

Klinik Çalışma

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Kökenlerinin İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması

Yasemin Bayram, Bilge Gültepe, Suat Özlük, Hüseyin Güdücüoğlu

Özet

Amaç: Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 38 maya suşunun tür tanımlaması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Mayalar API ID 32 C kiti ile tiplendirilmiş, API ATB Fungus kiti ile de flusitozin, amfoterisin B, flucanazol, itrakanazol'e ve vorikonazol karşı in vitro antifungal duyarlılıkları saptanmıştır.

Bulgular: Toplam 153 örnek maya mantarı açısından incelendiğinde; 112 örnekte albicans ve non-albicans olmak üzere *Candida* türleri izole edilmiştir. Suşların 31(%28)'i idrar, 45(%40)'i kan, 11(%9)'i yara, 5(%5)'i apse, 8(%7)'i solunum materyali, 4(%4)'ü balgam, 3(%3)'ü parasentez, 4(%3)'ü vagen, 1(%1)'i BOS materyalinden izole edilmiştir. Toplam üretilen 112 *Candida* türlerinin 56(% 50)'si *C. albicans*, 7(%6)'i *C. glabrata*, 27(%24)'i *C. parapsilosis*, 7(%6)'si *C. tropicalis*, 3(%2)'ü *C. guilliermondii*, 12(%11)'u *C. kefyr*'den oluşmaktadır. ATB Fungus 3 kitiyle yapılan incelemede direnç oranları şu şekilde saptanmıştır; flusitozin'e 5(%4), amfoterisin B'ye 3(%3), flukonazol'e 43(%38), itrakanazol'e 55(%49) ve varikonazol'e 48(%43) oranında direnç saptanmıştır.

Sonuç: *Candida* infeksiyonlarının tedavisinde etkenlerin tür tanımlaması ve antifungal duyarlılıklarının saptanması gerektiği anlaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Maya, *kandida*, antifungal duyarlılık

Candida cinsi 4-6 µm çapında, tek hücreli, tomurcuklanarak çoğalan, gerçek/yalancı hifler oluşturabilen maya morfolojisinde mantarlar olup, yaklaşık 200 civarında tür barındırmaktadır (1). *Candida* türleri fırsatçı mantar patojenlerinin en yaygın olanıdır. *Candida* türlerinin gastrointestinal mukozada kolonizasyon oluşturduğu ve kan dolaşımına gastrointestinal sistemden translokasyonla veya kontamine vasküler kataterler aracılığıyla ulaştığı bilinmekte, konak savunması ile etkileşime geçmekte karaciğer, dalak, böbrekler, kalp ve

beyin gibi hedef organların derin dokularını istila etmek üzere damar dışına çıktığı ortaya saptanmıştır (2).

Bazı hazırlayıcı faktörlerin varlığında *kandidoz* olarak tanımlanan yüzeysel veya derin, akut veya kronik infeksiyonlara neden olurlar. Florada bulunmaları nedeniyle infeksiyonların çoğu endojendir (3). Kandidemilerde en sık etken *Candida albicans* olmakla birlikte albicans dışı türlerin sıklığının giderek arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (4). Son yıllarda mantar hastalıklarının sıklığının giderek artması ve ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşması, 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.

Kandidemilerde tedavinin belirlenmesi ve prognoz tahmininde tür düzeyinde identifikasyon önem taşımaktadır. Bu çalışmada laboratuvarımızda iki yıllık dönemde çeşitli klinik örneklerden üreyen *Candida* suşları incelenmiştir.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Bilge GÜLTEPE

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van

Tel: (0432) 216 47 11

E-posta: bilgesumbul@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 15.08.2012

Makalenin Kabul Tarihi: 22.09.2012

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2010 – Kasım 2011 tarihleri arasında 153 hastanın kan kültür ve diğer klinik izolatlarından izole edilen mantarlar incelendi. Klinik örnekler Sabouraud dekstroza agar (Salubris, Türkiye) besiyerine ekildi. 25°C'de ve 37°C'de üç gün süreyle inkübe edildi ve her gün üreme olup olmadığı incelendi. Besiyerlerinde inkübasyon sonrası hamur kıvamında 0,5-1,0 mm çapında ve kendine özgü maya kokusu bulunan kolonilerden Gram boyama yapılarak mikroskopik olarak incelendi. Mikroskopide maya morfolojisi sergileyen ve besiyeri yüzeyinde en az 10 maya kolonisi olan örnekler değerlendirilmeye alındı (5, 6).

İzolatlar API ID 32 C (BioMerieux, Fransa) aracılığıyla tiplendirildi. API ID 32 C kiti, her biri farklı dehidrate karbonhidrat substratı içeren 32 kuyucuktan oluşan striplerde mayaların karbonhidrat kullanma özelliklerini saptayan bir maya identifikasyon sistemidir. ATB Fungus 3 (BioMerieux, Fransa) ile suşların flusitozin, amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol duyarlılığı üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırıldı.

Bulgular

Laboratuvarımıza çeşitli kliniklerden gönderilen 153 örnek maya mantarı açısından ileri idenfikasyon ve antifungal duyarlılığına bakıldığında; toplam 112 tanesinde albicans ve non-albicans olmak üzere candida türleri izole edilmiştir. Bu üretilen türlerin 65(%58)'i kadın hasta, 47(%42)'i erkek hastadan oluşmaktadır.

Suşların 31(%28)'i idrar, 45(%40)'i kan, 11(%9)'si yara, 5(%5)'si apse, 8(%7)'i solunum, 4 (%4)'ü balgam, 3(%3)'ü parasetez, 4(%3)'ü vagen, 1(%1)'i BOS materyalinden oluşmaktadır.

Toplam üretilen 112 candida türlerinin 56(%50)'sı *C. albicans*, 7(%6)'si *C. glabrata*,

27(%24)'si *C. parapsilosis*, 7(%6)'si *C. tropicalis*, 3(%2)'ü *C. guilliermondii* ve 12 (% 11)'si de *C. kefyr*'den oluşmaktaydı.

ATB Fungus 3 kitiyle yapılan incelemede direnç oranları şu şekilde saptanmıştır; flusitozine 5(%4), amfoterisin B'ye 3(%3), flukonazole 43(%38), itrakonazole 55(%49), vorikonazole 48(%43) oranında direnç saptanmıştır. Suşların türlere göre antifungal duyarlılık sonuçları Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tartışma

Son dönemlerde önemli patojenler haline gelen *Candida* türleri, hem yüzeysel hem de derin infeksiyonlara sebep olabilirler. Yüzeysel infeksiyonlar çoğunlukla toplumda görülürken, derin sistemik infeksiyonlar nozokomiyal orijindir. Nozokomiyal özelliği yanı sıra *Candida* infeksiyonlarının fırsatçı özelliği de belirgindir (7).

İnsan gastrointestinal sisteminden en fazla izole edilen tür *Candida albicans*'dir ve mukoza infeksiyonlarının %90-100'ü ve kandidemilerin %50-70'i *C. albicans* ile gelişir ve bunu *Candida tropicalis* ve *Candida glabrata* izlemektedir. *C. parapsilosis* ise *C. albicans*'la beraber deri florasında bulunur (1, 7).

Kan dolaşımı infeksiyonlarının %95-97'si *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* olmak üzere beş *Candida* türü ile gelişmektedir (7). Kalan infeksiyonlardan %3-5 ise *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* gibi farklı türler sorumlu olmaktadır (8).

Candida'larda tür dağılımı ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda bulunan sonuçlar; Adiloğlu ve ark(14)'nın çalışmasında suşların 18(%47.4)'i idrar, 8(%21.1)'i kan, 8(%21.1)'i balgam, 2(%5.2)'i abse, 1(%2.6)'i vajen ve 1(%2.6)'i de mide içeriği örneklerinden izole edildi. Zer ve ark(9) yoğun bakım ünitesinden gelen %54'ü idrar, %11'i kan ve %28'i trakeal aspirat olan örneklerden izole ettikleri *kandida* suşlarıyla

Tablo 1. Çalışmada saptanan suşların antifungal duyarlılık dağılımları

Suşlar	Flusitozin			Amfoterisin B			Flukonazol			İtrakonazol			Vorikonazole		
	Du	AD	Di	Du	AD	Di	Du	AD	Di	Du	AD	Di	Du	AD	Di
<i>C. albicans</i> (56)	54	-	2	55	-	1	16	10	30	11	-	45	19	-	37
<i>C. glabrata</i> (7)	7	-	-	7	-	-	-	4	3	1	1	5	26	-	1
<i>C. tropicalis</i> (7)	3	-	1	7	-	-	-	-	7	1	-	2	-	-	7
<i>C. parapsilosis</i> (27)	25	-	2	25	-	2	26	-	1	26	-	1	26	-	1
<i>C. guilliermondii</i> (3)	3	-	-	3	-	-	1	-	2	1	-	2	1	-	2
<i>C. kefyr</i> (12)	11	1	-	12	-	-	9	3	-	10	2	-	12	-	-

yaptıkları çalışmada tür dağılımını; %56.09 *C.albicans*, %11.21 *C.tropicalis*, %10.24 *C.parapsilosis*, %5.83 *C.glabrata*, %4.39 *C.kefyr*, %3.41 *C.lusitaniae*, %2.92 *C.famata*, %2.92 *C.krusei* ve %2.92 *C.guilliermondii* olarak belirlemişlerdir. Cömert ve ark (10)'nın çalışmasında yoğun bakım ünitesinden gönderilen, %58'ini idrar, %7'sini kan, %15'ini solunum örneklerinden saptanan 320 maya şusunun tür dağılımlarını, %65.6 *C.albicans*, %11.3 *C.parapsilosis*, %8.8 *C.glabrata*, %7.8 *C.tropicalis* olarak bildirmişlerdir(10). Ergon ve ark(11) çalışmalarında tür dağılımını; %53.3 *C.albicans*, %14.5 *C.tropicalis*, % 12.2 *C.glabrata*, %6.5 *C.parapsilosis*, %4.5 *Trichosporon* türleri, % 3.9 *C.kefyr* ve % 1.6 *C.krusei* olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmaya alınan 490 izolatin %62'sini idrar, %14'ünü kan ve %9'unu trakeal aspirat örneklerinin olduğu bildirmişlerdir(11). Tür düzeyinde identifikasyon yapılan diğer çalışmalarda; Gültekin ve ark(4), toplam 71 olgudan izole ettikleri 74 şusun 36'sının (%49) *C.albicans*, 17'sinin (%23) *C.parapsilosis*, 10'unun (%14) *C.tropicalis*, 9'unun (%12) *C.glabrata*, 1'inin *C.guilliermondii* ve 1'inin de *C.krusei* olduğunu bildirmişlerdir. Olguların birinde aynı anda iki *Candida* türü (*C.parapsilosis-C.albicans*), ikisinde ise farklı zamanlarda iki ayrı *Candida* türü (*C.glabrata-C.parapsilosis* ve *C.albicans-C.parapsilosis*) izole etmişlerdir. Ekşi ve ark(12) çalışmalarında 95 *Candida* şusunun 70'inin (%73.68) *C.albicans*, 25'inin (% 26.32) de *C.albicans* dışındaki *Candida*'lar olduğunu bildirmişlerdir. Özkan ve ark(13)'nın çalışmasında 80 klinik izolattan 67'si (%84) *Candida albicans*, 13'ü (%16) ise *albicans* dışı *Candida* olarak bildirilmiştir. Adiloğlu ve ark(14)'nın çalışmasında API ID 32 C kiti kullanılarak yapılan tiplendirmede *C.albicans*'ın 31 (%81.6) olarak ilk sırada yer aldığı gözlenmiştir; bunu *C.glabrata* 5(%13.2), *C.tropicalis* 1 (%2.6) ve *C.parapsilosis* 1 (%2.6) izlemiştir. Bizim çalışmamızda da toplam üretilen 112 *candida* türlerinin 56(%50)'sı *C.albicans*, 7(%6)'si *C.glabrata*, 27(%24)'si *C.parapsilosis*, 7(%6)'si *C.tropicalis*, 3(%2)'ü *C.guilliermondii*, 12 (%11)'si *C.kefyr*'den oluşmaktadır. Bulunan bu sonucun yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Amfoterisin B, polien türevi bir antifungal ajandır. Amfoterisin B' ye karşı direnç nadir görülmekle beraber, *C.guilliermondii*, *C.lusitaniae* gibi türlerde primer direncin olduğu bilinmektedir (15,16). Bizim yaptığımız çalışmada *Candida albicans*'ta amfoterisin B'ye karşı direnç 1(%0.8) oranında, *C.parapsilosis*

2(%2) bulunurken diğer türlerde herhangi bir dirence rastlanmamıştır. Benzer şekilde yapılan diğer çalışmalarda da amfoterisin B'ye karşı direnç saptanmamıştır (17, 18, 19, 20). Yurtiçinde yapılan diğer çalışmalarda da *C.albicanslar*'da genel olarak amfoterisin B ye karşı dirence rastlanmamıştır (14, 15, 21).

Flukonazol, geniş etki spektrumlu olması ve toksisitesinin az olmasından dolayı yaygın kullanım alanına sahip bir antifungal ajandır. Flukonazolun yaygın şekilde kullanılmasıyla flukonazole doğal dirençli *C.krusei* ve *C.glabrata*'ya bağlı infeksiyon oranlarında artış gözlenmektedir ve bundan dolayı primer flukonazol dirençli şuşların etken olduğu infeksiyonların da artmasına neden olduğu bilinmektedir (15, 17). Yurdumuzda çeşitli yerlerde yapılan çalışmalarda; Kuzucu ve ark (22) yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir çalışmada, tüm *Candida* izolatlarında %14 oranında flukonazol direncine rastlamışlar, başka bir çalışmada çocuk hastalardan izole edilen *Candida* türlerinde flukonazol direnci %23 bulunmuştur (13). Yapılan diğer bir çalışmada yoğun bakım ünitesinden gelen örneklerden üreyen mayalarda flukonazol direnci %7.4 oranında saptanmıştır (23). Bizim yaptığımız çalışmada toplamda 43(%38) oranında flukonazole direnç saptanmıştır. Bizim oranlarımızın yüksek olmasının nedeni bölgemizde flukonazol'un yaygın kullanılmasına bağlı gelişen bir direnç olabileceğini düşündürmektedir.

İtrakonazol, lipofilik triazol grubundan olup kapsül veya solüsyon içinde oral ve intravenöz olarak kullanılır. *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* türleri, dermatofitler, *P.boydii*, *Sporothrix schenckii* ve endemik dimorfik patojen mantarları içine alan geniş bir antifungal aktiviteye sahiptir (24, 25). Varikonazol; *Candida* türleri, *C.neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri ve endemik dimorfik patojenlere etkili olan, geniş spektrumlu, triazol grubundan yeni bir antifungal ajandır (24). Ülkemizde yapılan çalışmalarda itrakonazol direnci; Kuzucu ve ark(22)'nin yaptığı bir çalışmada tüm *candida* izolatlarında %31 oranında itrakonazol direncine rastlanmıştır. 2006 yılında yapılan diğer bir çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *C.albicans* ve non-*albicans* türlerine karşı itrakonazol direnci sırasıyla %24.7 ve %20.4 bulunmuştur (26). Koçoğlu ve ark (27)'nin yaptığı başka bir çalışmada, 561 *Candida* şusunun %17.6'sında itrakonazol direncine rastlanmıştır. Bizim çalışmamızdaki itrakonazol direnci 55 (%49) olarak bulunmuştur.

Bu itrankazol direncindeki yükseklik suşların yoğun bakım kaynaklı olup antifungal duyarlılık sonuçlarının beklenmeden ampirik olarak antifungal ilaç başlanılmasına bağlı olabilir.

Hastanelerde profilaktik ve tedavi amacıyla antibiyotik ve antifungallerin kullanımının giderek artması mantar infeksiyonlarının günümüzde daha sıklıkla görülmesine neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlarda *Candida* türlerine sıklıkla rastlanmaktadır.

Sonuç olarak, başta *Candida* türleri olmak üzere maya mantarlarının uygun tedavisi için etkenlerin tür tanımlaması gerekmektedir. Akılcı tedavi ve direnç oranlarının kontrol altında tutulması için *Candida* türlerinde, özellikle *C.albicans* ve *C.glabrata* izolatlarında antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerektiği anlaşılmıştır.

Identification and antifungal susceptibilities of *candida* species isolated from various clinical specimens

Summary

Objective: The aims of this study were to identify the species of 38 yeast strain isolated from various clinical specimens and determine their antifungal susceptibility patterns.

Methods: We identified the species of the yeast with API ID 32 C kit, and determined the in vitro antifungal susceptibility to flucytosine, amphotericin B, fluconazole, itraconazole and voriconazole with API ATB Fungus kit.

Results: A total of 153 yeast sample is examined. *Candida albicans* and non-*albicans* species were isolated in 112 examples. The isolated 31 strains (28%) were from urine, 45 strains (40%) were from blood, 11 strains (9%) were from wounds, 5 strains (5%) were from abscesses, 8 strains (7%) were from respiratory tract samples, 4 strains (4%) were from sputum, 3 strains (3%) were from ascites fluid, 4 strains (3%) were from vagina, 1 strain (1%) was isolated from cerebrospinal fluid material. A total of 112 *Candida* species were isolated and these consisted of 56(50%) *C. albicans*, 7(6%) *C.glabrata*, 27(24%) *C. parapsilosis*, 7(6%) *C. tropicalis*, 3(2%) *C.guilliermondii*, 12(11%) *C. kefyr* species. The resistance rates determined by exam with ATB Fungus 3 kit for flucytosine, amphotericin, fluconazole, itraconazole and voriconazole were as follows; 5 (4%), 3 (3%), 43 (38%), 55 (49%) and 48 (43%) respectively.

Conclusion: This study examined the presence of variety of yeast species and their in vitro susceptibility patterns to antifungal agents in different clinical specimens.

Key words: Yeast, *Candida*, antifungal susceptibility

Kaynaklar

1. 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.1762-1788, ASM Press, Washington D.C. (2007).
2. Saraçlı MA. Mantar Hastalıklarının Patogenezi, Murray P.R, Rosenthal K.S, Phaller M.A, Tıbbi Mikrobiyoloji (Çeviri editörü: Ahmet Başustaoglu), s. 679-688, Atlas Kitapçılık, Ankara, 2010.
3. Emel Tümbay, *Candida* türleri, Ustaçelebi Ş, Mutku G, İmir T, Cengiz T, Tümbay E, Mete Ö, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, s. 1081-1086, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999.
4. Gültekin B, Eyigör M, Telli M, Aksoy M, Neriman Aydın N. Yedi Yıllık Dönemde Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi, ANKEM Derg 2010; 24(4):202-208.
5. Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger P.C., ety al. Mycology. In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 6th ed, pp: 1151-1243, Philadelphia, Pa, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
6. Yıldırım ŞT. Mantar Hastalıklarının Tanısı, Murray P.R, Rosenthal K.S, Phaller M.A, Tıbbi Mikrobiyoloji (Çeviri editörü: Ahmet Başustaoglu), s. 689-699, Atlas Kitapçılık, Ankara, 2010.
7. Ener B. *Candida* infeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tanısı, ANKEM Derg 2008; 22:264-269.
8. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem, Clin Microbiol Rev 2007; 20(1):133-163.
9. Zer Y, Balci I, Meriç G. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* isolated from intensive care unit patients. New Microbiol 2002; 25(4):489-494.
10. Comert F, Kulah C, Aktas E, Eroglu O, Ozlu N. Identification of *Candida* species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3-year period. Mycoses 2007; 50(1):52-57.
11. Ergon MC, Yücesoy M. Evaluation of species distribution of yeasts isolated from intensive care units during the four years period, Mikrobiyol Bul 2005; 39:309-318.
12. Ekşi F, Bayram A, Karşlıgil T, Balcı İ. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Candida*'ların tür dağılımı, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007; 37(1):26-30.
13. Özkan S, Kaynak F, Abbasoglu U, Gür D. Çocuk hastalardan izole edilen *candida* türlerinin çeşitli antifungallere duyarlılıklarının

- araştırılması, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34:253-256.
14. Adiloğlu AK, Şirin MC, Cicioğlu Arıdoğan B, Can R, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 5(3):33-36.
 15. Yenişehirli G, Bulut Y, Günday E. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen candida albicans suşlarında antifungallere duyarlılık. ANKEM Derg 2007; 21(3):146-149.
 16. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis 1996; 22:89-94.
 17. Ülger Toprak N, Erdoğan S, Çelik C, Johansson C. Kan kültürlerinden soyutlanan candida suşlarının amfoterisin b ve flukonazole in vitro duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33:252-256.
 18. Yücesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan candida türlerinin antifungal ajanlara in vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 2000; 14:71.
 19. Koç AN, Erdem F, Çetin N. Kan kültürlerinde üreyen mayaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve antifungal duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1999; 29:177.
 20. Arıkan S, Arslan S, Haşçelik G. In vitro activity of amphotericin B, fluconazole, and itraconazole against bloodstream yeast isolates in Hacettepe University Hospital, Turkey. Clin Microbio Infect Dis 2001; 7:345.
 21. Bakir M, Çerikçioglu N, Barton R, Yağci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital, APMIS 2006; 114(9):601-610.
 22. Kuzucu Ç, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları, Erciyes Tıp Derg 2007; 29(2): 115-119.
 23. Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y, Kiraz N, Aybey A, Yelken B. Anestezi yoğun bakım ünitesinde çeşitli klinik örneklerden üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç profilleri: 2003 yılı verileri, Enfeksiyon Derg 2006; 20(1):37-40.
 24. Murray PR, Rosenthal KS, Phaller M. Mycology, In“Medical Microbiology”, 5th Ed, 709- 817, Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005.
 25. İnci R. Antifungal ilaçlar, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ustaçelebi S, 1115-1158, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999.
 26. Skrodeniene E, Dambrauskiene A, Vitkauskiene A. Susceptibility of yeasts to antifungal agents in Kaunas University of Medicine Hospital. Medicina Kaunas 2006; 42 (4):294- 299.
 27. Koçoğlu E, Bayram A, Balcı İ. Klinik örneklerden izole edilen Candida türleri ve antifungal duyarlılıkları, Van Tıp Derg 2005; 12(3):195-200.