Klinik Çalışma

Çeşitli Klinik Örneklerden Soyutlanan Kandidaların Tür Dağılımı ve Antifungal Direnci*

Aytekin Çıkman[*], Mehmet Parlak[**], Mehmet Reşat Ceylan[***], Hüseyin Güdücüoğlu[****], Mustafa Berktaş[****]

Özet

Amaç: Çalışmada; klinik örneklerden izole edilen kandidaların tür dağılımı ve çeşitli antifungal ajanlara karşı duyarlılığının belirlenmesi amaçlandı.
Gereç ve Yöntem: 2008-2010 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 138 kandida türü çalışmaya dahil edildi. Kandida suşlarının tür tayini ile çeşitli antifungal ajanlara duyarlılığının araştırılmasında API ID 32 C identifikasyon sistemi ve ATB FUNGUS 3 kitlerinden yararlanıldı.
Bulgular: İzole edilen kandidaların 92 (%67)'si *Candida albicans*, 24 (%17)'ü *Candida parapsilosis*, 10 (%7)'u *Candida glabrata*, 6 (%5)'sı *Candida tropicalis* ve 6 (%4)'sı diğerleri (*Candida kefyr*, *Candida lusitaniae*, *Candida colliculosa*, *Candida pulchherrima*) idi. *Candida albicans* türlerinde itrakonazole %80, vorikonazole %66, flukonazole %59 ve amfoterisin B'ye %4 oranında direnç saptanırken, flusitozine karşı direnç saptanmadı. *Candida parapsilosis* suşlarının Amfoterisin B'ye karşı direnç oranı %17 olarak belirlenirken, suşların tamamı diğer antifungallere duyarlı bulundu. Tüm suşların flusitozine duyarlı olduğu *Candida glabrata*'nın, diğer antifungallere karşı direnç oranları sırasıyla; vorikonazol %10, amfoterisin B %20, flukonazol %20 ve itrakonazol %100 olarak bulundu. *Candida tropicalis* suşlarının tamamı flukonazol, itrakonazol ve vorikonazole dirençli, amfoterisin B'ye duyarlıyken, flusitozin direnç oranı %17 olarak saptandı.
Sonuç: Bölgemizde izole edilen kandida türlerinin antifungal ajanlara duyarlılık oranlarında diğer bölgelere oranla büyük farklılıklar saptanması, kandida enfeksiyonlarından şüphelenilen durumlarda tür tayini ile antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasını ve tedavi protokolünün buna göre düzenlemesini zorunlu kılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Kandida türleri, Candida albicans, antifungal direnç

Kandida türleri, insan deri ve mukozasında bulunan flora elemanlarıdır. Normal bireylerin %30-50'sinin ağız ve gastrointestinal kanalında bulunurlar (1). Kandida türlerine bağlı hastane enfeksiyonları; invaziv girişimler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral beslenme, kemoterapi ve organ transplantasyonu gibi nedenlerle artış göstermektedir (2, 3). 1960'lı yıllarda beş kandida türü olduğu düşünülürken, son yıllarda patojen olduğu bilinen en az 17 kandida türü belirlenmiştir (4). Bu türler içerisinde fırsatçı bir patojen olan *Candida albicans (C.albicans)* klinik örneklerden en sık izole edilen türdür (5). Buna karşın son yıllarda *C.albicans* dışı türlerin sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir (6).

Kandida türlerinin klinik örneklerden giderek daha sık izole edilmesi ve ampirik antifungal tedavinin yaygınlaşması, dirençli kandida suşlarının ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde in vitro antifungal duyarlılık testlerine gereksinim artmaktadır (7). Bu çalısmada; bölgemizde klinik örneklerden izole edilen kandidaların tür dağılımı

26. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No. P34 (18-22 Mayıs 2011, Kızılağaç/Manavgat)
[*]Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Erzincan
[**]Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,Van
[***]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Van
[****]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Van
Yazışma Adresi: Dr. Mehmet PARLAK
Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Van, TÜRKIYE.
GSM: (0505) 223 40 36
E-posta: mehmetparlak65@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 11.06.2012
Makalenin Kabul Tarihi: 04.02.2013

ve çeşitli antifungal ajanlara karşı duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

2008-2010 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen örneklerden izole edilen 138 kandida türü çalışmanın gerecini oluşturdu.

Kan kültür şişesine alınarak laboratuarımıza gönderilen kan ve BOS örnekleri BacT/Alert (BioMérieux, Fransa) otomatize kültür sistemine alındı ve 37^{o}C'de yedi gün süre ile inkübe edildi. Bu süre içinde üreme sinyali veren şişelerden preparat hazırlandı ve Gram boyama ile maya hücresi tespit edilenler Sabouraud Dekstroz Agar (SDA)'ya pasajlandı. İdrar ve trakeal aspirat örneklerinde 10^5 CFU/ml ve üzerindeki üremeler çalışma kapsamına alınırken diğer klinik örnekler ise doğrudan SDA besiyerine ekilerek 37^{o}C' de 48 saat inkübasyon sonrası hamur kıvamında 0.5-1.0 mm çapında ve kendine özgü maya kokusu bulunan koloniler direkt mikroskobi ve Gram boyası ile incelendi. Germ tüp testi, Tween 80'li mısır unlu agarda hif, yalancı hif, blastospor ve klamidospor oluşturma gibi özelliklerle tanı konan kandida suşlarının API ID 32 C identifikasyon sistemi ve ATB FUNGUS 3 (BioMérieux, Fransa) ticari kitinden yararlanılarak tür tayini ile çeşitli antifungallere duyarlılıkları incelendi.

Bulgular

İzole edilen 138 kandida suşunun, 56'sı kan, 27'si idrar, 26'sı solunum, 17'si yara ve 6'sı BOS ile 6'sı periton örneklerinden elde edildi. Suşların, 92 (%67)'si *C.albicans*, 46 (%33)'sı ise diğer kandida türlerinden oluşmaktaydı. En sık tür olarak izole edilen *C.albicans'*ı sırasıyla; *C.parapsilosis* 24 (%17), *C.glabrata* 10 (%7), *C.tropicalis* 6 (%4), *C.kefyr* 3 (%2), *C.lusitaniae* 1 (%1), *C.colliculosa* 1 (%1), *C.pulchherrima* 1 (%1) izlemiştir. İzole edilen kandida türleri ile bu türlerin örneklere göre dağılımı Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Kandida türlerinin örneklere göre dağılımı

Candida türü	Kan	İdrar	Solunum	Yara	Periton	BOS	Toplam	(%)
C.albicans	36	15	20	13	2	6	92	67
C.parapsilosis	14	3	-	3	4	-	24	17
C.glabrata	2	8	-	-	-	-	10	7
C.tropicalis	3	1	1	1	-	-	6	4
C.kefyr	-	-	3	-	-	-	3	2
C.lusitaniae	-	-	1	-	-	-	1	1
C.colliculosa	1	-	-	-	-	-	1	1
C.pulchherrima	-	-	1	-	-	-	1	1
Toplam	56	27	26	17	6	6	138	100

C.albicans için antifungal direnç oranları incelendiğinde; itrakonazol %80, vorikonazol %66, flukonazol %59 ve amfoterisin B %4 olarak bulunurken, flusitozine karşı direnç tespit edilmedi. Türlere göre antifungal direnç oranları Tablo 2' de özetlenmiştir.

C.parapsilosis suşlarının amfoterisin B'ye karşı direnç oranı %17 olarak belirlenirken, suşların tamamı diğer antifungallere duyarlı bulundu. Tüm suşların flusitozine duyarlı olduğu *C.glabrata*'nın, diğer antifungallere karşı direnç oranları sırasıyla; vorikonazol %10, amfoterisin B %20, flukonazol %20 ve itrakonazol %100 olarak bulundu. *C.tropicalis* suşlarının tamamı flukonazol, itrakonazol ve vorikonazole dirençli, amfoterisin B'ye duyarlıyken, flusitozin direnç oranı %17 olarak bulundu. Çalışmada izole edilen 3 *C.kefyr* suşu tüm antifungallere duyarlı olarak belirlenirken, *C.lusitaniae* ve *C.pulchherrima* suşları sadece flusitozine, *C.colliculosa* suşu ise itrakonazol ve vorikonazole karşı dirençli olarak bulundu.

Tartışma

Sağlıklı bireylerde gastrointestinal sistem, üst solunum yolları ve derinin normal flora elemanı olarak bulunabilen kandida türleri, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde fırsatçı patojen olarak ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (8). Fırsatçı mikozların yaklaşık %96'sını oluşturan kandida cinsi mayalar, yüzeyel mikozların yanı sıra kandidemi gibi ciddi enfeksiyonların en sık nedenleri arasında gösterilmektedir (3, 6, 9). Son15 yılda cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatanlarda, kanser hastalarında ve nötropenik kişilerde kandidemi sıklığında ciddi artış görülmüştür.

Tablo 2. İzole edilen Kandidaların türlere göre antifungallere dirençli suş sayısı

Antifungaller	Amfoterisin B	Flusitozin	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol
C.albicans (n:92)	4	-	54	74	61
C.parapsilosis (n:24)	4	-	-	-	-
*C.glabrata (*n:10)	2	-	2	10	1
C.tropicalis (n:6)	-	1	6	6	6
C.kefyr (n:3)	-	-	-	-	-
C.lusitaniae (n:1)	-	1	-	-	-
C.pulchherrima (n:1)	-	1	-	-	-
C.colliculosa (n:1)	-	-	-	1	1

Kandida türleri, dolaşım sistemi enfeksiyonlarının %8-15'inden sorumludur ve %38 oranında mortalite ile seyretmektedir (8). Son zamanlarda kandida enfeksiyonlarının arttığını bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır. Tayvan'da yapılan bir çalışmada kandidemi oranının 1981 yılından 2000 yılına kadar tam 36 kat arttığı saptanmıştır (10). Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise, 1991 yılında 15 kandidemi olgusu belirlenirken, 1996'da bu sayı 275'e yükselmiştir (11).

Yapılan çalışmalarda en sık izole edilen tür *C.albicans*'tır. Yurt dışı kaynaklı çalışmalarda San-Millan ve ark. (12) tıbbi önemi olan 1537 maya izolatının 970'ini *C.albicans* olarak izole etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Almirante ve ark. (2) *C.albicans*'ı %51 oranında tespit etmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda izole edilen kandida suşlarının yarıdan fazlasının *C.albicans* olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmalardan; Özkan ve ark. (13) bu oranı %84, Adiloğlu ve ark. (7) %82, Ekşi ve ark. (14) %74, Birinci ve ark. (15) %73, Yakupoğulları ve ark. (16) %72 olarak tespit etmişlerdir. Kan kültüründen izole edilen kandida türleri ile yapılan çalışmalarda, *C.albicans* oranı daha düşük olarak bildirilmektedir. Gültekin ve ark. (6) kan kültürlerinde *C.albicans* oranını %49, Arslan ve ark. (9) ise %52 olarak tespit etmişlerdir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda en sık rastlanılan kandida türü *C.albicans* olarak belirlenmiştir.

Kandida enfeksiyonlarının hızla arttığı günümüzde tür tayini ampirik tedavi için önemlidir (17). Endojen kaynaklı olan *C.albicans* en sık izole edilen nozokomiyal mantar enfeksiyonu olmakla birlikte, antifungal tedaviye daha zor yanıt verdiği bilinen *C.tropicalis, C.krusei, C.glabrata, C.parapsilosis,* ve *C.lusitaniae* gibi albicans dışı türlerle karşılaşma oranı da hızla artmaktadır (14). Adiloğlu ve ark. (7) albicans dışı en sık izole ettikleri kandida türlerini; *C.glabrata* %13 ve *C.tropicalis* ile *C.parapsilosis*'i %3 olarak bildirmiştir. Gültekin ve ark. (6) ise tür dağılımını %23 *C.parapsilosis,* %14 *C.tropicalis,* %12 oranında ise *C.glabrata* olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak *C.parapsilosis, C.glabrata* ve *C.tropicalis* en sık izole edilen albicans dışı kandida türleri olarak bulundu.

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda da *C.albicans*'tan sonra en sık izole edilen kandida türleri olarak ülkemizdeki çalışmalara benzer şekilde *C.parapsilosis, C.glabrata* ve *C.tropicalis* şeklinde verilmektedir (2, 12, 18).

Fungal patojenlerin giderek artan problem oluşturmaları ve dirençli suşların görülmeye başlaması antifungal direncin araştırılmasını gerektirmektedir (19). Kandida enfeksiyonları hayatı tehdit edici olabildiğinden, antifungal tedaviye uygun ajanlarla ve mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Bu nedenle bölgesel olarak kandida türlerinin antifungal direnç durumlarının belirlenmesi ve rutin olarak yapılması, uygun tedavinin seçilebilmesine olanak sağlayacaktır (20). Tüm *C.albicans* suşlarının flusitozine duyarlı bulunduğu çalışmamızda amfoterisin B'ye de düşük oranda direnç saptanmıştır. Pfaller ve ark. (21) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada *C.albicans* suşlarında flusitozin direncini %3 olarak tespit etmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde flusitozine direnç oldukça düşüktür (7, 22). Flusitozinin düşük direncine karşın; etki spektrumunun dar olması, hepatotoksisite ve kemik iliği depresyonu gibi ciddi yan etkilerinin olması nedenleriyle kullanım alanı kısıtlıdır (20). Geniş spektrumlu bir antifungal olan amfoterisin B'ye karşı *C.albicans* suşlarında direnç gelişimi oldukça düşük olarak bildirilmektedir (7, 13, 22). Buna karşın infüzyona bağlı reaksiyonlar ve nefrotoksisite gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır (23).

Azol grubu antifungal ilaçlar *C.albicans* enfeksiyonu tedavisinde yoğun olarak kullanılmakta ve bu durum antifungal direnci arttırmaktadır (24). Zer ve ark. (25) yaptıkları çalışmada *C.albicans* suşlarında flukonazol direncini %23 olarak tespit etmişlerdir. Keçeli ve ark. (26) *C.albicans* suşlarında itrakonazol direncini %13 olarak bildirmiştir. Elde edilen direnç oranlarımızın diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında yüksek olduğu görülmüştür.

Son yıllarda azol grubu antifungallerin proflaksi ve tedavide sık kullanılmaları sonucu, daha az patojen olan albicans dışı kandida türlerinde direncin arttığı tespit edilmiştir (5). Özkan ve ark. (13) albicans dışı candida türlerinde flukonazole direncini %17 olarak bildirmiştir. Zer ve ark. (25) yaptıkları çalışmada *C.glabrata* için antifungal duyarlılığı amfoterisin B, flukonazol ve flusitozin için sırasıyla; %25, %50, %25 olarak, *C.tropicalis* için sırasıyla %26, %30, %22 ve *C.parapsilosis* için üç antifungal için %19 oranında direnç belirlemişlerdir. İzole ettiğimiz altı *C.tropicalis* suşu flukonazol, vorikonazol ve itrakonazole dirençli, amfoterisin B'ye duyarlı olarak tespit edildi. *C.glabrata* suşlarının tümü flusitozine duyarlı olarak bulundu. *C.albicans*'tan sonra en sık izole etiğimiz *C.parapsilosis* suşlarında amfoterisin B direnci %17 olarak bulunurken çalışılan diğer dört antifungale karşı direnç tespit edilmedi. Elde ettiğimiz bu veriler bir çok çalışma ile uyumlu görülmektedir.

Sonuç olarak, günümüzde profilaktik ve tedavi amaçlı antibiyotik ve antifungal kullanımının yaygınlaşması, mantar infeksiyonlarının ve bu enfeksiyonlarda antifungal direnç sorununun daha sıklıkla görülmesine neden olmaktadır. Bunlara ek olarak, bölgemizde izole edilen kandida türlerinin antifungal ajanlara duyarlılık oranlarında diğer bölgelere oranla büyük farklılıklar saptanması, kandida enfeksiyonlarından şüphelenilen durumlarda tür tayini ile antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasını ve tedavi protokolünün bu yönde düzenlemesini gerekli kılmaktadır.

Antifungal Susceptibility and Distribution of Candida Species Isolated From Various Clinical Specimens

Abstract

Aim: The aim of this study was to determine the distribution of Candida species isolated from clinical samples and their susceptibility to various antifungal agents.

Materials and Methods: A total of 138 Candida samples isolated between 2008 and 2010 from various clinical specimens were included in the study. The API ID 32 C identification system and ATB FUNGUS 3 kits were utilized for identifying Candida species and determination of their susceptibility to various antifungal agents.

Results: Isolated Candida strains were identified as Candida albicans 92 (67%), Candida parapsilosis 24 (17%), Candida glabrata 10 (7%), Candida tropicalis 6 (5%) and other species (Candida kefyr, Candida lusitaniae, Candida colliculosa, Candida pulchherrima) 6 (4%). Whereas resistance rates of Candida albicans species were found to be 80% to itraconazole, 66% to voriconazole, 59% to fluconazole and 4% to amphotericin B, resistance to flucytosine was not detected. Although resistance rate of Candida parapsilosis strains to amphotericin B was determined as 17%, they were susceptible to all other tested antifungals. While Candida glabrata strains were fully susceptible to flucytosine, their resistance rates to other antifungals were found to be 10% to voriconazole, 20% to amphotericin B, 20% to fluconazole and 100% to itraconazole. Whereas C.tropicalis strains were fully resistant to fluconazole, itraconazole, voriconazole and fully sensitive to amphotericin B, their resistance rate to flucytosine was determined as 17%.

Conclusions: Resistance rates to antifungal agents of Candida species isolated from our area were found considerably different compared to the other regions. Consequently, in patients suspected of having Candida infection, species identification and antifungal susceptibility testing must be performed and according to the results, treatment protocol must be corrected.

Key words: Candida species, Candida albicans, antifungal resistance.

Kaynaklar

1. Tümbay E. Candida türleri. In: Ustaçelebi Ş, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 1081-1086.
2. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2005; 43(4):1829-1835.
3. Kourkoumpetis T, Manolakaki D, Velmahos G, Chang Y, Alam HB, De Moya MM et al. Candida infection and colonization among non-trauma emergency surgery patients. Virulence 2010; 1(5):359-366.
4. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. Clin Microbiol Rev 1995; 8(4):462-478.
5. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical

Microbiology. Başustaoğlu A (Çeviren). 9. Baskı, Ankara, Nobel, 2009.

6. Gültekin B, Eyigör 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.
7. Adiloğlu AK, Şirin MC, Cicioglu-Arıdoğan B, Can R, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. ADÜ Tıp Fak Derg 2004; 5(3):33-36.
8. Saran B, Karahan ZC, Ağirbaşli H, Tekeli A, Aksoy AM. Comparison of different primers used for the genotyping of Candida albicans clinical isolates by randomly amplified polymorphic DNA method. Mikrobiyol Bul 2008; 42(4):645-654.
9. Arslan U, Uysal EB, Işık F, Tuncer İ, Fındık D. 2002-2005 Yılları arasında kan örneklerinden soyutlanan candida türleri. İnfeksiyon Derg 2006; 20(3):177-181.
10. Chen TC, Chen YH, Tsai JJ, Peng CF, Lu PL, Chang K et al. Epidemiologic analysis and antifungal susceptibility of Candida blood isolates in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2005; 38(3):200-210.
11. Chakrabarti A, Ghosh A, Batra R, Kaushal A, Roy P, Singh H. Antifungal susceptibility pattern of non-albicans Candida species and distribution of species isolated from candidaemia cases over a 5 year period. Indian J Med Res 1996; 104:171-176.
12. San-Millan R, Ribacoba L, Ponton J, Quindos G. Evaluation of a commercial medium for identification of Candida species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15(2):153-158.
13. Özkan S, Kaynak F, Abbasoğlu U, Gür D. Çocuk hastalardan izole edilen Candida türlerinin çeşitli antifungallere duyarlılıklarının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34:253-256.
14. Ekşi F, Bayram A, Karslıgil T, Balcı İ. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan Candida'ların tür dağılımı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007; 37(1):26-30.
15. Birinci A, Çekiç Cihan Ç, Bilgin K, Acuner Ç, Durupınar B. Candida türlerinde slime üretiminin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35(3):163-166.
16. Yakupoğulları Y, Aşçı Toraman Z. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan Candida kökenlerinde slime faktörü üretiminin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34(3):178-181.
17. Kaçmaz B, Sipahi AB, Aksoy A. Candida türlerinin tanımlanmasında "API ID 32C" ve "RAPID YEAST PLUS" sistemlerinin karşılaştırılması. ANKEM Derg 2006; 20(4):214-216.
18. Yamamoto T. Oral candidiasis: clinical features and control. Rinsho Byori 2010; 58(10):1027-1034.
19. Özbek E, Tekay F, Çolak Pirinççioğlu H. Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen Candida izolatlarında antifungal direnç, Dicle Tıp Derg 2012; 39(2):207-212.
20. Yenişehirli G, Bulut Y, Günday E. Yoğun bakım üniyesinde yatan hastaların kan kültürlerınden izole edilen Candida albicans suşlarında antifungallere duyarlılık. ANKEM Derg 2007; 21(3):146-149.
21. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Huynh H, Hollis RJ, Diekema DJ. In vitro activities of 5-fluorocytosine against 8,803 clinical isolates of Candida spp.: global assessment of primary resistance using National Committee for Clinical Laboratory Standards susceptibility testing methods. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(11):3518-3521.
22. Altanlar N, Erdemoğlu A, Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Akın A. Değişik klinik örneklerden izole edilen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg 1999; 13(1):92-96.
23. Odabaşı Z. Antifungal proflaksi. ANKEM Derg 2007; 21(Ek 2):216-219.
24. Mansfield BE, Oltean HN, Oliver BG, Hoot SJ, Leyde SE, Hedstrom L et al. Azole drugs are imported by facilitated diffusion in Candida albicans and other pathogenic fungi. PLoS Pathog 2010; 6(9): e1001126.
25. Zer Y, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen Candida suşlarının identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32:230-234.
26. Keçeli S, Budak F, Sönmez Tamer G, Willke A. Candida türlerinin bazı antifungallere duyarlılıklarının ve fosfolipaz aktivitelerinin araştırılması. İnfeksiyon Derg 2003; 17(3):321-324.