

Kan Kültüründen İzole Edilen *albicans* Dışı Kandidaların Üç Farklı Yöntemle Tiplendirilmesi, Yöntemlerin Uyum ve Maliyet Açısından Karşılaştırılması[§]

Jülide Sedef GÖÇMEN*, Zeki Ceran ERASLAN**, Serin DOĞAN**, Meryem Didem GÖKTAŞ**, Esra Nur ŞENER**, İrem UZUNSOY**, Şahin AKIN**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Öğrenci Çalışma Grubu

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, *albicans* dışı kandida izolatlarının tür tanımlamasını yapmak için, mısırunu agar, kromojenik agar ve yarı otomatize sistem kullanarak bu yöntemler arasındaki uyum, uygulama kolaylığı ve maliyetin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Laboratuvarı'nda kan kültüründen izole edilen 42 *albicans* dışı kandida izolatı çalışmaya alınmıştır. Bu izolatların tür tayini için; mısırunu agar (mikroskopik morfoloji değerlendirme), kromojenik agar (renge göre görsel değerlendirme) ve yarı otomatize sistem (API 20C AUX, BioMérieux, Fransa; karbonhidrat asimilasyonuna göre değerlendirme) kullanılmıştır.

Bulgular: Üç farklı yöntemle test edilen 42 suşun tiplendirme sonuçları arasında; 24 (%57,1) suş her üç yöntem ile, 11 (%26,2) suş kromojenik agar ve mısırunu agar ile ($\kappa=0,58$); 6 (%14,3) suş yarı otomatize sistem ve mısırunu agar ile ($\kappa=0,44$); aynı tür bulunmuştur. Yarı otomatize sistem ve kromojenik agar yöntemi ile en yüksek uyum ($\kappa=0,73$) saptanmıştır. Bir suşun tiplendirilmesinde ise her 3 yöntem de farklı sonuç vermiştir. Tür düzeyinde değerlendirildiğinde *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* için her üç yöntem %100 uyumlu çıkmıştır. Yöntemler arasında maliyet etkinliğinde ise en ucuz yöntemin mısırunu agar tiplendirme yöntemi olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda, 3 farklı yöntemin *albicans* dışı kandidaların tiplendirilmesinde birebir uyumlu sonuç vermediği ve üç yöntem arasındaki uyumun %57,1 olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, doğal antifungal direnç varlığı nedeni ile tiplendirilmesi gereken *C. krusei* her üç yöntemle de aynı sonucu vermiştir. Maliyet açısından en ucuz yöntem olan mısırunu agar olmakla birlikte, deneyimli laboratuvar çalışanına gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: *Albicans* dışı kandida, kan kültürü, kromojenik agar, mısırunu agar, tiplendirme, yarı otomatize sistem

SUMMARY

Identification of Non-albicans Candida Strains Isolated from Blood Cultures by Three Different Methods and Comparison of These Methods According to Compatibility and Cost-Effectiveness

Objective: The aim of the study was to compare the compatibility, cost-effectiveness and practicality of cornmeal agar, chromogenic agar and semi-automated system for the identification of non-albicans Candida spp.

Material and Methods: Forty-two non-albicans Candida strains isolated from blood cultures between January 2011 and December 2014 at Baskent University Hospital Laboratory, Ankara, Turkey, were examined in this study. Cornmeal agar (morphologic evaluation by microscopy), chromogenic agar (visual evaluation with color change) and a semi-automated system (API 20C AUX; BioMérieux, France; evaluation by carbohydrate assimilation reactions) were used for strain identification.

Results: Among the 42 strains identified by the three different test methods, 24 (57.1%) were identified as the same species by all three tests, 11 (26.2%) strains identified as the same species by using cornmeal agar and chromogenic agar ($\kappa=0,58$) and 6 (14.3%) by semi-automated system and cornmeal agar system ($\kappa=0,44$). The highest concordance was found between chromogenic agar and semi-automated system ($\kappa=0,73$). One strain exhibited different identification results with the three methods. When species level identification was considered, identification of *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* and *C. krusei* revealed consistency between the three methods. Cornmeal agar method was found to be the most cost-effective method.

Conclusion: The results of this study revealed only 57.1% concordance between cornmeal agar, chromogenic agar and semi-automated system for the identification of non-albicans Candida spp. However, strains with intrinsic antifungal resistance such as *C. krusei*, were identified accurately by all three methods. Although the most effective method was found to be the cornmeal agar, its use in routine laboratories seemed to be questionable since evaluation needed experienced laboratory personnel.

Key words: Non-albicans candida, blood culture, chromogenic agar, cornmeal agar, identification, semi-automated system

Alındığı tarih: 01.06.2015

Kabul tarihi: 22.06.2015

Yazışma adresi: Jülide Sedef Göçmen, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

e-posta: jsedef@yahoo.com

[§] Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi XVII. Öğrenci Sempozyumu'nda Sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Kandida türleri doğada yaygın olarak ve insanın normal florasında bulunan maya mantarlarıdır. Günümüzde invaziv işlem sıklığındaki ve kronik hastalıklardaki artış ile beraber yoğun antibakteriyel ve sitotoksik tedavi uygulaması sonucunda kandidemi görülme oranı artmaktadır⁽¹⁾. *Candida albicans*, invaziv kandidiyazise neden olan türler arasında hâlâ en sık görülen patojen olsa da, diğer kandida türlerinin de kandidiyazise neden olma oranı hızla yükselmektedir⁽²⁾. *Albicans* dışı kandida türlerinin antifungal ilaçlara direnci de önemli bir sorundur.

Kandida türlerinin tiplendirilmesinde en sık olarak, mayaların ürediklerinde oluşturdukları renge göz ile değerlendirilmesine dayanan kromojenik agar ve mayaların blastokonidya, klamidokonidya ve yalancı hif gibi mikroskopik morfolojilerinin değerlendirilmesi sonucu tanısını sağlayan mısırunu agar ile mayaların karbonhidrat asimilasyonuna göre tanımlanmasına yardımcı olan yarı otomatize hazır kitler kullanılmaktadır^(3,4).

Sunulan çalışmada, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nin farklı kliniklerinden Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında kan kültüründen izole edilmiş olan 42 *albicans* dışı kandida izolatlarının kromojenik agar, mısırunu agar ve yarı otomatize sistemle tiplendirilmesi sırasında bu yöntemler arasındaki uyumun ve maliyet etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nin farklı kliniklerinden Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında kan kültüründen izole edilerek, -85°C'de saklanmakta olan 42 *albicans* dışı kandida izolatu çalışmaya dâhil edildi. İzolatlar araştırma öncesinde Sabouraud'un dekstrozu agarına pasajlandı⁽⁵⁾. Kökenler 36°C'de 24 saat inkübasyon ile aktif fazda çoğaltılmasını takiben mısırunu (Cornmeal agar, BBL, ABD) agara, hifa ve blastokonidyum oluşumunu gözlemlemek için

“#” (Dalmau ekim tekniği) şeklinde çizilerek ekildi. Ekimin üzerine steril lamel kapatıldı. Mısırunu agar plakları oda ısısında, nemli ortamda 72 saat inkübasyona bırakıldı.

Aynı izolatlar eşzamanlı olarak kromojenik agara (CHROMagar, BBL, ABD) da inoküle edildi. Kromojenik agar plakları 36°C'de 24 saat inkübasyona kaldırıldı.

Aynı izolatlar ticari olarak sağlanan API20C AUX (BioMérieux, Fransa) kitleri ile, üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Ekim yapılan paneller 30°C'de inkübe edilerek 48. ve 72. saatlerde değerlendirildi.

Araştırmada maliyeti hesaplamak için hastane alımlarında verilen kapalı teklif birimler baz alındı. Maliyet hesaplamalarının yapıldığı gün itibari ile 1\$=2.70 TL idi.

Araştırmada kontrol suşu olarak *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 22019 kullanıldı. Testler arası uyum Cohen κ (kappa) testi ve buna bağlı Landis-Koch sınıflandırması ile değerlendirildi⁽⁶⁾.

Elde edilen veriler kişisel bilgisayar programında istatistik analize alındı. Tür tayini konusunda karar verilemeyen izolatlar doğrudan uygun olmayan sonuç olarak kabul edildi.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış KA14/339 no'lu proje olarak Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, 42 *albicans* dışı kandida izolatu'nun tiplendirme yöntemlerine göre tür dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Araştırmaya alınan suşların üç farklı yöntem ile değerlendirmesinde araştırıcı sonuçlarının birlikteliği ve Landis-Koch sınıflamasına göre yorumu Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Araştırmaya alınan non-albicans kandida izolatlarının tür dağılımı.

Tür (n=42)	Mısırunu agar		Kromojenik agar		Yarı otomatize sistem	
	n	%	n	%	n	%
<i>C. glabrata</i>	18	42.9	13	30.9	13	30.9
<i>C. parapsilosis</i>	10	23.8	15	35.7	15	35.7
<i>C. tropicalis</i>	8	19.4	10	23.8	10	23.8
<i>C. guilliermondii</i>	-	-	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	4	9.5	4	9.5	4	9.5
<i>C. famata</i>	-	-	-	-	-	-
<i>C. lusitaniae</i>	-	-	-	-	-	-
<i>C. dubliniensis</i>	-	-	-	-	-	-
Tanımlanamayan	2	4.8	-	-	-	-

Tablo 2. Farklı besiyerlerinde türlerin tanımlanmaları arasındaki birliktelik.

Karşılaştırılan besiyeri	Cohen κ katsayısı	Landis-Koch yorumu
Mısırunu agar ile Kromojenik agar	0.58	Çoğunlukla uyuma
API 20CAUX ile Mısırunu agar	0.44	Çoğunlukla uyuma
API 20CAUX ile Kromojenik agar	0.73	Önemli derecede uyuma

Tablo 3. *Albicans* dışı kandidaların tiplendirmede üç farklı yöntemin; üçerli ve ikiyeşerli olarak türleri belirlemedeki % değerleri ve sayısal sonuçları.

Toplam suş sayısı (n:42)	n	%
Her üç yöntemle aynı sonuç	24	57
Yarı otomatize sistem-Mısırunu aynı sonuç	6	14
Yarı otomatize sistem-Kromojenik agar aynı sonuç	0	0
Kromojenik agar-Mısırunu agar aynı sonuç	11	26
Üç yöntemle uyumsuz sonuç	1	3

Her üç yöntem ile izolatların yalnızca %57'si aynı tür olarak tanımlanabilmiştir (Tablo 3). Araştırmaya alınan testler arasında birim maliyeti en pahalı olan test yarı otomatize sistemdir.

TARTIŞMA

Kandidalar fırsatçı patojendirler. Diğer tüm fırsatçı patojenler gibi çevresel ve bireysel koşulların organizma aleyhine geliştiği durumlarda hafif yüzeysel enfeksiyonlardan ağır sistemik enfeksiyonlara kadar değişen çeşitlilikte klinik

enfeksiyon tablosuna neden olabilirler. Fizyolojik koşulların değişmesi örneğin deride aşırı terleme, vajende pH değişikliği gibi durumlarda, hormonal bozukluklarda, kortikosteroid gibi immun sistemi baskılayıcı ilaçların kullanılması, kanser ve AIDS gibi immun yetmezliğe neden olan hastalıklarda kandida enfeksiyonu artar. Son yıllarda hastane enfeksiyonları içinde kandida enfeksiyon sıklığında artış gözlenmektedir⁽⁷⁾.

İnvaziv kandidiyaziste en sık karşılaşılan etken *C. albicans*'tır. Ancak diğer kandida türlerinin de kandidiyazise neden olma oranında artış vardır⁽²⁾. Aynı zamanda *C. albicans* ve *albicans* dışı kandida türlerinde antifungal ilaç direnci önemli sorun olmaya başlamıştır. Kandida türlerinden *C. krusei* flukonazole dirençli, *C. glabrata* ise flukonazole dirençli ya da doza bağlı duyarlı olabilmektedir. *C. lusitaniae* suşlarında amfoterisin B direncine daha sık rastlanmaktadır^(1,8). Çeşitli çalışmalarda *C. glabrata* ve *C. krusei* suşları arasında amfoterisin B için yüksek minimal inhibitör konsantrasyon değerlerinin saptandığı bildirilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, *C. parapsilosis* infantlardan ve santral venöz katater kullananlardan; *C. glabrata* yaşlılardan, flukonazol profilaksisi alanlardan ve cerrahi operasyon geçirenlerden; *C. tropicalis* hematolojik maligniteli, nötropenik ve bir yaştan altındaki olgulardan; *C. krusei* nötropenisi ve malignitesi olanlardan daha sık izole edilmiştir^(9,10). Kandidemilerde mortalite % 37.9-54 olarak verilmiş, *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'in etken olduğu olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu, *C. parapsilosis*'in etken olduğu kandidemilerde ise daha düşük olduğu bildirilmiştir^(8,11). Kandidemilerde hazırlayıcı risk faktörlerinin belirlenerek gerekli önlemlerin alınmasında, tedavinin belirlenmesinde ve prognoz tahmininde tür düzeyinde identifikasyon önem taşımaktadır.

Sunulan araştırmada, Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında kandan izole edilmiş olan 42 albicans dışı kandida arasında yöntemlere göre değişmekle birlikte, en çok *C. glabrata* ve

C. parapsilosis türlerinin bulunduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Ülkemizden bu konuda yapılan araştırmalarda Süleyman Demirel Üniversitesinde kandan izole edilmiş olan 17 *albicans* dışı kandidanın %64.7'sini *C. parapsilosis*, %11.7'sini *C. glabrata* türleri belirlenmiştir⁽¹²⁾. Feyzioğlu ve ark.⁽¹³⁾ yaptıkları çalışmada, 129 klinik örnekte, %52.71 oranında *albicans* dışı kandida rapor etmişlerdir. Bunların içinde *C. tropicalis* %17, *C. dubliniensis* %7.7 oranında olduğunu saptamışlardır⁽¹³⁾. Bu veriler sunulan araştırmamızdan farklıdır. Bu araştırmaların farklı merkezlerde olması, hastane yapılanmalarındaki farklar ve kliniklere yatan hastaların özelliklerinin bu farklılıkların nedeni olduğu düşünülebilir. Bununla birlikte, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde yapılan çalışmada, kullanılan 66 suşta en çok *C. sake* (%25.8) ve *C. norvegensis* (%18.2) türleri bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Hastanemizde ise bu türlerden hiçbiri izole edilmemiştir. Tür dağılımındaki bu farklılık bölgesel özelliğe bağlanabilir.

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2009-Aralık 2012 döneminde gönderilen kan kültürlerinde tespit edilen maya üremeleri germ tüp ve VITEK 2 Compact System (BioMérieux, Fransa) otomatize identifikasyon sistemi ile tiplendirilmiştir. Toplam 58 *Candida* izolatının %14'ü *C. parapsilosis*, %14'ü *C. tropicalis*, %10'u *C. glabrata*, %5'i *C. guilliermondii* olarak saptanmıştır⁽¹⁴⁾. Bu çalışma hem dönemsel olarak benzer zamanlarda yapılmış hem de aynı ilde yapılmış bir çalışma olmasına karşın farklı sonuçlar içermektedir. Bu durum hastanemizin transplantasyon ağırlıklı girişimsel işlemler yapılmasına ve hasta popülasyonunun farklılığına bağlanabilir.

Çalışmamızda, Ankara hastanemizde kandidate- milerden izole *albicans* dışı kandidalar arasında *C. glabrata* oranımızın yüksek bulunması tedavi planlanırken dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Kandidemilerde tedavi planlanırken duyarlılık çalışılmamış bile olsa, bu türün flukonazole dirençli ya da doza bağlı

duyarlı özelliğinin unutulmaması gerekir. Kandidemi etkeni bu türlerin dağılımı, *albicans* dışı kandidalara bağlı kan yayımı enfeksiyonlarının kontrol altına alınması ve bu türlere bağlı hastane enfeksiyonlarının önlenmesi açısından önemlidir. Ancak tür düzeyinde tanımlama yapıldığı durumlarda uygun tedavi seçenekleri öngörülebilmektedir.

Tiplendirme yöntemlerini maliyet açısından incelediğimizde tiplendirmede kullanılan yarı otomatize sistemin suş başına maliyeti 24.44 TL dir. Bu yöntem kolay ve her laboratuvarı da kolaylıkla uygulanabilen bir yöntemdir. Kromojenik agarla tiplendirmede suş başına maliyeti 3.70 TL'dir. Bu yöntem koloni renk morfolojisine göre değerlendirmeyi sağlamaktadır. Bu yöntemle *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* kolonilerini birbirinden renk farkına göre kolaylıkla ayırmak olasıyken diğer *albicans* dışı kandidalarda bu ayrımı yapmak çok olası değildir. Örneğin, *C. albicans* ve *albicans* dışı kandida olan *C. dubliniensis* bu besiyerinde aynı renk koloni oluşturmaktadır.

Sunulan araştırmada, en ucuz yöntemin Mısırunu agarda tiplendirme olduğu sonucuna varılmıştır. Suş başına maliyet bu yöntemde 1 TL'dir (Tablo 4). Fakat bu yöntem bu konuda eğitilmiş ve deneyimli mikroskopik bakıyı gerektirmektedir. Yöntemlerin sonuçlanma sürelerine baktığımızda kromojenik agar hariç iki yöntemin sonuçlanma süreleri 72 saattir. Bu anlamda 48 saatte sonuç vermek açısından kromojenik agar tercih edilebilir. Kromojenik agar aynı zamanda direk hasta örneğinden ekim yapılmasına olanak tanıyan bir besiyeridir. Kandidemilerde hastaya müdahale ve tedavi planlanması aşamasında hız önemli bir faktördür. Fakat bu yöntemin tür tanımlamasında kullanılırken karşılaşılan sorun *C. albicans*'ın *C. dubliniensis*'den ayrımının zor olmasının yanı sıra *C. guilliermondii*, *C. lusitanae*, *C. famata* gibi türlerin renk oluşumuna göre ayrımlanmasında da sorun vardır. Bu sorunun kromojenik besiyerinin farklı besiyerleri ile değerlendirilmesi ile aşılabildiği bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

Tablo 4. Tiplendirmede kullanılan yöntemlerin sonuçlanma süresi ve maliyet açısından irdelenmesi.

Yöntem	Satış şekli ve fiyatı	Sonuçlanma süresi	Birim maliyet (TL)
Mısırunu agar (Mısırunu Tween 80 agar)	500 g dehidrate (395 TL) (petride 1000 adet besiyeri yapmak olasıdır)	72 saat	(0.39 TL Corn meal agar + 0.50 TL petri plağı + 0.05 TL Tween 80 + otoklavlama 0.05 TL) ~1 TL
Kromojenik agar	10'luk paket hazır (37 TL)	24-48 saat	3.7
Yarı otomatize sistem	25'lik kutu (611 TL)	48 -72 saat	24.44

Yaptığımız araştırmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Mısırunu agarda mikroskopik değerlendirme aşamasında hem ekim tekniği hem de mikroskopik değerlendirmede araştırmacılar arası standardizasyonu sağlamak zordur ve deneyim gerektirebilmektedir. Aynı zamanda araştırmaya alınan suş sayısının az olması da sayısal verileri etkilemiş olabilir. Benzer şekilde *albicans* dışı kandidaların tür çeşitliliğinin azlığı da yöntemlerin tür düzeyinde değil tüm türleri içerecek şekilde istatistik incelemeye alınmasına neden olmuştur.

Sonuç olarak Mısırunu agar yöntemi tür düzeyinde tiplendirmede kullanılabilen en ucuz yöntemdir. Bu konu ile ilgili eğitimlerin yaygınlaştırılması maliyetin minimize edilmesine yardımcı olacaktır. Bununla birlikte, bu yöntem ile karar verilemeyen suşlar için farklı yöntemlerin kullanılması, tedavinin planlanması için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133-63. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00029-06>
2. Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve amfoterisin B ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. *Selçuk Tıp Derg* 2012; 28:149-51.
3. Bozkurt F. Nozokomiyal infeksiyon etkeni olan ve steril vücut sıvılarından izole edilen *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının E-Test yöntemi ile belirlenmesi [Tıpta uzmanlık tezi]. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
4. Kaya M. Hemokültürlerden izole edilen *Candida*'ların flukonazole duyarlılıkları ve flukonazole ile siprofloksasin, levofloksasin ve doksisiklin etkileşiminin araştırılması [Tıpta uzmanlık tezi]. Ankara: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010.
5. Larone DH. Medical Important Fungi. A Guide to Identification. 3. Basım. ASM. 14325 Massachusetts Ave. NW. Washington, ABD, 1995.
6. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-74. <http://dx.doi.org/10.2307/2529310>
7. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1298-302. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.4.1298-1302.2002>
8. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(Suppl 2):S1-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2001.tb00004.x>
9. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3254-9. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.9.3254-3259.2001>
10. Arslan U, Uysal EB, Işık F, Tuncer İ, Fındık D. 2002-2005 yılları arasında kan örneklerinden soyutlanan kandida türleri. *İnfeksi Derg* 2006; 20:177-81.
11. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1829-35. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.4.1829-1835.2005>
12. Öztürk T, Özseven A, Çetin E, Sesli Çetin E, Kaya S. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Kocatepe Tıp Derg* 2013; 14:17-22.
13. Feyzioğlu F, Doğanm, Özdemir M, Baykan M, Baysal B. *Candida* türlerinin tanımlanmasında cornmeal agar, candida ID2 kromojenik agar ve API 32 IDC performansının değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Derg* 2014; 30:43-5.
14. Çalışkan E, Dede A, Güven G. Kan kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2013; 27:25-30.
15. Raut S, Varaiya A. Differentiation of *Candida dubliniensis* on CHROM agar and Pal's agar. *Indian J Med Microbiol* 2009; 27:55-8.