

Çeşitli Candida Türlerinin İki Farklı Triazole Duyarlılıklarının Mikrodilüsyon Yöntemi İle Araştırılması

The Investigation of the Susceptibility of Various Candida Species to Two Different Triazoles by Microdilution Method

Erdem Karakoç¹, Halil Yazgı¹, A Esin Aktaş¹, M Hamidullah Uyanık¹

¹ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Yazışma Adresi: Dr. Halil Yazgı, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum, Tel: 0.442.2316580, e-posta: h.yazgi@hotmail.com

Özet

Amaç: Fırsatçı ve nozokomiyal infeksiyonlara neden olan, antifungallere dirençli candida türlerinin izolasyonunda son yıllarda belirgin biçimde artış olması, bu infeksiyonlardan izole edilen candida suşlarının tür düzeyinde tanımlanmasını ve antifungallere duyarlılık testlerinin yapılmasını zorunlu hale getirmiştir. Bu çalışmada kan kültürlerinden izole edilen kandidaların flukonazol ve vorikonazole karşı duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen candida suşlarının tür düzeyinde tanımlanması için germ tüp testi, mısırunu-tween80 besiyerinde üreme şeklinin mikroskopik değerlendirilmesi, CHROM agar-da kromojenik koloni morfolojilerinin incelenmesi gibi testler yapıldı. Ayrıca tanı için API 20C AUX identifikasyon test kitleri de kullanıldı. İdentifikasyon sonunda kan kültürlerinden izole ettiğimiz 88 candida suşunun 30'u (% 34.1) C. albicans, 26'sı (% 29.5) C. tropicalis, 15'i (% 17.1) C. parapsilosis, 8'i (% 9.1) C. glabrata, 5'i (% 5.7) C. kefyr, 4'ü (% 4.5) C. krusei olarak tanımlandı. İki standart candida suşu (C. krusei ATCC 6258, C. parapsilosis ATCC 22019) da çalışmaya dahil edildi. Tanımlanan kandidaların triazol grubu antifungallerden flukonazol ve vorikonazole karşı duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı ve her bir ilaç için MİK aralıkları ile MİK 50/90 değerleri belirlendi. Bu amaçla Clinical Laboratory Standards Institute M27-A2 tarafından önerilen mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Flukonazol için 8 candida suşu doza bağımlı duyarlı (MİK değeri 16-32µg/ml), 5 candida suşu ise dirençli (MİK değeri ≥64µg/ml) olarak tespit edildi. Doza bağımlı duyarlı suşların 3'ü C. albicans, 3'ü C. tropicalis, 2'si C. glabrata; dirençli suşların ise 1'i C. albicans, 4'ü C. krusei olarak saptandı. Candida suşlarının tamamında MİK aralıkları, flukonazol için; 0.125-64 µg/ml, vorikonazol için ise 0.125-1 µg/ml olarak belirlendi. Çalışılan bütün suşlarda vorikonazol için MİK değerleri ≤1 µg/ml olarak belirlendi. Flukonazol'e karşı doza bağımlı duyarlı ve dirençli suşlarda da vorikonazol için düşük MİK değerleri tespit edildi.

Sonuç: Elde edilen düşük MİK değerleri göz önüne alındığında; vorikonazol'ün flukonazole dirençli suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde alternatif ilaç olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Candida, Antifungal ilaç direnci, Triazol, Minimum inhibitör konsantrasyon

Abstract

Objective: In recent years, there has been an increasing trend in the isolation of candida species that cause opportunistic and nosocomial infections and are resistant to antifungals; thus, the identification of candida strains at species-level and the use of antifungal susceptibility tests have become obligatory. The aim of this study was to investigate the susceptibilities of fluconazole and voriconazole isolated from blood cultures.

Materials and Methods: Strains included in the study were identified to the species level by using germ tube test, microscopic evaluation of the growing type on cornmeal-Tween80 medium, and colonial morphology on CHROM agar. Moreover, the API 20C AUX identification kits were also used for the identification. Of the strains tested, 30 (34.1%) were C. albicans; 26 (29.5%) were C. tropicalis; 15 (17.1%) were C. parapsilosis; 8 (9.1%) were C. glabrata; 5 (5.7%) were C. kefyr, and 4 (4.5%) were C. krusei. Two standard candida species (C. krusei ATCC 6258, C. parapsilosis ATCC 22019) were also included in the study. The susceptibilities of the identified species to fluconazole and voriconazole and MIC ranges with MIC 50/90 values were determined for each agent. Microdilution technique which was recommended by Clinical Laboratory Standards Institute M27-A2 was used for this purpose.

Results: Eight candida strains were dose-dependent susceptible (MIC value 16-32µg/ml); 5 candida strains were resistant (MIC value ≥64µg/ml) to fluconazole. Of dose-dependent susceptible strains, 3 were C. albicans; 3 were C. tropicalis; 2 were C. glabrata. Of the resistant strains, one was C. albicans and 4 were C. krusei. MIC ranges for fluconazole were 0.125-64 µg/ml and for voriconazole, 0.125-1 µg/ml for all the candida strains. MIC values were ≤1 µg/ml for voriconazole in all the studied strains. Low MIC values detected for voriconazole were also dose dependent susceptible and resistant to fluconazole.

Conclusion: Considering the MIC values, it can be said that voriconazole may also be effective for candida strains and may also be an alternative for the fluconazole resistant strains.

Keywords: Candida, Antifungal drug resistance, Triazoles. Minimum inhibitory concentration

Giriş

Kandida türleri doğada yaygın olarak bulunan; cansız yüzeylerde, birçok hayvan ve insanların deri ve mukozalarında yaşayan fırsatçı patojenler olup, esas olarak hastanede yatan immun sistemi zayıf hastalarda yüzeysel veya derin mikozlara yol açarlar. Normal florada bulunmaları nedeniyle birçok klinik örnekte bu tür mantarların üretilmesi kavram karmaşasına ve zaman zaman da gereksiz tedavilere neden olmaktadır [1].

Floralı bölgelerde fizyolojik koşulların değişmesi (deride aşırı terleme, vajende pH değişiklikleri vb.), hormonal denge bozukluğu, kortikosteroidler gibi immun sistemi baskılayıcı ilaçların kullanımı, kanser veya AIDS gibi immun yetmezliğe yol açan hastalıklar kandida enfeksiyonlarının gelişimini kolaylaştırır [2-4].

Büyük cerrahi girişimlerin artması, yenidoğan ve erişkin yoğun bakım birimlerinde genel durumu bozuk hastaların daha fazla izlenmesi, geniş spektrumlu ve birden fazla antibiyotik kullanımının artması, yapay protezlerin kullanımının yaygınlaşması gibi nedenlerden dolayı fungal enfeksiyonlarda bir artış olmuş ve fırsatçı patojenler arasında en önemli yeri mantarlar almıştır [5].

Kandida enfeksiyonlarının tedavisinde sınırlı sayıda antifungal ajan kullanılmaktadır. Son yıllarda antifungallerin profilaksi ve tedavide sık kullanımları sonucu, özellikle non albicans kandida türlerinde antifungallere dirençli kökenlerle oluşan enfeksiyonlar artmış ve tedavide zaman zaman sorunlar ortaya çıkmaya başlamıştır [6-8]. Bu sorunların önüne geçebilmek ya da en aza indirmek için antifungal duyarlılık testlerinin önemi artmıştır.

Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilmiş kandidaların; triazol grubu antifungallerden flukonazol ve vorikonazole karşı duyarlılıklarının mikrodilüsyon yöntemiyle saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye ve Yakutiye Araştırma Hastaneleri Mikrobiyoloji rutin laboratuvarlarında kan kültürlerinden izole edilen 88 kandida suşu çalışma kapsamına alındı.

Primer İzolasyon ve identifikasyon:

Rutin laboratuvara kan kültürü (BACTEC kan kültür sistemi; Becton Dickinson, Sparks, MD) amacıyla gönderilen örneklerden konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle kandida üremesi saptananlardan Sabouraud dextroz agar (SDA)' a pasajlar yapıldı. Üreyen maya kolonilerinden gram ve/veya metilen mavisi boyama yapılarak maya hücreleri tanımlanmıştır.

Mayaların tür bazında identifikasyonu amacıyla çimlenme (germ tüp) oluşturma deneyi yapıldı. Ayrıca klamidiospor, blastospor, artrospor, pseudohif ve hif oluşturma özelliğinin incelenmesi amacıyla Mısırunu-Tween 80 agar; besiyerlerinde üreyerek oluşturdukları koloni renklerinin yardımı ile tanımlamaya gidilmesi amacıyla CHROM agar kullanıldı. Ayrıca çalışmaya alınan suşların tanımlanmasında API 20C AUX identifikasyon sistemi (Bio-Merieux, France) de kullanıldı.

Antifungal Duyarlılık Testi:

Test edilecek Antifungal ajanların; flukonazol (Pfizer, Türkiye), vorikonazol (Pfizer, Pharmaceuticals, New York) saf etken maddeleri kullanıldı. Mikrodilüsyon yönteminde besiyeri olarak RPMI 1640 (L glutaminli) (Sigma Chemical Co, St Louis, Mo, USA) kullanıldı. İlaç solüsyonlarından flukonazol son konsantrasyonu 128-0.125 µg/ml olacak şekilde steril distile su içinde çözülerek, vorikonazol son konsantrasyonu 128-0.125 µg/ml olacak şekilde dimetil sülfoksit içinde çözülerek hazırlandı [9]. Çalışmaya alınan kandida kökenlerinin flukonazol ve vorikonazole karşı antifungal duyarlılığı CLSI kriterlerine göre mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı [9].

Sonuçların değerlendirilmesi:

Flukonazol için MİK ≤ 8µg/ml duyarlı, 16-32 arası doza bağımlı duyarlı, ≥ 64 dirençli olarak değerlendirilmiştir [9]. Vorikonazol için kesin olarak tanımlanmış bir MİK direnç sınırı değeri bulunmamaktadır [10].

Bulgular

Kan kültürlerinden izole edilen 88 kandida suşu 30'u (% 34.1) *C. albicans*, 26'sı (% 29.5) *C. tropicalis*, 15'i (% 17.1) *C. parapsilosis*, 8'i (% 9.1) *C. glabrata*, 5'i (% 5.7) *C. kefyr*, 4'ü ise (%4.5) *C. krusei*' di. İki standart kandida suşu (*C. krusei* ATCC 6258, *C. parapsilosis* ATCC 22019) çalışmaya dahil edildi. İdentifiye edilen kandida türlerinin dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmada duyarlılıkları değerlendirilen kandida suşlarının flukonazol ve vorikonazol MİK aralıkları, MİK50 ve MİK90 değerleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışılan standart suşlardan *C. krusei* ATCC 6258'de MİK değerleri flukonazol için 64 µg/ml, vorikonazol için 0.25 µg/ml; *C. parapsilosis* ATCC 22019'da MİK değerleri flukonazol için 1 µg/ml, vorikonazol için 0.125 µg/ml olarak saptandı.

Duyarlılık testi yapılan kandida türlerinin flukonazole karşı saptanan MİK değerleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Vorikonazole için mikrodilüsyon yöntemiyle saptanan MİK

Tablo 1. Candida türlerinin flukonazol ve vorikonazol MİK aralıkları, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri

Suşlar (n)	Antifungal ilaçlar	MİK aralığı (µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)
<i>C. albicans</i> (30)	Flukonazol	0.125-64	0.5	16
	Vorikonazol	0.125-1	0.25	0.5
<i>C. tropicalis</i> (26)	Flukonazol	0.125-32	0.5	16
	Vorikonazol	0.125-1	0.25	0.5
<i>C. parapsilosis</i> (15)	Flukonazol	0.125-4	0.5	1
	Vorikonazol	0.125-1	0.25	0.5
<i>C. glabrata</i> (8)	Flukonazol	0.125-32	0.5	16
	Vorikonazol	0.125-1	0.25	1
<i>C. kefyr</i> (5)	Flukonazol	0.125-0.5	0.25	0.25
	Vorikonazol	0.125-0.25	0.125	0.25
<i>C. krusei</i> (4)	Flukonazol	64	64	64
	Vorikonazol	0.25-1	0.25	0.5

değerleri, *C. albicans* kökenlerinin; 12'sinde 0.125 µg/ml, 11'inde 0.25 µg/ml, 6'sında 0.5 µg/ml, 1'inde 1 µg/ml, *C. tropicalis* kökenlerinin; 10'unda 0.125 µg/ml, 11'inde 0.25 µg/ml, 3'ünde 0.5 µg/ml, 2'sinde 1 µg/ml, diğer kökenlerin; 12'sinde 0.125 µg/ml, 12'sinde 0.25 µg/ml, 4'ünde 0.5 µg/ml, 4'ünde 1 µg/ml olarak saptandı.

Tartışma

1970'li yılların sonlarında o zamana kadar tedavide kullanılan amfoterisin B ve flusitazine ek olarak intravenöz mikonazol ve oral ketokonazol tedaviye girmiştir. 1980'lerde triazolollerin kullanılmaya başlanması ile sistemik antifungal seçenekleri artmış, günümüzde bu ajanlara ek olarak yeni triazoller, amfoterisin B'nin lipozomal türevleri, ekinokandinler, nikkomisinler, pradimisin ve analogları gibi yeni antifungaller de geliştirilmiştir. Tedavi seçeneklerinin bu denli genişlemiş olmasına karşın, antifungal ajanların yaygın kullanımı ile, bir veya birkaç ajana dirençli fungal patojenler ortaya çıkmıştır [11-14].

Azollerin etki mekanizması lanosterolün ergosterole dönüşümünden sorumlu olan sitokrom P450'ye bağımlı olan C14 α-demetilazı inhibe etmek yoluyla olur. Bu süreç fungal organizmalar için gerekli ergosterolü azaltır. Sterol birikmesine fungal hücre metabolizması dayanmadığında etkisini fungostatik olarak gösterir [12, 15, 16]. Azollere; tedavi sırasında, duyarlı suşun dirençli suş ile yer değiştirmesine veya suşta mutasyon oluşturarak yada geçici gen ekspresyonuna neden olması sonucu membranın sterol komponentinde değişikliğe bağlı ilaç girişinin azalması, 14 α-demetilaz enzimini kodlayan ERG 16 geninde spesifik nokta mutasyonları, çoklu ilaç atım pompaları ile ilaçların hücre içi konsantrasyonlarının azalması ve uygun olmayan klinik kullanım nedeniyle direnç geliştirebilmektedir [16-18].

Flukonazol, 1981 yılında imidazol çekirdeğinin değiştirilmesiyle elde edilmiştir. *C. krusei* flukonazole karşı intrinsik dirençli olup *C. glabrata*'da genellikle yüksek MİK değerlerine sahiptir [19-21]. Vorikonazol ise sentetik flukonazol türevidir. 14 alfa demetilaz ve 24 metilen dihidro lanosterol demetilazı inhibe eder. Vorikonazol *Candida* spp. karşı fungostatik etki göstermektedir [22].

Kan kültürleri ile ilgili çalışmalarda, izole edilen kandida türlerinin dağılımı incelendiğinde; Ermertcan [23] izole ettiği 60 kökenin % 45'ini *C. albicans*, % 38.3'ünü *C. tropicalis* ve % 16.6'sını *C. parapsilosis* olarak bildirmiştir.

Pfaller ve ark. [24] yaptıkları bir çalışmada kan kültürlerinden izole ettikleri 2047 kandida suşunun % 54'ünü *C. albicans*, % 16'sını *C. glabrata*, % 15'ini *C. parapsilosis*, % 10'unu *C. tropicalis*, diğerlerini sırasıyla *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* ve diğer suşlar olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen 88 kandida suşundan 30'unun (%34.1) *C. albicans*, 26'sının (%29.5) *C. tropicalis*, 15'inin (%17.1) *C. parapsilosis*, 8'inin (%9.1) *C. glabrata*, 5'inin (%5.7) *C. kefyri*, 4'ünün (%4.5) *C. krusei* olduğu görüldü.

Son yıllarda non *albicans* kandida türlerinin sıklığında bir artış olmuştur [25, 26]. Çalışmamızda da buna paralel olarak izole edilen kandida suşları arasında non *albicans* türlerin sıklığı dikkat çekicidir.

Kalkancı ve ark. [27] hematolojik malignensili ve nötroopenisi

Tablo 2. Kandida türlerinin mikrodilüsyon yöntemiyle flukonazole duyarlılıkları*

Kandida türü	Sayı	MİK değerleri (µg/ml)**		
		≤ 8 µg/ml	16-32 µg/ml	64µg/ml
<i>C. albicans</i>	30	26	3	1
<i>C. tropicalis</i>	26	23	3	-
<i>C. parapsilosis</i>	15	15	-	-
<i>C. glabrata</i>	8	6	2	-
<i>C. kefyri</i>	5	5	-	-
<i>C. krusei</i>	4	-	-	4
Toplam	88	75	8	5

* CLSI M27-A2

** : ≤ 8 µg/ml: Duyarlı, 16-32 µg/ml: Doza bağımlı duyarlı, ≥ 64 µg/ml: Dirençli

olan hastalardan izole ettikleri 111 kandida suşunun antifungal duyarlılığını mikrodilüsyon yöntemiyle araştırmışlar, sonuç olarak flukonazol için *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*'de yüksek MİK değerleri tespit etmişlerdir. Vorikonazol için bütün kandida suşlarında MİK aralığını 0.07-2µg/ml arasında tespit etmişlerdir.

Sandven ve ark. [28] Norveç'te 5 yıllık süre içinde izole ettikleri suşların antifungal duyarlılıklarını mikrodilüsyon yöntemiyle araştırdıklarında, flukonazol için 16µg/ml'den yüksek MİK değerlerine sahip suş oranının beş yıl sonunda yüzde 9.6'dan yüzde 18.6'ya yükseldiğine ve bu durumun son yıllarda *C. glabrata* ve *C. krusei* suşlarındaki artıştan kaynaklandığına dikkat çekmişlerdir.

Cuenca-Estrella ve ark. [29] kan kültüründen izole ettikleri 351 kandida suşundan sadece 24 tanesinde flukonazol için MİK değeri ≥16mg/L olarak belirlemişlerdir. Bunlardan 18 tanesi doza bağımlı duyarlı, 6 tanesi ise dirençli olarak tespit edilmiştir. Bu 24 suş için vorikonazol MİK değerleri de tespit edilmiştir. Vorikonazol için; sadece 3 suşta MİK değeri ≥ 1mg/L olarak tespit edilmiştir. Bu 3 suş *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* olarak bildirilmiştir.

Antunes ve ark. [30] Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen kandida suşlarının hiçbirinde flukonazole direnç saptanmamışlardır.

Nawrot ve ark. [31] yaptıkları çalışmada hematolojik rahatsızlığı bulunan çocuk ve erişkin hastaların steril vücut sıvıları ve kan örneklerinden izole ettikleri kandida suşlarının antifungal duyarlılıklarını araştırmış Flukonazol için en düşük direnç %4 ile *C. albicans*'ta, en yüksek direnç ise %44 oranı ile *C. krusei*'de saptanmıştır. Aynı çalışmada *C. krusei*'lerin hiçbirinde flukonazol duyarlılığı saptanmamış, suşların %56 sında ise orta derecede duyarlılık (MIC 16-32 µg/ml) saptanmıştır.

C. krusei suşları flukonazole intrinsik olarak dirençli olduklarından dolayı Pfaller ve ark. *C. krusei* için flukonazol MİK değeri her ne olursa olsun dirençli olarak bildirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir [32].

Yang ve ark. [33] flukonazol için en dirençli suş olarak *C. krusei*'yi, en duyarlı suş olarak ise *C. parapsilosis*'i saptamışlardır.

Çalışmamızda flukonazol için 8 kandida suşu doza bağımlı duyarlı (MİK değeri 16-32µg/ml), 5 kandida suşu ise dirençli (MİK değeri ≥64µg/ml) olarak tespit edilmiştir. Doza bağımlı duyarlı suşların 3'ü *C. albicans*, 3'ü *C. tropicalis*, 2'si *C. glabrata* olarak saptanmıştır. Dirençli suşların ise 1'i *C. albicans*, 4'ü *C. krusei* olarak saptanmıştır.

Swinne ve ark. [34] çoğunluğunu kan kültüründen izole ettik-

leri 193 non albicans suşun antifungal duyarlılıklarını mikrodilüsyon yöntemiyle araştırarak flukonazol için direnç gelişimi en çok *C. glabrata* ve *C. krusei*'de bildirilmişlerdir. Çalışılan bütün suşlarda vorikonazol için MİK değerini %94 oranda $\leq 1\mu\text{g/ml}$ olarak saptamışlardır. Vorikonazol için duyarlılık oranlarını en yüksek *C. parapsilosis* ve *C. lusitanae*'da, en düşük ise *C. glabrata*'da bildirmişlerdir. Ayrıca elde ettikleri sonuçların vorikonazol'un amfoterisin B'ye dirençli maya infeksiyonlarının tedavisinde etkin olabileceğini belirtmişlerdir.

Rubio ve ark. [35] vorikonazol'un kandida suşlarına karşı antifungal etkinliğini mikrodilüsyon yöntemiyle araştırarak MİK

aralıklarını *C. albicans* için $\leq 0.015-0.03\text{mg/l}$, *C. glabrata* için $0.03-1\text{mg/l}$, *C. tropicalis* için $\leq 0.015-0.06\text{mg/l}$, *C. krusei* için $0.12-0.25\text{mg/l}$, *C. parapsilosis* için $\leq 0.015-0.03\text{mg/l}$ olarak tespit etmişlerdir. 114 kandida suşunun tümüne bakıldığında ise $\leq 0.015-1\text{mg/l}$ olarak tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda bütün kandida suşlarında vorikonazol için MİK değerleri $\leq 1\mu\text{g/ml}$ olarak belirlenmiştir.

Elde edilen düşük MİK değerleri göz önüne alındığında; vorikonazolun kandida suşlarına karşı etkin olabileceği ve flukonazole dirençli suşlarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde alternatif ilaç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

- Ener B. Mantar infeksiyonlarında klinikten laboratuvara tanı sorunları. *Ankem Derg* 1998;12: 248-52.
- Erbakan N. Derinin Mantar hastalıkları. Ankara, Türkiye klinikleri Yayınevi, 1989: pp. 1-332.
- Warren NG, Shadomy HJ. *Candida, cryptococcus and other yeasts of medical importance*. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC, ASM Press 1995: pp. 723-37.
- Edwards JE. *Candida Species*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*. Vol 2. New York, Churchill Livingstone, 1995: pp. 2289-2306.
- Yücel A, Kantarcıoğlu S. Hastane kaynaklı mantar infeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Cerrahpaşa J Med* 2001; 32: 259-69.
- Ener B. *In vitro* antifungal duyarlılık testleri: Standardizasyon ve klinik önemi. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 419-25.
- Kuştimur S. Mayaların antifungal duyarlılık testleri. 3. Antimikrobiyal Kemoterapi günleri, Kuşadası, kongre kitabı 1997: pp. 118-21.
- Yuluğ N. Antifungal duyarlılık testlerinde standardizasyon girişimleri. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, Kongre kitabı 1996:pp. 126-7.
- Clinical Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard, vol. M27-A2. CLSI, Wayne, Pa. 2002.
- Espinel-Ingroff A, Pfaller MA, Messer SA, Knapp CC, Holliday N, Killian SB. Multicenter Comparison of the Sensititre YeastOne Colorimetric Antifungal Panel with the CLSI M27-A2 Reference Method for Testing New Antifungal Agents against Clinical Isolates of *Candida* spp. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; 42: 718-21.
- Yuluğ N. Antifungal duyarlılık testleri ve antifungal ajanların önemi. III. Antimikrobiyal Kemoterapi Günleri: Klinik Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler. İzmir, Kongre Kitabı, 1997: pp. 115-7.
- Uzun Ö. Sistemik etkili antifungal ilaçlar. Akalın E, eds. *Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal İlaçlar*. Güneş Kitabevi, Ankara, 1994: pp. 273-98.
- Wingard JR. Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 19: 49-53.
- Doğruman Al F. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen kandida türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılığının belirlenmesinde standart makrodilüsyon ile E-test yöntemlerinin karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2000.
- Andriole VT. İnvaziv fungal infeksiyonlarda güncel ve gelecekteki tedavi. In Remington JS, Swartz MN, eds. *İnfeksiyon hastalıklarında güncel ve klinik yaklaşımlar*. Ünal S. Blackwell Science 1998: 20-40.
- Kuştimur S. Kandida patogenezinde rol oynayan faktörler. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28: 175-81.
- White TC. antifungal drug resistance in *Candida albicans*. *ASM News* 1997; 63: 427-433.
- Sanglard D, Kuchler K, Ischer F, Pagani JL, Monod M, Bille J. Mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* isolates from AIDS patients involve specific multidrug transporters. *Antimicrob Agents Chemother* 1995: 2378-86.
- Bodey GP. Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis* 1992;14: 161-9.
- Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1-8.
- Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ ve ark. Trends in species distribution and susceptibility to fluconazole among blood stream isolates of *Candida* species in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 217-22.
- Clancy CJ, Nguyen MH. *In vitro* efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 573-5.
- Ermertcan Ş. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* kökenlerinin flukonazole *in vitro* duyarlılığının makrodilüsyon ve kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemleri ile saptanması. Ege Üniversitesi Tıp fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bornova, İzmir, 1998.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ, SENTRY Participants Group. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 852-6.
- Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002; 50: 243-60.
- Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996; 100: 617-23.
- Kalkancı A, Güzel Ö, Şenol E, Kuştimur S. *In vitro* activities of voriconazole, amphotericin B and flukonazole against *Candida* strains isolated from neutropenic patients with hematologic malignancies. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2003, Glasgow, UK. *Clinical Microbiology and Infection* 2003; 9: 365.
- Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Gaustad P, Haukland HH, Steinbakk M. Constant low rate of fungemia in Norway, 1991 to 1996. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3455-9.
- Cuenca-Estrella M, Rodriguez D, Almirante B ve ark. 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: 194-9.
- Antunes AGV, Pasqualotto AC, Diaz MC, d'Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004; 46: 239-41.
- Nawrot U, Nowicka J, Juszcak K, Gusin B. Susceptibility to antifungal agents of *Candida*

Kandida Türlerinde Antifungal Duyarlılık

species isolated from paediatric and adult patients with haematological diseases. *Mycoses* 2005; 48: 385-90.

32. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the sentry program. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1886-9.
33. Yang YL, Li SY, Cheng HH, Lo HJ, TSARY Hospitals. The trend of susceptibilities to amphotericin B and fluconazole of *Candida* species from 1999 to 2002 in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 99.
34. Swinne D, Wattle M, Nolard N. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against non *Candida albicans* yeast isolates. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 24-8.
35. Rubio MC, de Ocariz IR, Gil J, Benito R, Rezusta A. Potential fungicidal effect of voriconazole against *Candida* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 264-7.