
Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türleri İçerisinde *Candida dubliniensis* Varlığının Araştırılması

Alper TEKELİ*, İştar DOLAPÇI*, Sedef BENGİSUN**, Derya AYSEV***, Haluk GÜRİZ***

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı,

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeçi Kampüsü Çocuk Kliniği Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı, ANKARA

ÖZET

Candida dubliniensis ilk olarak 1995 yılında ortaya konulmuş bir *Candida* türü olup, bugüne kadar yapılan birçok çalışmada benzer fenotipik özelliklerinden dolayı sıklıkla *Candida albicans* ile karıştırılmıştır. Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı'na Ocak 1996-Eylül 2000 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden gelen kan kültürleri incelenmiş, kültürlerde üretilen *Candida* türü mantarların dağılımı ve *C. dubliniensis* varlığı araştırılmıştır. Kültürde üreyen 98 mantar çalışmaya dahil edilmiş, mantar türlerinin tanımı için gerekli fenotipik testlerin yanısıra *C. dubliniensis* tanımı için, bu mantarın *C. albicans*'dan ayrımını sağlayan, Staib agarda koloni morfolojisi, 42°C ve 45°C'de üreme özelliği, β-glikozidaz aktivitesi ve karbonhidrat üzerine etkileri incelenmiştir. İncelenen 98 izolat içerisinde *C. dubliniensis*'e rastlanmamıştır. Bu sonuçlar, *C. dubliniensis*'in özellikle oral floradaki varlığını öne süren çalışmalarını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: *Candida dubliniensis*, Kan kültürü

SUMMARY

Investigation of *Candida dubliniensis* in *Candida* spp. Positive Blood Cultures

Candida dubliniensis is one of the *Candida* species which was first recognised in 1995. *C. dubliniensis* was misidentified because of its phenotypic similarities with *Candida albicans*. In this study positive blood cultures of patients from various clinics of Ankara University Medical Faculty between January 1996-September 2000 were investigated for the distribution of *Candida* spp. and the presence of *C. dubliniensis*. Culture positive 98 fungi were included in the study. Phenotypic tests for identification of *C. dubliniensis* and tests for differentiation of the yeast from *C. albicans*, such as colony morphology on Staib agar, growth at 42°C and 45°C, β-glucosidase activity and carbohydrate assimilation tests were investigated. These results confirm other studies which demonstrate the presence of *C. dubliniensis* in oral flora.

Key Words: *Candida dubliniensis*, Blood culture

Mantarların neden olduğu kan dolaşımı infeksiyonlarının sıklığı son 30 yıl içerisinde artış göstermiştir. Kan dolaşımı infeksiyonlarına yol açan mantarlar arasında da ilk sırayı *Candida* türleri almaktadır^[1-4]. Bu *Candida* türleri içerisinde *Candida albicans* en yaygın izlenen tür olmaya devam etmekte birlikte, özellikle immünsüpresif tedavi uygulamalarının yaygınlaşması ve bu uygulamaların geniş spektrumlu antimikotik tedaviler ile birlikteliği *C. albicans* dışı *Candida* türleri ile oluşan infeksiyonların sıklığını arttırmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kan dolaşımı infeksiyonu etkenleri arasında diğer *Candida* türleri olarak *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* görülme oranlarının arttığı bildirilirken, bu mantarların kolonizasyonlarının, hastalığın ciddiyeti ve hastanede yatış süresi ile yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur^[5-7].

Son olarak, *C. albicans* dışındaki diğer *Candida* türleri arasına, ilk defa 1995 yılında Sullivan ve arkadaşları tarafından tanımlanan *Candida dubliniensis* katılmıştır^[8]. *C. dubliniensis*'in fenotipik özelliklerindeki benzerlikler nedeniyle daha önceleri *C. albicans*'in atipik formu olarak sınıflandırıldığı anlaşılmıştır^[8-11].

Son yıllarda *C. dubliniensis* üzerine olan çalışmaların yoğunlaşması ile bu mantarın fenotipik özellikleri ile *C. albicans*'dan ayrılmasında kullanılan ayırıcı tanı kriterleri ortaya konulmaya çalışılmıştır. *C. dubliniensis*, *C. albicans* gibi jerm tüp ve klamidospore oluşturmaktadır. *C. albicans* D-ksiloz, α -metil-D-glukozid ve β -glukozidaz aktiviteleri gösterirken, *C. dubliniensis* bu özellikleri taşımamaktadır. *C. albicans* hem 42°C'de hem de 45°C'de üreyebilirken, *C. dubliniensis* 42°C'de ya çok zayıf üremekte ya da hiç üreme göstermemektedir. Yine *C. dubliniensis*'in 45°C'de üreme özelliği yoktur^[12-17].

Çeşitli çalışmalarda, *C. dubliniensis*'in primer olarak "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" ile infekte kişilerde kolonize olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte son yıllarda HIV ile infekte olmayan kişilerde de bulunabileceği ortaya konulmuştur. Yine *C. dubliniensis* ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu, bu mantarın oral kandidiazis ile ilişkisini ortaya koymaya yöneliktir. Farklı hasta gruplarında varlığı ve farklı klinik görünümlemler ile ilişkisi üzerine çalışmalar devam etmektedir^[8-11].

Biz de bu çalışmamızda, kan kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinin dağılımını ortaya koymanın yanısıra, *C. dubliniensis*'in fenotipik özelliklerini

dikkate alarak, kan dolaşımı infeksiyonu etkenleri arasında bulunabilirliğini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Örnekler

Ocak 1996-Eylül 2000 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gönderilen kan örnekleri BACTEC 9120 (Becton-Dickinson-USA) sistemi ile çalışıldı, izole edilen *Candida* türleri araştırıldı. İzole edilen *Candida* türleri içerisinde *C. dubliniensis* varlığının ortaya konulabilmesi için mantarın fenotipik özellikleri; jerm tüp ve klamidospore oluşumu, 42°C ve 45°C'de üreme özellikleri, Staib agar-da koloni morfolojileri ve β -glukozidaz aktivitelerine bakıldı.

Jerm tüp ve klamidospore oluşumu: İzole edilen suşlar insan serumu içerisine ekildi, 3 saat 37°C'de inkübe edilerek jerm tüp oluşumuna bakıldı. Klamidospore oluşumunun gösterilmesi için izolatlar Cornmeal agara ekildi, oda ısısında inkübe edilerek 2, 5 ve 10. günlerde değerlendirildi.

42°C ve 45°C'de üreme: Mantarlar Sabouraud Dekstroz agara (SDA) pasajlandı ve 3 gün süre ile 42°C ve 45°C'de inkübe edildi.

β -glukozidaz aktivitesi: İzolatların β -glukozidaz aktivitesi Boerlin ve arkadaşları tarafından tarif edilen metot, modifiye edilerek yapıldı^[18]. Mantarlar ilk olarak brain heart infüzyon agara pasajlandı. Bir gece 37°C'de inkübe edildi, ertesi gün her mantar için, plaktan bir koloni alınarak brain heart infüzyon broth'a ekildi, çalkalayıcı su banyosunda bir gece 37°C'de bekletildi. Üreyen mantar süspansiyonundan 1 mL alındı, 15.000 x g'de 2 dakika santrifüj edildi, süpernatant atıldı, çöküntü 1 mL 1 molar Na asetat tamponu (pH: 5.5) içerisinde 1 mg/mL 4-methylumbelliferyl- β -D-glucoside (SİGMA) ile karşılaştırıldı. Tüp içerisine 0.4 mg cam boncuk (0.5 mm çaplı) (SİGMA) konularak 4 defa 30'ar saniye karıştırıldı. Karışım 15.000 x g'de 2 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatandan 100 μ L alındı ve 96 kuyucuklu plağa koyuldu. Onbeş, 30 ve 60. dakikalarda, 312 nm'de transilluminatörde (TFX 20M-Vilber Lourmat-France) ışığa gözle değerlendirildi.

Staib agar ekimi: İzolatların koloni morfolojilerinin incelenebilmesi için Staib [Guizitta abyssinica 50 g, glikoz 1 g (Merck), KH₂PO₄ 1 g (Merck), agar 15 g] agara ekimleri yapıldı, 48 saat 30°C'de inkübe edildi, gözle ve koloni mikroskobu (Leica MZ 6) ile incelendi^[15].

BULGULAR

Jerm Tüp ve Klamidospor Oluşumu

İzole edilen 98 *Candida* suşunun 64'ü, insan serumu içerisinde 3 saat 37°C'de inkübe edildiğinde jerm tüp oluşturdu. Bu 64 suşun, 2. günden itibaren Cornmeal agarda klamidospor meydana getirdiği gözlemlendi.

42°C ve 45°C'de Üreme

Jerm tüp ve klamidospor oluşturan izolatlar seboroid dekstroz agar (SDA)'a ekilerek 72 saat 42°C ve 45°C'de inkübe edildiler. İnkübasyon sonunda tüm izolatlar 42°C'de üreme gösterirken, 35 izolat 45°C'de üreme göstermedi.

Staib Agar Ekimi

45°C'de üreme göstermeyen izolatlar Staib agar ekildi ve 48 saat 30°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda izolatlar gözle ve koloni mikroskobu ile incelendi. İncelenen örneklerin hepsi "smooth (S)" koloni oluşturdu.

β-Glikozidaz Aktivitesi

45°C'de üremeyen izolatlarda β-glikozidaz varlığı araştırıldı. Bu izolatların tümünde ve kontrol suşları olarak kullanılan NIH A, NIH B ve Ca 26555 suşlarında parlak ışımaya görülmesi β-glikozidaz varlığının göstergesi olarak kabul edildi.

API 20C AUX

Eldeki örneklerin hepsi karbonhidrat asimilasyon profilleri açısından API 20C AUX (Biomérieux-France) ile üretici firmanın önerdiği şekilde incelendi, değerlendirme version 3.0 database ile yapıldı.

Candida Türlerinin Dağılımı

Doksansekiz *Candida* izolatının dağılımı: *C. albicans* 64 (%65), *C. parapsilosis* 16 (%16), *C. tropicalis* 4 (%4), *C. krusei* 3 (%3), *C. guilliermondii* 4 (%4), *C. keyfr* 2 (%2), *C. utilis* 1 (%1), *C. glabrata* 1 (%1), *C. pelliculosa* 2 (%2), *C. famata* 1 (%1) olarak bulundu (Tablo 1). *C. dubliniensis*'in fenotipik özellikleri açısından incelenen jerm tüp ve klamidospor oluşturan muhtemel 64 *C. albicans* suşu arasında *C. dubliniensis*'e rastlanmadı.

TARTIŞMA

C. dubliniensis, *Candida* türlerinin üretilmesinde rutin olarak kullanılan besiyerlerinde 30°C ve 37°C'de iyi üremektedir. Bununla birlikte *C. albicans*'in tersine *C. dubliniensis* izolatları 42°C'de ya hiç üreme göstermez ya da çok zayıf olarak ürer. SDA ya da Potato Dekstroz agar (PDA) gibi katı be-

Tablo 1. Kan kültürlerinden üretilen *Candida* izolatlarının dağılımı

<i>Candida</i> türü	Sayı	%
• <i>C. albicans</i>	64	65
• <i>C. parapsilosis</i>	16	16
• <i>C. tropicalis</i>	4	4
• <i>C. krusei</i>	3	3
• <i>C. guilliermondii</i>	4	4
• <i>C. keyfr</i>	2	2
• <i>C. utilis</i>	1	1
• <i>C. glabrata</i>	1	1
• <i>C. pelliculosa</i>	2	2
• <i>C. famata</i>	1	1
• Toplam	98	100

siyerlerinde *C. dubliniensis* kolonileri, *C. albicans*'in kilere benzer şekilde krem-beyaz renkte izlenir. Katı besiyerlerinde bu iki türün kolonilerinin ayırt edilmesi mümkün olmamakla birlikte klinik örneklerden ilk izolasyonda, son yıllarda geliştirilen ve ticari olarak bulunabilen kromojenik agar besiyeri olan CHROM agar'da iki türün kolonileri farklılık gösterebilmektedir. Bu besiyerinde 37°C'de 48 saatlik inkübasyonu takiben *C. albicans* kolonileri açık mavi-yeşil renkte izlenirler. Aynı koşullar altında *C. dubliniensis* kolonileri ise koyu yeşil renkleriyle diğer *Candida* türlerinden kolaylıkla ayrılabilirler. Bununla birlikte tekrarlanan subkültürlerde bu morfolojik karakteristikleri kaybolmaktadır^[19].

C. dubliniensis izolatları, çoğunlukla *C. albicans* için tanı koydurucu nitelikte olan jerm tüp ve klamidospor üretirler. *C. dubliniensis*'in bu özelliği *C. albicans* ile karışmasına yol açtığı gibi, yıllarca *C. albicans*'in atipik formu olarak sınıflandırılmasına neden olmuştur^[19].

Candida izolatlarının karbon ya da nitrojen kaynağı olarak çeşitli karbonhidrat bileşiklerini asimilasyon yeteneklerindeki farklılığı saptamaya yönelik ve ticari olarak bulunabilen API ID 32C ve 20C AUX gibi mantar identifikasyon kitleri, tüm dünyada klinik örneklerden mantar identifikasyonunda yaygın olarak ve başarıyla kullanılmaktadır. *C. dubliniensis* API 20C AUX sisteminde XYL (D-xylose) ve MDG (α-methyl-D-glucoside)'yi asimile etmemektedir. Bu özelliği de *C. albicans* izolatlarından ayrılmasına yardım etmektedir^[12].

C. dubliniensis ve *C. albicans* izolatları arasındaki önemli bir farklılık da β -glükozidaz aktiviteleridir. *C. albicans* β -glükozidaz aktivitesi gösterirken, aynı özellik *C. dubliniensis*'de bulunmamaktadır^[19].

Bugüne kadar *C. dubliniensis* klinik izolatlarının büyük çoğunluğunun flukonazol ve ketokonazol, itakonazol, amfoterisin B gibi yaygın olarak kullanılan antifungal ilaçlara duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte sınırlı sayıda çalışmada, özellikle daha önce uzun süre flukonazol ile tedavi edilen AIDS hastalarından izole edilen *C. dubliniensis* suşlarında, flukonazole karşı hızla direnç geliştiği gözlenmiştir^[20]. Moran ve arkadaşları, AIDS hastalarının oral kavitelelerinden izole ettikleri *C. dubliniensis* suşlarının %20'sinde flukonazol direnci saptadıklarını bildirmişlerdir^[21]. Bu da *C. dubliniensis*'in klinik önemini bir kat daha arttırmaktadır.

İmmünsüpresif tedavi uygulamalarının yaygınlığı ve bu tedavilerle birlikte geniş spektrumlu antimikotiklerin kullanımının artması ile kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinde ön sırada bulunan *C. albicans* ile birlikte diğer *Candida* türlerinin sıklığında da artış görülmüştür.

Pfaller ve arkadaşları, 2 yıllık dönemde saptanan 634 *Candida* infeksiyonunun %54.3'ünün *C. albicans*, %16.4'ünün *C. glabrata*, %14.9'unun *C. parapsilosis*, %8.2'sinin *C. tropicalis*, %1.6'sının *C. krusei* ile meydana geldiğini bulmuşlardır^[22]. Nolla-Sales ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, nötropeni olmayan 46 hastada (30 cerrahi, 16 dahiliye hastası) *Candida* türlerinin dağılımını incelemişler ve *C. albicans*'ı %60, *C. parapsilosis*'i %8, *C. tropicalis*'i %4, *C. krusei*'yi %1, *C. glabrata*'yı %1 oranlarında bulmuşlardır^[23]. Luzzati ve arkadaşları, 6 yıllık zaman diliminde (1992-1997) 189 kandidemi olgusunu retrospektif olarak incelemişler ve olguların %54'ünde *C. albicans*, %23'ünde *C. parapsilosis*, %7'sinde *C. glabrata*, %5'inde *C. tropicalis*, %4'ünde *C. pelliculosa*, %1'inde *C. lusitanae*, %1'inde *C. humicola* izole etmişlerdir^[24]. Krupova ve arkadaşları ise 10 yıllık periyotta 35 fungemili çocukta *Candida* oranlarını *C. albicans* %37.1 ve *C. albicans* dışı *Candida* türleri %45.7 olarak bulmuşlardır^[25].

Çalışmamızda 98 izolatın dağılımı; *C. albicans* 64 (%65), *C. parapsilosis* 16 (%16), *C. tropicalis* 4 (%4), *C. krusei* 3 (%3), *C. guilliermondii* 4 (%4), *C. keyfr* 2 (%2), *C. utilis* 1 (%1), *C. glabrata* 1 (%1), *C. pelliculosa* 2 (%2), *C. famata* 1 (%1) şeklindedir ve bu dağılım literatürü desteklemektedir.

C. dubliniensis özellikle HIV ile infekte kişilerin orofarengeal hastalıkları sırasında oral mukozaların

da izole edilmiştir, diğer immünkompromize veya immünkompetan kişilerden izolasyonu nadirdir^[8,16]. Ancak yapılan çalışmalarda, HIV ile infekte olmayan çeşitli klinik olgularda da *C. dubliniensis* izole edilmiştir. Sullivan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, *C. dubliniensis* HIV ile infekte yetişkinlerin %27'sinin ve AIDS hastalarının %32'sinin oral kavitelelerinden izole edilmiştir. Yine aynı çalışmada HIV-negatif, klinik olarak oral kandidiyaz belirtisi olmayan 150 İrlandalı sağlıklı kişinin 5 (%3)'ünde ve HIV-negatif diğ hastalıkları ile ilişkili kandidiyazı olan 48 hastanın %7'sinde oral kaviteden *C. dubliniensis* izole edilmiştir^[19]. Jabra-Rizk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, HIV ile infekte olmayan çeşitli klinik tanımlanmış hastaların (Hodgkin lenfoma, nonHodgkin lenfoma, multipl miyeloma, rekürrens endokardit, son dönem böbrek yetmezliği) örneklerinde (dışkı, oral, kulak ve idrar) *C. dubliniensis* varlığını göstermişlerdir^[11]. Yine Polacheck ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hastanede yatan 5 değişik HIV-negatif hastanın oral, idrar, bronkoalveoler lavaj, bronkoskopi örneklerinde *C. dubliniensis* izole edilmiştir^[10]. Kamel ve arkadaşları, 75 yaşındaki bir hastada cerrahi sonrası gelişen abdominal infeksiyonda *C. dubliniensis* saptadıklarını bildirmişlerdir^[26].

C. dubliniensis'in kan kültürlerinde izolasyonu ve sıklığı ile ilgili çalışmalar az sayıdadır. Meis ve arkadaşları, kemoterapi ile indüklenmiş nötropeni ve kemik iliği transplantlı 3 hastada *C. dubliniensis* fungemisini göstermişler ve bu mantarın immünkompromize hastalarda kandidemi etkeni olabileceğini belirtmişlerdir^[27]. Brandt ve arkadaşları da çeşitli klinik görünümde bulunan 4 hastada *C. dubliniensis* fungemisini göstermişlerdir^[28].

Biz bu çalışmamızda, çeşitli kliniklerden gönderilen kan örneklerinde *C. dubliniensis* varlığını araştırdık, incelenen 98 örnekte jerm tüp ve klamidospore oluşturan 64 izolat içerisinde *C. dubliniensis*'e rastlamadık. *C. dubliniensis*'in balgam, kan, feçes ve vajinal flora gibi vücudun farklı bölgelerinden izolasyonlarına dair bulgular bildirilmiş olmakla birlikte, birçok çalışmada özellikle oral kavitede kolonize olma eğiliminde olduğu üzerinde durulmaktadır^[10,11]. Bizim çalışmamızın sonucunda da kan örneklerinde *C. dubliniensis* varlığını ortaya koyamamamız, *C. dubliniensis*'in özellikle oral mukozaya olan ilgisini ortaya koyan çalışmaları destekler nitelikte görünmekle birlikte, oral mukozada dışında farklı klinik örnekler ile araştırmaların genişletilmesi gereğini de ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, ilk defa 1995 yılında yeni bir *Candida* türü olarak literatürde yerini alan *C. dubliniensis*'in kan kültürlerindeki sıklığı ve hastalıklarla ilişkisi yönünden daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Road I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
2. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:499-511.
3. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Soder HS, Hollis RI, 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 The SENTRY Participant Group. *J Clin Microbiol* 1998;36:1886-9.
4. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Starfer S, Medoff G, Dunagon WC. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.
5. Swerdlow JN, Filler SG, Edwards JE Jr. Severe candidal infections in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2):457-67.
6. Fidel PL, Vazques JA, Sobel JD. *Candida glabrata*. Review of epidemiology, pathogenesis and clinical disease with comparison to *Candida albicans*. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:80-96.
7. Girmenia C, Martino P, de Bernardis F, et al. Rising incidence of *Candida parapsilosis* fungemia in patients with hematologic malignancies: Clinical aspects, predisposing factors and differential pathogenicity of the causative strains. *Clin Infect Dis* 1996;23:506-14.
8. Sullivan D, Westerneng T, Haynes AK, Bennett D, Coleman D. *Candida dubliniensis* spp. novel phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidiasis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 1995;141:1507-21.
9. Kirkpatrick WR, Revankar SG, Mc Atee RK, et al. Detection of *Candida dubliniensis* in oropharyngeal samples from human immunodeficiency virus-infected patients in North America by primary Chromagar *Candida* screening and susceptibility testing of isolates. *J Clin Microbiol* 1998;36:3007-12.
10. Polacheck I, Strahilevitz J, Sullivan D, Donnelly S, Salkin IF, Coleman DC. Recovery of *Candida dubliniensis* from nonhuman immunodeficiency virus-infected patients in Israel. *J Clin Microbiol* 2000;38:170-4.
11. Jabra-Rizk MA, Falkler WA, Merz WG, Baqul AAMA, Kelley JI, Meiller TF. Retrospective identification and characterization of *Candida dubliniensis* isolates among *Candida albicans* clinical laboratory isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and nonHIV-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000;38:2423-6.
12. Gales AC, Pfaller MA, Houston AK, et al. Identification of *Candida dubliniensis* based on temperature and utilization of xylose and α -methyl-D-glucoside as determined with the API 20C AUX and Vitek YBC systems. *J Clin Microbiol* 1999;37:3804-8.
13. Pincus DH, Coleman DC, Pruitt WR, et al. Rapid identification of *Candida dubliniensis* with commercial yeast identification systems. *J Clin Microbiol* 1999;37:3533-9.
14. Tintelnot K, Haase G, Seibold M, et al. Evaluation of phenotypic markers for selection and identification of *Candida dubliniensis*. *J Clin Microbiol* 2000;38:1599-608.
15. Staib P, Morschhauser J. Chlamydospore formation on Staib agar as a species-specific characteristic of *Candida dubliniensis*. *Mycoses* 1999;42:521-4.
16. Schoofs A, Odds FC, Colebunders R, Ieven M, Goossens H. Use of specialised isolation media for recognition and identification of *Candida dubliniensis* isolates from HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:296-300.
17. Pinjon E, Sullivan D, Salkin I, Coleman D. Simple, inexpensive, reliable method for differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 1998;36:2093-5.
18. Boerlin P, Boerlin-Petzold F, Drussel C, et al. Cluster of oral atypical *Candida albicans* isolates in a group of human immunodeficiency virus-positive drug users. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1129-35.
19. Sullivan D, Coleman D. *Candida dubliniensis*: Characteristics and identification. *J Clin Microbiol* 1998;36:329-34.
20. Moran GP, Sanglard D, Donnelly SM, Shanley DB, Sullivan DJ, Coleman DC. Identification and expression of multidrug transporters responsible for fluconazole resistance in *Candida dubliniensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1819-30.
21. Moran GP, Sullivan DJ, Henman MC, et al. Antifungal drug susceptibilities of oral *Candida dubliniensis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and nonHIV-infected subjects and generation of stable fluconazole-resistant derivatives in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:617-23.
22. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:747-51.
23. Nolla-Sales J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med* 1997;23:23-30.
24. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in nonneutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:602-7.
25. Krupova Y, Sejnova D, Dzatkova J, et al. Prospective study on fungemia in children with cancer: Analysis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults. *Support Care Cancer* 2000;8:427-30.
26. Kamel K, Mc Cullough MJ, Stevens DA. Initial case of *Candida dubliniensis* infection from Asia: Nonmucosal infection. *Med Mycol* 2000;38:81-3.

27. Meis JFGM, Ruhnke M, Pauw BED, Odds FC, Siegert W, VerWeij PE. *Candida dubliniensis* candidemia in patients with chemotherapy-induced neutropenia and bone marrow transplantation. *Emerg Infect Dis* 1999;5:150-3.
28. Brandt ME, Harrison LH, Pass M, et al. *Candida dubliniensis* fungemia: The first four cases in North America. *Emerg Infect Dis* 2000;6:46-9.

Yazışma Adresi:

Dr. Alper TEKELİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Morfoloji Binası 3. Kat
06100, Sıhhiye-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 10.04.2001

Kabul Tarihi: 16.05.2001

5. ANTİMİKROBİK KEMOTERAPİ GÜNLERİ

KLİNİK LABORATUVAR UYGULAMALARI VE YENİLİKLER

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antimikrobik
Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS)
Çalışma Grubu

1-3 Nisan 2002

Crowne Plaza, İSTANBUL

Bilimsel Sekreteryaya

Dr. Çiğdem BAL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

34390 Çapa, İSTANBUL

Tel-Faks: 0212 635 11 86

e-mail: akg5istanbul@yahoo.com

cigdembal@hotmail.com