

# Yoğun Bakım Hastalarından Soyutlanan Maya Türleri ve Amfoterisin B ve Flukonazole Duyarlılıkları\*

YEAST STRAINS ISOLATED FROM INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS AND THEIR ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITIES

Mine YÜCESOY<sup>1</sup>, Serhat MAROL<sup>1</sup>, Banu BİLİRGEN<sup>2</sup>, Vildan ACARER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi 2. Sınıf Öğrencileri

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada yoğun bakım hastalarından soyutlanan maya türlerinin tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Aralık 2001-Haziran 2002 tarihleri arasında yoğun bakım hastalarının klinik örneklerinden soyutlanan toplam 86 suş alınmıştır. Suşlar çimlenme borusu testi, mısırunu tween 80 agardaki görünüşleri ile API 20 C AUX sistemleri kullanılarak tanımlanmıştır. Daha sonra suşların amfoterisin B ve flukonazole duyarlılıkları NCCLS M27-A standartlarına uygun olarak mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmıştır.

**Bulgular:** Soyutlanan suşların 47'si *C.albicans*, 14'ü *C.tropicalis*, 10'u *C.parapsilosis*, 9'u *C.glabrata*, 4'ü *Trichosporon spp.*, 1'i *C.guilliermondii*, 1'i de *C.kefir* olarak tanımlanmıştır. Çalışılan tüm suşlar amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuştur. Bunun yanında flukonazol için *C.glabrata* suşlarında direnç belirlenirken, *C.albicans*, *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis* türlerinde ise doza bağımlı duyarlılık gözlenmiştir.

**Sonuç:** Yoğun bakım izolatlarımızda amfoterisin B direncinin bulunmadığı ancak bazı suşlarda flukonazole doza bağımlı duyarlılığın, *C.glabrata* suşlarında ise flukonazole direncin söz konusu olması nedeni ile özellikle flukonazol kullanımında dikkatli davranılması gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Yoğun bakım izolatları, *Candida*, antifungal duyarlılık, flukonazol, amfoterisin B.

## SUMMARY

**Objective:** This study was designed to identify the yeast strains isolated from intensive care unit patients and to determine their antifungal susceptibilities.

**Materials and methods:** A total number of eighty-six strains which were isolated from intensive care unit patients' clinical specimens between december 2001 and june 2002 were included in this study. The strains were identified by germ tube test, morphology on cornmeal tween 80 agar and API 20 C AUX System. Then the susceptibilities of the strains to amphotericin B and fluconazole were determined by microdilution method according to NCCLS M27-A standards.

**Results:** Forty-seven of the strains were identified as *C.albicans*, fourteen as *C.tropicalis*, ten as *C.parapsilosis*, nine as *C.glabrata*, four as *Trichosporon spp.*, one as *C.guilliermondii* and one as *C.kefir*. All the strains were found to be susceptible to amphotericin B. Fluconazole resistance was detected among *C.glabrata* strains where as dose dependent susceptible strains were observed among *C.albicans*, *C.tropicalis* and

Mine YÜCESOY

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İnciraltı / İZMİR

Telex: 232/4124501

\*XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya) sunulmuştur. Bu çalışma özel çalışma modülleri kapsamında gerçekleştirilmiştir.

*C.parapsilosis* isolates.

**Conclusion:** Among our intensive care unit isolates, amphotericin B resistance wasn't detected. However dose dependent susceptibility was found in some strains and fluconazole resistant *C.glabrata* strains were observed. For this reason, special attention should be given when using fluconazole for the antifungal treatment.

**Key words:** Intensive care unit isolates, *Candida*, antifungal susceptibilities, fluconazole, amphotericin B

Yoğun bakım hastaları için fungal hastane infeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır (1). Son yirmi yıl içinde tıptaki gelişmelerle birlikte fungal hastane infeksiyonlarının oranı dramatik ölçüde artış göstermiştir (2). Bir taraftan yeni teknolojiler, sağaltım yöntemleri ve transplantasyonlar immunsuprese hastaların artmasına sebep olurken, diğer taraftan yoğun bakım servislerinde kullanılan invaziv monitorizasyon, parenteral nutrisyon, geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar ve mekanik ventilasyon hastaların hayatta kalış sürelerini uzatmıştır. Bu nedenlerle yoğun bakım hastaları hastane infeksiyonlarına ve özellikle fungal infeksiyonlara duyarlı duruma gelmiştir (3).

*Candida* türlerinin yoğun bakım ünitelerindeki etken nozokomiyal patojenler arasında en sık rastlanan dördüncü mikroorganizma grubu olduğu belirlenmiştir (4). Son yıllarda yapılan araştırmalarda *Candida albicans* dışı *Candida* türleri ile oluşan infeksiyonların insidansının artış gösterdiği saptanmasına karşın, *Candida* türleri arasında *Candida albicans*'ın hala en sık rastlanan hastane infeksiyonu etkeni olduğu bildirilmektedir (2,3,5-7).

Nozokomiyal fungal infeksiyonların artmasıyla birlikte, bunların sağaltımında kullanılan sistemik antifungal ilaçların etkinliğiyle ilgili araştırmalar da önem kazanmıştır. Öte yandan flukonazol ve amfoterisin B gibi ilaçların kullanımlarındaki artışın, infeksiyon etkeni mantarlarda antifungal ilaçların bir yada daha fazlasına karşı direnç gelişimine neden olduğu belirtilmiştir (5,7-9). Yoğun bakım hastalarından soyutlanan maya türlerinin kısa sürede tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, hastanemiz yoğun bakım üni-

terlerinden soyutlanan maya türlerinin tanımlanması ve antifungal ilaçlara duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Maya Türleri:** Çalışmamıza Aralık 2001-Haziran 2002 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım servislerindeki hastaların çeşitli klinik örneklerinden (59 idrar, 9 kan-kateter, 6 balgam, 5 bronşlavaj, 5 trakeal sekret, 2 yara) soyutlanan toplam 86 maya türü alındı. Suşlar, çimlenme borusu testi, mısırunu tween 80 agardaki ve CHROMagar *Candida* (CHROMagar, Fransa) besiyerindeki görünüşleri ile API 20C AUX sistemleri (bio Mérieux, Fransa) kullanılarak tanımlandı.

**Antifungal Duyarlılık Testi:** Suşların amfoterisin B ve flukonazole duyarlılıkları NCCLS M27-A standartlarına uygun olarak mikrodilüsyon yöntemi ile incelendi (10). Üremenin kontrole göre tam inhibe olduğu konsantrasyon amfoterisin B için, gözle değerlendirmede üremenin kontrole göre belirgin azaldığı konsantrasyon flukonazol için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak belirlendi. Ayrıca flukonazol sonuçları 495 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak da okundu ve kontrole göre absorbansın %50 azaldığı nokta MİK olarak saptandı. MİK değerleri  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$  olanlar amfoterisin B'ye duyarlı,  $>1$   $\mu\text{g/ml}$  olanlar ise dirençli olarak değerlendirildi. MİK değerleri  $<8$   $\mu\text{g/ml}$  olanlar flukonazole duyarlı, 16-32  $\mu\text{g/ml}$  olanlar doza bağımlı duyarlı,  $\geq 64$   $\mu\text{g/ml}$  olanlar ise dirençli olarak kabul edildi (10).

## BULGULAR

Soyutlanan suşların 47'si (%55) *Candida albicans*, 14'ü (%16) *C.tropicalis*, 10'u (%12) *C.parapsilosis*, 9'u (%10) *C.glabrata*, 4'ü (%5) *Trichosporon spp.*, 1'i (%1)

*C.guilliermondii*, 1'i (%1) de *C.kefyr* olarak tanımlanmıştır.

Suşların amfoterisin B için belirlenen MİK sınırları ile MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tablo I'de gösterilmiştir. İzolatların flukonazol için gözle ve spektrofotometrik değerlendirme yöntemleri ile belirlenen MİK sınırları ile MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri ise Tablo II'de uzlenmektedir. Gözle değerlendirme ile spektrofotometrik değerlendirme sonuçları karşılaştırıldığında, tutarlılık oranı %83 olarak belirlendi.

Suşların MİK değerlerine göre duyarlılık durumları Tablo III'te görülmektedir. Bu durumda çalışılan tüm suşlar amfoterisin B'ye duyarlı bulunurken, farklı değerlendirme kriterlerine göre 3-4 *C.glabrata* suşunda

flukonazole direnç saptanmıştır. Bunun yanında *C.albicans*, *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis* türlerinden flukonazol için doza bağımlı duyarlı izolatlar belirlenmiştir.

**Tablo I.** Çalışılan suşların amfoterisin B için saptanan MİK sınırı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri

	Amfoterisin B (µg/ml)		
	MİK sınırı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C.albicans</i> (47)	0.03-1	0.25	0.50
<i>C.tropicalis</i> (14)	0.125-1	0.50	0.50
<i>C.parapsilosis</i> (10)	0.125-1	0.50	1.00
<i>C.glabrata</i> (9)	0.125-1	0.25	0.50
<i>Trichosporon spp.</i> (4)	0.25-0.50	0.50	0.50
<i>C.guilliermondii</i> (1)	0.5		
<i>C.kefyr</i> (1)	1.00		

**Tablo II.** Suşların flukonazol için belirlenen MİK sınırları, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri

Maya Türü (n)	Gözle Değerlendirme (µg/ml)			Spektrofotometrik Değerlendirme %50 inhibisyon kriterine göre (µg/ml)		
	MİK sınırı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	MİK sınırı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>C.albicans</i> (47)	0.125-16	2	8	0.125-16	0.50	4
<i>C.tropicalis</i> (14)	0.125-16	1	16	0.125-16	1	16
<i>C.parapsilosis</i> (10)	0.25-32	2	32	0.125-32	2	32
<i>C.glabrata</i> (9)	4->64	16	>64	2->64	32	>64
<i>Trichosporon spp.</i> (4)	1-8	2	8	0.5-4	1	4
<i>C.guilliermondii</i> (1)	16			0.5		
<i>C.kefyr</i> (1)	1			1		

**Tablo III.** Suşların flukonazole duyarlılık durumları

Maya Türü (n)	Gözle Değerlendirme			Spektrofotometrik Değerlendirme %50 inhibisyon kriterine göre		
	Du (%)	DBDu (%)	Di (%)	Du (%)	DBDu (%)	Di (%)
<i>C.albicans</i> (47)	43 (91)	4 (9)		45 (96)	2 (4)	
<i>C.tropicalis</i> (14)	12 (86)	2 (14)		12 (86)	2 (14)	
<i>C.parapsilosis</i> (10)	7 (70)	3 (30)		8 (80)	2 (20)	
<i>C.glabrata</i> (9)	1 (11)	5 (56)	3 (33)	1 (11)	4 (44)	4 (44)
<i>Trichosporon spp.</i> (4)	4			4		
<i>C.guilliermondii</i> (1)		1		1		
<i>C.kefyr</i> (1)	1			1		

Du: Duyarlı, DBDu: Doza bağımlı duyarlı, Di: Dirençli

## TARTIŞMA

Fungal infeksiyonlar özellikle immünyetmezlikli ve risk faktörleri bulunan hastalar açısından büyük önem taşımaktadır. Nozokomiyal mantar infeksiyonlarının en sık yoğun bakım ünitelerinde görülmesi nedeniyle bu ünitelerin fungal infeksiyonlar açısından yakından izlenmesi gerektiği bildirilmektedir (3,11).

Çalışmamızda yoğun bakım hastalarından en sık *C.albicans* (%53) daha sonra ise sırasıyla *C.tropicalis* (%16) ve *C.parapsilosis* (%10) soyutlanmıştır. Yapılan birçok çalışmada da en sık olarak (%40,0-66,1 oranlarında) *C.albicans*'a rastlanmıştır (1,3,6,7,9,12-15). Bunun yanında yapılan bazı araştırmalarda 2. ve 3. sıklıkta bazen sırası değişmekle birlikte *C.glabrata* ve *C.parapsilosis*, 4. sırada ise *C.tropicalis* veya *C.krusei* soyutlanmıştır (1,6,7,12,14,15). Ancak bu araştırmalarda bizden farklı olarak tüm izolatlar kan veya idrardan soyutlanmıştır ve coğrafi olarak bölgemize nispeten uzak bölgelerden yayınlanmıştır. Öte yandan yine kan izolatlarının çalışıldığı ancak İzmir'de ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda ise *C.tropicalis* ikinci sırada soyutlanmıştır (11,16). Bunun yanında tüm yoğun bakım izolatlarının alındığı ve Yunanistan'da yapılan bir çalışmada da yine 2. sırada *C.tropicalis* soyutlanmıştır (13). İhşamlardaki tüm infeksiyon etkenlerinin göz önüne alınması durumunda *C.albicans*'dan sonra en sık *C.tropicalis*'in izlendiği bildirilmektedir (3). Sonuçlarımız son belirtilen araştırma bulguları ile paralel doğrultuda bulunmaktadır (3,11,13,16). Diğer taraftan da nozokomiyal fungal infeksiyon etkeni olarak soyutlanan *C.albicans* insidansının gittikçe azaldığı, önceleri etkenler sıralamasında *C.albicans*'ın oranının %60-70 iken, bugün bu oranın %40'lara düştüğü bildirilmektedir (11). Bu çalışmada diğer çalışmalarla benzer olarak dördüncü sıklıkta (%10 oranında) *C.glabrata* soyutlanırken, flukonazole intrinsek dirençli olan *C.krusei* türünün soyutlanmamış olması dikkat çekicidir. Bu durumun hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde uygulanan antifungal sağaltıma bağlı olabileceği düşünülmüştür.

*Candida* türlerinin antifungal duyarlılıklarının belirlenmesinde NCCLS tarafından önerilen mikrodilüsyon yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Flukonazolün de içinde yer aldığı azol grubu ilaçların MİK

değerlerinin belirlenmesinde güçlüklerle karşılaşmakta ve subjektif değerlendirmeler olabilmektedir. Ancak, azoller için üremenin makrodilüsyon için %80 inhibe edildiği konsantrasyonun, mikrodilüsyon formatında ise %50 inhibisyon sağlayan noktanın MİK değeri olarak belirlenmesinin uygun olduğu ve gözle değerlendirmeye paralellik gösterdiği bildirilmiştir (17). Rex ve ark(18)'nin yaptığı bir araştırmada, spektrofotometrik değerlendirme ve %50 inhibisyon noktasının kriter olarak alınması durumunda MİK sonuçlarının in vivo yanıt ile daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda daha objektif sonuçlar elde edebilmek amacıyla gözle değerlendirmenin yanısıra spektrofotometrik ölçümler de kullanılarak %50 inhibisyon noktası belirlenmiştir. Sonuçlarımızda gözle ve spektrofotometrik değerlendirme yöntemleri arasındaki tutarlılık oranı %83 olarak belirlenmiştir.

Flukonazol, maya türlerine oldukça etkili bir ilaçtır. Çalışmamızda flukonazole direnç *C.glabrata* türlerinde saptanırken, doza bağımlı duyarlılık *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* türlerinde belirlenmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda flukonazole direnç *C.krusei* ve *C.glabrata* türlerinde saptanmıştır (6,7,12,14,15,19). Benzer şekilde bizim *C.glabrata* suşlarımızın da değerlendirme kriterlerine göre değişmekle birlikte 3-4'ünde flukonazole direnç izlenmiştir. Öte yandan flukonazole karşı kazanılmış direncin *C.albicans* başta olmak üzere çeşitli *Candida* türlerinde giderek artış gösterdiği belirtilmiştir (9,6,7,15,19). Bizim çalışmamızda da diğer türler arasında flukonazole direnç belirlenmemesine rağmen doza bağımlı duyarlılık görülmüştür. Kovacicova ve ark(19)'nin yaptığı bir çalışmada flukonazol dirençli suşlar ile infekte olan hastalarda mortalitenin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum göz önüne alındığında konunun önemi daha da belirginleşmektedir.

Bu çalışmada suşlar için elde edilen flukonazol MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tablo I ve II'de izlenmektedir. *C.albicans* için elde ettiğimiz değerler bazı çalışmalardan biraz yüksek olup (1,6,12,15), diğer çalışmalar ile benzer doğrultudadır (7,20). *C.tropicalis* için belirlediğimiz değerler St. German ve ark (7) ile Iebre ve ark (1)'nin çalışma sonuçlarına benzer olmakla birlikte,

diğer araştırmalardan yüksektir (6,12). *C.parapsilosis* için saptanan MİK değerleri genel olarak çalışmalardan yüksek olarak görülmektedir (1,6,7,12). Farklı bulgular susların izole edildiği hastaların durumuna ve antifungal kullanımına bağlı ortaya çıkabilmektedir. Araştırmamızda *C.glabrata* için belirlenen değerler ise diğer araştırmalarla paralel doğrultudadır (6,7,12).

Antifungal ajanlardan amfoterisin B, halen en etkili antifungal ilaç olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda incelenen tüm suşlar amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuştur. Bu durum ve elde ettiğimiz MİK değerleri diğer birçok çalışma ile benzerdir (1,7,15,20). Öte yandan diğer bazı yayınlarda intrinsek olarak dirençli olan *C.lusitanae* dışında amfoterisin B'ye dirençli *C.krnse*, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* susları bildirilmiştir (7,19).

Görüldüğü gibi sistemik antifungallere karşı giderek artan bir direnç sorunu söz konusudur. Bu nedenle sağnım ve profilakside kullanılacak uygun antifungal protokollerin belirlenmesi açısından epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmaları ile etken patojenlerin belirlenmesi ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması uygun olacaktır.

Sonuç olarak; yoğun bakım izolatlarımızda amfoterisin B direncinin bulunmadığı ancak bazı suşlarda flukonazole doza bağımlı duyarlılığın, *C.glabrata* suslarında ise flukonazole direncin söz konusu olması nedeni ile özellikle flukonazol kullanımında titiz davranılması gerektiği düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Febre N, Silva V, Medeiros EAS et al. Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. J Clin Microbiol 1999;37:1584-1586.
2. Berrouane YF, Herwaldt LA, Pfaller MA. Trends in antifungal use and epidemiology of nosocomial yeast infections in a university hospital. J Clin Microbiol 1999;37:531-537.
3. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996;9:499-511.
4. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units. Am J Med 1991;91:185-191.
5. Canton E, Peman J, Carrillo-Munoz A et al. Fluconazole susceptibilities of bloodstream *Candida spp.* isolates as determined by National Committee for Clinical Laboratory Standards method M27-A and two other methods. 1999;37:2197-2200.
6. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN et al. Trends in antifungal susceptibility of *Candida spp.* isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 to 2000. J Clin Microbiol 2002;40:852-856.
7. St-Germain G, Laverdiere M, Pelletier R et al. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: results of a 2-year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. J Clin Microbiol 2001;39:949-953.
8. Redding S, Smith J, Farinacci G et al. Resistance of *Candida albicans* to fluconazole during treatment of oropharyngeal candidiasis in a patient with AIDS: documentation by in vitro susceptibility and DNA subtype analysis. Clin Infect Dis 1994;18:240-242.
9. Boschman CR, Bodnar UR, Tomatore MA et al. Thirteen-year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:734-738.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast. Approved Standard. NCCLS document M27-A. Wayne Pa.
11. İnci R, Hilmioglu S. Nosokomiyal fungal infeksiyonlara yaklaşım. Klimik Dergisi 2000;13:28-31.
12. Pfaller AM, Jones NR, Doern GV et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: Frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 for SENTRY program. J Clin Microbiol 1998;36:1886-1889.
13. Kanellopoulou M, Stamos G, Perinelli I et al. Subtyping and antifungal susceptibilities of *Candida spp.* in the intensive care unit of a Greek general hospital. Int J Antimicrob Agents 2001;18:179-183.
14. Pfaller MA, Jones NR, Doern GV et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: species

- distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europe). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:19-25.
15. Chryssanthou E. Trends in antifungal susceptibility among Swedish *Candida* species bloodstream isolates from 1994 to 1998: Comparison of the E-test and the sensitive yeastone colorimetric antifungal panel with the NCCLS M27-A reference method. *J Clin Microbiol* 2001;39:4181-4183.
  16. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996;22:89-94.
  17. Rex JH, Pfaller M, Walsh T et al. Antifungal susceptibility testing: Practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:643-658.
  18. Rex JH, Nelson PW, Pachtznick VI, et al. Optimizing the correlation between results of testing in vitro and therapeutic outcome in vivo for fluconazole by testing critical isolates in a murine model of invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:129-134.
  19. Kovacicova G, Krupova Y, Lovaszova M et al. Antifungal susceptibility of 262 bloodstream yeast isolates from a mixed cancer and non-cancer patient population: is there a correlation between in-vitro resistance to fluconazole and the outcome of fungemia? *J Infect Chemother* 2000;6:216-221.
  20. Kiraz N, Erturan Z, Uzun M ve ark. Üç yüz *Candida albicans* suşunun amfoterisin B, flusitozin, flukonazol ve mikonazole duyarlılıklarının araştırılması. *Klinik Dergisi* 1998;11: 116-118.