
Bir Üniversite Hastanesinde Beş Yıllık Süreç İçinde Gelişen Fungemiler

Beyza ENER*, Yasemin HEPER*, Sevim AKÇAĞLAR*, Halis AKALIN*,
Cüneyt ÖZAKIN*, Melda SINIRTAŞ*, Okan TÖRE*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, hemen her çeşit hastanın takip edildiği tersiyer bir üniversite hastanesindeki fungemi epizodlarını belirlemek ve anlamlılığını tartışmaktır. Ocak 1996-Aralık 2000 tarihleri arasındaki beş yıllık süreçte gelişen fungemiler irdelenmiştir. Yılda ortalama 24.000 hastanın yatarak tedavi olduğu hastanemizde, beş yıllık süreç içerisinde 285 hastada fungemi gelişmiştir. Epizodların %96 (275/285)'sından *Candida* türleri sorumludur. *Trichosporon* spp., *Fusarium* spp. ve *Rhodotorula* spp. izole edilen diğer mantarlardır. Kandidemi gelişmesi açısından, oranlarda yıllara göre artma ya da azalma eğilimi bulunmazken, en yüksek oran 1996 yılında tespit edilmiş ve diğer yıllardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p < 0.05$). Ortalama değer 2.2/1000 başvurudur. *Candida albicans* birinci sırada izole edilmekle beraber *C. albicans* dışı türlerin toplam olarak daha fazla olduğu görülmüştür (%66).

Anahtar Kelimeler: Fungemi, Kandidemi, Tersiyer hastane

SUMMARY

Fungemias at an University Hospital During Five Years Period

The aim of this study was to determine and discuss the significance of fungemias developed at a tertiary-care university hospital in which almost all types of patients are followed up. Fungemia episodes, during five years period from January 1996 to December 2000 were emphasized. Approximately 24.000 patients per one year admitted to our hospital during the study period and fungemias developed among 285 of them. *Candida* species were responsible for 96% of episodes (275/285) and *Trichosporon*, *Fusarium*, *Rhodotorula* species were the other isolated fungi. There wasn't any trend of increase or decrease with respect to the incidence of candidemia between the years but the highest ratio was significantly found at 1996 ($p < 0.05$). The mean value of ratio was 2.2 per 1000 admissions. Although *Candida albicans* was the species predominantly isolated, the total number of nonalbicans strains constituted 66% of all cases.

Key Words: Fungemia, Candidemia, Tertiary-care hospital

Fungemi günümüzde özellikle eğitim veren büyük hastanelerde önemli bir problem olarak göze çarpmaktadır. Fungemiler nozokomiyal olarak gelişir ve hastaların hemen hemen tamamında zemin hazırlayan en az bir faktör/hastalık vardır. 37°C'de üreme yeteneğinde olan her mantar türü uygun konakta fungemi oluşturabilmekle beraber, endojen florada bulunması nedeniyle en sık karşımıza çıkan *Candida* türleridir. Mikrobiyolojik olarak dokümanite edilmiş primer nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarının, %8-10'u *Candida* türleri ile gelişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, kan kültürlerinden izole edilen patojenler arasında *Candida* türleri dördüncü sırada yer almaktadır^[1].

Fırsatçı patojenler olan mantarlarla gelişen infeksiyonlar öncelikle hematolojik maligniteli hastalarda dikkati çekmiş ve ilk çalışmaların çoğu kanser hastanelerinden ve kemik iliği transplantasyon (KİT) ünitelerinden gelmiştir. Ancak zaman içinde, eğitim veren büyük hastaneler başta olmak üzere, hastaların demografik karakterlerinde önemli değişiklikler olmuş, infeksiyonların epidemiyolojisi ile risk faktörlerinin özelliklerinde farklılaşmalar meydana gelmiş ve başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere (özellikle cerrahi yoğun bakımlar), yenidoğan, yanık, travma gibi ünitelerde de kandidemiler görülmeye başlamıştır^[2]. Bunun ötesinde hematolojik maligniteli ve kemik iliği ve periferik kök hücre alıcılarında gelişen infeksiyonlarda da, gerek yoğun flukonazol profilaksisi nedeniyle etken olan türler açısından (*Candida albicans*/*Candida tropicalis* yerine *Candida glabrata*/*Candida krusei*) gerekse risk faktörleri [GvHD, nötropeni, kortikosteroid kullanımı, total vücut radyasyonu yerine bakteremi, kinolon kullanımı, sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu] açısından farklılaşmalar göze çarpmaktadır^[3].

Bu retrospektif analizin amacı, Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM)'nde beş yıllık süreç içerisinde gelişen fungemilerin görülme sıklığı, epidemiyolojisi, tür dağılımı hakkında bilgi edinmek ve hastanemizdeki fungemilerin boyutlarını ve eğilimini saptamaktır.

MATERYAL ve METOD

Uludağ Üniversitesi SUAM, 736 yatak kapasiteli, yılda ortalama 24.000 hastanın yatarak tedavi gördüğü, eğitim veren büyük bir hastanedir. Dahili ve cerrahi bilimlerin bütün dalları, ayrıca gelişmiş yoğun bakım, yanık, travma ve reanimasyon üniteleri bulunmaktadır. Çalışmayı kapsayan Ocak 1996-Aralık 2000 döneminde yılda ortalama yaklaşık 9500 kan kültürü (BACTEC 9240/Becton Dickinson)

son) mikrobiyoloji laboratuvarında işleme alınmış, mantar üremesi tespit edilenler ise ileri identifikasyon için mikoloji laboratuvarına aktarılmıştır. Bir hastanın en az bir kan kültüründe mantar türlerinden biri ürettiği zaman fungemi; fungemi eğer klinik verilerle örtüşüyorsa anlamlı epizod olarak değerlendirilmiştir.

Üreyen mantarlar makroskobik ve mikroskobik morfolojileri, germ tüp testi, klamidospore oluşturmaları ve API 20 C AUX (Bio Merieux SA) sistemi ile identifiye edilmiştir. Gerektiğinde 42°C'de üreme yeteneğine ve inositole duyarlılığına bakılmış, sukroz ve trehaloz özümleme testleri de kullanılmıştır.

Üremelerin büyük bir kısmı *Candida* türleri ile olduğu için, kandidemilerin yıllara göre görülme sıklığında ve türlere göre dağılımda anlamlı bir farklılığın olup olmadığına istatistiksel olarak (analysis for linear trend in proportions) bakılmıştır.

BULGULAR

01 Ocak 1996-31 Aralık 2000 tarihleri arasındaki beş yıllık süreç içerisinde hastanemizde 285 hastada fungemi gelişmiştir. Tablo 1'de 285 hastadan izole edilen türlerin dağılımı görülmektedir. En fazla izole edilen tür *C. albicans* olmakla beraber, *C. albicans* dışı türlerin yoğunluğu (%66) dikkati çekmiş ve ayrıca 10 hastada farklı cinste mantara rastlanmıştır. *Trichosporon* üreyen iki hasta ile *Rhodotorula* üreyen hastalar hariç, diğer tüm üremeler klinik verilerle örtüştüğü için anlamlı kabul edilmiştir. Tablo 1'de de görüldüğü gibi beş hastada aynı epizoda birden fazla *Candida* türü izole edilmiştir.

Her ne kadar 37°C'de üreyebilen tüm mantarlar fungemiye neden olabilese de esas yoğunluğu kandidemiler oluşturmaktadır. Hastanemizde gelişen kandidemilerin sıklığı ortalama 2.2/1000 başvuru olarak bulunmuştur. Bu oranda 1996 yılından 2000 yılına doğru giderken anlamlı bir artma ya da azalma bulunmamakla beraber ($p > 0.05$), 1996 yılındaki oran diğerlerinden yüksek çıkmıştır ($p < 0.05$) (Şekil 1). İzole edilen türlerin yıllar içerisinde dağılımı Şekil 2'de görülmektedir. *C. albicans* lehine istatistiksel olarak anlamlı bir artma eğilimi tespit edilmekle beraber ($p < 0.05$), bunun daha çok son yıldaki belirgin farklılıktan olduğu düşünülmektedir (Şekil 2).

Tablo 2'de ise ülkemizde yapılan ve ulaşılabilen çalışmalardan bazı örnekler sunulmuştur.

TARTIŞMA

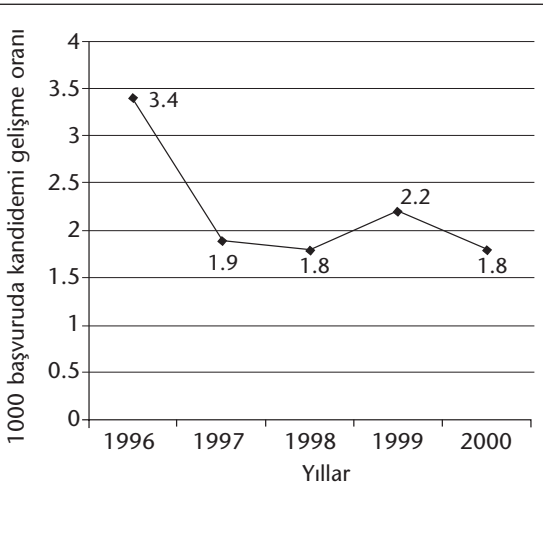
Çalışmamızda beş yıllık takip esnasında fungemi gelişen hastalarda başta *Candida* olmak üzere *Trichosporon*, *Fusarium* ve *Rhodotorula*'dan oluşan

Tablo 1. Beş yıllık süreç içerisinde 285 hastadan izole edilen mantar türleri

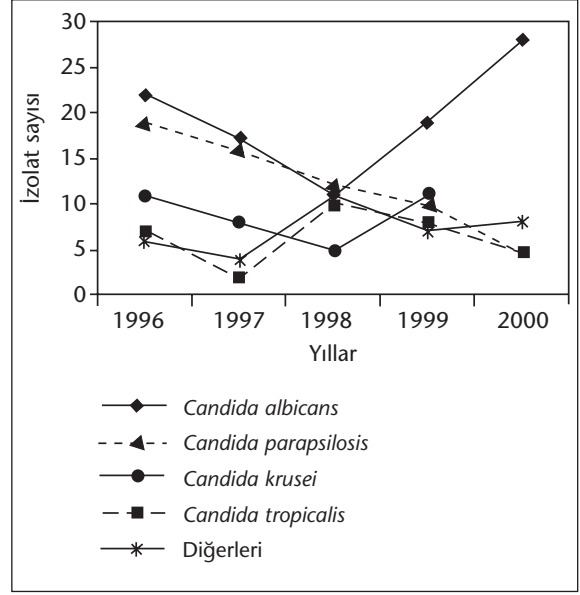
İzole edilen türler	Hasta sayısı (%)
• <i>C. albicans</i>	97 (%34)
• <i>C. parapsilosis</i>	62 (%22)
• <i>C. krusei</i>	43 (%15)
• <i>C. tropicalis</i>	32 (%11)
• <i>Candida</i> türleri*	22 (%8)
• Mikst <i>Candida</i> izolasyonu**	5 (%2)
• <i>Trichosporon</i> spp.	5 (%2)
• <i>C. glabrata</i>	4 (%1)
• <i>C. guilliermondii</i>	3 (%1)
• <i>Fusarium</i> spp.	3 (%1)
• <i>C. lipolytica</i>	2 (%0.7)
• <i>C. pelliculosa</i>	2 (%0.7)
• <i>Rhodotorula</i> spp.	2 (%0.7)
• <i>C. keyfr</i>	1 (%0.3)
• <i>C. lusitanae</i>	1 (%0.3)
• <i>C. inconspicuae</i>	1 (%0.3)
• Toplam	285

* *C. albicans* dışı mantarlar olup kesin tür tayini yapılamamıştır.

** Aynı epizodda birden fazla *Candida* türü izole edilmiş, hangisinin etken olduğuna kesin karar verilememiştir (üç epizod *C. albicans/C. parapsilosis*; bir epizod *C. albicans/C. glabrata*; bir epizod *C. albicans/C. tropicalis*).



Şekil 1. Yıllara göre kandidemi sıklığı.



Şekil 2. Yıllara göre izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı.

dört farklı cins tespit edilmiştir (Tablo 1). *Trichosporon* türleri son yıllarda sistemik hastalığa yol açtığı gösterilen mantarlar olup, bizim serimizdeki beş hastada gelişen izolasyonların üçü klinik verilerle örtüştüğü için anlamlı olarak değerlendirilmiştir^[11-15]. *Fusarium* türleri, gerek yapısal olarak gerekse oluşturduğu hastalığın fizyopatolojisi olarak *Aspergillus* türleri ve infeksiyonlarını andıran küf mantarlarıdır. Serimizdeki üç hastada, infeksiyona ait belirti ve bulgular saptanmıştır^[11,16-19]. Ancak fusaryoz, sadece hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda gelişen fırsatçı mantar infeksiyonu olarak bilinmekle beraber, bizim serimizdeki olgulardan bir tanesinin yenidoğan ünitesinde gelişmesi ilginçtir ve yaptığımız yayın taramalarında yenidoğanda bu tür bir izolasyona rastlanmamıştır. *Rhodotorula* türleri çok nadir infeksiyon oluşturan maya mantarlarıdır^[20]. Bizim serimizde de iki hastada üreme olmuş ancak klinikle uyumlu bulunmadığı için anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Serimizdeki hastaların büyük bir kısmında ise *Candida* türleri ile fungemiler yani kandidemiler gelişmiştir. Ancak yoğunluk *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. tropicalis*'te toplanmış olup, bu dört türün artık tanınması ve tanımlanması gerekliliğine inanılmaktadır. Farklı olarak diğer merkezlerin verilerinde, *C. glabrata* kandidemisine daha sık rastlanılmaktadır^[2,21]. Ancak bunun karşısı olan ve bizim sonuçlarımızla uyumlu çalışmalar da vardır. Örneğin; Slovakya'da yapılan benzer nitelikteki bir çalışmada

Tablo 2. Ülkemizdeki bazı merkezlerde gelişen kandidemi olgularından izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı

Çalışma dönemi	Merkez	Hasta grubu	<i>Candida</i> türlerinin % dağılımı*					Kaynak
			<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	
1998	Kayseri	Tüm hastalar	51.4	-	11.1	23.6	5.6	4
1996-2000	Izmir	Tüm hastalar	31.8	-	36.7	-	-	5
1995-2000	Ankara	Tüm hastalar	42	32	10	-	4	6
1996-1998	Ankara	Tüm hastalar	48.2	24.2	2.3	4.6	6.9	7
1996-2000	Ankara	Tüm hastalar	65	16	4	1	3	8
1997-1999	Eskişehir	Yenidoğan	29.5	4.5	2.3	46	1.2	9
1998-1999	Izmir	Tüm hastalar	60	17	10	-	-	10

C. glabrata oranı düşüktür^[22]. İtalya'da tersiyer bir hastaneden bize benzer şekilde *C. albicans* (%54) ve *C. parapsilosis* (%23) yoğunluğunu belirleyen bulgular yayınlanmıştır^[23]. Tablo 2'de görülen ülkemizdeki verilerde de en sık karşılaşılan bu beş türdür. *C. albicans* dışı türlerin yoğunluğu hemen hemen her merkezde saptanmıştır. *C. glabrata* iki merkezde bariz olarak yüksek çıkmıştır^[4,9]. Ancak incelendiğinde Koç ve arkadaşlarının çalışmasında, kapsama alınan dönemlerde yenidoğan ünitesinde *C. glabrata*'ya bağlı bir epideminin geliştiği ve bu epidemiyeye bağlı olarak bu türün oranının yükseldiği anlaşılmıştır^[4,24]. Ayrıca, bilindiği gibi bu beş tür içinde, *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. glabrata* genellikle gastrointestinal sistem (GİS)'den kaynaklanan fungemileri oluşturmaktadır. Eğer esas giriş bölgesi GİS olan hasta popülasyonu çalışmaya alındıysa ya da yoğunluğu oluşturuyorsa bu türlerin oranlarının daha yüksek çıkması olasıdır. Örneğin; Singh derlemesinde *C. glabrata*'nın en fazla kemik iliği trasplantasyonu yapılan hastalarda yüksek olduğunu bildirmektedir^[1]. *C. parapsilosis* ise damar içi kateter kaynaklı fungemilerde ön plandadır^[25]. Ayrıca, *C. krusei*'de olduğu gibi bölgesel farklılıkların *C. glabrata*'da da olabileceği düşünülebilir^[26,27].

Tablo 1'de görüldüğü gibi %8 oranında tür düzeyinde isimlendiremediğimiz *Candida* izolasyonlarımız bulunmaktadır. Çalışma süreci içerisinde tek bir sistem, API 20 C AUX (Biomerieux) kullanılmıştır ve bugün için standartlığı kabul edilen bir identifikasyon sistemidir. Bilindiği gibi, identifikasyon sistemleri değerlendirilirken %5'in üzerine çıkan bu tür oranlarının olmaması gereklidir. Ancak ökaryotik olan mantarların ve özellikle *Candida*'ların bakterilerden farklı şekilde ileri derecede fenotipik varyasyon göstermeleri problemin boyutunu arttırmaktadır ve benzer bul-

gu ve yorumlar çeşitli merkezlerin çalışmalarında da irdelenmektedir^[28,29]. En iyisi birden fazla yöntemin kullanılmasıdır, ancak bu da mali yükü arttırır.

Bunun dışında beş hastada gelişen kandidemilerde birden fazla *Candida* türünün üremesi olmakla beraber, hepsinde *C. albicans* vardır ve beraberinde üç tanesinde *C. parapsilosis*, birer tanesinde de *C. tropicalis* ve *C. glabrata* bulunmaktadır. Her ne kadar bu hastalarda etkenin ne olduğuna kesin karar verilmemişse de, *C. parapsilosis* deri florasında bulunabilen bir mantardır ve damar içi kateterlere kolaylıkla kolonize olur. Yapılan in vitro çalışmalarda bu türe ait gösterilen yüksek yüzey hidrofobik özellik ve "slime" faktörü bu kolonizasyonun en önemli nedenidir^[25]. Yüzey hidrofobik özelliği yüksek olmakla beraber, epitel ve endotel hücrelerine reseptör-ligand düzeyinde adhezyonu düşüktür, bu da invazyonun düşük olmasını açıklar. Hayvan modeli ile yaptığımız bir çalışmamızda, hastalarımızın kan kültürlerinden izole edilen *C. parapsilosis* suşlarından hiçbiri ile doku invazyonu sağlanamamıştır^[30]. Dolayısıyla *C. albicans*/*C. parapsilosis* ile görülen mikst kandidemilerde, hastada kateter de varsa esas etkenin *C. albicans* olarak düşünülmesi ve tedavinin bu yönde yönlendirilmesi kanımızca doğru bir yaklaşım olacaktır. *C. tropicalis* ve *C. glabrata* ile beraber olan üremeler ise gerçek anlamda mikst infeksiyon olarak değerlendirilmelidir.

Hastanemizde yatan hastalarda kandidemi gelişme ihtimali ortalama 2.2/1000'dir. Hastanemiz > 500 yatağın üzerinde eğitim veren büyük hastane kategorisinde olup, aynı nitelikteki diğer hastanelerde bu oran biraz daha yüksek (5-6/1000) olarak verilmektedir^[1]. Ancak bizim hastanemizde transplantasyon üniteleri azdır ve özellikle kemik iliği transplantasyo-

nu yapılmamaktadır. Kanımızca oranımızın biraz düşük olması bunun yansımasıdır. Ayrıca, beş yıllık süreç içerisinde kandidemi oranlarında artma ya da azalma yönünde anlamlı bir eğilim olmamıştır ($p > 0.05$). Sadece 1996 yılındaki oranımız diğerlerinden anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.05$). Daha önce yaptığımız çalışmada da belirttiğimiz gibi o dönemde çocuk kliniğinde yaşanan epidemiler nedeniyle bu bulgu tespit edilmiştir^[31].

Şekil 2'deki *C. albicans* ve diğer türlerdeki dağılıma bakıldığında ise yıllar içinde büyük bir farklılık yoktur, ancak 2000 yılında *C. albicans*'ın görülme sıklığında anlamlı bir artış görülmektedir ($p < 0.05$) ve %50'yi geçen bir izolasyon söz konusudur. Bunun çeşitli açıklamaları olabilir. *C. parapsilosis* oranına bakıldığında; tam tersi bir azalma vardır (Şekil 2). Dolayısıyla bu bulgu, yukarıda tartışılan bilgiler ışığında kateter kullanımı ve bakımında kaydedilen gelişmeler sonucu ortaya çıkan göreceli bir yükselme/azalma olabilir. Ancak gerçek, bu yükselme eğiliminin ileriki yıllarda da devam etmesiyle açıklık kazanabilir.

Bu çalışmada, tersiyer bir üniversite hastanesindeki fungemiler irdelenmiş ve literatür ışığında tartışılmıştır. Özellikle büyük eğitim veren hastanelerden periyodik olarak bu tür verilerin gelmesinin, zaman içerisinde olabilecek değişim ve gelişmelerde yol gösterici olduğuna inanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(Suppl 2):1-7.
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: 531-7.
3. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: Evaluation of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000;181:309-16.
4. Koç AN, Erdem F, Çetin N. Kan kültürlerinde üreyen mayaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve antifungal duyarlılıkları. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. 4-6 Mayıs 1999 İzmir.
5. Hilmioğlu S, İnci R, Hoşgör M, Burhanoğlu D, Tümbay E, Tünger A. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde beş yıllık dönemde fungemi epizotları: Non-albicans *Candida* türlerinde artış. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. 19-21 Haziran 2001 Ankara.
6. Saraçlı MA, Gönülüm A, Yıldırım ŞT, Doğançlı L. Altı yıllık bir dönemde fungemi olgularından izole edilen fungus türleri. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. 19-21 Haziran 2001 Ankara.
7. Bengisun JS, Güriz H, Yavuzdemir Ş, Aysev AD, Palabıykoğlu İ. İnvazif infeksiyonlarda *Candida* türlerinin dağılımı ve bu türlerde iki farklı antifungal duyarlılık yönteminin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2001; 31:73-7.
8. Tekeli A, Dolapçı İ, Bengisun S, Aysev D, Güriz H. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri içerisinde *Candida dubliniensis* varlığının araştırılması. *Flora* 2001;6: 254-9.
9. Kiraz N, Aydınlı A, Akşit F, Tekin N, Akşit A, Akgün Y. Yenidoğan servisinde 3 yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen 254 *Candida* spp.'nin tür dağılımının değerlendirilmesi. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 8-13 Ekim 2000 Antalya.
10. Yücesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara in vitro duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi* 2000;14:71-8.
11. Ener B. Nadir görülen fırsatçı mikozlar. Ustaçelebi Ş (editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti, 1999:1105-9.
12. Erer B, Galimberti M, Lucarelli G, et al. *Trichosporon beigelii*: A life threatening pathogen in immunocompromised hosts. *Bone Marrow Transplantation* 2000;25:745-9.
13. Anaissie E, Gokoslan A, Hachem R, Rubin R. Azole therapy for trichosporonosis: Clinical evaluation of eight patients, experimental therapy for murine infection, and review. *Clin Infectious Dis* 1992;15:781-7.
14. Lee JW, Melcher GA, Rinaldi MG, Andrews J, Pizzo PA, Walsh TJ, Patterns of morphologic variation in strains of *Trichosporon beigelii*. *J Clin Microbiol* 1990;28:2823-7.
15. Walsh TJ, Melcher G, Rinaldi M, et al. *Trichosporon beigelii*: An emerging pathogen resistant to amphotericin B. *J Clin Microbiol* 1990;28:1616-22.
16. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90:999-1008.
17. Musa MO, Eisa AA, Halim M, et al. The spectrum of *Fusarium infection* in immunocompromised patients with haematological malignancies and in non-immunocompromised patients: A single institution experience over 10 years. *Br J Hematol* 2000;108:544-8.
18. Merz W, Karp J, Hoagland M, et al. Diagnosis and successful treatment of fusariosis in the compromised host. *J Infect Dis* 1988;158:1046-55.
19. Yıldırım ŞT, Kömürçü Ş, Saraçlı MA, et al. Fusariosis in severely neutropenic patients: Report of two cases with evident of fungemia only. *Mycoses* 1998;41:467-9.
20. Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: New nosocomial threats. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(Suppl 2):8-14.
21. Nguyen MH, Peacock AJ, Morris DC, et al. The changing face of candidemia: Emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996;100:617-23.
22. Krčmery V Jr, Kovacicova C, on behalf of the Slovak Fungemia Study Group. Longitudinal 10-year prospective survey of fungemia in Slovak Republic: Trends in etiology in 310 episodes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:7-11.
23. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non neutropenic patients at an Italian ter-

- tiary care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19:602-7.
24. Koç AN, Erdem F, Gündüz Z. *Candida glabrata*'nın neden olduğu nozokomiyal fungemi salgını. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. 4-6 Mayıs 1999 İzmir.
 25. Weems JJ. *Candida parapsilosis*: Epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 1992;14:756-66.
 26. Iwen PC, Kelly DM, Reed EC, Hinrichs SH. Invasive infection due to *Candida krusei* in immunocompromised patients not treated with fluconazole. Clin Infect Dis 1995;20:342-7.
 27. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: Frequency of occurrence and in vitro susceptibility 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.
 28. Bruun B, Westh H, Stenderup J. Evaluation of the ATB 32 C system for identification of clinical yeast isolates. Clin Microbiol Infect 1995;1:134-8.
 29. Bouchara JP, Declerck P, Cimon B, Planchenault C, de Gentile L, Chabasse D. Routine use of chromagar *Candida* medium for presumptive identification of *Candida* yeast species and detection of mixed fungal population Clin Microbiol Infect 1996; 2: 202-9.
 30. Gürcan Ş, Alver O, Ercan I, Ener B. Çeşitli *Candida* kökenlerinde in vitro virülans faktörleriyle in vivo doku invazyonlarının karşılaştırılması. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 8-13 Ekim 2000 Antalya.
 31. Ener B, Sınırtaş M, Akalin H ve ark. Nozokomiyal kandidemi etkenlerinin retrospektif analizi. İnfeksiyon Dergisi 1998;12:85-8.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Beyza ENER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı

16059, Görükle-BURSA

e-mail: bener@uludag.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 13.09.2002

Kabul Tarihi: 31.03.2003