

DISTRIBUȚIA SPECIILOR CLINICE DE CANDIDA ȘI SENSIBILITATEA ACESTORA LA ANTIFUNGICE

CZU: 615.282.015.8:582.282.23

Olga BURDUNIUC^{1,4}, Ecaterina BÎRCĂ²,Aurelia BURDUNIUC³, Maria GRUMEZA^{1,5}, Maria BIVOL^{1,4},¹Agenția Națională pentru Sănătate Publică, ²Laboratorul MedExpert,³Universitatea Carolina, Praga, Republica Cehă,⁴Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,⁵Centrul de Excelență în Medicină și Farmacie Raisa Pacalo

Rezumat

Infecțiile oportuniste de origine fungică sunt o provocare a secolului XXI. Identificarea corectă a speciilor *Candida* implicate în dezvoltarea micozelor umane, determinarea sensibilității la antifungice sunt elemente-cheie în managementul acestor infecții, în special în cazul rezistenței antifungice. Autorii acestei lucrări și-au propus drept scop studierea spectrului de specii patogene de *Candida*, aprecierea sensibilității lor la preparate antimicotice pe baza datelor de laborator. Sunt prezentate și patternurile de sensibilitate la antifungice ale tulpinilor izolate pe parcursul anilor 2017-2018. A fost realizat un studiu descriptiv al distribuției speciilor de *Candida* și al profilului de sensibilitate la antifungice. Identificarea speciilor de *Candida* izolate a fost realizată prin sistemul MALDI-TOF, iar profilurile de sensibilitate antifungică – prin Fungitest (Bio-Rad SDP, Paris, Franța). Din 83 de tulpini recuperate, au predominat speciile *Candida non-albicans* cu 50,6%, iar *Candida albicans* a constituit 49,4%. Din speciile de *Candida non-albicans*, cele mai frecvente au fost *C. parapsilosis* (25,3%), *C. glabrata* (12,0%) și *C. krusei* (4,8%). Analizând rezultatele testării tulpinilor izolate către preparatele antifungice, s-a observat că 95,2% din ele au fost sensibile la 5-fluorocitozină și 94,0% – la ketoconazol. Speciile de *Candida* au fost rezistente la miconazol în 15,7% cazuri, iar în câte 14,5% cazuri fiecare – la amfotericină B și fluconazol, 9,6% – la itraconazol. *C. albicans* reprezintă specia fungică izolată cel mai frecvent, însă se observă și creșterea ponderii speciilor de *Candida non-albicans*, precum *C. parapsilosis*. Speciile de *Candida* au fost rezistente la miconazol, amfotericină B și fluconazol.

Cuvinte-cheie: *Candida non-albicans*, *Candida albicans*, preparate antifungice, micoze

Summary

Distribution of clinical *Candida* species and their antifungal susceptibility

Opportunistic infections of fungal origin are a challenge of the 21st century. The correct identification of *Candida* species involved in human mycoses and testing of susceptibility to antifungals are key elements in the management of these. The authors of this paper aimed to study the spectrum of pathogenic *Candida* species, to assess the sensitivity to antifungal preparations based on laboratory data. The antifungal sensitivity patterns of the isolated strains during the years 2017-2018 are also presented. A descriptive study of *Candida* species distribution and antifungal susceptibility profile was performed. Identification of isolated *Candida* species was performed by the MALDI-TOF system, and antifungal susceptibility profiles by Fungitest (Bio-Rad SDP, Paris, France). Of the 83 recovered strains, *Candida non albicans*

species predominated – 50,6% and *Candida albicans* constituted 49,4%. The most common species of the *Candida non albicans*, were *C. parapsilosis* (25,3%), *C. glabrata* (12,0%) and *C. krusei* (4,8%). Analysis of antifungal susceptibility testing of the recovered strains was found that 95,2% *Candida* spp. was susceptible to 5-fluorocytosine and 94,0% to ketoconazole and intermediate susceptibility to miconazole 34,9%, itraconazole 15,7%. *Candida* species were resistant to miconazole in 15,7% of the cases, and in 14,5% of cases each to amphotericin B and fluconazole, 9,6% to itraconazole. *C. albicans* is the most frequently isolated fungal species, but there is also an increase share of non-*albicans* *Candida* species such as *C. parapsilosis*.

Keywords: *Candida non-albicans*, *Candida albicans*, antifungal agents, mycoses

Резюме

Распространенность клинических видов *Candida* и их чувствительность к противогрибковым препаратам

Опportunистические инфекции грибкового происхождения являются проблемой XXI века. Правильная идентификация видов *Candida*, участвующих в развитии микозов человека, определение чувствительности к противогрибковым препаратам являются ключевыми элементами в управлении этими инфекциями, особенно в случае противогрибковой резистентности. Авторы данной работы ставили перед собой задачу изучить спектр патогенных видов *Candida*, оценить чувствительность к противогрибковым препаратам на основе лабораторных данных. В работе также представлены характеристики чувствительности к противогрибковым препаратам штаммов, выделенных в течение 2017-2018 гг. Было проведено описательное исследование распространенности видов *Candida* и профиля противогрибковой восприимчивости. Идентификация отдельных видов *Candida* была выполнена с помощью системы MALDI-TOF, а профили противогрибковой чувствительности – с помощью Fungitest (Bio-Rad SDP, Париж, Франция). Из 83 обработанных штаммов, *Candida non-albicans* преобладали и составили 50,6%, а *Candida albicans* составили 49,4%. Из видов *Candida non-albicans* наиболее распространенными были *C. parapsilosis* (25,3%), *C. glabrata* (12,0%) и *C. krusei* (4,8%). Анализируя результаты тестирования исследуемых штаммов на чувствительность к противогрибковым препаратам, было обнаружено, что 95,2% изолятов были чувствительны к 5-флуорцитозину и 94,0% к ketoconazole. Виды *Candida* были устойчивы к миконазолу в 15,7% случаев, и в 14,5% случаев – соответственно к

амфотерицину В и флуконазолу, 9,6% – к итраконазолу. *C. albicans* является наиболее часто выделяемым видом, но также возрастает доля видов *Candida non-albicans*, таких как *C. parapsilosis*. Виды *Candida* продемонстрировали устойчивость к миконазолу, амфотерицину В и флуконазолу.

Ключевые слова: *Candida non-albicans*, *Candida albicans*, противогрибковые препараты, грибковые инфекции

Introducere

Infecțiile oportuniste de origine fungică sunt o provocare a secolului XXI. Micozele cauzate de levuri din genul *Candida* sunt foarte diferite ca manifestare (de la cele superficiale ale mucoaselor și tegumentului până la cele sistemice) și sunt clasificate în funcție de locul de apariție a infecției, precum și de intensitatea, aspectul infecției [3, 10, 12, 25].

Evidențele analizate descriu *Candida* spp. ca microflora comensală a omului și ca cele mai frecvent întâlnite specii patogene la persoanele imunocompromise sau cu diferite grade de imuno-depresie. Numărul pacienților cu disfuncții imune a crescut dramatic din cauza pandemiei SIDA, creșterii numărului pacienților transplantați, chimioterapiei agresive antineoplazice, terapiei îndelungate cu antibacteriene [24, 25].

În ultimele trei decenii, infecțiile cu *Candida* spp. au crescut semnificativ. Dezvoltarea infecțiilor fungice cauzate de levuri din genul *Candida* este determinată nu numai de statusul imun al organismului uman, ci și de alți factori caracteristici agentului microbial. Cercetările atestă că trecerea speciilor *Candida* de la un microorganism comensal la un agent patogen este facilitată de diverși factori de virulență, cum ar fi: aderarea la țesuturile-gazdă, formarea biofilmului și secreția enzimelor hidrolitice extracelulare [21, 24, 25].

Fungii sunt recunoscuți de asemenea ca importanți agenți etiologici ai infecțiilor asociate asistenței medicale, determinând infecții severe la pacienții imunodeprimați: pacienți cu arsuri extinse, cateterizați, hemodializați, pacienți aflați la vârste extreme [24, 27].

Studii recente au demonstrat necesitatea elucidării epidemiologiei (a speciilor implicate), patogeniei (de ex., izolarea *Candida* nu înseamnă întotdeauna infecție), formelor clinice și cunoașterea aspectelor terapeutice ale infecțiilor fungice [4, 10, 24].

Actualmente, savanții au observat o particularitate nouă în epidemiologia infecțiilor cu *Candida*. Majoritatea cercetărilor evidențiază tendințe noi în etiologia acestor infecții, se atestă predominarea speciilor *Candida non-albicans* comparativ cu *Candida albicans* în dezvoltarea infecțiilor fungice [17, 28].

Totodată, rezultatele altor studii demonstrează că, în ultimii ani, speciile de *Candida non-albicans* sunt considerate agenți patogeni cu implicare majoră în patologia infecțioasă și care provoacă infecții severe la om [1, 12, 24].

Evidențele științifice din ultimii ani demonstrează importanța identificării corecte a speciilor *Candida* implicate în dezvoltarea micozelor umane și a determinării profilului lor de sensibilitate la antifungice. Astfel, identificarea corectă, în timp util a speciilor de *Candida* și determinarea printr-o metodă standardizată a sensibilității la antifungice sunt esențiale, mai ales în contextul urgenței speciilor rezistente la antifungice, și constituie elemente-cheie în managementul infecțiilor fungice invazive [3, 9, 14, 15, 25].

Scopul acestei cercetări este studierea spectrului de specii patogene de *Candida*, aprecierea sensibilității acestora la preparatele antimicotice pe baza datelor de laborator.

Material și metode

A fost realizat un studiu descriptiv al distribuției speciilor de *Candida* și al profilului de sensibilitate la antifungice.

Microorganismele cercetate. Au fost evaluate 83 de tulpini de *Candida* spp. prelevate din diverse bi-substraturi clinice pe parcursul anilor 2017-2018.

Izolarea și identificarea speciilor de *Candida*. Prelevatele destinate investigării microbiologice au fost inoculate pe mediul Sabouraud Dextroză Agar cu cloramfenicol (Oxoid) în scopul izolării *Candida* spp. Plăcile au fost incubate la 37°C timp de 48 de ore, cu examinarea vizuală a proprietăților culturii (prezența sau lipsa coloniilor specifice). Din coloniile specifice genului *Candida* au fost preparate frotiuri colorate după Gram, fiind cercetate aspectele morfologice și identificate microscopic. Concomitent cu acest test, din aceleași colonii a fost efectuată identificarea speciilor de *Candida* prin analiza proteomică prin spectrometrie de masă a proteinelor specifice extrase din ribozomi, utilizând sistemul MALDI-TOF.

Determinarea sensibilității la preparatele antifungice

Prepararea inoculului. Din coloniile izolate ale tulpinilor identificate a fost pregătit un inoculum prin suspendarea acestora în 3 ml de soluție salină sterilă (soluție apoasă de 0,50% NaCl, pH = 7,0) pentru a obține o turbiditate echivalentă cu cea a standardului McFarland 0,5, măsurat cu nefelometrul *PhoenixSpec* (Compania *Becton Dickinson*). Ulterior a fost realizat testul pentru determinarea sensibilității la antifungice prin inocularea microplăcilor *Fungitest* (Compania *Bio-Rad*) și incubarea la 37°C pentru 24-48 de ore.

Interpretarea rezultatelor. Rezultatele au fost interpretate în baza standardului EUCAST. Izolatele cu concentrație minimă inhibitorie (CMI) <2 µg/ml pentru amfotericina B, <2 µg/ml – 5 flucitozină, <0,5 µg/ml – miconazol, <0,5 µg/ml – ketoconazol, <0,5 µg/ml – intraconazol, <8 µg/ml – fluconazol au fost considerate sensibile.

Controlul calității. Tulpina de referință *C. albicans* ATCC 10231 a fost utilizată pentru controlul intern al calității investigațiilor efectuate.

Rezultate și discuții

Semnificația clinică a identificării microorganismelor până la nivel de specie este certă și totalmente recunoscută de majoritatea studiilor, pe motivul diversității expresiei factorilor de virulență și a nivelului de susceptibilitate antifungică [3, 14, 25].

Distribuția speciilor de *Candida* variază între diferite țări. În multe alte studii, *C. albicans* a fost identificată ca cea mai răspândită specie de *Candida*. Predominarea speciilor de *Candida albicans* (51%) a fost de asemenea observată într-un studiu realizat de Manjunath și colab. [4, 7, 19, 25].

Manikandan C. și colab. au constatat că dintre cele 100 de tulpini de *Candida spp.* recuperate, *C. albicans* a fost specia predominantă (56%), urmată de *C. tropicalis* (20%), *C. glabrata* (14%) și *C. krusei* (10%) [16, 18].

Totodată, numeroase alte studii au determinat o incidență mai mare de *Candida non-albicans*, cuprinsă între 54% și 74%. De asemenea, alți cercetători au demonstrat că speciile *Candida non-albicans* au o rată de izolare mai mare decât *C. albicans*, ceea ce sugerează apariția speciilor *Candida non-albicans* ca agenți patogeni relevanți în dezvoltarea infecțiilor fungice [1, 12, 24]. Aceste rezultate au fost în concordanță cu rezultatele studiului efectuat de Mokaddas și colab., care au arătat, de asemenea, că incidența infecțiilor cu *Candida non-albicans* (60,5%) a fost mai mare decât cea cu *C. albicans* (39,5%). Aceste evidențe demonstrează că *Candida non-albicans* sunt agenți patogeni deosebit de importanți [17].

În studiul curent, analizând diversitatea speciilor de *Candida* din numărul total de tulpini recoltate și identificate până la nivel de specie ($n=83$), s-a constatat o predominare nesemnificativă a speciilor de *Candida non-albicans* ($n=42$; 50,6%), comparativ cu *C. albicans* ($n=41$; 49,4%).

Printre *Candida non-albicans* recuperate din diverse biosubstraturi, în studiul realizat de Sajjan și colab. cel mai frecvent a fost izolată specia *C. tropicalis*, urmată de *C. glabrata*, apoi de *C. krusei* [6, 23]. Jayalakshmi și colab. de asemenea au arătat că *C. tropicalis* (26,6%) a fost predominantă printre speciile

de *Candida non-albicans*. [13]. Un rezultat similar a fost prezentat de diferite studii efectuate în diverse țări ale Europei [9, 14]. Arealul geografic poate fi un factor ce contribuie la diferența din distribuția speciilor *C. non-albicans*, această idee fiind sugerată de Falags și colab. [8, 26].

Diversitatea speciilor de *Candida non-albicans* în acest studiu (figura 1) atestă predominarea, *C. parapsilosis* ($n=21$; 25,3%), urmată de *C. glabrata* ($n=10$; 12,0 %), *C. krusei* ($n=4$; 4,8%), *C. pelliculosa* ($n=2$; 2,4%), *C. robusta* ($n=2$; 2,4%), *C. kefyr* ($n=1$; 1,2%), *C. tropicalis* ($n=1$; 1,2%) și *Cryptococcus neoformans* ($n=1$; 1,2%). Rezultatele noastre sunt în concordanță cu alte cercetări în care *C. glabrata* a fost raportată ca a doua specie predominantă [5, 7, 16, 18].

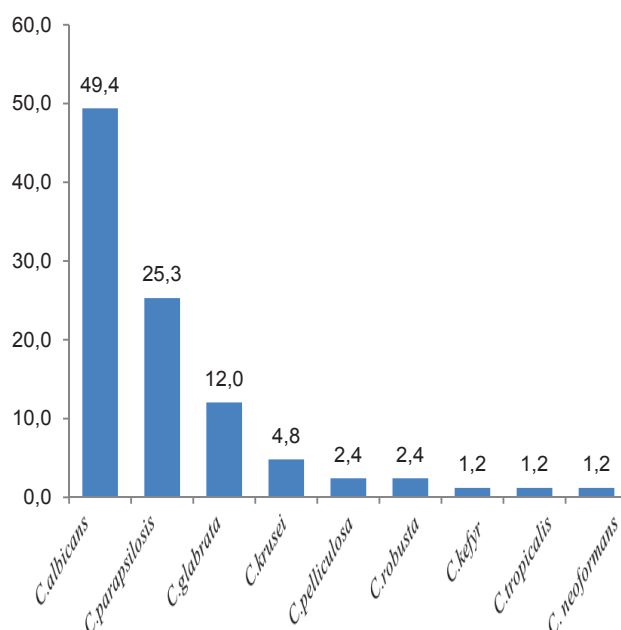


Figura 1. Ponderele speciilor de *Candida* izolate din diverse biosubstraturi, %

În același timp, un șir de alte studii au analizat distribuția speciilor clinice de *Candida* din diverse biosubstraturi. În această lucrare, datele obținute în funcție de biosubstraturile din care au fost prelevate tulpinile de *Candida spp.* sunt următoarele: cele mai multe izolate de *C. albicans* au fost din plagă, cu o pondere de 18,8% ($n=20$), urmate de cele din punctate cu 24,4% ($n=10$), din secreții otice – 19,5% ($n=8$), secreții conjunctivale – 4,9% ($n=2$), lapte matern – 2,4% ($n=2$), în timp ce din lichidul cerebrospinal (LCR) și din sânge nu a fost izolată nici măcar o tulpină.

Distribuția speciilor de *Candida non-albicans* în funcție de biosubstratul din care au fost izolate este următoarea: din plagă – 47,6% ($n=20$), secreții otice – 28,6% ($n=12$), punctat – 11,9% ($n=5$), secreții conjunctivale – 7,1% ($n=3$), LCR – 2,4% ($n=1$), sânge

– 2,4% ($n=1$), iar din laptele matern nu a fost izolată vreă tulpină de *Candida non-albicans* (v. tabelul).

Ponderea speciilor Candida albicans și Candida non-albicans în funcție de biosubstrat

Biosubstratul	<i>C. albicans</i>	Distribuția, %	<i>Candida non-albicans</i>	Distribuția, %
Plagă	20	48,8	20	47,6
Punctat	10	24,4	5	11,9
Secreții otice	8	19,5	12	28,6
Secreții conjunctivale	2	4,9	3	7,1
Lapte matern	1	2,4	0	0,0
lichid cerebrospinal	0	0,0	1	2,4
Sânge	0	0,0	1	2,4
Total	41	100	42	100

Urina, exsudatul vaginal, sângele, prelevatele tractului respirator s-au dovedit a fi cele mai comune biosubstraturi pentru recoltarea *Candida* spp. [21, 28].

Manikandan C. și colab., precum și Mondal S. și colab. au constatat că majoritatea speciilor *Candida* au fost recoltate din urină și din spută (90%), ceea ce indică implicarea mai evidentă a acestor specii în etiologia infecțiilor tractului urinar și ale tractului respirator [6, 16, 18].

Paralel cu aceste evidențe, majoritatea izolatelor *Candida* au fost recoltate din prelevatele vaginale, urmate de aspiratele traheale, sânge, spută și urină. Cu toate acestea, *C. tropicalis* a fost identificată ca fiind cea mai frecventă specie *Candida* din aspirate traheale și spută, contrazicând rezultatele studiilor anterioare privind predominanța *C. albicans* în aceste prelevate [3, 20, 26].

Recoltarea *Candida* spp. din prelevatele tractului respirator este frecventă la pacienții cu ventilație mecanică, ce apare ca rezultat al diseminării hematogene sau al aspirației conținutului orofaringian sau gastric colonizat [19, 20].

Suportul laboratorului microbiologic în alegerea terapiei este decisiv prin precizarea sensibilității tulpinii de *Candida* la antifungicul administrat. Rezultatele testării sensibilității la antifungice arată că majoritatea izolatelor au fost sensibile la 5-fluorocitosină și ketoconazol și au demonstrat rezistență moderată la miconazol, amfotericina B și fluconazol (figura 2).

În același timp, studiul realizat de Sahal G. și colab. a demonstrat că *C. albicans* s-a dovedit a fi sensibilă în proporție de 88,5% la amfotericina B,

97% – la fluconazol și voriconazol, 100% – la flucitozină. 97,5% din *C. tropicalis* a prezentat sensibilitate la amfotericina B și fluconazol, 80% – la flucitozină, 100% – la voriconazol [2, 11, 22].

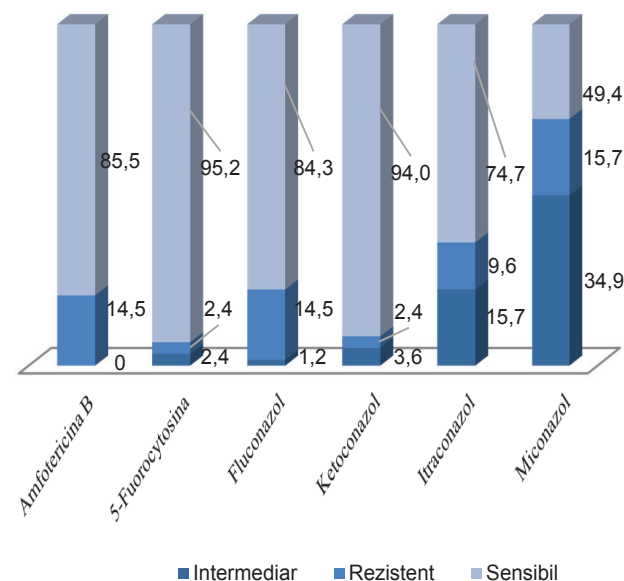


Figura 2. Distribuția speciilor de *Candida* în funcție de sensibilitatea la antifungice (%)

Analizând fungigrama tulpinilor recoltate, s-a observat că 11 tulpini de *C. albicans* au fost sensibile la toate preparatele antifungice, 9 tulpini au prezentat valori de inhibiție interpretate ca intermediar pentru miconazol și 3 tulpini intermediar pentru itraconazol, 5 tulpini au fost rezistente la două preparate antifungice, 1 tulpină – la trei preparate, iar o altă tulpină – la patru preparate antifungice. Dintre speciile de *Candida non-albicans*, 14 au prezentat sensibilitate la toate preparatele antifungice testate, 10 tulpini au prezentat valori de inhibiție interpretate ca intermediar pentru un preparat antifungic, 3 tulpini – intermediar pentru două preparate, iar 1 tulpină – pentru cinci preparate testate. La un singur preparat antifungic au fost rezistente 8 tulpini, la două preparate – 4 tulpini, iar la trei preparate – 2 tulpini de *Candida non-albicans*.

Astfel, rata susceptibilității tulpinilor de *Candida albicans* a constituit 100% pentru 5-fluorocitosină, 90,2% pentru amfotericina B și ketoconazol, 76,5% pentru fluconazol, 73,2% pentru itraconazol și doar 41,5% pentru miconazol. În cazul tulpinilor de *Candida non-albicans*, cea mai mare rată a sensibilității se atestă la ketoconazol – 97,6%, urmată de fluconazol – 92,9%, 5-fluorocitosină – 90,5%, amfotericina B – 81,0%, itraconazol – 76,2%, miconazol – 57,1% (figura 2).

Rata rezistenței tulpinilor de *Candida albicans* la fluconazol a constituit 24,4% ($n=10$), urmată de 17,1% ($n=7$) pentru miconazol, 9,8% ($n=4$) pentru amfotericina B și itraconazol, iar 4,9% ($n=2$) – pentru

ketoconazol. Nicio tulpină nu a fost rezistentă la 5-fluorocitosină. Izolatele de *Candida non-albicans* s-au dovedit a fi mai rezistente la amfotericina B, cu o rată de 19,0% ($n=8$), și nicio tulpină nu a fost rezistentă la ketoconazol (figura 2).

În urma comparării patternurilor de sensibilitate și de rezistență înregistrate la speciile de *Candida* izolate, cea mai mare rată a sensibilității se atestă la 5-fluorocitosină – 95,2% din tulpinile izolate ($n=79$), urmată de 94,0% ($n=78$) la ketoconazol și 85,5% ($n=71$) la amfotericina B. Cea mai mică rată a fost înregistrată la miconazol – 49,4% ($n=41$).

Cele mai multe tulpini de *Candida* au fost rezistente la miconazol – 15,7% ($n=13$), urmat de amfotericina B și fluconazol – 14,5% ($n=2$). De asemenea, 34,9% din tulpini au fost raportate intermediar la miconazol ($n=29$) și nicio tulpină nu a prezentat valori de inhibiție raportate intermediar (figura 2).

Datele obținute de Bitew A. și Abebaw Y. au arătat că tulpinile recuperate s-au dovedit a fi sensibile în 100% cazuri atât la micafungină, cât și la caspofungină și au prezentat o rată de rezistență de 4% la fiecare preparat antifungic. Au fost raportate și tulpini rezistente la cele două preparate (*C. rugosa* – 20%, *C. lipolytica* – 16,7%, *C. albicans* – 3,8%) [4, 6, 11].

Rezultatele studiului curent sunt în conformitate cu multe alte studii realizate la nivel internațional, care au demonstrat modificarea particularităților epidemiologice ale infecțiilor fungice, cu o predominare etiologică moderată sau mai accentuată a speciilor de *Candida non-albicans* [27].

Totalizând cele relatate anterior, reiterăm importanța realizării cu acuratețe a testelor de identificare a speciilor de fungi și a determinării sensibilității la preparatele antimicotice pentru managementul eficient al infecțiilor fungice.

Concluzii

Frecvența infecțiilor fungice a crescut considerabil în ultimii ani din cauza majorării numărului de pacienți imunodeprimați, a exploziei intervențiilor medico-chirurgicale invazive și a utilizării abuzive, neargumentate a preparatelor antifungice.

Evidențele analizate subliniază importanța cunoașterii speciilor de *Candida* și a profilului lor de sensibilitate la antifungice dintr-un anumit areal geografic în scopul inițierii unui tratament antifungic adecvat.

Analiza distribuției speciilor clinice de *Candida* în studiul realizat atestă schimbări în etiologia infecțiilor fungice, cu predominarea speciilor de *Candida non-albicans*, fapt constat și de alte cercetări.

Predominarea speciilor de *Candida non-albicans* comparativ cu *Candida albicans* observată în majoritatea studiilor, precum și în studiul nostru, s-ar putea datora îmbunătățirii practicilor de laborator privind identificarea acestor fungi sau unei prevalențe reale a acestor specii. Rezultatele testării la antifungice au demonstrat că majoritatea izolatelor au fost sensibile la 5-fluorocitozină și ketoconazol. Speciile de *Candida* au prezentat rezistență moderată la miconazol, amfotericina B și fluconazol.

În baza analizei fungigramei tulpinilor cercetate, s-a constatat că majoritatea izolatelor au fost sensibile la 5-fluorocitozină și ketoconazol și moderat rezistente la miconazol, amfotericina B și fluconazol.

Bibliografie

1. Achkar J.M., Fries B.C. Candida infections of the genitourinary tract. In: *Clin. Microbiol. Rev.* 2010, vol. 23, pp. 253–273.
2. Adhikary R., Joshi S. Species distribution and antifungal susceptibility of candidemia at a multi speciality center in Southern India. In: *Ind. J. Med. Microbiol.* 2013, vol. 29, pp. 309–311.
3. Bailly S., et al. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. – Trends over 10 years. In: *J. Infect.* 2016, vol. 72(1), pp. 103–111.
4. Bitew A., Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: Species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. In: *BMC Womens Health.* 2018, vol. 18, p. 94.
5. Das K.H., Getso M.I., Azeez-Akande O. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* in clinical samples and their intrinsic biofilm production status. In: *Int. J. Med. Sci. Public Health.* 2016, vol. 5, pp. 2443–2444.
6. Dharwad S., et al. Species identification of *Candida* isolates in various clinical specimens with their antifungal susceptibility patterns. In: *J. Clin. Diagn. Res.* 2011, vol. 5(6), pp. 1177–1181.
7. ElFeky D.S., et al. Species identification and antifungal susceptibility pattern of *Candida* isolates in cases of vulvovaginal candidiasis. In: *Alexandria J. Med.* 2016, vol. 52, pp. 269–277.
8. Falagas M.E., Roussos N., Vardakas K.Z. Relative frequency of *albicans* and the various non-*albicans* *Candida* spp. among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. In: *Int. J. Infect. Dis.* 2010, vol. 14, pp. 954–966.
9. Fleck R., Dietz A., Hof H. In vitro susceptibility of *Candida* species to five antifungal agents in a German university hospital assessed by the reference broth microdilution method and Etest. In: *J. Antimicrob. Chemother.* 2007, vol. 59, pp. 767–771.
10. Ghazi S., et al. The epidemiology of *Candida* species in the Middle East and North Africa. In: *J. Mycol. Med.* 2019, vol. 29, pp. 245–252.
11. Golia S., Reddy K.M., Karjigi K.S., et al. Speciation of *Candida* using chromogenic and cornmeal agar with

- determination of fluconazole sensitivity. In: *Al. Ameen. J. Med. Sci.* 2013, vol. 6(2), pp. 163-166.
12. Gullo A. Invasive fungal infections: the challenge continues. In: *Drugs*. 2009, vol. 69 (suppl. 1), pp. 65–73.
 13. Jayalakshmi L., RatnaKumari G., Samson S.H. Isolation, speciation and antifungal susceptibility testing of candida from clinical specimens at a tertiary care hospital. In: *Sch. J. App. Med. Sci.* 2014, vol. 2, pp. 3193–3198.
 14. Kiraz N., Oz Y. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility of clinical Candida isolates from a university hospital in Turkey over a 5-year period. In: *Med. Mycol.* 2011, vol. 49, pp. 126–131.
 15. Liu X.P., et al. Species distribution and susceptibility of Candida isolates from patient with vulvovaginal candidiasis in Southern China from 2003 to 2012. In: *J. Mycol. Med.* 2014, vol. 24(2), pp. 106-111.
 16. Manikandan C., Amsath A. Characterization and susceptibility pattern of *Candida species* isolated from urine sample in Pattukkottai, Tamilnadu, India. In: *Int. J. Pure Appl. Zool.* 2015, vol. 3, pp. 17–23.
 17. Mokaddas E.M., Al-Sweih N.A., Khan Z.U. The species distribution and the antifungal susceptibility of Candida bloodstream isolates in Kuwait: a 10-year study. In: *J. Med. Microbiol.* 2007, vol. 56, pp. 255–259.
 18. Mondal A., et al. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility patterns of Candida. In: *J. Inst. Med.* 2013, vol. 35, pp. 45–49.
 19. Muadcheingka T., Tantivitayakul P. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans* Candida species in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. In: *Archive oral biol.* 2015, vol. 60, pp. 894–901.
 20. Ogba O.M., et al. Characterization of Candida species isolated from cases of lower respiratory tract infection. In: *World J. AIDS.* 2013, vol. 3, pp. 201-206.
 21. Pahwa N., Kumar R., Nirakhiwale S., et al. Species distribution and drug susceptibility of candida in clinical isolates from a Tertiary Care Centre at Indore. In: *Indian J. Med. Microbiol.* 2014, vol. 32(1), pp. 44-48.
 22. Sahal G., Bilkay I.S. Distribution of clinical isolates of *Candida* spp. and antifungal susceptibility of high biofilm-forming Candida isolates. In: *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2018, vol. 51, pp. 644–650.
 23. Sajjan A.C., Mahalakshmi V.V., Hajare V. Prevalence and antifungal susceptibility of Candida species isolated from patients attending tertiary care hospital. In: *IOSR J. Dent. Med. Sci.* 2014, vol. 13, pp. 44–49.
 24. Sardi J.C., et al. Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. In: *J. Med. Microbiol.* 2013, vol. 62, pp. 10–24.
 25. Sida H., Pethani J., Dalal P., et al. Study of Changing Trend in the Clinical Distribution of Candida Species in Various Clinical Samples at Tertiary Care Hospital, Ahmedabad, Gujarat. In: *Ntl. J. Community Med.* 2017, vol. 8, pp. 109–111.
 26. Vijaya D., Harsha T.R., Nagaratanamma T. Candida speciation using CHROM agar. In: *J. Clin. Diagn. Res.* 2011, vol. 5(4), pp. 755-757.
 27. Wisplinghoff H., et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. In: *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2014, vol. 43(1), pp. 78-81.
 28. Yesudhasan B.L., Mohanram K. *Candida tropicalis* as a predominant isolate from clinical specimens and its antifungal susceptibility pattern in a Tertiary Care Hospital in Southern India. In: *J. Clin. Diagn. Res.* 2015, vol. 9(7), pp. 14-16.

Olga Burduniuc,

dr. șt. med., conferențiar universitar,
șef laborator, Laboratorul microbiologic,
Agenția Națională pentru Sănătate Publică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. 022 574-703; 068144477,
email: olga.burduniuc@ansp.gov.md