



Evaluation of Species Distribution and Antifungal Resistance of Candida Isolates From Hospitalized Patients

Yatan Hasta Örneklerinden İzole Edilen Candida İzolatlarının Tür Dağılımı ve Antifungal Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi

Candida İzolatlarının Tür Dağılımı ve Antifungal Direnç / Identification and Antifungal Resistance of Candida Isolates

Yeşim Çekin¹, Nilüfer Pekintürk¹, Ayhan Hilmi Çekin²

¹Tıbbi Mikrobiyoloji, ²İç Hastalıkları, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, hastanemizde yatan hasta örneklerinden izole edilen Candida türlerinin tiplendirilerek antifungal duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Mayıs 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesine yatan ve klinik örneklerinde candida türleri üreyen 221 hasta örneği çalışmaya dahil edilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir. Candida türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılığının tespitinde konvansiyonel yöntemlerin yanında VITEK 2 Compact System (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. **Bulgular:** Çalışmanın gerçekleştiği bir yıllık sürede hastanemiz yatan hastalarında ve yoğun bakım hastalarında Candida spp. üremelerinin toplam üremelere oranı sırasıyla; %7.6 (211/2915) ve %10.3 (155/1499)'dir. İzolatların 122'si C. albicans, 28'i C. parapsilosis, 27'si C. tropicalis, 22'si C. glabrata, 11'i C. lusitaniae, dördü C. krusei, üçü C. kefyr, ikisi C. guilliermondii ve biri C. haemulonii olarak tanımlanmıştır. Tüm örnek gruplarında C. albicans en sık izole edilen tür olmuştur. Çalışmamızda, amfoterisin B, flukonazol, flusitozin ve vorikonazole direnç oranları sırasıyla: %5.8, %4.5, %3.2, %1.4 olarak saptanmıştır. **Tartışma:** Candida türleriyle oluşan enfeksiyonlar giderek artan önem kazanmaktadır. Mantar enfeksiyonunun sıklığının ve buna bağlı mortalite ve morbidite oranlarının yükselmesi, ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşması, dirençli mantar suçlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ülkemizden bildirilen son derece değişken direnç oranları da düşünülerek; hem hastanelerin Candida direnç oranlarını izleyerek ampirik tedavi ve tanı yaklaşımlarını revize etmelerinin, hem de çok merkezli çalışmalarla ulusal verilerin oluşturulmasının uygun olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler

Candida SPP; Antifungal Direnç; Hastane Enfeksiyonu

Abstract

Aim: In this study, we aimed to determine species and antifungal sensitivity of Candida strains. **Material and Method:** Candida spp. strains isolated from the clinical specimens of 221 patients who were hospitalized in Antalya Research and Training Hospital between May 2010 and May 2011 were included in the study and investigated retrospectively. Identification and antifungal sensitivities of the candida species were determined by VITEK 2 Compact System (BioMérieux, France) beside conventional assays. **Results:** Respective ratio of Candida spp. growth to total growth was found as 7.6% (211/2915) and 10.3% (155/1499) in the ward and intensive care patients during the study period of 1 year. Of the isolates, 122 were identified as C. albicans, 28 C. parapsilosis, 27 C. tropicalis, 22 C. glabrata, 11 C. lusitaniae, four C. krusei, three C. kefyr, two C. guilliermondii and one as C. haemulonii. C. albicans was the most common isolated strain in all the specimen groups. Resistance rates against amphotericin B, fluconazole, flucytosine, and voriconazole were found as 5.8%, 4.5%, 3.2% and 1.4%, respectively. **Discussion:** Infections due to candida species are increasingly gaining importance. Increasing incidence of fungi infections resulting in high rates of morbidity and mortality, and widespread use of empirical antifungals lead resistant fungal strains to rise. Considering highly variable resistance rates reported in our country; we believe it would be appropriate that both the hospitals to monitor Candida resistance and revize their empirical treatment and diagnosis approaches, and national data to be generated through multi-center studies.

Keywords

Candida SPP; Antifungal Susceptibility; Hospital Infections

DOI: 10.4328/JCAM.1638

Received: 03.02.2013 Accepted: 28.02.2013 Printed: 01.01.2015

J Clin Anal Med 2015;6(1): 8-11

Corresponding Author: Yeşim Çekin, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Antalya, Türkiye.

GSM: +905057958298 E-Mail: yesimcekin@hotmail.com

Giriş

Yakın zamana kadar transplantasyon uygulanan, nötropenik ve immün yetmezlikli hastalarda enfeksiyon etkeni olarak bilinen mantarlar, günümüzde değişik hasta gruplarında giderek artan oranda enfeksiyonlara sebep olmaktadır [1]. Bu enfeksiyonların %80'inin etkeni *Candida* türleri olup tüm hastane enfeksiyonlarının %5'inden sorumlu tutulmaktadır [1]. Yapılan çalışmalar son yirmi yılda hastane kökenli mantar enfeksiyonlarında 2-12 kat artış olduğunu göstermektedir [2]. Kandidemiler, tüm hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonları arasında üçüncü, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ise dördüncü sırada yer almaktadır [3]. Bu enfeksiyonların mortalite oranları, modern tanı ve tedavi olanaklarına rağmen %40-60'a ulaşabilmektedir [4, 5]. Erken ve uygun antifungal tedaviye başlanması *Candida* enfeksiyon mortalitesini azaltmak için son derece önemlidir.

Günümüzde *Candida* enfeksiyonları içinde en sık izole edilen tür, *Candida albicans* (*C. albicans*) olarak bildirilmekteyse de son yıllarda özellikle *albicans*-dışı *Candida* türlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda dikkat çekici artışlar göze çarpmaktadır. *Candida* türlerinin virülans ve antifungallere verdikleri yanıtta değişiklik göstermesi nedeniyle, *Candida*'ların tür dağılımını belirlemek antifungal seçiminde büyük önem taşımaktadır. Hekimlerin, hastanelerinin baskın florasını oluşturan mikroorganizmalar ile bunların direnç paternlerini, ayrıca klinikler bazında bu verilerdeki farklılıkları bilmeleri etkin ve doğru enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir koşuldur.

Bu çalışmada, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen yatan hastalara ait örneklerden izole edilen enfeksiyon etkeni *Candida* türlerinin hastanemizdeki dağılımının ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, Mayıs 2010 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına, yatan hastalardan gönderilen kültür örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir. *Candida* türleri üreyen 221 izolat çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı örnekten elde edilen farklı türlere ait izolatlar çalışmaya dahil edilirken, aynı hasta ve örnek türünden farklı tarihlerde elde edilen aynı türden izolatlar çalışma dışı bırakılmıştır. İzole edilen suşlar için enfeksiyon/kolonizasyon ayırımı yapılmamıştır.

Laboratuvara gönderilen örnekler, mantar aranması amacıyla Sabouraud dekstroz agara (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD,

USA) ve koyun kanlı agar besiyerlerine (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA) ekim yapılmıştır. Çalışmaya alınan örneklerden izole edilen maya mantarlarına germ tüp testi uygulanmış, CHROMagar *Candida* (BD, CHROMagar, USA) besiyerlerine subkültürleri yapılarak morfolojileri değerlendirilmiştir. Ayrıca identifikasyon ve antifungal duyarlılık testleri için VITEC 2 otomatize mantar identifikasyon (Biomerieux, France) sistemi ile identifikasyon kartları (YST) ve antifungal duyarlılık kartları (AST-YST01) kullanılmıştır. Sonuçlar, Amfoterisin B için: duyarlı (S), $\leq 1\mu\text{g/mL}$; orta duyarlı, $2\mu\text{g/mL}$; dirençli (R), $\geq 4\mu\text{g/mL}$ olarak, flusitozin için: S, $\leq 4\mu\text{g/mL}$; orta duyarlı, $8-16\mu\text{g/mL}$; R, $\geq 32\mu\text{g/mL}$ olarak, Flukonazol için: S, $\leq \mu\text{g/mL}$; doza bağımlı duyarlı (DBD), $16-32\mu\text{g/mL}$; R, $\geq 64\mu\text{g/mL}$ ve vorikonazol için duyarlılık durumları ise: S, $\leq 1\mu\text{g/mL}$; DBD, $2\mu\text{g/mL}$; R, $\geq 4\mu\text{g/mL}$ olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, *C. albicans* ATCC 90028 ve *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşları kalite kontrol suşları olarak kullanılmıştır.

Bulgular

Bu çalışmada Mart 2010-Mart 2011 tarihleri arasında; 102'si idrar, 81'i kan, 25'i balgam, 11'i abse ve biri katater ve biri BOS olmak üzere toplam 221 klinik örnekte maya mantarı izole edilmiştir (Tablo 1). Klinik örneklerin 155 (%70.1)'i yoğun bakım servislerinden (YBS), 47 (21.3)'si iç hastalıkları servislerinden ve 19 (8.6)'u cerrahi servislerden saptanmıştır. Çalışmanın gerçekleştiği bir yıllık sürede hastanemiz yatan hastalarında ve yoğun bakım hastalarında *Candida* spp. üremelerinin toplam üremelere oranı sırasıyla; %7.6 (211/2915) ve %10.3 (155/1499)'dir. İzolatların 123'ü *C. albicans*, 28'i *C. parapsilosis*, 27'si *C. tropicalis*, 22'si *C. glabrata*, 11'i *C. lusitaniae*, dördü *C. krusei*, üçü *C. kefyr*, ikisi *C. guilliermondii* ve biri *C. haemulonii* olarak tanımlanmıştır. Tüm örnek gruplarında *C. albicans* en sık izole edilen tür olmuştur. *Candida* türlerinin örneklere göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Antifungal duyarlılık sonuçları Tablo 2'de görülmektedir. Antifungal duyarlılık testleri ile amfoterisin B'ye toplam 11 izolatta direnç saptanmıştır. vorikonazol direnci toplam üç izolatta (*C. glabrata*, *C. haemulonii* ve *C. albicans*) saptanmıştır. Bir balgam örneği *C. haemulonii* olarak saptanmış ve bu suş amfoterisin B, flukonazol ve vorikonazol dirençli, flusitozin az duyarlı bulunmuştur. Bir idrar örneğinden saptanan vorikonazol dirençli *C. glabrata* suşu amfoterisin B ve flukonazol de direnç göstermiştir. Bir diğer *C. albicans* saptanan idrar örneği vorikonazol yanında flukonazol ve amfoterisin B'ye de direnç göstermiştir. Çalışma-

Tablo1. *Candida* izolatlarının dağılımı

	ÖRNEK						
	İdrar (%)	Kan (%)	Balgam (%)	Abse (%)	BOS (%)	Katater (%)	TOPLAM
<i>C. albicans</i>	48 (47.1)	52 (67.5)	16 (64.0)	6 (54.6)	1 (100)	--	123 (55.7)
<i>C. glabrata</i>	13 (12.3)	7 (9.1)	--	2 (18.2)	--	--	22 (10.0)
<i>C. guilliermondii</i>	1 (0.9)	1 (1.3)	--	--	--	--	2 (0.9)
<i>C. haemulonii</i>	--	--	1 (4.0)	--	--	--	1 (0.5)
<i>C. kefyr</i>	2 (1.8)	--	1 (4.0)	--	--	--	3 (1.4)
<i>C. krusei</i>	4 (3.8)	--	--	--	--	--	4 (1.8)
<i>C. lusitaniae</i>	6 (5.6)	3 (3.9)	2 (8.0)	--	--	--	11 (5.0)
<i>C. parapsilosis</i>	12 (11.3)	12 (15.6)	1 (4.0)	2 (18.2)	--	1 (100)	28 (12.7)
<i>C. tropicalis</i>	16 (15.1)	6 (7.8)	4 (16.0)	1 (9.0)	--	--	27 (12.2)
TOPLAM	102	81	25	11	1	1	221

Tablo 2. Antifungal direnç oranları

	Amfoterisin B		Flukonazol		Flusitozin		Vorikonazol		Toplam izolat
	Dirençli Sayı (%)	Orta duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Orta duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Orta duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Orta duyarlı Sayı (%)	
<i>C. albicans</i>	4 (3.2)	6 (4.8)	2 (1.6)	7 (5.7)	-	-	1 (0.8)	-	123
<i>C. albicans</i> dışı	9 (9.2)	6 (6.1)	8 (8.2)	3 (3.1)	7 (7.1)	7 (7.1)	2 (2.0)	-	98
<i>C. glabrata</i>	2 (9.1)	4 (18.2)	2 (9.1)	2 (9.1)	-	1 (4.5)	1 (4.5)	-	22
<i>C. parapsilosis</i>	3 (10.7)	-	1 (3.6)	1 (3.6)	-	-	-	-	28
<i>C. tropicalis</i>	-	-	-	-	4 (14.8)	-	-	-	27
<i>C. krusei</i>	-	1 (25.0)	4 (100.0)	-	-	3 (75.0)	-	-	4
Diğer	4 (23.5)	1 (5.2)	1 (5.2)	-	3 (17.6)	3 (17.6)	1 (5.2)	-	17
TOPLAM	13 (5.8)	12 (5.4)	10 (4.5)	9 (4.1)	7 (3.2)	6 (2.7)	3 (1.4)	-	221

mızda fluconazole 10 izolat (%4.5) dirençli bulunmuştur. Dirençli dört izolat, doğal dirençli kabul edilen *C. krusei*'ye (%100; 4/4) ait iken, ikisi (%1.6; 2/123) *C. albicans* biri *C. haemulonii* (%100; 1/1) ve diğer üç izolat ise *C. glabrata*'ya (%13.6; 3/22) aittir. Çalışmamızda *C. albicans* suşlarında flusitozin direnci saptanmazken yedi *albicans* dışı kandida izolatında (4'ü *C. tropicalis*, biri *C. guilliermondii*, biri *C. haemulonii*, biri *C. lusitanae*) flusitozin direnci tespit edilmiştir.

Tartışma

Günümüzde invazif fungal enfeksiyonlar için risk altındaki popülasyon giderek artmakta ve buna paralel olarak kandida türleri her geçen gün önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kandidemilerin %95'inden fazlasında etken olarak *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* izole edilmektedir [6, 7]. Çoğunluğu idrar, kan ve solunum yolu örneklerinin oluşturduğu kültürlerden izole edilen *Candida* spp. içinde en sık saptanan tür *C. albicans* olmakla birlikte bazı çalışmalarda ilk sırayı *C. parapsilosis* almaktadır [8-10]. Kandida türlerinin görülme sıklıkları, çalışmanın yapıldığı hasta grubunun özelliklerine ve coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir [8-11]. Ülkemizden bildirilmiş kandida olgularında, çeşitli merkezlerden farklı oranlar (%37-65) bildirilmekle beraber genellikle *C. albicans* birinci sırada yer almaktadır [6, 9, 12]. Çalışmamızda *C. albicans* (%55.7; 123/221) en yüksek oranda izole edilen türdür. Çalışmamızda, *C. parapsilosis* (12.7; 28/221), *C. tropicalis* (%12.2; 27/221) ve *C. glabrata* (%10.0; 22/221) en yüksek oranda izole edilen türlerdir. Son yıllarda özellikle *albicans*-dışı *Candida* türlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda dikkat çekici artışlar göze çarpmaktadır [8]. Çalışmamızda izolatlarımızın yaklaşık yarısını (%44.3; 98/221) *albicans*-dışı *Candida* türlerinin oluşturduğu izlenmiştir. Bu durum, tüm dünyada olduğu gibi hastanemizde de *albicans*-dışı *Candida* türlerinin giderek daha da önem kazanacağını bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

YBÜ'de yatış, özellikle de süre uzadıkça artan invazif girişimler nedeniyle doğal bariyerlerin kırılarak enfeksiyon oluşmasına zemin hazırlamaktadır [5]. Çalışmamızda *Candida* enfeksiyonlarının %70.1 (155/221)'i YBÜ'de izlenen hastalardır. Kandida enfeksiyonlarının örnekler göre dağılımı incelendiğinde hastanemizde ilk sırada idrar örnekleri (102/221), ikinci sırada kandideminin (81/221) yer aldığı görülmüştür. Acar ve ark'ları [12] YBÜ'de saptadıkları *Candida* enfeksiyonlarında çalışmamızın sonuçlarına paralel olarak kandidemi ve üriner sistem enfeksiyonlarını (ÜSE) ilk sıralarda, bulmuşlardır (kandidemi: %42.9, ÜSE: %37.1). Sonuçlar, çalışmanın yapıldığı hastane ve hasta grubu-

na göre farklı çıkabilmektedir.

Antifungal duyarlılık testleri için kolay, ucuz, hızlı ve standart ticari yöntemlerin azlığı nedeniyle rutin uygulamalarda genellikle antifungal tedaviye ampirik olarak başlanmaktadır. Ancak, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antimikrobiyal duyarlılık testlerinin hızlı ve doğru olarak yapılması, tedaviyi yönlendirme ve enfeksiyon kontrolü açısından önemlidir. Sıvı mikro dilüsyon yöntemi (SMD), Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından prosedürleri belirlenmiş ve referans metod olarak kabul edilmiştir [13-15]. Bu yöntem ile sonuç almanın 48 saati bulması, bilgili ve tecrübeli çalışan gerektirmesi, yoğun iş akışı olan laboratuvarlarda kullanımını kısıtlamaktadır. Çalışmamızda, *Candida* türlerinin hızlı tanısı ve antifungal duyarlılık için geliştirilmiş, patojen kabul edilen çok sayıda maya türünü güvenilir bir şekilde tanımlayabilen VITEC II Otomatize (Biomerieux, France) sistemi kullanılmıştır. VITEC II otomatize sistemi antifungal duyarlılık testlerinde, tekrarlanabilirliğinin iyi olması ve CLSI'nin referans yöntem olarak belirttiği SMD yöntemiyle %90'dan fazla uyum göstermesi nedeniyle laboratuvarımız rutin çalışmalarında tercih edilmiştir [16-18]. Ayrıca konvansiyonel yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda tanıya destek olması, hızlı ve standart sonuç vermesi bu yöntemin avantajları arasındadır. Çalışmamızın amaçlarından biri yöntem duyarlılıklarını saptamak ya da yöntemleri karşılaştırmak değildir. Bu nedenle konvansiyonel ve otomatize yöntemler rutin laboratuvar işleminde uygulandığı gibi birbirini desteklemek için kullanılmıştır. Kandidemi tedavisinde tercih edilen flukonazol, kandida türlerinin çoğuna karşı etkili olup, yan etkileri görece olarak azdır ve maliyeti düşüktür. Ancak flukonazol nadir izole edilen bir tür olan *C. krusei*'ye karşı etkisizken *C. glabrata*'ya karşı da sınırlı etki göstermektedir. Diekema ve ark'nın [19] çalışmasında, flukonazol direnci *C. albicans* için %3, *C. glabrata* için %10, *C. tropicalis* için %7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda flukonazol %4.5 direnç saptanmıştır.

Çalışmamızda vorikonazol direnci, bir *C. albicans*, bir *C. glabrata* ve bir *C. haemulonii* olmak üzere üç izolatta saptanmıştır. Odds ve ark'ları çalışmalarında, 289 *Candida* spp. izolatı çalışmışlar, *C. glabrata* izolatlarında %4.5 (3/66) oranında vorikonazol direnci bildirmişlerdir [20].

Uluslararası SENTRY antimikrobiyal surveyans (2008) programı kapsamında 1201 kandidemi vakasında flusitozin'e %95.5 duyarlılık bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* suşlarının flusitozin direnci sırasıyla; %2.4, %0, %0.5, %10.3 olarak bildirilmiştir [21].

Çalışmamızda flusitozin direnci %3.2 olarak saptanmıştır. Blumberg ve ark'nın [22], 35 Candida izolatında yaptıkları çalışmada; tüm izolatlar amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuşken, %11 oranında flukonazol ve itraconazol, %3 oranında flusitozin direnci saptamışlardır. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda, amfoterisin B'ye %0-2,63 oranında direnç saptanmıştır [12, 23]. Bizim çalışmamızda amfoterisin B'ye dirençli izolatların oranı %5.8 olarak saptanmış, 15 (%6.8) izolat ise doza bağımlı duyarlı bulunmuştur. Bizim oranlarımız genel olarak literatürlerde belirtilen direnç oranlarından yüksektir [22, 23]. Jung ve ark'ları [24, 25] 2010 ve 2012 yıllarında kandidemi olgularını değerlendirdikleri ardışık iki çok merkezli çalışmada; 2010 yılında izolatların %0.3'ünü amfoterisin B'ye dirençli bulurken, 2012 yılında %0.8 olarak saptamışlar ve bu artışı kayda değer olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmamızdaki direnç oranlarının bu denli yüksek olması, örnek grubumuzun yatan hastalardan oluşmasına ve %70 gibi büyük bir kısmının yoğun bakım servislerinden izole edilmesine bağlanabilir. Hastanemizdeki bir yıllık veriler ışığında ve ülkemizden bildirilen son derece değişken direnç oranları da düşünülerek; hem hastanelerin Candida direnç oranlarını izleyerek ampirik tedavi ve tanı yaklaşımlarını revize etmelerinin, hem de çok merkezli çalışmalarla ulusal verilerin oluşturulmasının uygun olduğu düşünülmektedir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Kauffman CA. Fungal Infections. Proc Am Thorac Soc 2006;3(1):35-40.
2. Bennett JE. Candida species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.p.2656-74.
3. Jensen J, Munoz P, Guinea J, Rodriguez-Creixems M, Pelaez T, Bouza E. Mixed fungemia: Öncidence, risk factors and mortality in general hospital. CID 2007;44(15):109-14.
4. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 1988;148(12):2642-5.
5. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. Clin Infect Dis 1998;27(4):781-8.
6. 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):52-7.
7. St-Germain G, Laverdie M, Pelletier R, René P, Bourgault AM, Lemieux C, 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):949-53.
8. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi 2007;48(1):10-2.
9. Durán 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 2003;21(9):488-92.
10. Medrano DJ, Brilhante RS, Cordeiro Rde A, Rocha MF, Rabenhorst SH, Sidrim JJ. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of Candida parapsilosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2006;48(1):17-20.
11. Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. Braz J Infect Dis 2005;9(5):411-8.
12. Acar A, Öncül O, Küçükardalı Y, Özyurt M, Haznedaroğlu T, Çavuşlu Ş. Yoğun bakım ünitelerinde saptanan Candida enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve mortaliteye etki eden risk faktörleri. Mikrobiyol Bul 2008;42(3):451-61.
13. Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI). (2008a). Reference method for broth dilution anti-fungal susceptibility testing of yeasts: third edition (M27-A3). Wayne, PA: CLSI.
14. Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI). (2008b). Reference method for broth dilution anti-fungal susceptibility testing of yeasts: third informational supplement (M27-S3). Wayne, PA: CLSI.
15. Rodriguez-Tudela JL, Arendrup MC, Barchiesi F. EUCAST Definitive Document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. Clin Microbiol Infect 2008;14:398-405.

16. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter comparison of the VITEK 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing amphotericin B, flucytosine, and voriconazole against Candida spp. J Clin Microbiol 2007;45:3522-8.
17. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter comparison of the VITEK 2 yeast susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing fluconazole against Candida spp. J Clin Microbiol 2007;45:796-802.
18. Bourgeois N, Dehandschoewercker L, Bertout S, Bousquet PJ, Rispaël P, Lachaud L. Antifungal susceptibility of 205 Candida spp. isolated primarily during invasive candidiasis and comparison of the Vitek 2 system with the CLSI broth microdilution and Etest methods. J Clin Microbiol 2010;48(2):154-61.
19. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. J Clin Microbiol 2002;40(4):1298-302.
20. Odds FC, Hanson MF, Davidson D, Jacobsen MD, Wright P, Whyte JA, et al. One year prospective survey of Candida bloodstream infections in Scotland. J Med Microbiol 2007;56(8):1066-75.
21. Messer SA, Jones RN, Moet GJ, Kirby JT, Castanheira M. Potency of anidulafungin compared to nine other antifungal agents tested against Candida spp., Cryptococcus spp., and Aspergillus spp.: results from the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008). J Clin Microbiol 2010;48:2984-7.
22. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis 2001;33(2):177-86.
23. Yüksekaya Ş, Fındık D, Arslan U. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrarlarından izole edilen Candida türlerinin moleküler epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul 2011;45(1):137-49.
24. Jung SI, Shin JH, Song JH, Peck KR, Lee K, Kim MN, et al. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of Candida bloodstream isolates in South Korea. Med Mycol 2010;48:669-74.
25. Jung SI, Shin JH, Choi HJ, Ju MY, Kim SH, Lee WG, et al. Antifungal susceptibility to Amphotericin B, Fluconazole, Voriconazole, and Flucytosine in Candida Bloodstream isolates from 15 Tertiary Hospitals in Korea. Ann Lab Med 2012;32:426-8.