

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARLARINDA KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MAYA TÜRLERİ

YEASTS ISOLATED FROM CLINICAL SPECIMENS IN THE MICROBIOLOGY LABORATORIES OF ATATURK UNIVERSITY HOSPITALS

Funda DOĞRUMAN AL A. Esin AKTAŞ Erdal TUNCEL Ahmet AYYILDIZ
Hakan USLU Osman AKTAŞ

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

Anahtar Sözcükler: *Candida*, mayalar, klinik örnekler, identifikasyon

Key Words: *Candida*, yeasts, clinical specimens, identification

ÖZET

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanelerinde, mikrobiyoloji rutin laboratuvarlarına gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* türleri, klinik örneklerle göre dağılımını belirlemek ve daha dirençli olduğu bildirilen non-*albicans* kökenlerin sıklığını saptamak amacıyla değerlendirilmiştir. Toplam 363 maya suşu germ tüp, Tween 80'li mısır unlu agarda morfolojik görünüm ve API 20C AUX kiti ile fermentasyon ve asimilasyon reaksiyonları yönünden araştırılarak tanımlanmıştır. İzole edilen 363 *Candida* kökeninin 172'si *Candida albicans* (%47.4), 79'u *C. tropicalis* (%21.8), 55'i *C. glabrata* (%15.2), 18'i *C. parapsilosis* (%5), 18'i *C. kefyr* (%5), 11'i *C. krusei* (%3), dokuzu *C. lusitanae* (%2.5) ve biri de *C. lusitanae* (%0.3) olarak tanımlanmıştır.

SUMMARY

In this study, *Candida* strains isolated from various specimens sent to the routine microbiology laboratories of Atatürk University Research Hospitals were evaluated in order to determine the distribution with respect to clinical specimens and to ascertain the frequency of non-*albicans* strains known to be more resistant. A total of 363 yeast strains were identified in terms of fermentation and assimilation reactions with API 20C AUX kit and morphologic appearance on Tween 80 corn-meal agar and germ tube test. Of 363 *Candida* strains isolated in this study, 172 were *Candida albicans* (47.4%), 79 *C. tropicalis* (21.8%), 55 *C. glabrata* (15.2%), 18 *C. parapsilosis* (5%), 18 *C. kefyr* (5%), 11 *C. krusei* (3%), nine *C. lusitanae* (2.5%) and one *C. lusitanae* (0.3%).

GİRİŞ

Candida türleri doğada yaygın olarak bulunan fırsatçı patojenler olup esas olarak hastanede uzun süre yatan hastalarda yüzeysel ve derin mikozlara yol açarlar (1). Klinik belirtiler olmaksızın balgam, idrar, dışkı ve vaginadan az sayıda soyutlanmaları durumunda genelde tedavi edilmezler. Ancak steril vücut sıvılarından (kan, beyin-

omurilik sıvısı, plöra ve perikart sıvıları vb.) veya doku örneklerinden izolasyonları ya da kültürde fazla sayıda olmaları kaygıyla karşılanmalıdır (2, 3). Günümüzde immün sistemi yetersiz kılan kanser kemoterapisi, radyoterapi ve steroid ilaçların kullanımı gibi tedavi yöntemleri, normal mikrobiyal floranın yapısını değiştirerek nonpatojen olarak nitelendirilen bazı mayaların, fırsatçı patojen

olarak enfeksiyona neden olmalarını sağlamaktadır (1). Ayrıca son yıllarda mayalarda amfoterisin B'ye karşı direnç gelişmesi ile triazol grubu antifungallerin profilaksi ve tedavide kullanımları artmış, böylece daha az patojen ancak dirençli olan non-*albicans* türler sistemik patojen olarak görülmeye başlamıştır (4). Bütün bunlar mayaların tanımlanmalarının ve duyarlılık testlerinin önemini ortaya koymaktadır (5).

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye ve Aziziye Araştırma Hastanelerinde, mikrobiyoloji rutin laboratuvarlarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin klinik örneklerle göre dağılımı, *C. albicans* ve non-*albicans* kökenlerin oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilen 363 klinik örnekten (125 idrar, 78 kan, 49 dışkı, 38 boğaz, 20 balgam, 13 yara, 19 vagina salgısı, dokuz serviks salgısı, beş dren, dört trakeal aspirat, üç kulak sürüntüsü) izole edilen maya kökenleri değerlendirilmiştir. İdrar kültürlerindeki üreme miktarı $\geq 10^4$ cfu/ml olduğunda, diğer klinik örneklerde ise üreme saf veya baskın ise çalışma kapsamına alınmıştır (4).

Örnekler ilk izolasyon için Sabouraud-dekstro-agar (SDA)'a ekilerek 26°C ve 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. Üremeler günlük olarak kontrol edilmiş ve 72 saat sonunda, maya üremesi olmayan örnekler çalışma dışı bırakılmıştır (2, 6). Mikolojik tanımlama amacıyla, oluşan koloniler önce morfolojik yönden, daha sonra da germ tüp testi, Tween 80'li mısır unlu agarda hif, yalancı hif, blastospor ve klamidiospor oluşturmaları yönünden değerlendirilmiştir (2, 3, 6, 7). Ayrıca kökenlerin fermentasyon ve asimilasyon özelliklerini belirlemek için API 20C AUX (bio Mérieux) kiti kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 363 maya kökeninin izole edildikleri örneklerle göre dağılımları Tablo 1'de sunulmuştur. Buna göre; kökenlerin %34.4'ü idrar, %21.5'i kan, %13.5'si dışkı, %10.5'i boğaz, %5.5'i balgam, %3.6'sı yara, %5.2'si vagina, %2.5'i serviks, %1.4'ü dren, %1.1'i trakeal aspirat ve %0.8'i kulak sürüntüsünden soyutlanmıştır.

Tanımlanan *C. albicans* kökenleri diğer türlere göre idrar (%50.4), dışkı (%42.9), boğaz (%52.6), balgam (%65.0), yara (%61.5), vagina (%52.6), serviks (%66.7), dren (%60), trakeal aspirat (%100) ve kulak sürüntüsünden (%100) birinci sıklıkta soyutlanmıştır. Kanda ise ilk sırayı *C. tropicalis* (%62.8) aldığı görülmüştür. İdrar, dışkı, boğaz ve vaginada ikinci sırayı *C. glabrata*; kanda *C. albicans*; yarada ise *C. tropicalis* almıştır. Mayaların genel tür dağılımında ise, en sık izole edilen türün *C. albicans* (%47.4) olduğu, bunu sırasıyla *C. tropicalis* (%21.8), *C. glabrata* (%15.2), *C. parapsilosis* (%5), *C. kefyr* (%5), *C. krusei* (%3), *C. lyopolitica* (52.5) ve *C. lusitaniae*'nin (%0.3) izlediği görülmüştür.

TARTIŞMA

Mantar enfeksiyonlarında görülen artışla birlikte, bu enfeksiyona neden olan türlerin çeşitliliğinde de değişiklikler görülmeye başlamıştır. Endojen kaynaklı olması nedeniyle nozokomiyal mantar enfeksiyonlarında ilk sırayı *C. albicans* almakla birlikte, antifungal tedaviye daha zor yanıt verdiği bilinen *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* gibi non-*albicans* türlerle karşılaşma oranı da hızla artmaktadır. Bu nedenle türlerin tanımlanması ve direnç profillerinin belirlenmesi önem taşımaktadır (8).

Normal florada bulunan *Candida* türleri insan savunma mekanizmalarındaki yetersizlik sonucu enfeksiyona neden

Tablo 1. İncelenen 363 *Candida* kökeninin soyutlandıkları klinik örneklerle ve türlere göre dağılımı

<i>Candida</i> türleri	İdrar		Kan		Dışkı		Boğaz		Balgam		Yara		Vagina		Serviks		Dren		Trak.aspir.		Kulak sür.		Toplam	
	s	%	s	%	s	%	s	%	s	%	s	%	s	%	s	%	s	%	s	%	s	%	s	%
<i>C. albicans</i>	63	50.4	21	26.9	21	42.9	20	52.6	13	65.0	8	61.5	10	52.6	6	66.7	3	60.0	4	100.0	3	100.0	172	47.4
<i>C. tropicalis</i>	14	11.2	49	62.8	6	12.2	3	7.9	1	5.0	2	15.4	2	10.5	1	11.1	1	20.0	-	0.0	-	0.0	79	21.8
<i>C. glabrata</i>	27	21.6	1	1.3	10	20.4	9	23.7	1	5.0	-	0.0	6	31.6	1	11.1	-	0.0	-	0.0	-	0.0	55	15.2
<i>C. parapsilosis</i>	6	4.8	6	7.7	1	2.0	2	5.3	2	10.0	1	7.7	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	18	5
<i>C. kefyr</i>	7	5.6	-	0.0	6	12.2	3	7.9	1	5.0	1	7.7	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	18	5
<i>C. krusei</i>	5	4.0	1	1.3	2	4.1	1	2.6	-	0.0	-	0.0	1	5.3	1	11.1	-	0.0	-	0.0	-	0.0	11	3
<i>C. lyopolitica</i>	3	2.4	-	0.0	2	4.1	-	0.0	2	10.0	1	7.7	-	0.0	-	0.0	1	20.0	-	0.0	-	0.0	9	2.5
<i>C. lusitaniae</i>	-	0.0	-	0.0	1	2.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	1	0.3
Toplam	125	100.0	78	100.0	49	100.0	38	100.0	20	100.0	13	100.0	19	100.0	9	100.0	5	100.0	4	100.0	3	100.0	363	100.0

Not: Yüzdelere sütun yüzdesidir.

olmaktadır (2, 6, 9). Genel olarak hormonal düzensizlik ve antimikrobiyal ajanların kullanımı. yüzeysel kandidoza neden olur. Hastalığın yaygın şekli ise fagosit fonksiyonlarındaki veya hücrel immünitedeki yetersizliklerle ilişkilidir (2).

Nozokomiyal infeksiyon etkenleri içinde *Candida* türleri hastane genelinde altıncı sıklıkta görülürken, yoğun bakım ünitelerinde dördüncü sırada yer almaktadır (10).

Çeşitli klinik örneklerden üretilen *Candida*ların dağılımının incelendiği çalışmalarda; Gün ve ark. (11) 177 *Candida* kökeni içinde *C. albicans*'ın %70 oranında en sık izole edilen tür olduğunu; bunu sırasıyla *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve diğer türlerin izlediğini. Ayrıca *C. albicans*'a tüm örneklerde birinci sıklıkla rastlandığını belirtmişlerdir. Barchiesi ve ark. (12) klinik örneklerden izole ettikleri 273 maya izolatinin %36.6'sını *C. albicans* diğerlerini sırasıyla, *C. neoformans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* ve *Trichosporon beigeli* olarak saptamışlardır. Pfaller ve ark. (13) 402 maya suşunun %40'ını *C. albicans*, geri kalanlarını da sırasıyla *C. glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* ve *C. parapsilosis* olarak saptamışlardır. Saniç ve ark. (14) çalışmalarında 210 maya kökeninin %51.9'unu *C. albicans*, diğerlerini de sırasıyla *C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *Trichosporon* spp., *C. parapsilosis* ve *Cryptococcus neoformans* olarak tanımlamışlardır. Araştırmacılar ayrıca *C. albicans*'ın tüm örneklerde en sık izole edilen tür olduğunu, *C. kefyr*'in boğaz ve dışkıdan. *Trichosporon* spp.'nin deri ve tırnak örneklerinden, *C. tropicalis* ve/veya *C. glabrata*'nın idrar ve vaginadan ikinci sıklıkta soyutlandığını bildirmişlerdir. Güleç ve ark. (15) değişik klinik örneklerden izole ettikleri 120 maya kökeninin %70.8'ini *C. albicans* diğerlerini sırasıyla *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. famata*, *Trichosporon cutaneum* olarak belirlemişlerdir. Johansson ve ark (16) izole ettikleri 47 kandida suşunun %80.8'nini *C. albicans* diğerlerini sırasıyla *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. guilliermondii* olarak saptamışlardır.

Candida türleri ile sıklıkla kolonizasyon olması ve gelişen infeksiyonlarda spesifik bulguların görülmemesi nedeniyle, en büyük sıkıntı tanıda yaşanmaktadır (17). İdrardaki üremelerin değerlendirilmesi son derece problemlidir. Bu durum hastadaki risk faktörleri ve incelenen örneğin alındığı bölgedeki klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (18). Kandidürinin en sık görülme nedeni alt üriner sistem infeksiyonu veya perineden kontaminasyonu izleyen kolonizasyondur (18, 19). Kandidürilerde koloni sayımı kolonizasyon ile invazif infeksiyonu birbirinden ayıramamaktadır (4).

Kandidürili hastaların büyük kısmını (%68-75) kateterli hastalar oluşturur. Kateteri olmayan febril nötropenik hastalarda, idrarda *Candida* üremesi koloni sayısı kaç olursa olsun anlamlı olarak değerlendirilmelidir (1, 18, 19).

Vural ve ark (20) idrar orijinli 57 suşun, %61'ini, Kaya ve ark. (21) idrar yolu infeksiyonu etkeni olarak saptadıkları 74 maya suşunun %75.7'sini *C. albicans* olarak belirlemişlerdir. Çalışmada idrardan izole edilen 125 *Candida* kökeninin %50.4'ünü *C. albicans*, %21.6'sını *C. glabrata*, %11.2'sini *C. tropicalis*, diğerlerini sırasıyla *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. lypolitica*'nın oluşturduğu saptanmıştır.

Vulvovajinit etkenleri arasında *Candida*lar en sık rastlanan mikroorganizmalardandır. İzole edilen kökenlerin %80-90'nını *C. albicans*, diğerlerini *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* oluşturmaktadır (22). Normal over siklusu varlığında, mayaların kolonize olmadığı, vajinal floranın oluşmasında vajinal epitelin önemli rol oynadığı hayvan deneyleri sonucunda ortaya çıkarılmıştır (23).

Vajinal örneklerden izole edilen mayalarla ilgili yapılan çalışmalarda kökenlerin dağılımları incelendiğinde; Tümbay ve ark. (24) ürettikleri 374 mayanın %68.9'unu, Oldaçay ve ark. (25) 52 maya suşunun %76.9'unu, Gürer ve ark (26) vajinitli hastalardan izole ettikleri 47 mayanın %78.7'sini *C. albicans* olarak saptamışlardır. Berktaş ve ark. (27) sağlıklı gebe kadınlarda kandidaların vajinal kolonizasyonunu araştırdıkları çalışmalarında, *C. albicans*'ı %63.9 oranında saptadıklarını bildirmişlerdir. Aktan (22) gebe olan ve olmayan kadınlarda maya infeksiyonlarını araştırdığı çalışmasında, sırasıyla, % 59.6 ve % 58.8 *C. albicans* saptamıştır. Gönülüm ve ark. (28) izole ettikleri 73 maya türünün %76.7'sini *C. albicans* olarak bildirmişlerdir. Çalışmada vaginadan izole edilen suşların %52.6'sı *C. albicans*, %31.6'sı *C. glabrata*, %10.5'i *C. tropicalis* ve %5.3'ü *C. krusei* olarak tanımlanmıştır.

Gastrointestinal sistem florasında *Candida* türleri bulunmakta olup ağızdan izole edilen türlerin %68-80'nini *C. albicans* oluşturmaktadır. Daha sonra *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'ya rastlanır. Bağırsaklarda inhibitör etkiye neden olan laktik asiti oluşturan *Lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* ve *Pseudomonas* türlerinin sayısı arttıkça *Candida*ların sayısının azaldığı bildirilmiştir (29). Bununla birlikte, antibiyotiklerin kullanımı, antiasit ve/veya simetidin tedavisi, ileus ve diyare gibi nedenlerle gastrointestinal kolonizasyonda artış olması, bağışıklık sisteminin kandidemi riskini artıran faktörlerin başında gelmektedir (4, 30).

Yücesoy ve Yuluğ (30) yoğun bakım hastalarının ve sağlıklı bireylerin dışkılarından izole edilen *C. albicans* oranlarını sırasıyla; %56.2 ve %64.8 olarak bildirmişlerdir. Mete ve Arıkan (29) çalışmalarında antibiyotik tedavisi alan 64 çocuğun ağzından, 36 çocuğun dışkısından maya suşları izole etmişler; bunlar arasında *C. albicans* oranlarını %80 ve %89 olarak belirlemişlerdir. Aynı araştırmacılar (29) ishali olgularda antibiyotik tedavisi sırasında ve öncesinde *Candida* yönünden inceleme yapmak gerektiğine dikkat çekmiştir. Us ve ark. (31) nötropenik hastaların mikrobiyolojik izlemleri sırasında boğaz örneklerinden %75.4, dışkılarından %23.9, kan kültürlerinden %34 oranında maya izole ederek florali vücut bölgelerindeki kolonizasyonun erken saptanmasının fungemi açısından önemi ve gerekliliğine dikkat çekmişlerdir.

Çalışmada boğazdan izole edilen 38 suşun %52.6'sı, dışkıdan izole edilen 49 suşun ise %42.9'u *C. albicans* olarak saptanmıştır.

Candida türlerinin son yirmi yılda yaptıkları infeksiyonlar arasında artışın en fazla olduğu klinik tablo kandidemilerdir. Kandidemi en fazla pediatri kliniği üniteleri ve yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir (4, 7, 18).

Sistemik infeksiyonların %46'sından non-*albicans* türlerin sorumlu olduğu, lösemili hastaların çoğunlukla *C. albicans* ve *C. tropicalis*le, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların da *C. krusei* ve *C. lusitanae* ile infekte olduğu saptanmıştır (3). Knoke ve ark. (32) bu konuda yaptıkları çalışmalarında; 1992-1995 yılları arasında *C. albicans* izolasyonunun % 76'dan %54.4'e düştüğünü, buna karşılık, non-*albicans* türlerden *C. glabrata* izolasyonunda %11.7'den %28.4'e yükselme olduğunu gözlemlemişlerdir. Non-*albicans* türlerin antifungal ajanlara duyarlılıklarının farklı olması nedeniyle bu durumun önem taşıdığına dikkat çekilmiştir. Sandven ve ark. (33) 1991-1996 yılları arasında fungemi etkeni olarak izole ettikleri 576 kökenin %66.6'sını, Pfaller ve ark. (34) Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada ve Güney Amerika'yı

kapsayan 34 merkezde yaptıkları araştırmada saptadıkları 306 kandidemi etkeninin %53.3'ünü *C. albicans* olarak belirlemişlerdir; ABD'de non-*albicans* türler %43.8 oranında saptanmış ve en sık *C. glabrata* belirlenmiştir. Aynı araştırmada (34), bu durumun Kanada'da %47.5 ve *C. parapsilosis*, Güney Amerika'da ise %40.5 ve ilk iki sırada *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* şeklinde olduğu bildirilmiştir. Canton ve ark. (35) çalışmalarında kandidemi etkeni olan 143 suşun %45.5'ini *C. albicans*, %40.5'ini *C. parapsilosis* diğerlerini ise *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* olarak saptamışlardır. Ermercan (36) izole ettiği 60 kökenin %45'ini *C. albicans*, %38.3'ünü *C. tropicalis* ve %16.6'sını *C. parapsilosis* olarak bildirmiştir. Hong Nguyen ve Yu (37) kandidemi etkeni olan 95 kandida suşunun %41'ini *C. albicans*, %22'sini *C. glabrata*, %20'sini *C. tropicalis*, diğerlerini sırasıyla *C. parapsilosis*, *C. lusitanae*, *C. krusei* olarak tanımlamışlardır.

Çalışmada kan kültürlerinden izole edilen 78 kökenin %56.4'ü yenidoğan ve prematüre ünitesinden, %43.6'sı da yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerden elde edilmiştir. Kökenlerin %62.8'ini *C. tropicalis*, %26.9'unu *C. albicans*, %7.7'sini *C. parapsilosis*, %1.3'ünü *C. krusei* ve %1.3'ünü *C. glabrata*'nın oluşturduğu görülmüştür.

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar maya türlerinin dağılımında büyük farklılıklar olduğunu ortaya çıkarmıştır. Epidemiyolojideki bu değişimin nedeni henüz çok açık değildir. Bazı yazarlar bu durumun flukonazolün yaygın kullanımından kaynaklandığını ileri sürmekte ise de, bu düşüncenin sadece flukonazolün kullanıldığı yerlerde geçerli olabileceği savunulmaktadır (33).

Sonuç olarak, bu çalışmanın verileri yazarların çalıştığı hastanede potansiyel dirençli non-*albicans Candida* türlerinin görülme sıklığının önemli ölçüde olduğunu göstermektedir. Aynı durumun Türkiye'nin diğer merkezlerinde de olabileceği ve bu nedenle antifungal ajanlarla ampirik tedavi yaklaşımlarının başarısız kalabileceği göz önüne alındığında; *Candida*ları tür düzeyinde tanımlamanın ve antifungal duyarlılık testlerinin önemi ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ener B. Mantar infeksiyonlarında klinikten laboratuvara tanı sorunları. *ANKEM Derg* 1998; 12: 248-52.
2. Tilton RC, McGinnis MR. Yeasts. In: Howard BJ, Klass J, Rubin SJ, Weissfeld AS, Tilton RC. eds. *Clinical and Pathogenic Microbiology*. Philadelphia: CV Mosby Co, 1987: 595-605.
3. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, 1997: 983-1057.
4. Ener B. Hastane infeksiyonu olarak mantarlar. Ustaçelebi Ş, ed. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*'de. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 1123-7.
5. Yücesoy M. Mayalar için antifungal duyarlılık testleri. Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, Aydemir Ş, ed. *I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (4-6 Mayıs 1999, İzmir) Tutanakları*'da. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No. 36. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1999: 191-9.
6. Warren NG, Shadomy HJ. Yeasts of medical importance. In: Balows A, Hausler WJ, Hermen KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1991: 617-29.

7. **Sugar AM, Lyman CA.** *A Practical Guide to Medically Important Fungi and the Diseases They Cause.* New York: Lippincott-Raven Publishers, 1998: 95-119.
8. **Ener B.** *In vitro* antifungal duyarlılık testleri: standardizasyon ve klinik önemi. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 419-25.
9. **Matthews RC.** Pathogenicity determinants of *Candida albicans*: potential targets for immunotherapy? *Microbiology* 1994; 140: 1505-11.
10. **Saniç A, Leblebicioğlu H, Nas Y, Günaydın M, Güçlü A, Gürses N.** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesinde hastane enfeksiyonları. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 147-52.
11. **Gün H, Özyurt M, Haznedaroğlu T, Baysallar M.** Klinik örneklerden patojen etken olarak izole edilen *Candida* suşlarının sistemik etkili antifungal ajanlara duyarlılıkları. *Gaziantep Üniv Tıp Fak Derg* 1993; 4: 181-92.
12. **Barchiesi F, Colombo A, McGough DA, Rinaldi MG.** Comparative study of broth macrodilution and microdilution techniques for *in vitro* antifungal susceptibility testing of yeasts by using the National Committee for Clinical Laboratory Standards Proposed Standard. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2494-500.
13. **Pfaller MA, Messer SA, Karlsson A, Bolmstrom A.** Evaluation of the E test method for determining fluconazole susceptibilities of 402 clinical yeast isolates by using three different agar media. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2586-9.
14. **Saniç A, Pirinççiler M, Günaydın M, Leblebicioğlu H, Durupınar B.** Identification of the yeast isolated from clinical materials. *In: 2nd Meeting of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (27-29 April 1995, Brussels), Abstract Book.*
15. **Güleç S, Karadenizli AY, Bingöl R.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen mayaların identifikasyonu. Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, Aydemir Ş ed. *I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (4-6 Mayıs 1999, İzmir) Tutanaklarında.* Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No. 36. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1990: 268.
16. **Johansson CB, Bilgin S, Taşcıoğlu J, Söyletir G, Ener B.** *In vitro* activities of nine antifungal agents on *Candida* species isolated as causative agents from clinical materials. *In: Tümbay E, Seeliger HPR, Ang O, eds. Candida and Candidamycosis.* New York: Plenum Press, 1991: 241-5.
17. **Roberts GD.** Laboratory methods in basic mycology. *In: Baron EJ, Tenover FC, eds. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology.* St. Louis: CV Mosby Co, 1990: 747-73.
18. **Ener B.** Yoğun bakım ünitesinde mantar enfeksiyonları. *IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (3-8 Ekim 1999, Antalya). Kongre Kitabı'nda.* İstanbul: KLİMİK Derneği, 1999: 93-4.
19. **Sivrel A.** Kandidüri: Klinik önemi ve tedavi yaklaşımı. *İnfek Derg* 1998; 12: 277-80.
20. **Vural T, Çolak D, Felek R, Öngüt G, Er D, Şekercioğlu AO ve ark.** İdrar kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 1998; 12: 147.
21. **Kaya D, Yıldız Ü, Durmaz G, Kiraz N.** İdrar yolu enfeksiyonu etkeni olan mayaların dağılımı. *T Parazit Derg* 1994; 18: 332-6.
22. **Aktan G.** Gebe olan ve olmayan kadınlarda maya enfeksiyonlarının araştırılması [Doktora Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 1988.
23. **Larsen B.** Vaginal flora in health and disease. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 107-21.
24. **Tümbay E, Özbakkaloğlu B, Karadaş N, Gündem G.** Mantar vulvovajinitlerinin yaş ve etkenlere göre dağılımı. *Ege Tıp Derg* 1991; 30: 94-6.
25. **Oldacay M, Taşcıoğlu Ş, Kayaalp S, Dönmez G.** Vajinit etkeni olarak izole edilen mayaların tür ayrımı ve bazı antifungallere duyarlılıkları. *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (7-10 Mayıs 1996, Antalya). Kongre Kitabı'nda.* İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1996: 188.
26. **Soyogul Güler Ü, Çevikbaş A, İmamoğlu Ç, Daşdelen N, Yıldırım A, Derici K.** Vajinitli hastalardan izole edilen maya türlerinin antifungallere duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 1997; 11: 482-6.
27. **Berktaş M, Gül A, Yavuz MT, Bozkurt H, Dalkılıç AE.** Sağlıklı gebe kadınlarda *Candida*'ların vaginal kolonizasyonu ve tür dağılımı. *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (7-10 Mayıs 1996, Antalya) Kongre Kitabı'nda.* İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1996: 186.
28. **Gönlüm A, Gün H, Haznedaroğlu T, Baysallar M, Başustaoglu A, Özyurt M.** Vajinal akıntı örneklerinden izole edilen mayaların türlere göre dağılımı. *XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (11-15 Nisan 1994, Antalya), Kongre Kitabı'nda.* İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1994: 189.
29. **Mete M, Ankan E.** Antibiyotik sağaltımındaki çocuklarda ağız ve barsakta *Candida* kolonizasyonu ve *Candida* suşlarının nystatine *in vitro* duyarlılığı. *İnfek Derg* 1993; 7: 115-9.
30. **Yücesoy M, Yuluğ N.** Sağlıklı bireylerde ve yoğun bakım hastalarında maya kolonizasyonu. *Mikrobiyol Bül* 1998; 32: 241-7.
31. **Us T, Kiraz N, Durmaz G, Aydın A, Akgün Y.** Nötropenik hastalarda mikrobiyolojik izlem. *9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (3-8 Ekim 1999, Antalya) Program ve Özet Kitabı'nda.* İstanbul: KLİMİK Derneği, 1999: 128.
32. **Knoke M, Schulz K, Bernhardt H.** Dynamics of *Candida* isolations from humans from 1992-1995 in Greifswald, Germany. *Mycoses* 1997; 40: 105-10.
33. **Sandven P, Bevanger L, Digraanes A, Gaustad P, Haukland HH, Steinbakk M.** Constant low rate of fungemia in Norway 1991 to 1996. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3455-9.
34. **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.

35. **Canton E, Peman J, Carrillo-Munoz A, Orero A, Ubedo P, Viudes A, Gobernado M.** Fluconazole susceptibilities of bloodstream *Candida* spp. isolates as determined by National Committee for Clinical Laboratory Standards method M27-A and two other methods. *J Clin Microbiol* **1999**; 37: 2197-200.
36. **Ermertcan Ş.** Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* kökenlerinin flukonazole *in vitro* duyarlılığının makrodilüsyon ve kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemleri ile saptanması [Uzmanlık Tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, **1998**.
37. **Hong Nguyen M. Yu CY.** Influence of incubation time, inoculum size and glucose concentrations on spectrophotometric endpoint determinations for amphotericin B, fluconazole, and itraconazole. *J Clin Microbiol* **1999**; 37: 141-5.