

Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalardan İzole Edilen Candida Suşlarının İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıkları

Yasemin ZER(*), İclal BALCI(*)

ÖZET

Çalışmamızda hastanemiz yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) izole edilen *Candida* cinsi maya mantarlarının türlerini tesbit ederek, çeşitli antifungallerin bu türlere invitro etkinliğinin saptanması amaçlanmıştır. Ocak 1998-Aralık 1999 tarihleri arasında incelenen 1060 klinik örneğin, 205'inde (% 19.33) *Candida* cinsi maya üremesi saptanmıştır. Üreme saptanan materyallerin 112'si (% 54.63) idrar, 58'i (% 28.29) trakeal aspirat-sürüntü, 24'ü (% 11.70) kan kültürü, 11'i (% 5.36) yara sürüntüsü örneklerinden izole edilmiştir. Tanımlama için API *Candida* (Bio Merieux, Fransa) maya izolasyon kitleri kullanılmıştır. Klinik örneklerden 115 (% 56.09) *C. albicans*, 23 (% 11.21) *C. tropicalis*, 21 (% 10.24) *C. parapsilosis*, 12 (% 5.83) *C. glabrata*, 9 (% 4.39) *C. kefyri*, 7 (% 3.41) *C. lusitanae*, 6 (% 2.92) *C. famata*, 6 (% 2.92) *C. krusei*, 6 (% 2.92) *C. guilliermondii* izole edilmiştir.

Tüm örnek gruplarında en sıklıkla bulunan *Candida* türü, *C. albicans*, ikinci sıklıkla idrarda ve trakeal aspirat-sürüntü örneklerinde *C. tropicalis*, kan kültürü örneklerinde *C. parapsilosis*, yara sürüntüsü örneklerinde *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* olmuştur.

E test ile yapılan invitro antifungal duyarlılık testleri sonucunda, % 27.31 ince flukonazol, % 20.0 oranında flusitozin, % 19.51 oranında Amfoterisin B, direnci saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, *Candida*, antifungal duyarlılık

GİRİŞ

Son yirmi yılda tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak bir çok hastalığa ait mortalite ve morbidite azaltılabilmektedir (1). Ancak bu durum, yaşam süresi uzayan, ama alta yatan ciddi hastalığı süren ve uygulanan tedavi yöntemleri nedeniyle immun sistemi baskılanmış yeni bir hasta grubu ortaya çıkarmıştır. Çoğu YBÜ'lerinde yatan bu hastalar in-

SUMMARY

Identification And Antifungal Susceptibilities of *Candida* Strains Isolated from Patients In Intensive Care Unit

The aim of this study is to determine the species types of *Candida* strains which have been isolated from intensive care unit (ICU) of our hospital and to assess the invitro efficacy of various antifungal agents on these microorganisms. Growth of *Candida* were observed in 205 (19.33 %) out of 1060 clinical samples between January 1998 and December 1999. One hundred and twelve (54.63 %) of the isolates were from urine, 58 (28.29 %) from tracheal aspirates, 24 (11.70 %) from blood, 11 (5.36 %) from wound cultures. API *Candida* (Bio Merieux, Fransa) kits were used for identification.

From the clinical samples, 115 (56.09 %) *C. albicans*, 23 (11.21 %) *C. tropicalis*, 21 (10.24 %) *C. parapsilosis*, 12 (5.83 %) *C. glabrata*, 9 (4.39 %) *C. kefyri*, 7 (3.41 %) *C. lusitanae*, 6 (2.92 %) *C. famata*, 6 (2.92 %) *C. krusei*, 6 (2.92 %) *C. guilliermondii* were isolated.

In all of the sample groups the most frequently observed species was *C. albicans*, the second most frequently observed ones were, *C. tropicalis* in urine and tracheal cultures, *C. parapsilosis* in blood cultures, *C. parapsilosis* and *C. glabrata* in wound cultures.

The invitro antifungal susceptibility testing results using E test showed that 19.51% of the strains were resistant to Amp B, 27.31% to fluconazole and 20.0% to flusitozin.

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

feksiyon etkenlerine karşı daha duyarlı hale gelmiştir (1, 2). Bakteriyel etkenler bu gruptaki hastalar için hala en önde gelen infeksiyon etkeni ise de, özellikle son yıllarda fungal etkenler ile oluşan infeksiyonlarda da hızlı bir artış gözlenmiştir (1, 2).

Candida türlerinin rapor edilen tüm nozokomiyal infeksiyonlar arasındaki oranı 1980'de % 2, 1986-89'da % 5'dir. Ulusal Hastane İnfeksiyonları Kontrol Komitesi (NNISS) raporlarında 1990-92 yılları

(*) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

arasında ise bu oran % 9.9 olarak belirlenmiştir (3). İzole edilen Candidalar hastane ortamında sistemik infeksiyon yapan mikroorganizmalar arasında dördüncü sırada olarak rapor edilmektedir (4-6). Ayrıca *C.albicans* dışında ve bazı antifungallere dirençli *Candida* türlerinin izolasyonunda da artış gözlenmektedir (7-10). Yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli kateterizasyon ve ikiden fazla antibiyotiğin kullanımı başta olmak üzere, mevcut konak ve çevre şartları *Candida* infeksiyonlarına eğilimi artıran başlıca faktörlerdir (11).

GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinin altı yataklı YBÜ servisinde Ocak 1998-Aralık 1999 tarihleri arasında çeşitli sebeplerle yatmakta olan hastalara ait, 1060 klinik örnekten izole edilen 205 (%19.33) *Candida* suşu çalışma kapsamına alındı. Kontrol grubu olarak, sağlıklı popülasyona ait, 310 kişiden alınan boğaz sürüntüsü örneklerinden izole edilen 41 (%13.22) *Candida* suşu kullanıldı. Tür tesbiti API *Candida* maya tanımlama sistemi ile yapıldı. Tanımlama yapılan *Candida* türlerinin Amfoterisin B, flukonazol ve flo-sitozine karşı direnç durumları, %2 glukoz içeren MOPS (Sigma) (3-N-morfolinopropan sulfonik asit) ile tamponlanmış pH'sı 7.0 olan RPMI 1640 (% 1.5 agarlı) besiyeri ve E test stripleri (AB Biodisk, Solna, Sweeden) kullanılarak belirlendi.

Çalışmada kontrol suşu olarak *C. albicans* ATCC 90028 ve *C. krusei* ATCC 6258 suşu kullanıldı.

İdrar ve trakeal aspirat örneklerinde 10^5 CFU/ml ve üzerindeki üremeler, diğer örnek gruplarında üremenin varlığında, örnekler çalışma kapsamına alındı. Kan kültürü örnekleri Bactec 9120 (Becton Dickinson, USA) hemokültür sisteminde değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için Ki Kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında YBÜ'ye ait 1060 klinik örnekten 205 *Candida* (% 19.33) suşu ayrılmıştır. Bunların materyal türlerine göre dağılımı Tablo 1' de gösterilmiştir. İzole edilen 205 *Candida*

suşunun tür dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1 . İzole Edilen Candida'ların Klinik Örneklerle Göre Dağılımı

Materyal	Sayı	Yüzde(%)
İdrar	112	54.63
Trekeal aspirat	58	28.29
Kan	24	11.70
Yara	11	5.36
Toplam	205	100.00

Tablo 2. Candida'ların Tür Dağılımı

	Sayı	Yüzde(%)
<i>C. albicans</i>	115	56.09
<i>C. tropicalis</i>	23	11.21
<i>C. parapsilosis</i>	21	10.24
<i>C. glabrata</i>	12	5.83
<i>C. kefyr</i>	9	4.39
<i>C. lusitaniae</i>	7	3.41
<i>C. famata</i>	6	2.92
<i>C. krusei</i>	6	2.92
<i>C. guilliermondii</i>	6	2.92
Toplam	205	100.00

İdrar örneklerinden izole edilen 112 *Candida* türünden 68'i (% 60.71) *C. albicans*, 44'ü (%39.28) *C.albicans* dışındaki *Candida* türlerine; trakeal aspirat-sürüntü materyallerinden izole edilen suşların 34'ü (% 58.62) *C. albicans*, 24'ü (% 41.37) *albicans* dışındaki *Candida* türlerine; kan kültürü örneklerinden izole edilen suşların 8'i (% 33.33) *C. albicans*, 16'sı (% 66.66) *albicans* dışındaki *Candida* türlerine ve yara sürüntüsü örneklerinde izole edilen suşların 5'i (% 45.45) *C. albicans*, 6'sı (% 54.54) *albicans* dışındaki *Candida* türlerine ait olmak üzere, toplam 205 *Candida* suşunun 115'i (% 56.09) *C. albicans*, 90'ı (% 43.90) *albicans* dışındaki *Candida* türleri olarak bulunmuştur.

Tablo 3. Kontrol Grubundan İzole Edilen Candida Suşlarının Tür Dağılımı

Tür	Sayı	Yüzde
<i>C. albicans</i>	28	68.29
<i>C. tropicalis</i>	4	9.75
<i>C. parapsilosis</i>	4	9.75
<i>C. guilliermondii</i>	2	4.87
<i>C. kefyr</i>	2	4.87
<i>C. lusitaniae</i>	1	2.43
Toplam	41	100.00

Kontrol grubu olarak seçilen grupta 310 boğaz sürüntüsü örneğinden 41 *Candida* suşu izole edilmiştir (% 13.22). Bu *Candidalar*ın tür dağılımları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Kontrol grubunda izole edilen 41 *Candida* suşunun 28'i (% 68.29) *C. albicans* olarak, 13'ü (% 31.70) *C. albicans* dışındaki *Candida* türleri olarak tanımlandı. Hasta grubundan ve kontrol grubundan izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı açısından istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tüm örneklerde en sıklıkla bulunan *Candida* türü *C. albicans* olmuştur. İkinci sıklıkla idrarda ve trekeal aspirat-sürüntü örneklerinde *C. tropicalis*, kan kültürü örneklerinde *C. parapsilosis*, yara sürüntüsü örneklerinde *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* izole edilmiştir. Kontrol grubunda da en sıklıkla izole edilen *Candida* türü *C. albicans* olarak bulunmuş, ikinci sıklıkla *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* izole edilmiştir.

Tablo 4. Amfoterisin B'nin Türlerle Göre Direnç Durumu

Türler	Sayı	Dirençli suş sayısı	Yüzde (%) Direnç
<i>C. albicans</i>	115	19	16.52
<i>C. tropicalis</i>	23	6	26.08
<i>C. parapsilosis</i>	21	4	19.04
<i>C. glabrata</i>	12	3	25.00
<i>C. kefyır</i>	9	2	22.22
<i>C. lusitaniae</i>	7	1	14.28
<i>C. krusei</i>	6	1	16.66
<i>C. guilliermondii</i>	6	2	33.33
<i>C. famata</i>	6	2	33.33
Toplam	205	40	19.51

Tablo 5. Flukonazol'un Türlerle Göre Direnç Durumu

Türler	Sayı	Dirençli suş sayısı	Yüzde (%) direnç
<i>C. albicans</i>	115	26	22.60
<i>C. tropicalis</i>	23	7	30.43
<i>C. parapsilosis</i>	21	4	19.04
<i>C. glabrata</i>	12	6	50.00
<i>C. kefyır</i>	9	3	33.33
<i>C. lusitaniae</i>	7	2	28.57
<i>C. krusei</i>	6	4	66.66
<i>C. guilliermondii</i>	6	2	33.33
<i>C. famata</i>	6	2	33.33
Toplam	205	56	27.31

Tablo 6. Flositozin'in Türlerle Göre Direnç Durumu

Türler	Sayı	Dirençli suş sayısı	Yüzde (%) direnç
<i>C. albicans</i>	115	21	18.26
<i>C. tropicalis</i>	23	5	21.73
<i>C. parapsilosis</i>	21	4	19.04
<i>C. glabrata</i>	12	3	25.00
<i>C. kefyır</i>	9	2	22.22
<i>C. lusitaniae</i>	7	1	14.28
<i>C. krusei</i>	6	2	33.33
<i>C. guilliermondii</i>	6	2	33.33
<i>C. famata</i>	6	1	16.66
Toplam	205	41	20.00

E test ile yapılan antifungal duyarlılık deneylerinin sonuçları Tablo 4, 5, 6'da gösterilmiştir.

Kontrol grubunda izole edilen 41 *Candida* suşunun 6'sı (%14.63) amfoterisin B'ye, 7'si (% 17.07) flukonazole, 6'sı (% 14.63)'ü flositosine dirençli bulundu. Direnç açısından, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Candidalar fırsatçı patojen özellikte olup, hazırlayıcı bazı faktörlerin varlığında, immun sistemi baskılanmış kişilerde çeşitli boyutlarda klinik tablolara yol açabilirler (7, 12, 13). İnfeksiyonlara eğilimi artmış bir hasta grubunu barındıran YBÜ'de *Candidalar* infeksiyon etkenleri arasında 4. sırada yer almaktadır (4, 14, 15). Çalışma grubumuzda izole edilen *Candidalar* infeksiyon etkeni olabilmeleri açısından irdelenmemiş olmakla birlikte, hastanemizin YBÜ'sinde bu sıranın daha yukarılarda olduğu görülmüştür. Bu verilerin toplandığı dönemde, hastanemiz YBÜ henüz küçük kapasiteyle çalışan (6 yataklı) bir servis olup, çeşitli grup hastaların aynı klinikte yatmalarına bağlanmıştır.

Kültürde izole edilen *Candida*nın klinik anlam ifade edebilmesi için aynı türün aynı örnekten birden çok kez aynı izole edilmesi veya farklı örneklerden aynı organizmanın eş zamanlı olarak izole edilmesi gerekmektedir (16). Çalışmamızda, kan kültürü örnekleri dışında, aynı hastanın aynı materyal grubundan izole edilen aynı türler tekrardan değerlendirilmemiş, tek bir örnek çalışmaya alınmıştır. Kan kültürü örneklerinde, bir hastanın hemokültüründe, üç kez

C. albicans, bir hastanın hemokültüründe dört kez *C. parapsilosis* izole edilmiş ve herbiri ayrı örnekler olarak değerlendirilmiştir. Altı hasta örneğinde ikişer kez aynı tür *Candida* izole edilirken, tek bir örnekte *Candida* izole edilebilen hastaların ya tekrarlayan hemokültürleri olumsuz bulunmuş ya da hastalar kaybedildiği için örnek tekrarı sağlanamamıştır.

Normal popülasyonda oral *Candida* taşıyıcılığı % 2-37 olarak bildirilmekte olup, kontrol grubunda bulunmuş olduğumuz % 13.22'lik oranla uyumlu olarak değerlendirilmiştir (7, 17).

Candida albicans çalışma grubumuzda tüm materyallerden en sıklıkla izole edilen tür olup, benzer verilere rastlanmıştır (18, 19). Hasta grubunda izole ettiğimiz *C. albicans* ve dışındaki *Candida* türlerinin dağılımı ile sağlıklı grupta izole edilen *C. albicans* ve dışındaki *Candida* türlerinin dağılımı arasında yüzde olarak oransal fark gözükse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

İzole edilen suşlardan *C. albicans* dışındaki *Candida* türlerinin tür dağılımına bakıldığında hasta grubunda % 5.83 (12 suş) oranında bulunan *C. glabrata*, % 2.92 (6 suş) oranında bulunan *C. famata* ve % 2.92 (6 suş) oranında bulunan *C. krusei*'ye kontrol grubunda hiç rastlanmadığı görülmüştür. *C. krusei* ve *C. glabrata* intrinsik flukonazol direnci olduğu bilinen ve son yıllarda klinik örneklerden izolasyon sıklığı artan türlerdir (20, 21). Çalışmamızda hasta grubumuzda rastlamış olduğumuz bu türlere kontrol grubunda rastlanılmamıştır. Rakamlarımızın küçük olmasından dolayı, istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamış olsa da, nozokomiyal enfeksiyonları iyi bilinen bu türlere sağlıklı popülasyona göre hastanemizde daha sık rastlandığı söylenebilir.

Kan kültüründen izole edilen *C. albicans*, ve dışı *Candida* türlerinin oranı sırası ile % 33.33 ve % 66.66 olarak bulunmuştur. *C. candida albicans* kandidemi etkenleri arasında hala en sıklıkla izole edilen ajan patojen olsa da son on yılda *C. albicans* dışındaki türlerle oluşan enfeksiyonların sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (22-26). Kandidemi etkeni olarak *C. albicans*dan sonra ikinci sıklıkla *C. parapsilosis* izole edilmiş olup, bu verilerle benzer çalışmalara rastlanmıştır (10, 27, 28).

Tür düzeyinde identifiye edilen *Candida* türlerinin

antifungal duyarlılık testleri bir agar diffüzyon yöntemi olan E test yöntemi ile yapıldı. Amfoterisin B direnci, tüm izolatlar ele alındığında % 19.51 olarak bulundu. Kontrol grubundan izole edilen *Candida* suşlarında amfoterisin B direnci % 14.63 olarak bulunmuş olup, amfoterisin B direnci açısından iki grup arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Doğruman ve ark. (29), benzer yöntem ile yaptıkları bir çalışmada kandidemi etkeni olarak izole edilen *Candida* türlerinde % 29.33 oranında, Fındık ve ark (30) % 4.2 olarak amfoterisin B direnci bulmuşlardır.

Flukonazol direnci tüm izolatlar ele alındığında % 27.31 olarak bulunmuştur. Kan kültürü örneklerinde *albicans* dışı *Candida* türlerinde yüksek oranlarda (% 62.50) flukonazol direncine rastlandı. Bu da kan kültürü örneklerinde rastlanan *C. glabrata*, *C. krusei*, gibi flukonazole dirençli suşlara kontrol grubunda rastlanmamasına, hasta veya YBÜ servisi profilaktik antifungal tedavi protokolleri gibi bazı değişkenlere bağlı olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Koç ve ark. (31) kan kültürlerinden izole ettikleri *albicans* dışındaki *Candida* türlerinin % 42.30'unun flukonazole dirençli olduğunu bulmuştur. Doğal olarak flukonazole dirençli olduğu bilinen *C. glabrata* ve *C. krusei* suşları için bu antifungale direnç sırasıyla; % 50.00, % 66.66 olarak bulunmuş olup, flukonazol direnci en sıklıkla bu iki *Candida* türünde görülmüştür. Özellikle bu iki tür ile oluşan enfeksiyonların sağlığında ilaç seçerken, tedaviye başlamadan önce antifungal duyarlılık deneylerinin mutlaka yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda hasta grubunda flositozin direnci % 20.00, kontrol grubunda % 14.63 olarak bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Edwards JE, Filler SG: Current strategies for treating invasive candidiasis: emphasis on infection in nonneutropenic patients, Clin Infect Dis 14:106 (1992).
2. Korten V, Kılıç G, Eskiürk A, Söyletir G. M.Ü: Hastanesinde 1991 yılında tesbit edilen nozokomiyal enfeksiyonlar, Türk Hastane Enfeksiyonları Kongresi Özet Kitabı, İstanbul 182 (1992).
3. Kiraz N: Candida enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, 3-8 Ekim 1999, Kongre Kitabı, Özgüneş İ, Usluer G, Çolak H (eds) 69 (1999).
4. Edwards JE: Invasive candida infections, N Engl J Med

324:1060 (1991).

5.Ermertcan Ş, İnci R, Hilmioğlu S, Tümbay E: Kan kültürlerinden soyutlanan candida kökenlerinin flukonazole in vitro duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 12 : 531 (1998).

6.Ener B: Yoğun bakım ünitelerinde mantar enfeksiyonları. 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, 3-8 Ekim 1999, Kongre Kitabı, Özgüneş İ, Usluer G, Çolak H (eds) 93 (1999).

7.Tümbay E: Candida türleri. Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz TA, Tümbay E, Mete Ö (eds), *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Birinci baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1081 (1999).

8.Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL: Risk factors for nosocomial candidemia: a case control study in adults without leukemia, *Am J Med* ; 87(6): 614 (1989).

9.Willke A, Çerikçioğlu N, İnci R, Arslan H, Demirkazık A: Kanserli hastalardan izole edilen candida türlerinin antifungal duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Derg* 23:119 (1993).

10.Ener B, Sımırtaş M, Akalın H, Hacimustafaoğlu M, Özakın C, Gedikoğlu S, Töre O, Gökırmak F: Nozokomiyal kandidemi etkenlerinin retrospektif analizi, *İnfeksiyon Derg* 12:85 (1998).

11.Akova M: Yoğun bakım ünitelerinde fungal enfeksiyonlar, *Ankem Derg* 6:331 (1992).

12.Biberoğlu K: İmmünsüprese kişilerde fungal enfeksiyonlar, 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Ürgüp, 11-15 Eylül 1994, Kongre Kitabı, Willke A, Ünal S, Doğanay M (eds), Kent Matbaacılık, Ankara, 111 (1994).

13.Edwards JE: Candida species, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 5. ed. USA, 2656 (2000).

14.Hoşoğlu S: Nozokomiyal hematojen kandidoz, 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, İzmir, 4-6 Mayıs 1999, Kongre Kitabı, Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, Aydemir Ş (eds), Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 157 (1999).

15.Flanagan PG, Barnes RA: Fungal infection in the intensive care unit, *J Hosp Infect* 38:163 (1998).

16.Pirinçiler M: Maya mantarlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılığı, *Uzmanlık tezi*, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD, Samsun, 68 (1995).

17.Vardar-Ünlü G: Candida albicans'ın adezin-reseptör ilişkileri, 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, İzmir, 4-6 Mayıs 1999, Kongre Kitabı, Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, Aydemir Ş (eds), Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 137 (1999).

18.Sivrel A, Köse Ş, Özgenç O, Erdenizmenli M: Maya mantarlarının çeşitli klinik örneklerden soyutlanması ve antifungal duyarlılıkları, *İnfeksiyon Dergisi* 11:145 (1997).

19.Ermertcan Ş, İnci R, Hilmioğlu S, Tümbay E: Candida kökenlerinin flukonazole in vitro duyarlılıklarının saptanmasında makrodilüsyon ve kolorometrik yöntemlerin karşılaştırılması, *İnfeksiyon Derg* 12:525 (1998).

20.Ener B: Hastane enfeksiyonu etkeni olarak mantarlar, Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz TA, Tümbay E, Mete Ö (eds), *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Güneş Kitabevi. Birinci baskı, İzmir, 1123 (1999).

21.Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, Parkinson T, Falconer D, Ibrahim AS, et al: Mechanism of fluconazole resistance in Candida krusei, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42:2645 (1998).

22.Maenza JR, Merz WG. Kandidemi: Epidemiyoloji ve laboratuvar incelemeleri ile saptanması (der), *Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Uygulamaları* 6:10 (1997).

23.Kuştimur S: Candida enfeksiyonlarının tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi, 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, 3-8 Ekim 1999, Kongre Kitabı, Özgüneş İ, Usluer G, Çolak H (eds), 72 (1999).

24.Ronveaux O, Jans B, Suetens C, Carsauw H: Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Belgium, 1992-1996, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17:695 (1998).

25.Kocazeybek B, Ordu A, Ayyıldız A, Aslan M, Bayındır O, Sönmez B: Yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edilen mayalar, *Türk Mikrobiol Cem Derg* 30:38 (2000).

26.Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Fluit AC, Verhoef J, Sader HS, et al: International surveillance of blood stream infections due to Candida species in the European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazol and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europe), *Diagn Microbiol Infect Dis* 35:19 (1999).

27.Pittet D, Li N, Wenzel RP: Nosocomial bloodstream infections: Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths, *Arch Intern Med* 155:1177 (1995).

28.Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Doern GV, Brandt ME, Hajjeh RA: Trends in species distribution and susceptibility to fluconazole among blood stream isolates of Candida species in the United States, *Diagn Microbiol Infect Dis* 33:217 (1999).

29.Doğruman AL, Aktaş AE, Tuncel E, Ayyıldız A, Yiğit N: Yenidoğan kan kültürlerinden izole edilen candida kökenlerinin standart makrodilüsyon ve E test yöntemleriyle antifungal duyarlılıklarının saptanması, *Serbest bildiri*, P07-16. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya 8-13 Ekim 2000.

30.Fındık D, Tuncer İ, Arslan U: Candida albicans türü maya mantarlarında antifungal ilaç direnci, *Serbest bildiri*, P07-02. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya 8-13 Ekim 2000.

31.Koç AN, Erdem F, Çetin N: Kan kültüründe üreyen mayaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve antifungal duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 29 :177 (1999).