; 49'u *C. albicans* (% 71,0), 6'sı *C. tropicalis* (% 8,7), 6'sı *C. glabrata* (% 8,7), 5'i *C. parapsilosis* (% 7,3), 2'si *C. dubliniensis* (% 2,9) ve 1'i *C. guilliermondii* (% 1,4) olarak tanımlandı (Tablo 1).

Antifungal duyarlılık testlerinde; flusitazine izolatların hiçbirinde direnç saptanmamıştır.

İki *C. albicans* izolatında (% 4), bir *C. glabrata* (% 5) ve bir *C. tropicalis* (% 5) izolatında flukonazole direnç saptanmıştır. İki *C. glabrata* (% 10) ve bir *C. parapsilosis* (% 5) izolatında vorikonazole direnç saptanmıştır. Ayrıca iki *C. glabrata* (% 10), bir *C. parapsilosis* (% 5) ve bir *C. dubliniensis* (% 5) izolatında amfoterisin B'ye direnç saptanmıştır. Ayrıca bir *C. albicans* izolatında (% 2) ve bir *C. dubliniensis* (% 5) izolatında flukonazole; bir *C. albicans*

Tablo 1. İzole edildikleri örneklerle göre kandida türlerinin dağılımı.

Örnek türü	<i>C.albicans</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.dubliniensis</i>	<i>C.guilliermondii</i>
Yara	26	2	4	3	1	1
İdrar	17	2	2	1	1	0
Hemokültür	3	1	0	1	0	0
Balgam	3	1	0	0	0	0
Toplam	49 (% 71)	6 (% 8,7)	6 (% 8,7)	5 (% 7,3)	2 (% 2,9)	1 (% 1,4)

**Tablo 2.** İzole edilen kandida türlerinin antifungallere direnç dağılımı.

İzolat	Flukonazol		Flukonazol		Flukonazol		Flukonazol	
	Dirençli	Orta duyarlı	Dirençli	Orta duyarlı	Dirençli	Orta duyarlı	Dirençli	Orta duyarlı
C.albicans (n:49)	2 (% 4)	1 (% 2)	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	1 (% 2)	0 (% 0)	1 (% 2)
C.albicans dışı (n:20)	2 (% 10)	1 (% 5)	3 (% 15)	0 (% 0)	4 (% 20)	0 (% 0)	0 (% 0)	1 (% 5)
Toplam (n:69)	4 (% 5,7)	2 (% 2,9)	3 (% 4,3)	0 (% 0)	4 (% 5,7)	1 (% 1,4)	0 (% 0)	2 (% 2,9)

izolatında (% 2) amfoterisin B'ye, bir *C. albicans* izolatında (% 2) ve bir *C. dubliniensis* (% 5) izolatında flusitozin'e orta derecede duyarlılık saptanmıştır (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Son yıllarda kandida türlerinin neden olduğu infeksiyonlardaki artışla birlikte, bu infeksiyonlara neden olan türlerin çeşitliliğinde de değişiklikler görülmeye başlanmıştır. Nozokomiyal kandida infeksiyonlarında ilk sırayı *C. albicans* almakla birlikte, antifungal tedaviye daha zor yanıt verdiği bilinen *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* gibi albicans-dışı kandida türleriyle karşılaşma oranı hızla artmaktadır (10,11).

Bu çalışmada izole edilen kandida türlerinin; çoğunluğu % 71 oranında *C. albicans* olarak ve sonra % 8,7 oranlarında *C. tropicalis* ve *C. glabrata* olarak tanımlandı. Cömert ve ark.'nın (12) yaptığı çalışmada, % 65,6 oranında *C. albicans* ve % 11,3 oranında *C. parapsilosis*; İris ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada, % 43,0 oranında *C. albicans*, % 22 oranında *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*; Bayram ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada, % 50 oranında *C. albicans* ve % 24 oranında *C. parapsilosis*; Özbek ve ark.'nın (15) hastanemiz yoğun bakım kliniğinde yaptıkları çalışmada ise % 56,36 oranında *C. albicans* ve % 30,9 oranında *C. parapsilosis* izole etmişlerdir. Kandida türlerinin sıklık sıralaması, çalışmanın yapıldığı hasta grubunun özelliklerine ve coğrafi lokalizasyona göre değişiklik göstermektedir. Yurt içi ve yurt dışında yapılan farklı çalışmalarda, çoğunluğunu idrar, kan ve solunum yolu örneklerinin oluşturduğu kültürlerden izole edilen kandida türleri içinde *C. albicans*'ın en sık saptanan tür olduğu dikkati çekmektedir. Albicans-dışı kandida türleri içindeyse sıklıkla *C. parapsilosis*, *C. glabrata* veya *C. tropicalis* saptanmaktadır (11,12,16-20). Bu çalışmada ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalar-

da benzer şekilde *C. albicans* en fazla oranda izole edilen tür olarak saptanmıştır. İkinci sıklıkta ise aynı oranlarda izole edilen *C. tropicalis* ve *C. glabrata* bulunmaktadır.

Günümüzde fungal patojenlere bağlı infeksiyonların artması ve dirençli suşların görülmeye başlaması standardizasyonunu henüz tamamlamamış olan in vitro duyarlılık testlerine gereksinimin artmasına neden olmuştur. Bu çalışmada; referans yöntem olan Broth Micro Dilüsyon yöntemiyle % 90'dan fazla uyum gösteren VITEK 2 Compact System kullanılmıştır (21-23).

Kandida türleri arasında antifungallere duyarlılık açısından farklar görülmektedir. Örneğin, *C. krusei* flukonazole doğal olarak dirençlidir; *C. glabrata* suşlarında flukonazole, *C. lusitaniae* suşlarında ise amfoterisin B'ye karşı duyarlılığın diğer türlere göre daha düşük olduğu belirtilmektedir (24). Etki spektrumunun genişliği ve toksisitesinin az olması nedeniyle yaygın kullanım alanına sahip bir antifungal ajan olan flukonazole; yanlış endikasyonlarda ve uygun olmayan dozlarda kullanılması nedeniyle önceden duyarlı olduğu bilinen suşlarda direnç geliştiği bildirilmiştir (6). Bu çalışmada; İki *C. albicans* izolatında (% 4), bir *C. Glabrata* (% 5) ve bir *C. tropicalis* (% 5) izolatında flukonazole direnç saptanmıştır. Ayrıca bir *C. albicans* izolatında (% 2) ve bir *C. dubliniensis* (% 5) izolatında flukonazole orta derecede duyarlılık saptanmıştır. *C. parapsilosis* suşlarında ise flukonazol direnci saptanmadı. Tüm kandida suşlarında % 5,7; *C. albicans* suşlarında % 4, *C. albicans* dışı suşlarda % 10 oranında flukonazol direnci saptanmıştır. Kandida türlerinin günümüzde sık rastlanan patojenler olması, özellikle yoğun bakım servislerinde profilaktik antifungal kullanımını arttırmakta, bu durum antifungallere dirençli ya da orta derecede duyarlı suşların oluşmasına neden olmaktadır (19). Garnacho-Montero ve ark. (25) önceden flukonazol tedavisi almış olmanın

flukonazole dirençli kandidemiler için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Ülkemizde flukonazol direncinin bölgelere göre farklılık gösterdiği ve yıllar içinde arttığı görülmekte olup, % 0-38 arası direnç oranları bildirilmiştir<sup>(13-15,17-19)</sup>.

Poliyen grubu ilaçlardan en eskisi olan Amfoterisin B invazif mantar infeksiyonlarının tedavisinde onaylanmış standart ilaçtır<sup>(26)</sup>. Bu çalışmada; iki *C. glabrata* (% 10), bir *C. parapsilosis* (% 5) ve bir *C. dubliniensis* (% 5) izolatında amfoterisin B'ye direnç saptanmıştır. İzole edilen *C. albicans* suşlarının tümü amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuştur. Yapılan farklı çalışmalarda da; Amfoterisin B'ye karşı direnç gelişiminin az olduğu gösterilmiştir<sup>(13-15,17-19)</sup>. Sistemik kandidiyaz, aspergilloz, mukormikoz, kriptokokoz, koksidiomikoz ve disemine histoplazmoz tedavisinde en sık tercih edilen ilaç olan amfoterisin B'nin 40 yıldan uzun süredir kullanılıyor olmasına rağmen, sekonder direnç gelişiminin sorun olmamasının, ilacın fungustik aktivitesine bağlı olduğu belirtilmiştir<sup>(13,27)</sup>.

Flusitozin, toksisitesinin fazla olması nedeniyle kullanımını kısıtlı bir antifungaldir. Bu çalışmada flusitozin direnci saptanmamıştır. Hastanemizde daha önce yapılan çalışmada<sup>(15)</sup> ve Çalışkan E. ve ark.'nın<sup>(19)</sup> çalışmasında, flusitozin direnci saptanmamıştır. Yaptıkları çalışmalarda flusitozin direnç oranını, Bayram Y. ve ark.<sup>(14)</sup> % 4, Erdem F. ve ark.<sup>(17)</sup> % 1,7 olarak saptamışlardır. Bu ilaca direnç gelişmemesi durumu, hastanemizde antifungal tedavide bu antifungalın hiç kullanılmamış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür<sup>(15)</sup>.

Vorikonazol, flukonazolden türetilmiş; sitokrom P450 sistemini kullanarak ergosterol sentezini inhibe ederek etkisini gösteren ve *C. krusei* ve *C. glabrata* dâhil kandida türlerine etkili geniş spektrumlu, triazol grubundan yeni bir sentetik antifungal ajandır<sup>(26,28)</sup>. Bu çalışmada; iki *C. glabrata* (% 10) ve bir *C. parapsilosis* (% 5) izolatında vorikonazole direnç saptanmıştır.

Erdem F. ve ark.<sup>(17)</sup> ile Çalışkan E. ve ark.'nın<sup>(19)</sup> yaptığı çalışmalarda, vorikonazole direnç saptanmazken, Özbek ve ark.'nın<sup>(15)</sup> yaptığı çalışmada, % 3,63 oranında direnç saptanmıştır.

Hastanemizde kültürlerden izole edilen kandida türlerinden *C. albicans* ilk sırayı almakla beraber, *C. glabrata* ve ikinci sıklıkta izole edilen türler olmuştur. Hastanelerde profilaktik ve tedavi amacıyla antibiyotik ve antifungallerin kullanımının giderek artması mantar infeksiyonlarının günümüzde daha sıklıkla görülmesine neden olmaktadır. Bu infeksiyonlarda kandida türlerine sıklıkla rastlanmaktadır. Bazı mantar türlerinde bazı antifungallere karşı intrensek direnç bulunması, tedavide kullanılacak olan ilacın seçimi için tür tanımlamasının önemini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, kandida infeksiyonları için risk teşkil eden hasta popülasyonunun sürekli artmasına paralel olarak, türlerin tanımlanması için epidemiyolojik çalışmaların ve yeni antifungal ajanları da içeren antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerekliliği düşüncesine varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Hazen KC, Howell SA. Candida, Cryptococcus, and other yeasts of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology. 9<sup>th</sup> edition. Washington: ASM Pres; 2007, 1762-1788.
2. Büke Ç. Yoğun bakım birimlerinde mantar enfeksiyonları epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Klinik Derg* 2007;20(Suppl. 2):28-29.
3. Krause W, Matheis H, Wulf IC. Fungaemia and funguria after oral administration of candida albicans. *Lancet* 1969;293(7595):598-599. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)91534-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(69)91534-7)
4. Saraçlı MA. Mantar Hastalıklarının Patogenezi. Murray PR, Rosenthal KS, Phaller MA, Tıbbi Mikrobiyoloji (Çeviri editörü: Ahmet Başustaoglu). 6. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2010, 679-688.
5. Pfaller MA, Dielema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ, The SENTRY Participants Group. Trends in antifungal susceptibility of candida species isolated from pediatric and adult patients with blood stream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002;40(3):852-856. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.3.852-856.2002>
6. 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):634-643. <http://dx.doi.org/10.1086/376906>
7. Edwards JE. Candida species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, 2656-2674.
8. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(9):3640-3645.

- <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005>
9. Espinel-Ingroff A, White T, Pfaller MA. Antifungal agents and susceptibility test methods. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover FC, Tenover RH (eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 8<sup>th</sup> edition. Washington DC: ASM Press; 2003, 1859-1880.
  10. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(4):499-511.
  11. Phaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY program. *J Clin Microbiol* 1998;36(7):1886-1889.
  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(1):52-57. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2006.01309.x>
  13. İris-Efe N, Ersöz-Arat M, Şimşek F. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Klinik Derg* 2008;2(21):61-64.
  14. Bayram Y, Gültepe B, Güdücüoğlu H. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida* Kökenlerinin İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması. *Van Tıp Dergisi* 2012;19(4):177-181.
  15. Özbek E, Tekay F, Pirinççioğlu HÇ. Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* izolatlarında antifungal direnç. *Dicle Tıp Dergisi* 2012;39(2):207-212. <http://dx.doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.02.0128>
  16. St-Germain G, Laverdie M, Pelletier R, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: results of a 2-year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol* 2001;39(3):949-953. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.3.949-953.2001>
  17. Erdem F, Tuncer EG, Oral B, et al. *Candida* Türlerine Bağlı Nozokomiyal Enfeksiyonların Epidemiyolojik ve Mikrobiyolojik Açından Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2012;46(4):637-648.
  18. Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Amfoterisin B ve Flukonazole İn Vitro Duyarlılıkları. *Selçuk Tıp Derg* 2012;28(3):149-151.
  19. Çalışkan E, Dede A, Güven GB. Kan kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2013;27(1):25-30.
  20. Gültekin B, Eyiğör M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. *Ankem Derg* 2010;24(4):202-208.
  21. Boschman CR, Bodnar UR, Tornatore MA. Thirteen-Year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center. *Antimicrobial Agent Chemother* 1998;4(42):734-738.
  22. Bakır M, Cerikçioğlu N, Barton R. Epidemiology of *Candida* in Turkish tertiary care hospital. *APMIS* 2006;114(5):601-610. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0463.2006.apm\\_359.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0463.2006.apm_359.x)
  23. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW. Multicenter comparison of the VITEK2 Yeast Susceptibility Test with the CLSI Broth Microdilution Reference Method for testing fluconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2007;45(3):796-802. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01986-06>
  24. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-163. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00029-06>
  25. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, et al. Risk factors for fluconazole resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(8):3149-3154. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00479-10>
  26. Somer A. Pediatrik hastalarda antifungal tedavi stratejileri. *Ankem Derg* 2012;26(Ek 2):298-304.
  27. Yüksekaya Ş, Fındık D, Arslan U. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların İdrarlarından İzole Edilen *Candida* Türlerinin Moleküler Epidemiyolojisi ve Antifungal Duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(1):137-149.
  28. Kebudi R. Yeni antifungaller. *Ankem Derg* 2007;21(Ek 2):210-215.