

Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* izolatlarında antifungal direnç

Antifungal resistance of candida isolates obtained from various specimens of intensive care unit patients

Erdal Özbek¹, Fikret Tekay², Habibe Çolak Pirinçcioğlu³

¹ Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır, Türkiye

² Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır, Türkiye

³ Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları, Diyarbakır, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 05.12.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 01.03.2012

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada, Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Yoğun Bakım ve Reanimasyon Kliniği'nden gelen hasta örneklerinden soyutlanan maya mantarlarının tür tayinleri ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Aralık 2009 ile Eylül/2010 tarihleri arasında hastanemiz Anestezi Yoğun Bakım ve Reanimasyon Kliniği'nden laboratuvarımıza gelen hasta örneklerinden, maya mantarı soyutlanan 25'i kan, 24'ü idrar, 3'ü Balgam, 3'ü peritoneal sıvı olmak üzere toplam 55 klinik örnek incelemeye alındı. Çalışmaya alınan örneklerden soyutlanan maya mantarları; germ tüp testi, mısır unu tween 80 and VITEC 2 Compact® (Biomerieux, France) maya identifikasyon sistemi kullanılarak tiplendirilmiştir. Maya mantarlarının antifungal duyarlılıkları amfoterisin B, flusitozin, flukonazol ve vorikonazol için VITEC 2 Compact® (Biomerieux, France) sistemi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmada soyutlanan maya mantarlarının % 56.36'sı *C.albicans* olarak saptandı. En sık tür olarak izole edilen *C.albicans*'i sırasıyla; *C.parapsilosis* (%30,9), *C.tropicalis* (%5.45), *C.dubliniensis* (%3,63), *C.glabrata* (%1.81) ve *C.guilliermondi* (%1.81) izledi. Antifungal duyarlılık testlerinde ise amfoterisin B ve flusitozine direnç görülmezken, flukonazole %1,81, vorikonazole ise %3,63 oranında direnç saptandı.

Sonuç: Hastanemizdeki yoğun bakım hastalarında da en sık mantar etkeni olarak *C.albicans* izole edilmiştir. Ampirik tedavide sık kullanılan flukonazol direncindeki artış ise antifungal duyarlılık testlerinin önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: *Candida*, antifungal duyarlılık, yoğun bakım

ABSTRACT

Objectives: In this study; we aimed to determine the identification of yeasts from the samples of the patients that come from Anesthesia Intensive Care Unit of Diyarbakır Education and Research Hospital and also we aimed to perform the antifungal susceptibility testing of yeasts.

Materials and methods: Antifungal susceptibility test results of yeasts that isolated from 25 blood, 24 urine, 3 sputum and 3 peritoneal fluid samples of the patients that come from Anesthesia Intensive Care Unit to our laboratory during the period December 2009 - September/2010 were evaluated.

The yeasts identified by germ tube test, cornmeal tween 80 and VITEC 2 Compact® (Biomerieux, France) yeast identification system. The antifungal susceptibility tests were performed for amphotericin B, flucytosine, fluconazole and voriconazole by using VITEC 2 Compact® (Biomerieux, France) system.

Results: 56.36% of the yeasts were determined as *C.albicans* which was the most common yeast followed by; *C.parapsilosis* (30.9%), *C.tropicalis* (10.6%), *C.tropicalis* (5.45%), *C.dubliniensis* (3.63%), *C.glabrata* (1.81%) and *C.guilliermondi* (1.81%). According to the results of antifungal susceptibility tests, the resistance rate for fluconazole and voriconazole were 1.81% and 3.63% respectively. However no resistance were detected against amphotericin B and flucytosine.

Conclusions: Our results shows that *C.albicans* is the most common yeast isolated from the patients at intensive care unit in our hospital. Increased resistance to fluconazole which is frequently used for empirical treatment demonstrates importance of antifungal susceptibility tests.

Key words: *Candida*, antifungal susceptibility, intensive care unit

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Erdal Özbek

Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Mikrobiyoloji Lab. Diyarbakır, Türkiye Email: erdalozbek@msn.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2012, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Son yıllarda tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere paralel olarak mantar infeksiyonlarının insidansında artış gözlenmektedir. İmmün sistemi baskılanan hastalarda konak savunmasında oluşan önemli değişiklikler infeksiyonlara duyarlılığı arttırırken, hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik invaziv tıbbi girişimler hastane infeksiyonlarının gelişmesini kolaylaştırmakta ve buna paralel olarak fırsatçı mantar infeksiyonu yönünden risk grubuna giren hasta sayısı ise giderek artmaktadır.^{1,2}

Center for Disease Control and Prevention (CDC), National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) sistem verilerine göre 1980- 1990 yılları arasında fungal hastane infeksiyonlarının görülme sıklığı 2 /1000'den 3,8 /1000'e yükselmiştir.³ Bu artışa paralel olarak infeksiyon etkeni mantar türü ve sayısı yükselmektedir.

Risk grubunda bulunan bu hastalarda görülen mantar infeksiyonları büyük oranda candida türlerinin yer aldığı fırsatçı patojenlerle gelişmektedir.^{1,2,4} Öyle ki; candida türleri, Amerika ve Avrupa'da nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonu etkenleri arasında dördüncü sıraya yükselmiştir.⁵ Günümüzde klinik örneklerden en sık izole edilen tür olarak *C.albicans* olarak bildirilmekteyse de Kandidemi olguları içinde Non-albicans Candida'ların oranının gittikçe artmaktadır. 1990 yılı öncesinde fungal infeksiyon etkeni olarak Non-albicans Candida'lar %10- 40 oranında saptanırken, 1990 sonrasında bu oran %35- 63'e ulaşmıştır.^{6,7}

Mantar infeksiyonunun sıklığının ve buna bağlı mortalite ve morbidite oranlarının yükselmesi, ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşması, dirençli mantar suşlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde in vitro antifungal duyarlılık testlerine gereksinim artmaktadır.⁸

Bu çalışmada, Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Yoğun Bakım ve Reanimasyon Kliniği'nden gelen hasta örneklerinden soyutlanan maya mantarlarının tür tayinleri ve antifungal duyarlılık durumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2009 ile Eylül/2010 tarihleri arasında hastanemiz Anestezi Yoğun Bakım ve Reanimasyon Kliniğinde yatan hastalardan alınarak laboratuvarımıza gönderilen kan, idrar, peritoneal mai ve balgam örneklerinden maya mantarı soyutlanan 25'i kan, 24'ü idrar, 3'ü Balgam, 3'ü peritoneal mai olmak üzere toplam 55 klinik örnek incelemeye alındı. Aynı hastaya ait tekrar kültürlerde saptanan izolatlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan örneklerden soyutlanan maya mantarlarına germ tüp testi uygulanmış, Mısır Unu Tween 80 Agardaki mikroskopik görünümü incelenmiştir. Ayrıca identifikasyon ve antifungal duyarlılık testleri için VITEC 2 Compact® (Biomérieux, France) sistemi ile identifikasyon kartları (YST) ve antifungal duyarlılık kartları (AST-YST01) kullanılarak, Amfoterisin B, Flusitozin, Flukonazol ve Vorikonazol'e karşı duyarlılık durumları araştırılmıştır. *C.albicans* ATCC 90028 ve *C.parapsilosis* ATCC 22019 suşları kalite kontrol suşları olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada 25'i kan, 24'ü idrar, 3'ü Balgam, 3'ü peritoneal mai olmak üzere toplam 55 klinik örnekte maya mantarı izole edildi. Elde edilen bu izolatların, 31'i *C.albicans* (%56,36), 17'si *C.parapsilosis* (%30,90), 3'ü *C.tropicalis* (%5,45), 2'si *C.dublinskiensis* (%3,63), 1'i *C.glabrata* (%1,81), 1'i *C.guilliermondii* (%1,81) olarak tanımlandı (Tablo 1).

Antifungal duyarlılık testleri ile amfoterisin B ve flusitozine izolatların hiçbirinde direnç saptanmazken, bir *C.albicans* izolatında (%1,81) flukonazole, bir *C.albicans* izolatı ile bir *C. guilliermondii* izolatında (%3,63) ise vorikonazole direnç saptanmıştır.

Ayrıca üç *C.albicans* izolatında (%5,45) amfoterisin B'ye, bir *C.albicans* izolatı (%1,81) vorikonazol'e, iki *C.albicans* izolatı ile bir *C.guilliermondii* izolatı (%5,45) flukonazol'e orta duyarlı olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Candida İzolatlarının dağılımı

Örnek	<i>C.albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.dublinsiensis</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.guilliermondii</i>
Kan	9	13	1	1	1	0
İdrar	16	4	2	1	0	1
Balgam	3	0	0	0	0	0
Peritoneal Mai	3	0	0	0	0	0
Toplam	31 (%56,36)	17(%30.9)	3 (%5.45)	2(%3,63)	1(%1,81)	1(%1,81)

Tablo 2. Antifungallere direnç dağılımı

İzolat	Fluconazole		Voriconazole		Amfoterisin B		Flusitozin	
	Dirençli	Orta duyarlı	Dirençli	Orta duyarlı	Dirençli	Orta duyarlı	Dirençli	Orta duyarlı
<i>C.albicans</i> (n:31)	1 (%3,2)	2 (%6,5)	0 (%0)	1 (%3,2)	0 (%0)	3 (%9,7)	0 (%0)	0 (%0)
<i>C.albicans</i> dışı (n:24)	0 (%0)	1 (%4,2)	1 (%4,2)	1 (%4,2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Toplam (55)	1 (%1,8)	3 (%5,4)	1 (%1,8)	2 (%3,6)	0 (%0)	3 (%5,4)	0 (%0)	0 (%0)

Tablo 3. Sonuçlarımızın Ülkemizde Yapılan Bazı Çalışmalarda Candida Türlerinin Dağılımı ile Karşılaştırılması

Araştırma	İzole Edilen Türler			
	<i>C.albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.glabrata</i>
Bu çalışma	%56.36	%30.9	%5.45	%1.81
Cömert ve ark.* ¹³	%65.6	%11.3	%7.8	%8.8
İris ve ark. ¹⁴	%43.0	%22.0	%22.0	
Zer ve ark. ¹⁵	%56.09	%11.21	%10.24	%5.83
Çelebi ve ark. ¹⁶	%39.2	%21.6	%15.7	%6.9
Otağ ve ark. ²⁴	%40.0	%10 C.	%22 C	%17.0
Ergon ve ark. ²⁵	%53.3	%6.5	%14.5	%12.2

* Bu çalışmada da kan kültürlerinde de 2.sıklıkta *C.parapsilosis* (%21.7) tespit edilmiştir

Tablo 4. Sonuçlarımızın Dünyada Yapılan Bazı Çalışmalarda Candida Türlerinin Dağılımı ile Karşılaştırılması

Araştırma	İzole Edilen Türler			
	<i>C.albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.glabrata</i>
Bu çalışma	%56.36	%30.9	%5.45	%1.81
Mokaddes ve ark. ¹⁷	%39.5	%30.6	%12.4	%5.6
Takakura ve ark. ¹⁸	%40.7	%23.0	%11.6	%17.9
Pfaller ve ark.1997- 2000 ¹⁹	%70.9	%4.8	%5.4	%10.2
Pfaller ve ark.2001- 2005 ¹⁹	%63.5	%6.6	%7.5	%11.4
Zepelin ve ark. ²⁰	%58.5	%8.0	%7.5	%19.1
St-Germain ark. ²¹	%54.0	%12.0	%9.0	%15.0
Pfaller ve ark. ²²	%54.3	%14.9	%8.2	%16.4
Estrella ve ark. ²³	%51.0	%23.0	%10.0	

Tablo 5. Çeşitli Çalışmalarda Saptanan Antifungal Direnç Oranları

Araştırma	Antifungal			
	Fluconazole	Voriconazole	Amfoterisin B	Flusitozin
Adiloğlu ve ark. ⁷			%2.63	%2.63
Cömert ve ark. ¹³	%2.5			
İris ve ark. ¹⁴	%19.0	%0.0	%0.0	%5.0
Mokaddes ve ark. ¹⁷	%2.8*	%0,0	%0,70	%4**
Zepelin ve ark. ²⁰	%3.7	%0.4	%0.5	%4.5
Boschman ve ark. ²⁹	%8.6		%0.99	%7.5
Bakır ve ark. ³⁰	%0.7		0%	%2.14

* 10 *C.krusei* izolatının dördü dirençli, ** 10 *C. krusei* izolatının hepsi dirençli

TARTIŞMA

Doğada yaygın olarak bulunan mantar türleri canlıların gastrointestinal sistem ve deri florasında bulunmakta ve uygun koşullarda patojenik özellik kazanarak infeksiyonlara yol açabilmektedirler.

Günümüzde özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda fırsatçı mantar infeksiyonlarının daha fazla görülmesi, mantarlarla gelişen hastane infeksiyonlarında mortalitenin daha yüksek olması ve antifungal ilaçların terapotik ve toksik sınırlarının yakın olması bu grup hasta örneklerinden izole edilen maya mantarlarında antifungal duyarlılık testlerinin çalışmasını gerektirmektedir.^{9,10,11} Bazı mantar türlerinde bazı antifungallere karşı intrinsek direnç bulunması, tedavide kullanılacak olan ilacın seçimi için tür tanımlamasının önemini ortaya koymaktadır.¹²

Bu çalışmada, literatürlere benzer şekilde *C.albicans* (%53.36) en fazla oranda izole edilen tür olarak saptanmıştır. Her ne kadar ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda^{13,14,15,16} ve yurt dışındaki bazı çalışmalarda da benzer şekilde *C.parapsilosis* ikinci sıklıkta saptanan etken olsa da; bizim saptadığımız kadar yüksek bir orana (%30.9) ancak bir çalışmada (%30.6) rastlanmıştır.^{17,18} *C.parapsilosis* oranındaki yüksekliğin 2010 yılının Haziran -Temmuz aylarında saptanan 7 izolattan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Üçüncü sıklıkta (%5.45) oranında *C.tropicalis* saptanmış olup bu oran literatüre yakın olarak değerlendirilmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda yurt dışında yapılanlara göre daha az oranda *C.glabrata* saptan-

masına rağmen bu çalışmada diğer diğer çalışmalardan saptanan *C.glabrata* sıklığından daha düşük olduğu saptanmış olup bunun izolat sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.¹³⁻²⁵ Candida türlerinin dağılımı ile ilgili yapılan çalışmalara ait veriler tablo 3 ve tablo 4’de özetlenmiştir.

Fungal patojenlerin giderek artan problem oluşturmaları ve dirençli suşların görülmeye başlaması in vitro duyarlılık testlerine ilginin ve gereksinimin artmasına neden olmuştur. In-vitro antifungal duyarlılık testleri; antibakteriyel duyarlılık testleri ile karşılaştırıldığında, standardizasyonu henüz tamamlanmamış ve klinik önemi tam olarak bilinmeyen testlerdir.^{26,27} Bu çalışmada antifungal duyarlılık tespit yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlanmadığından; referans yöntem olan Broth Micro Dilüsyon yöntemiyle %90’dan fazla uyum gösteren VITEK 2 Compact System kullanılmıştır.^{26,27,28} Referans yöntem yerine kullanılma nedeni ise referans yöntem ile ortalama 48 saatte sonuç alınabilirken bu yöntemle yaklaşık 18 sonuç alınması ve identifikasyon ile antifungal duyarlılık testlerinin bir arada yapılabilmesidir.

Farklı yerlerde yapılan çalışmalarda saptanan antifungal direnç oranları incelendiğinde bazı farklılıklar göze çarpmaktadır.^{7,13,14,17,20,29,30} (Tablo 5).

Bu çalışmada ve başka iki çalışmada daha amfoterisin B’ye karşı direnç saptanmamıştır.^{14,30} Bir çalışmada ise %2,63, 3 çalışmada %1’den az oranda direnç saptanmıştır.^{7,17,20,29}

Diğer bazı çalışmalarda flusitozin’e karşı %2,14 ten %7,5’e kadar değişen oranlarda direnç saptanmışken bizim çalışmamızda flusitozin’e di-

renç saptanmamış olup bu durumun hastanemizde antifungal tedavide bu antifungalın hiç kullanılmamış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.^{7,14,17,20,29,30}

Vorikonazol'e direncin incelendiği üç çalışmanın ikisinde direnç saptanmamıştır.^{14,17} Birinde ise bizim çalışmamıza benzer şekilde düşük oranda direnç saptanmıştır.²⁰

Farklı çalışmalarda farklı oranlar tespit edilmiş olmasına rağmen flukonazol direncinin araştırmalarda değişen oranlarda direnç tespit edilmiştir.^{7,13,14,17,20,29,30} Bu çalışmada direnç oranı her ne kadar diğer çalışmalara göre daha düşük olarak saptanmışsa da %8,6 ve %19 oranında direnç saptanan iki çalışma dışında saptanan direnç oranları ile benzerlik gösterdiği düşünülmüştür.^{17,29}

Başta kandida türleri olmak üzere maya mantarlarının neden olduğu enfeksiyonlarının sıklığı giderek artmakta bununla birlikte özellikle ampirik tedavide sıklıkla kullanılan flukonazol gibi antifungallere karşı gittikçe artan direnç oranları bildirilmektedir. Bu çalışmada fungal enfeksiyonların kontrolü için tür tayini ve antifungal duyarlılık test sonuçlarının bilinmesi önemli olduğu antifungal ajanlara karşı gittikçe artan direnç oranları nedeniyle tedavi planlamasında duyarlılık testlerinin giderek daha önem kazandığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review, *Clin Infect Dis* 1992 14(Suppl 1): 43- 53.
- Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, *Clin Microbiol Rev* 1996 9: 499-511.
- Ener B. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak mantarlar, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ustaçelebi Ş., Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 1123-7.*
- Dixon DM, Rhodes JC, Fromtling RA. Taxonomy, classification and morphology of the fungi, In "Manual of Clinical Microbiology", Ed. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, 8rd edn. Washington DC: ASM Press, 2003 1653- 9.
- Jensen J, Munoz P, Guinea J, Rodriguez-Creixems M, Pelaez T, Bouza E. Mixed fungemia: Incidence, risk factors and mortality in general hospital. *CID* 2007; 44 (15): 109-14.
- Şahin E, Ersöz G, Otağ F, et al. Hematolojik maligniteli nöroopenik ateşli hastalardan izole edilen Candida türlerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2006; 20 (2): 121- 4.
- Adiloğlu AK, Şirin MC, Cicioğlu-Arıdoğan B, Can R, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole elden Candida kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 5 (3):33- 6.
- Espinel-Ingroff A, White T, Pfaller MA. Antifungal Agents and Susceptibility Test Methods, In "Manual of Clinical Microbiology", Ed. Murray PR, Baron EJO, Tenover FC, Tenover FC, 8th edn. Washington DC: ASM Press, 2003, 1859-80.
- Weinstein RA. Nosocomial infection update, *Emerg Infect Dis* 1998;4(3): 416-20.
- Graybill JR: Overview of management of fungal infections, *Clin Infect Dis* 1993;17 (Suppl 2):513-4.
- Rex JH, Pfaller MA, Rinaldi MG, Polak A, Galgiani JN. Antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*1993 6(4): 367-81.
- Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel- Ingroff A. Antifungal susceptibility testing: Practical aspects and current challenges, *Clin Microbiol Rev* 2001;14 (4): 643-58.
- Comert F, Kūlah C, Aktas E. Identification of Candida species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3-year period. *Mycoses* 2006; 50(1): 52-7.
- İris-efe N, Ersöz-AratM, Şimşek F.Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen Candida türlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Klinik Dergisi* 2008; 2 (21): 61-4.
- Zer Y, Balcı I, Meriç G. Identification and antifungal susceptibility of Candida isolated from intensive care unit patients, *New Microbiol* 2002;25 (4): 489-94.
- Celebi S, Hacimustafaoglu M, Özdemir Ö. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses* 2007; 51(2): 248- 57.
- Mokaddes EM, Al-Sweih NA, Khan ZU. Species distribution and antifungal susceptibility of Candida bloodstream isolates in Kuwait: a 10-year study. *J Med Microbiol* 2006; (10): 255-9.
- Takakura S, Fujihara N, Saito T. National surveillance of species distribution in blood isolates of Candida species in Japan and their susceptibility to six antifungalagents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(2): 283-9.
- Pfaller M.A, Diekema D.J, Gibbs D.L. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of Candida species and other yeast Species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6): 1735-45.
- Zepelin MB, Kunz L, Rūchel R. Epidemiology and antifungal susceptibilities of Candida spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother* 2007;60 (4): 424-8.
- St- Germain G, Laverdie M, Pelletier R, 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): 949-3.
- Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. Bloodstream infections due to Candida species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America,

- 1997- 1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(3): 747-51.
23. Cuenca-Estrella M, Rodriguez D, Almirante B. Barcelona Candidemia Project Study Group. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002- 2003. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55 (2): 194-9.
24. Otağ F, Aslan G, Şen S. 2003-2005 süresinde klinik örneklerden izole edilen maya türlerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2005; 19 (4): 435-43.
25. Ergon MC, Yücesoy M: Evaluation of species distribution of yeasts isolated from intensive care units during the four years period, *Microbiyol Bul* 2005; 39(3): 309-18.
26. Boschman CR, Bodnar UR, Tornatore MA. Thirteen-Year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center. *Antimicrobial Agent Chemother* 1998; 4 (42): 734-8.
27. Bakır M, Cerikçiöğlü N, Barton R. Epidemiology of *Candida* in Turkish tertiary care hospital. *APMIS* 2006; 114(5): 601-10.
28. Pfaller M.A, Diekema D.J, Procop G.W. Multicenter comparison of the VITEK2 Yeast Susceptibility Test with the CLSI Broth Microdilution Reference Method for testing fluconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2007;45(3):796- 802.
29. Bourgeois N, Dehandschoewercker L, Bertout S, Bousquet P-J, Rispaill 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(1):154-61.
30. Borghi E, Iatta R, Sciota R, et al. Comparative Evaluation of the Vitek 2 Yeast Susceptibility Test and CLSI Broth Microdilution Reference Method for Testing Antifungal Susceptibility of Invasive Fungal Isolates in Italy: the GISIA3 Study. *J Clin Microbiol* 2010; 48(9): 3153-7.