

# Klinik Örneklerden İzole Edilen Kandida Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları

Esra Koçoğlu\*, Ayşen Bayram\*\*, İclal Balcı\*\*

## Özet:

**Amaç:** Antifungallerin yaygın kullanımı sonucu antifungallere dirençli Kandida türleri ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, klinik örneklerden izole edilen kandida türlerinin araştırılması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Metod:** Ocak 2004- Aralık 2004 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden izole edilen kandida türleri ve antifungal duyarlılıkları araştırıldı.

**Bulgular:** Kandida izole edilen toplam 102 örneğin 26'sı (%25.6) kan, 33'ü (%32.4) idrar, 4'ü (%3.9) yara sürüntüsü, 9'u (%8.8) balgam, 2'si (%1.9) dışkı, 6'sı (%5.9) açlık mide sıvısı, 18'i (%17.6) vajen salgısı, 4'ü (%3.9) dren sıvısı idi. En sık *Candida albicans* (%56.8), ikinci sıklıkla (% 7.7) *C. tropicalis*, üçüncü sıklıkla da (%6.8) *C. sake* izole edildi. Kanda ikinci sıklıkla (%19) *C. parapsilosis* izole edildi. Antifungal duyarlılık testi sonucunda, *C. albicans*'ın flusitozine duyarlılık oranı %100 olarak bulundu. Bütün türler ele alındığında kandida türlerinin en duyarlı olduğu antifungal Amfoterisin B idi (%97,6). Bütün türlerin en fazla direnç gösterdiği (%8.4) antifungal mikonazol idi. Vajen sıvısı örneklerinde izole edilen *C. albicans* türlerinin en fazla nistatine duyarlı oldukları (%60) saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamız sonucunda, candida infeksiyonlarında non-albicans türlerin artış gösterdiği ve bu türlerin antifungal ilaçlara direncinin yüksek olduğu, bu nedenle kandida infeksiyonlarında etkenin tür düzeyinde saptanıp antifungal duyarlılığının araştırılmasının tedavinin etkinliği ve direnç gelişiminin önlenmesi açısından yararlı olacağı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Kandida türleri, kandida infeksiyonu, antifungal duyarlılık

Kandida türleri doğada yaygın olarak bulunan fırsatçı patojenler olup insanlarda yüzeysel ve derin mikozlara neden olabilmektedirler. Kanser kemoterapisi, radyoterapi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, steroid ilaçların kullanımı ve kateterizasyon uygulamaları gibi tedavi yöntemleri, normal mikrobiyal floranın yapısını değiştirerek nonpatojen olarak nitelendirilen bazı mayaların, fırsatçı patojen olarak infeksiyon etkeni olmasına yol açarlar (1,2). Antifungallerin profilaksi ve tedavi amacıyla uzun süreli yaygın kullanımı sonucu antifungallere dirençli türler ortaya çıkmaktadır (3,4). Son yıllarda amfoterisin B'ye karşı direnç gelişmesi sonucu triazol grubu antifungallerin profilaksi ve tedavide kullanımları gittikçe artmıştır. Bu yüzden göreceli olarak daha az patojen olan dirençli non albicans türleri sistemik

patojen olarak görülmeye başlanmıştır (1,5). Bu çalışmada, klinik örneklerden izole edilen kandida türlerinin araştırılması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Etik komite onayını takiben, Ocak 2004- Aralık 2004 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden (kan, idrar, yara sürüntüsü, balgam, dışkı, açlık mide sıvısı, vajen salgısı, dren sıvısı) izole edilen kandida türleri değerlendirildi. İdrar kültürlerinde üreme miktarı  $\geq 10^5$  cfu/ml olduğunda, diğer klinik örneklerde ise saf ya da baskın bir üreme olduğunda patojen olarak kabul edildi (6). Kandida suşları örneğin cinsine göre koyun kanlı agar veya Sabouraud-dextroz agar besiyerlerinden 37 °C'de 18-24 saat inkübasyon sonucunda saflaştırıldı. Mikrobiyolojik tanımlamada germ tüp testi pozitif olan suşlar *Candida albicans* olarak kabul edildi. Diğer türlerin fermantasyon ve asimilasyon özelliklerinin belirlenerek tanıya gidilmesi amacıyla API ID 32C (bioMerieux, Durham, NC, USA) kiti kullanıldı. İzole edilen kandida suşları üretici firmanın önerileri doğrultusunda ATB Fungus (bioMerieux, Durham, NC, USA) kiti ile çalışılarak antifungal duyarlılıkları araştırıldı.

\*Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu

\*\*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

**Yazışma Adresi:** Dr. M.Esra Koçoğlu

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

İzzet Baysal Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

41280 Gölköy

BOLU

Tablo I: İzole edilen Kandidaların türlere göre dağılımı

Etken	Kan	İdrar	Yara	Balgam	Gaita	Mide Sıvısı	Vajina	Dren	Toplam		
									n	%	
<i>C. albicans</i> ,	8	17	4	7	2	6	11	2	57	56.8	
<i>C. glabrata</i> ,	-	2	-	-	-	-	4	-	6	5.9	
<i>C. parapsilosis</i>	5	1	-	-	-	-	-	-	6	5.9	
<i>C. tropicalis</i>	3	5	-	-	-	-	-	-	8	7.7	
<i>C. kefyr</i>	-	3	-	1	-	-	1	-	5	4.8	
<i>C. sake</i>	4	1	-	-	-	-	2	-	7	6.8	
<i>C. holmii</i>	-	1	-	-	-	-	-	1	2	1.9	
<i>C.pelliküloza</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	
<i>C.famata</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	1	0.9	
<i>C. krusei</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	1	0.9	
<i>C.lusitaniae</i>	4	-	-	-	-	-	-	-	4	3.9	
<i>C.sphaerica</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	1	0.9	
<i>C.dattilata</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	
<i>Zigosaccar. sp.</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0.9	
<i>T. asahii</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	1	0.9	
n	26	33	4	9	2	6	18	4	102	100	
Toplam	%	25.6	32.4	3.9	8.8	1.9	5.9	17.6	3.9	100	/

## Bulgular

İzole edilen kandida türlerinin dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir. Toplam 102 örneğin 26’sı (%25.6) kan, 33’ü (%32.4) idrar, 4’ü (%3.9) yara sürüntüsü, 9’u (%8.8) balgam, 2’si (%1.9) dışkı, 6’sı (%5.9) aklık mide sıvısı, 18’i (%17.6) vajen salgısı, 4’ü (%3.9) dren örneklerinden oluşmaktaydı. *Candida albicans* bütün örneklerden en sık izole edilen (%56.8) kandida türü olarak bulundu. Örneklerin toplamında ikinci sıklıkla (% 7.7) *C. tropicalis*, üçüncü sıklıkla da (%6.8) *C. sake* izole edildi (Tablo 1). Kan örneklerinin %30.7’si, idrar örneklerinin %51.5’i, yara örneklerinin tamamı (%100), balgam örneklerinin %77.8’i, gaita örneklerinin tamamı (%100), aklık mide sıvısı örneklerinin tamamı (%100), vajen örneklerinin %61’i, dren örneklerinin %50’sinde *C. albicans* izole edildi. Kanda ikinci sıklıkla (%19) *C. parapsilosis* izole edildi. İdrarda ikinci sıklıkta *C. tropicalis* (%15) izole edilirken, vajende ikinci sıklıkta *C. glabrata* (%22.2) izole edildi.

Uyguladığımız antifungal duyarlılık testi sonucunda, *C. albicans*’ın flusitozine duyarlılık oranı %100 olarak bulundu. Bütün türler ele alındığında kandida türlerinin en duyarlı olduğu antifungal Amfoterisin B idi (%97,6). Bütün türlerin en fazla direnç gösterdiği (%8.4) antifungal mikonazol idi. Vajen örneklerinin antifungal duyarlılıklarının araştırılması sonucunda da kandida türlerinin en fazla direnç gösterdikleri antifungal mikonazol

(%16.6) idi. Vajen sıvısı örneklerinden izole edilen *Candida albicans* türlerinin en fazla nistatine duyarlı oldukları (%60) saptandı (Tablo 4 ve 5).

## Tartışma

Mantar infeksiyonları etkenleri arasında *Candida albicans* türleri ilk sırayı almalarına rağmen non-albicans türlerin sıklığı son zamanlarda artış göstermektedir. Bu nedenle klinik örneklerden türlerin tanımlanması ve duyarlılık profillerinin çıkarılması önem taşımaktadır (7). St-Garman ve ark. (8) yirmi yıllık süre içerisinde *C. albicans* türlerinde %10 azalmaya karşın, *C. glabrata* suşlarında %9, *C. tropicalis* türlerinde %7, *C. parapsilosis* türünde de %4 artış saptadıklarını bildirmişlerdir. Wang ve ark (9) *C. tropicalis*’in görülme sıklığının 1981-1993 yılları arasında %14 iken, 1996-2002 yılları arasında bu oranın %22-23’lere yükseldiğini bildirmişlerdir. Majaros ve ark. (10) da çalışmalarında 3 yıllık süre içerisinde *C. glabrata* ve *C. krusei* türlerinin neden olduğu infeksiyonlarda artış saptadıklarını bildirmişlerdir. Liebowitz ve ark (11) çalışmalarında izole ettikleri kandida suşlarının %68.6’sını *C. albicans*’ın oluşturduğunu ve bunu *C. glabrata* (%9.9) ile *C. tropicalis*’in (%4.7) izlediğini bildirmişlerdir. Al ve ark (12) değişik örneklerden kandida türlerini izole ettikleri çalışmalarında en sık izole edilen türün *C. albicans* (%47.4) olduğunu, ikinci ve üçüncü sıklıkla, sırasıyla, *C. tropicalis* (%21.8) ve *C. glabrata* (%15.2) izole edildiğini bildirmişlerdir. Ağel ve ark

Tablo II: Klinik örneklerden izole edilen *Kandida* suşlarının antifungal duyarlılıkları

Etken	n	Flusitozin			Amfoterisin B			Nistatin			Mikonazol			Ekonazol			Ketokonazol		
		Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di
<i>C. albicans</i>	46	46	-	-	44	2	-	41	3	2	39	4	3	38	8	-	38	8	-
<i>C. glabrata</i>	3	3	-	-	3	-	-	2	1	-	2	-	1	2	1	-	2	1	-
<i>C. parapsilosis</i>	6	5	-	1	6	-	-	6	-	-	4	-	2	5	1	-	5	1	-
<i>C. tropicalis</i>	8	5	3	-	8	-	-	8	-	-	8	-	-	6	2	-	6	2	-
<i>C. kefyr</i>	4	4	-	-	4	-	-	4	-	-	4	-	-	4	-	-	4	-	-
<i>C. sake</i>	5	5	-	-	5	-	-	5	-	-	4	1	-	3	2	-	3	2	-
<i>C. holmii</i>	2	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-
<i>C. pelliculosa</i>	1	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
<i>C. famata</i>	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
<i>C. krusei</i>	1	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-
<i>C. lusitanae</i>	4	3	1	-	4	-	-	2	2	-	2	1	1	2	2	-	3	1	-
<i>C. sphaerica</i>	1	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-
<i>C. dattilata</i>	1	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-
<i>T. asahii</i>	1	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-
Toplam	84	74	9	1	82	2	-	71	11	2	71	6	7	63	21	-	69	15	-

Du: Duyarlı, O: orta derecede duyarlı, Di: Dirençli

Tablo III: Klinik örneklerden izole edilen *Kandida* suşlarının antifungal duyarlılıklarının yüzdeleri

İlaç	Duyarlı		Orta derecede duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%	n	%
Flusitozin	74	88.1	9	10.8	1	1.1
Amfoterisin B	82	97.6	2	2.4	-	-
Nistatin	71	84.5	11	13.1	2	2.4
Mikonazol	71	84.5	6	7.1	7	8.4
Ekonazol	63	75	21	25	-	-
Ketokonazol	69	82.1	15	17.9	-	-

(13) da olguların %72'sinden *C. albicans*, %9,2'sinden *C. tropicalis*, %7,8'inden de *C. glabrata* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da en sık izole edilen kandida türü *C. albicans*, ikinci ve üçüncü sıklıkla izole edilen kandida türleri de sırasıyla *C. tropicalis* ve *C. sake* idi. Kandida infeksiyonları çoğunlukla yüzeysel infeksiyonlar

olmasına rağmen, özellikle immünitesi baskılanmış olan olgularda sistemik infeksiyonlar ve kandidemi görülebilmektedir. Son yıllarda candida infeksiyonları içerisinde kandidemi olgularında artış gözlenmektedir. Edwards ve ark (14) kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar arasında candida türlerinin beşinci sırada yer aldığını

Tablo IV: Vajenden izole edilen *Kandida* türlerinin antifungal duyarlılıkları

Etken	n	Nistatin			Mikonazol			Ekonazol			Ketokonazol		
		Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di
<i>C. albicans</i>	8	5	3	-	2	4	2	1	7	-	2	6	-
<i>C. glabrata</i>	4	3	1	-	3	-	1	3	1	-	3	1	-
<i>C. kefyr</i>	3	3	-	-	2	1	-	-	3	-	-	3	-
<i>C. sake</i>	2	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-
<i>Zigosaccar Sp</i>	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Toplam	18	14	4	-	10	5	3	7	11	-	8	10	-

Du: Duyarlı, O: orta derecede duyarlı, Di: Dirençli

Tablo V: Vajenden izole edilen *Kandida* türlerinin antifungal duyarlılıklarının oranları

İlaç	Duyarlı		Orta derecede duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%	n	%
Nistatin	14	77.8	4	22.2	-	-
Mikonazol	10	55.6	5	27.8	3	16.6
Ekonazol	7	38.9	11	61.1	-	-
Ketokonazol	8	44.4	10	55.6	-	-

bildirmişlerdir. Pfaller ve ark (15) bütün nozokomiyal kandida infeksiyonları arasında kan infeksiyonlarının %58'lik oranla ilk sırada yer aldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda izole edilen candida türlerinin %32.4'ü idrardan, %26'sı kandan izole edildi. Bu fark bizim örneklerimizin hem ayaktan gelen hastalardan hem de hastanede yatan hastalardan alınmış olmasından kaynaklanabilir.

Toplum kökenli kandida infeksiyonlarının ciddi mortalitesi olmamasına karşın, hastanede yatan hastalarda ve immünitesi baskılanmış olgularda görülen kandidenin mortalitesi oldukça yüksektir. St-Germain ve ark (8) kandidemi olgularında 30 günlük mortalite oranını %38 olarak bildirmişlerdir. Peman ve ark (16) da kandidemi olgularının %40.6'sını kaybettiklerini, kandidemi ve mortalite için en önemli risk faktörünün kateterizasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bütün izolatlarda içerisinde en fazla izole edilen candida türü *C. albicans* olmasına rağmen, kandidemi olgularında başka kandida türlerinin en sık izole edildiği çalışmalar bulunmaktadır. Peman ve ark (16) kandidemi olgularında en sık (%36.2) *C. albicans*, ikinci sıklıkta da (%21.9) *C. parapsilosis* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Colombo ve ark (17) da en sık (%41.5) *C. albicans*, ikinci sıklıkta (%24) *C. tropicalis*, üçüncü sıklıkta da *C. parapsilosis* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Foonglad ve ark. (18) ise kandidemi olgularının %45'inde ve en sık olarak *C. tropicalis* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Chakrabarti ve ark (19) kandidemi olgularının %36.1'inde ve en sık olarak *C. tropicalis* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Mujica ve ark (20) ile

Duran ve ark (21) çalışmalarında kandidemi olgularında en sık *C. parapsilosis* izole ettiklerini ve oranların sırasıyla %34.9 ve %41.5 olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda diğer örneklerde olduğu gibi kan örneğinden de en sık izole edilen candida türü *C. albicans* idi. İkinci sıklıkta *C. parapsilosis* izole edildi. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ve diğer çalışmaların verileri, *C. albicans* ile beraber *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* türlerinin ciddi tehlike oluşturduğunu düşündürmektedir.

Yoğun ve uzun süreli antifungal kullanımı candida suşlarının duyarlılığının azalmasına ve direnç gelişimine neden olmaktadır. Araj ve ark (22) antifungallere direnç durumunu araştırdıkları çalışmalarında %4-17 oranında direnç saptadıklarını bildirmişlerdir. Mujica ve ark (20) *C. albicans* türlerinin flukonazola duyarlı olduklarını, ancak *C. glabrata* (%21.41) ve *C. krusei* (%69.23) suşlarının yüksek oranda dirençli olduklarını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Duran ve ark (21) da *C. glabrata* ve *C. krusei* suşlarına karşı direncin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ng ve ark. (23) da antifungal ilaçlara dirençli suşların non-albicans suşlar olduğunu bildirmişlerdir. Yang ve ark (24) direnç oranının merkezdeki hastanelerde periferdeki hastanelerden daha yüksek olduğunu, bunun da merkezdeki hastanelerde daha fazla antifungal kullanımı ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda flusitozin ve Amfoterisin B'ye karşı düşük oranda direnç olduğu gözlemlendi. En fazla direnç görülen antifungal mikonazol idi. Bulgularımız diğer yazarların bulguları ile uyum göstermektedir.

Sonuç olarak, kandida infeksiyonlarında non-albicans türlerin artış gösterdiği ve bu türlerin antifungal ilaçlara direncinin yüksek olduğu, bu nedenle kandida infeksiyonlarında etkenin tür düzeyinde saptanıp antifungal duyarlılığının araştırılmasının tedavinin etkinliği ve direnç gelişiminin önlenmesi açısından yararlı olacağı kanısındayız.

### Species Distribution and Antifungal Susceptibility of Candida Isolated From Clinical Samples

#### Abstract:

**Aim:** *Candida species that are resistant to antifungal drugs grow up due to the widespread use of antifungal agents. In this study, it was aimed to determine the types of candida species isolated from various clinical samples, and to investigate the antifungal susceptibility of these isolates.*

**Methods:** *Distribution of candida species, isolated from clinical samples that have been received between January 2004 and December 2004 in the Laboratory of the Microbiology Department of Gaziantep University Medical School were investigated together with antifungal susceptibility of these isolates.*

**Results:** *Candida species were isolated from 102 clinical samples that included 26 (25.6%) blood, 33 (32.4%) urine, 4 (3.9%) wound swab, 9 (8.8%) sputum, 2 (1.9%) feces, 6 (5.9%) stomach fluid, 18 (17.6%) vaginal secretion, and 4 (3.9%) drain fluid. Candida albicans was the most commonly isolated species (56.8%), followed by C. tropicalis (7.7%) and C. sake (6.8%). C. parapsilosis was the second most common isolate (19%) in blood. C. albicans was found to be 100% sensitive to fluconazole. Amphotericin B was the antifungal agent that all species were most sensitive (97.6%). Isolates had the highest resistance rate to miconazole (8.4%) than those of others. C. albicans isolated from vaginal samples were most sensitive to nystatine (60%).*

**Conclusion:** *We found an increased rate of non-albicans isolates in candida infections, and a relatively higher resistance in these species. We conclude that the isolation of candida species in candida infections may be helpful for the efficacy of the antifungal treatment and for prevention of the development of antifungal resistance.*

**Key words:** *Candida spp, candidal infection, antifungal susceptibility*

### Kaynaklar

- Ener B. Fungal hastane infeksiyonları, epidemiyoloji ve kontrol. Hast. İnf. Derg. 2: 150-155, 1998.
- Kiraz N, Erturan Z, Uzun M, Durmaz G, Us T, Akgün Y, Ağı Ö. Üç yüz *Candida albicans* suşunun amfoterisin B, flusitozin, flukonazol ve mikonazole duyarlılıklarının araştırılması. Klimik Dergisi. 11: 116-118, 1988.
- Yücesoy M: Hastane infeksiyonları ve funguslar, In: Hastane infeksiyonları. Edited by Yüce A. İzmir, Güven Kitabevi, 2003, pp: 135-140.
- Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis. 22: 89-94, 1996.
- Tümbay E: Candida türleri, In: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Edited by Ustaçelebi Ş. Ankara, Güneş Kitabevi, 1999, pp: 1081-1086.
- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 11th ed., Missouri, Mosby, 2002.
- Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W, Ciblak MA, Benjamin LE, Sanza LT, Huie S, Yeo SF, Brandt ME, Warnock DW. 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. 42: 1519-27, 2004.
- St-Germain G, Laverdiere M, Pelletier R, Bourgault AM, Libman M, Lemieux C, Noel G. 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. 39: 949-53, 2001.
- Wang JL, Chang SC, Hsueh PR, Chen YC. Species distribution and fluconazole susceptibility of Candida clinical isolates in a Medical Center in 2002. J Microbiol Immunol Infect. 37: 236-41, 2004.
- Majoros L, Kardos G, Pócsi I, Szabo B. Distribution and susceptibility of Candida species isolated in the Medical University of Debrecen. Acta Microbiol Immunol Hung. 49: 351-61, 2002.
- Liebowitz LD, Ashbee HR, Evans EG, Chong Y, Mallatova N, Zaidi M, Gibbs D; Global Antifungal Surveillance Group. A two year global evaluation of the susceptibility of Candida species to fluconazole by disk diffusion. Diagn Microbiol Infect Dis. 40: 27-33, 2001.
- Al FD, Aktaş AE, Tuncel E, Ayyıldız A, Uslu H, Aktaş O. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Klinik Örneklerden İzole Edilen Maya Türleri. İnfeksiyon Dergisi. 16: 205-210, 2002.
- Ağel HE, Durmaz B, Refik M, Direkel Ş. Turgut Özal Tıp Merkezi'nde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* ların türlere göre dağılımı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 6: 146-149, 1999.
- Edwards JE Jr. Invasive candida infections--evolution of a fungal pathogen. N Engl J Med. 324: 1060-1062, 1991.
- Pfaller MA, Messer SA, Houston A, Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Edwards JE, Jarvis W, Martin MA, Neu HC, Saiman L, Patterson JE, Dibb JC, Roldan CM, Rinaldi MG, Wenzel RP. National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of Candida species. Diagn Microbiol Infect Dis. 31: 289-96, 1998.
- Peman J, Canton E, Gobernado M; Spanish ECMM Working Group on Candidemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of Candida species isolated

- from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 24: 23-30, 2005.
17. Colombo AL, Nakagawa Z, Valdetaro F, Branchini ML, Kussano EJ, Nucci M. Susceptibility profile of 200 bloodstream isolates of *Candida* spp. collected from Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol.* 41: 235-9, 2003.
  18. Foongladda S, Sakulmaiwatana P, Petlum P, Vanprapar N. *Candida* species, genotypes and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from blood samples of patients at the largest tertiary care hospital in Thailand during 1999-2002. *J Med Assoc Thai.* 87: 92-9, 2004.
  19. Chakrabarti A, Mohan B, Shrivastava SK, Marak RS, Ghosh A, Ray P. Change in distribution & antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from candidemia cases in a tertiary care centre during 1996-2000. *Indian J Med Res.* 116: 5-12, 2002.
  20. Mujica MT, Finquelievich JL, Jewtuchowicz V, Iovannitti CA. Prevalence of *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in clinical samples during 1999-2001. *Rev Argent Microbiol.* 36: 107-12, 2004.
  21. Duran MT, Velasco D, Canle D, Moure R, Villanueva R. Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolates from blood cultures in a five-year period (1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 21: 488-92, 2003.
  22. Araj GF, Daher NK, Tabbarah ZA. Antifungal susceptibility of *Candida* isolates at the American University of Beirut Medical Center. *Int J Antimicrob Agents.* 10: 291-6, 1998.
  23. Ng KP, Saw TL, Na SL, Soo-Hoo TS. Systemic *Candida* infection in University hospital 1997-1999: the distribution of *Candida* biotypes and antifungal susceptibility patterns. *Mycopathologia.* 149: 141-6, 2001.
  24. Yang YL, Cheng HH, Ho YA, Hsiao CF, Lo HJ. Fluconazole resistance rate of *Candida* species from different regions and hospital types in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 36: 187-91, 2003.