

# Yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları

## *Candida* species isolated from urine specimens and antifungal susceptibility in hospitalized patients

Mustafa Altay ATALAY<sup>1</sup>, Ayşe Nedret KOÇ<sup>1</sup>, Hafize SAV<sup>1</sup>, Gonca DEMİR<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** *Candida* türlerinin oluşturduğu üriner sistem enfeksiyonları en sık görülen hastane enfeksiyonlarıdır. Hastalardaki diabetes mellitus, üriner sistem defektleri, kronik böbrek yetmezliği, nötropeni, immunsupresif tedavi, antimikrobiyal kullanımı bu enfeksiyonların görülme oranını artırmaktadır. Etkin tedavi için tür tanımlama ile birlikte antifungal testleri yapılmalıdır. Bu çalışmada idrar kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin tanımlanması ve suşların amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol ve kaspofungine duyarlılıklarının E-test Yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Haziran-Aralık 2011 tarihleri arasında yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen 61 *Candida* suşu çalışmaya alınmıştır. *Candida* türlerinin tanımlanmasında germ tüp testi, Cornmeal-Tween 80 agarda üreme ve klamidospore oluşumu, pseudohif bulunuşu, karbonhidrat fermantasyon ve asimilasyon testleri, üreaz testi, nitrat testi kullanılmıştır. Tanımlanan *Candida* suşlarının antifungal (amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol ve kaspofungine) duyarlılıkları E-test (AB Biodisk, İsveç) Yöntemi ile araştırılmıştır. Bu yöntemde %2 glikoz ve %1,5 agar içeren RPMI 1640 (Sigma, USA) besiyeri kullanılmıştır. Sonuçlar üretici firmanın önerisi doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Toplam 61 suşun 18 (%30)'i *C. albicans*, 18 (%30)'i *C. glabrata*, 14 (%23)'ü *C. tropicalis*, 7 (%11)'si *C. parapsilosis*, 2 (%3)'si *C. krusei* ve 2 (%3)'si de

### ABSTRACT

**Objective:** Urinary system infections caused by *Candida* species are the most common nosocomial infections. Diabetes mellitus, urinary system defects, chronic renal failure, neutropenia, immunosuppressive treatment, and use of antimicrobials of patients increase the incidence of these infections. Antifungal tests should be applied with identification of species for effective treatment. In this study, identification of *Candida* species isolated from urine and investigation of susceptibility of these strains to amphotericin B, fluconazole, voriconazole and caspofungin by E-test method are aimed to be investigated.

**Method:** 61 *Candida* strains isolated from urine cultures of hospitalized patients between June-December 2011 are included in the study. Germ tube test, growth on Cornmeal-Tween 80 agar and chlamidospore formation, presence of pseudohyphae, carbohydrate fermentation and assimilation tests, urease test and nitrate tests were used to identify *Candida* species. The antifungal (amphotericin B, fluconazole, voriconazole, and caspofungin) susceptibility of the identified *Candida* strains was investigated by E-test (AB Biodisk, Sweden) method. For this method, RPMI 1640 medium with 2% glucose and 1.5% agar (Sigma, USA) was used. The results were evaluated according to manufacturer recommendation.

**Results:** Total of 61 strains were identified as follows; 18 (30%) were *C. albicans*, 18 (30%) were *C. glabrata*, 14

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ



İletişim / Corresponding Author : Hafize SAV

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

Tel : +90 352 437 49 37-23385

E-posta / E-mail : hafize.sav@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.11.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 28.11.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.30633

Atalay MA, Koç AN, Sav H, Demir G. Yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(4): 185-90.

*C. kefyr* olarak tanımlanmıştır. Tüm suşlar amfoterisin B, kaspofungin ve vorikonazole duyarlı bulunurken, flukonazole dirençli iki *C. krusei* suşu ve doza bağlı duyarlı bir *C. glabrata* suşu dışında tüm suşların duyarlı olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Hastanemizde idrar kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinden *C. albicans* ilk sırayı almakla beraber, *C. glabrata* ikinci en sık izole edilen tür olmuştur. Sonuç olarak, *Candida* enfeksiyonları için risk teşkil eden hasta popülasyonunun artmasına paralel olarak, türlerin tanımlanması için epidemiyolojik çalışmaların ve yeni antifungal ajanları da içeren antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerekliliği kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Antifungal duyarlılık, E-test, idrar, kandidüri

(23%) were *C. tropicalis*, 7 (11%) were *C. parapsilosis*, 2 (3%) were *C. krusei* and 2 (3%) were *C. kefyr*. All of the strains were found as susceptible to amphotericin B, caspofungin, voriconazole and fluconazole except two *C. krusei* strains resistant to fluconazole and one *C. glabrata* strain dose-dependant susceptible to fluconazole.

**Conclusion:** In our hospital, *C. albicans* was the most frequently isolated *Candida* species from urine cultures, however, *C. glabrata* was found as the second most frequent species. As a result, in parallel to the increase of patient population who are at risk for *Candida* infections, the necessity of doing epidemiological studies for identification of species and susceptibility tests including new antifungal agents was concluded.

**Key Words:** Antifungal susceptibility, E-test, urine, candiduria

## GİRİŞ

*Candida* türlerinin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) cerrahi ve medikal uygulamalara bağlı olarak son dönemlerde hızla artmaktadır. Özellikle geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçların, kortikosteroidlerin, immünsüpresif ajanların kullanımı ve uzun süreli üriner kateterizasyonun bu yükselişte önemli rolü bulunmaktadır (1, 2). Üriner sistem enfeksiyonlarında etkenin büyük çoğunluğunun bakteriyel kökenli olması nedeniyle klinik kriterler fungal ÜSE'ye göre daha iyi belirlenmiştir. Fungal etkenlerin kontaminasyon, kolonizasyon ve invaziv üriner sistem enfeksiyonlarının ayırt edilmesi konusunda halen tartışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle altta yatan nedeni bilmek enfeksiyonu kolonizasyondan ayırt etmek ve antifungal tedavi kullanma açısından önem arz etmektedir.

ÜSE'lerde en sık etken *Candida albicans* olmakla birlikte bunun dışındaki türlerin sıklığının giderek arttığını bildiren çalışmalarda mevcuttur. Son yıllarda antifungallerin profilaksi ve tedavide sık kullanımları sonucu, özellikle *albicans* dışı *Candida* türlerinde antifungallere dirençli kökenlerle oluşan enfeksiyonlar artmış ve tedavide zaman zaman sorunlar ortaya çıkmaya başlamıştır (3). Bu sorunların önüne

geçebilmek ya da en aza indirmek için antifungal duyarlılık testlerinin önemi artmıştır.

Çalışmamızda idrar kültürlerinden izole edilmiş *Candida* tür düzeyinde tanımlanması ve amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, kaspofungine duyarlılıklarının E-test Yöntemiyle saptanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nin çeşitli birimlerinde Haziran-Aralık 2011 tarihleri arasında yatan hastaların (32 kadın, 29 erkek) idrar kültürlerinden izole edilen 61 *Candida* suşu çalışmaya alınmıştır. Örnekler Sabouraud dekstroz agar (SDA) (Oxoid İngiltere) ve CHROM agar *Candida* (CAC) (BBL, Fransa) besiyerlerine ekilmiştir. Üreme saptanan mayaların germ tüp ve klamidospore oluşturması, 45 °C'de üremesi, CAC ve SDA besiyerindeki koloni özelliklerine göre değerlendirilmiştir. Karbonhidrat asimilasyon özellikleri ise API ID 32C (BioMerieux, Fransa) kitiyle üretici firmanın önerilerine göre değerlendirilmiştir. CAC besiyerinde yeşil kolonileri olan, mısır unu Tween-80 agarda klamidospore

oluşturan ve germ tüp pozitif olup 45°C'de üreyebilen izolatların tamamı *C. albicans* olarak kabul edilmiştir (4). *C. albicans* dışındaki mayaların tür düzeyindeki tanımlanmaları ise mikroskopik ve makroskopik morfolojisi, üre hidrolizi, üreme ısısı, sikloheksimid hassasiyetine ve ayrıca karbonhidrat kullanımı API ID 32C (Biomeriux-Fransa) Yöntemine göre yapılmıştır. Suşların amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol ve kaspofungine duyarlılıkları E test (AB Biodisk, İsveç) Yöntemi ile araştırılmıştır. Bu yöntemde %2 glikoz ve %1.5 agar içeren RPMI 1640 (Sigma, USA) besiyeri kullanılmıştır. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) (µg/ml) değerleri 24-48 saat inkübasyon sonrasında değerlendirilmiştir (5). Flukonazol için MİK değeri ≤8 µg/ml ise duyarlı, 16- 32 µg/ml ise doza bağlı duyarlı ve ≥64 µg/ml ise dirençli kabul edilmiştir. Amfoterisin B için MİK değeri ≤1 µg/ml olan suşlar duyarlı kabul edilmiştir. Vorikonazole için MİK değeri ≤1 µg/ml duyarlı ve ≥4 dirençli olarak kabul edilmiştir. Standart suş olarak *C. albicans* ATCC 90028, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. krusei* ATCC 6285, *C. tropicalis* ATCC 750 kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 61 hastadan 38 (%62.3)'i yoğun bakım servisinde, dördü (%6.6) hematoloji servisinde, yedi (%11.5)'si enfeksiyon hastalıkları servisinde, üç (%4,9)'ü kadın doğum servisinde, altı (%9.8)'sı üroloji servisinde ve üç (%4,9)'ü nefroloji servisinde yatan hastadır. Hastaların hepsi antibiyotik tedavisi alırken (n=45) %74'ünde idrar kateteri bulunmaktaydı. Toplam 61 suşun 18 (%30)'i *Candida albicans*, 18 (%30)'i *Candida glabrata*, 14 (%23)'ü *Candida tropicalis*, 7 (%11)'si *Candida parapsilosis*, 2 (%3)'si *Candida krusei* ve 2 (%3)'si de *Candida kefyr* olarak tanımlanmıştır. Amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol ve kaspofungin için suşların E-test Yöntemi ile saptanan MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tablo'da gösterilmiştir. Tüm suşlar amfoterisin B, kaspofungin ve vorikonazole duyarlı bulunurken, flukonazol dirençli iki *C. krusei* suşu ve doza bağlı duyarlı bir *C. glabrata* suşu dışında tüm suşların duyarlı olduğu saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları, hastanede yatan hastalarda sık görülen enfeksiyonlardır (6). Genellikle sık karşılaşılan etkenler bakteriler olmakla birlikte, %10 fungal etioloji saptanmakta ve bunlar arasında da *Candida* türleri ilk sırada yer almaktadır (7, 8).

Özellikle kritik hastalarda *Candida* idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığının %19'dan %44'e çıkması etkenin tanımlanmasının önemini artırmıştır (9, 10). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda *Candida* türleri arasında *C. albicans*'ın en sık izole edilen tür olduğu saptanmıştır (8, 11). Bununla birlikte flukonazol gibi azol grubu ilaçların profilaktik antifungal tedavide kullanılması son dönemlerde azol dirençli *C. albicans* dışı *Candida* türlerinin artmasına neden olmuştur (12). Da Silva ve ark. (13) 1999-2004 tarihleri arasında idrar örneklerinden izole ettikleri *Candida* suşlarını sırasıyla *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* olarak tanımlamışlardır. Jain ve ark. (14) 55 hastanın idrar örneğinden izole ettikleri 67 *Candida* suşunu sıklık sırasına göre sırasıyla *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde ise Yüksekaya ve ark.(15) idrardan izole ettikleri 56 *Candida* suşunun 22'sini *C. albicans*, 19'ünü *C. glabrata*, 15'ini *C. tropicalis* olarak tanımlamışlardır. Nayman ve ark. (2) 50 hasta ve 43 kontrol grubundan toplam 32 *C. albicans*, 13 *C. glabrata*, 4 *C. tropicalis*, 1 *C. krusei* izole etmiştir. Çalışmalarda *C. glabrata* türlerinin dramatik olarak artışı flukonazol direnci olan suşların klinikte daha fazla karşımıza çıkacağı anlamına gelmektedir. Bizim çalışmamızda toplam 61 suşun 18 (%30)'i *C. albicans*, 18 (%30)'i *C. glabrata*, 14 (%23)'ü *C. tropicalis*, 7 (%11)'si *C. parapsilosis*, 2 (%3)'si *C. krusei* ve 2 (%3)'si de *C. kefyr* olarak tanımlanmıştır. Hastanemizdeki epidemiyolojik sıralamada *C. glabrata* türlerinin ikinci sırayı aldığı görülmüştür.

*Candida* idrar yolu enfeksiyonu için kateter kullanımı önemli predispozan faktördür. İdrar yolu kateterleri *Candida*'ların mesane içine girişini ve göçünü kolaylaştırmaktadır. Özellikle uzun süreli kateterizasyon *Candida* türlerinin kolonizasyon riskini de artırmaktadır (16). Kobayaşhi ve ark. (17) nozokomiyal kandidürisi olan 205 hastanın %84,4'ünde idrar kateteri olduğunu saptamıştır. Kim ve ark

(18). yaptıkları çalışmada üriner sistem enfeksiyon klinik belirtisi olmayan hastalarda uzun süreli idrar kateterinin kullanımına bağlı olarak üreme saptandığını ve en sık tanımlanan türün ise *C. tropicalis* olduğunu bildirilmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 61 hastadan 45 (%74)'inde idrar kateteri kullanılmıştır.

Son dönemlerde klinisyenlerin ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşması dirençli mantar suşlarının ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle tür tanımının yanı sıra *in vitro* antifungal duyarlılık testlerine gereksinim artmaktadır. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 dokümanında antifungal duyarlılık testlerinin standart sıvı dilüsyon Yöntemi (Broth Microdilution) önerilmektedir (19). Bu yöntemlerin

zaman alıcı olması daha kolay ve pratik olan E-test'e olan ilgiyi artırmaktadır. Bu her iki Yöntemin uyumunun gösterilmesi bakımından pek çok çalışma yapılmıştır. Koç ve ark. standart mikrodilüsyon ile E-testin uyumunun amfoterisin B için %93.1, itrakanazol için %82.3, flukonazol için %79.4 olduğunu göstermişlerdir (5). Candida türlerinin duyarlılıklarıyla ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Özhak - Baysan ve ark. (20)'nin yaptıkları çalışmada 100 Candida suşu izole edilmiştir. Bunlardan beş *C. krusei* ve dört *C. glabrata* suşu flukonazol doza bağlı duyarlı, iki *C. glabrata* ile bir *C. krusei* suşu ise dirençli olarak bildirilmiştir. Vorikonazol ise bir *C. glabrata* suşu hariç bütün suşlara duyarlı bulunmuştur. Bütün suşlarından dört *C. krusei* ve iki *C. glabrata* hariç kalan suşlar amfoterisin B'ye

**Tablo 1.** Candida suşlarının MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri (µg/ml)

Antifungal	Suşlar (sayı)	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
Amfoterisin B	<i>C. albicans</i> (18)	0.002-0.25	0.032	0.25
	<i>C. glabrata</i> (18)	0.008-0.5	0.125	0.5
	<i>C. tropicalis</i> (14)	0.002-0.5	0.064	0.25
	<i>C. parapsilosis</i> (7)	0.016-0.5	0.064	0.25
	<i>C. krusei</i> (2)	0.032-0.064		
	<i>C. keyfr</i> (2)	0.25-0.5		
Flukonazol	<i>C. albicans</i> (18)	0.032-8	0.125	0.5
	<i>C. glabrata</i> (18)	0.032-16	0.25	8
	<i>C. tropicalis</i> (14)	0.032-1	0.125	0.5
	<i>C. parapsilosis</i> (7)	0.032-2	0.125	0.25
	<i>C. krusei</i> (2)	64		
	<i>C. keyfr</i> (2)	0.5		
Vorikonazol	<i>C. albicans</i> (18)	0.002-0.125	0.008	0.032
	<i>C. glabrata</i> (18)	0.002-0.5	0.032	0.5
	<i>C. tropicalis</i> (14)	0.002-0.064	0.004	0.032
	<i>C. parapsilosis</i> (7)	0.002-0.064	0.008	0.016
	<i>C. krusei</i> (2)	0.008-0.016		
	<i>C. keyfr</i> (2)	0.008-0.032		
Kaspofungin	<i>C. albicans</i> (18)	0.002-0.25	0.032	0.125
	<i>C. glabrata</i> (18)	0.002-0.5	0.125	0.5
	<i>C. tropicalis</i> (14)	0.016-0.5	0.064	0.125
	<i>C. parapsilosis</i> (7)	0.002-0.5	0.125	0.25
	<i>C. krusei</i> (2)	0.032-0.025		
	<i>C. keyfr</i> (2)	0.125-0.025		

duyarlı olarak bildirilmiştir. Kaspofungine dirençli suş bulunmamıştır. Keçeli ve ark. (21) 73 *Candida* suşu ile yaptıkları çalışmada Amfoterisin B'ye direnç saptanmazken yedi *C. albicans*, iki *C. guilliermondii*, iki *C. tropicalis*, bir *C. krusei* suşunu itrakonazole dirençli olarak bulmuşlardır. Bununla birlikte altı *C. albicans*, iki *C. tropicalis*, bir *C. krusei* suşunda ise flukonazole direnç saptamışlardır. Alpat ve ark.(2)'nın E-test ile yaptıkları çalışmada 50 *Candida* suşunun biri hariç tümü flukonazole ve vorikonazole duyarlı bulunmuş, bir *C. krusei* suşunun ise flukonazole dirençli, vorikonazole duyarlı olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tüm suşlar amfoterisin B, kaspofungin ve vorikonazole duyarlı bulunurken,

flukonazole direnli iki *C. krusei* suşu ve doza bağlı duyarlı bir *C. glabrata* suşu dışında tüm suşların duyarlı olduğu saptanmıştır. Hastanemizde saptanan *Candida* üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde önemli direnç sorunuyla karşılaşılmamıştır.

Sonuç olarak, *Candida* türlerinin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının uygun tedavisi için etkenlerin tür tanımlanmasının yapılması gerekmektedir. Tedavinin yanı sıra hastanelerde gelişebilecek direnç oranlarının da kontrol altında tutulması için *Candida* türlerinde antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerektiği anlaşılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev, 2010; 23(2): 253-73.
2. Nayman Alpat S, Özgüneş I, Ertem OT, Erben N, Doyuk Kartal E, Tözün M, ark. Kandidürisi olan hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul, 2011; 45(2): 318-24.
3. Ener B. İn vitro antifungal duyarlılık testleri: Standardizasyon ve klinik önemi. Mikrobiyol Bul, 1996; 30: 419-25.
4. Ells R, Kock JL, Pohl CH. *Candida albicans* or *Candida dubliniensis*? Mycoses, 2011; 54(1): 1-6.
5. Koc AN, Gokahmetoglu S, Oğuzkaya M. Comparison of E-test with microdilution method in susceptibility testing of yeast isolates against four antifungals. Mycoses, 2000; 43: 293-7.
6. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev, 1993; 6(4): 428-42.
7. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: A review. Clin Infect Dis, 2001; 32: 1602-7.
8. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis, 2000; 30(1): 14-8.
9. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, León C, Palomar M, Jordá R, Carrasco N. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. Intensive Care Med, 2003; 29(7): 1069-76.
10. Passos XS, Sales WS, Maciel PJ, Costa CR, Miranda KC, Lemos Jde A. *Candida* colonization in intensive care unit patients' urine. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2005; 100(8): 925-8.
11. Güler S, Ural O, Fındık D, Aslan U. Risk factors for nosocomial candiduria. Saudi Med J, 2006; 27(11): 1706-10.
12. Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. J Clin Microbiol, 2012; 50(9): 2846-56.

13. Da Silva EH, Ruiz Lda S, Matsumoto FE, Auler ME, Giudice MC, Moreira D, et al. Candiduria in a public hospital of São Paulo (1999-2004): characteristics of the yeast isolates. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2007; 49(6): 349-53
14. Jain N, Kohli R, Cook E, Gialanella P, Chang T, Fries BC. Biofilm formation by and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from urine. *Appl Environ Microbiol*, 2007; 73(6): 1697-703.
15. Yüksekaya Ş, Fındık D, Aslan U. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrarlarından izole edilen *Candida* türlerinin moleküler epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul*, 2011; 45(1): 137-149.
16. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2001; 17(4): 299-303.
17. Kobayashi CCBA, Fernandes OFL, Miranda KC, Souza ED, Silva MMR. Candiduria in hospital patients: A study prospective. *Mycopathologia*, 2004; 158: 49-52.
18. Kim J, Kim DS, Lee YS, Choi NG. Fungal urinary tract infection in burn patients with long-term foley catheterization. *Korean J Urol*, 2011;52(9); 626-31.
19. CLSI 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, 3rd Ed M27-A3 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
20. Ozhak- Baysan B, Ogunc D, Çolak D, Ongut G, Dönmez L, Vural T, et al. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing nosocomial candiduria. *Med Mycol*, 2012; 50(5); 529-32.
21. Keçeli S, Budak F, Sönmez Tamer G, Willke A. *Candida* türlerinin bazı antifungallere duyarlılıklarının ve fosfolipaz aktivitelerinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 2003; 17 (3): 321-4.