

SAĞLIKLI BİREYLERDE VE YOĞUN BAKIM HASTALARINDA MAYA KOLONİZASYONU*

COLONIZATION OF YEASTS IN HEALTHY SUBJECTS AND IN
INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS

*Mine YÜCESOY***, *Nuran YULUĞ***

ÖZET: Çalışmamızda 67 sağlıklı birey ve 23 yoğun bakım hastasının gaitaları incelenerek maya kolonizasyonu araştırılmış ve potansiyel patojen olarak kabul edilen bu maya türlerinin flukonazol ve amfoterisin B'ye duyarlılıkları NCCLS'in önerileri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılarak ampirik tedavi açısından önemi tartışılmıştır.

Yirmi üç yoğun bakım hastasının 16'sının (%69.5) ve 67 sağlıklı bireyin 37'sinin (%55.2) gaita kültüründe *Candida* türleri üremiştir. Yoğun bakım hastalarından ve sağlıklı bireylerden izole edilen *Candida* türleri oranları sırasıyla; *C.albicans* %56.2 ve % 64.8, *C.tropicalis* %18.7 ve %18.9, *C.parapsilosis* %12.5 ve %5.4, *C.kefyr* %12.5 ve 2.7 olarak saptanırken *C.glabrata* sadece sağlıklı bireylerden %8.1 oranında izole edilmiştir. Çalışmada her iki grup arasında maya kolonizasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir (x^2 : 0.922, p : 0.34).

Yoğun bakım hastalarından izole edilen *Candida* suşlarının tümü flukonazol ve amfoterisin B'ye duyarlı bulunurken, sağlıklı bireylerden izole edilen 1 (%4.2) *C.albicans* suşu flukonazole doza bağlı duyarlı, 3 (%12.5) *C.albicans* suşu ile 1 *C.parapsilosis* suşu amfoterisin B'ye karşı yüksek MİK değerli olarak saptanmışlardır.

Sonuç olarak, sağlıklı bireylerin de *Candida* türleri ile kolonize olmaları nedeniyle çeşitli predispozan faktörlerin söz konusu olduğu durumlarda ortaya çıkabilecek *Candida* enfeksiyonlarına karşı dikkatli olunması gerektiği ve suşların çoğunun duyarlı olması nedeniyle flukonazol ve amfoterisin B'nin ampirik tedavide kullanılabileceği görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Maya kolonizasyonu, Candida, flukonazol, amfoterisin B.

SUMMARY: Stool samples taken from 67 healthy subjects and 23 intensive care unit patients were screened in order to detect yeast colonization, and antifungal susceptibility of these potentially pathogenic yeast isolates to fluconazole and

* 8. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresinde (6-10 Ekim 1997, Antalya) sunulmuştur.

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

amphotericin B were studied by means of reference microdilution method recommended by NCCLS, to discuss the value of empirical therapy. Stool cultures yielded *Candida* growth in 16 of 23 patients (69.5%) and 37 of 67 healthy subjects (55.2%). The isolation rates of *Candida* spp. isolated from intensive care unit patients and control group were as follows respectively; 56.2% and 64.8% *C. albicans*, 18.7% and 18.9% *C. tropicalis*, 12.5% and 5.4% *C. parapsilosis*, 12.5% and 2.7% *C. kefyr*, whereas *C. glabrata* isolated only from control group with a rate of 8.1 percent. The difference between the colonization rates of two groups was not found statistically significant (χ^2 : 0.922, p : 0.34).

All of the *Candida* strains isolated from intensive care patients were found susceptible to fluconazole and amphotericin B, whereas one (4.2%) *C. albicans* strain showed dose depended susceptibility to fluconazole, and 3 (12.5%) *C. albicans* and one *C. parapsilosis* strains had higher MIC values to amphotericin B.

As a result, it has been concluded that, in the presence of predisposing factors the healthy people may develop *Candida* infections, as half of them colonized with yeasts, and fluconazole and amphotericin B may be empirically used for therapy in such infections as the most of the strains were found susceptible to these antifungals.

Key words: Yeast colonization, Candida, fluconazole, amphotericin B.

GİRİŞ

Özellikle hastanede yatan hastalarda mayaların neden olduğu enfeksiyon sıklığının artışı dikkati çekmektedir. Yoğun bakım hastalarının %17'sinde fungal enfeksiyon saptandığı, *Candida* enfeksiyonları nedeniyle hastanede kalış süresinde 30 günlük bir artışın olduğu ve bu enfeksiyonlarda mortalitenin %30'a ulaştığı bildirilmektedir^{1,2}. Bu durum hasta sağlığı açısından önemli olduğu kadar ekonomik yönden de sorunlar yaratmaktadır.

İdrar yolları, genital ve gastrointestinal sistem florasında bulunan *Candida* türleri Diabetes mellitus, kateter uygulanması ve diğer invaziv girişimler, antimikrobiyal ve immunosüpresif ilaç kullanımı ve AIDS gibi direnç faktörlerini bozan durumlarda patojen olabilmektedir. Hastane kökenli enfeksiyonların birçoğu direk veya indirek olarak kolonizasyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır³. Özellikle yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyonların, çeşitli nedenlerin yol açtığı endojen kolonizasyon sonucu görüldüğü bildirilmiştir⁴. Yapılan çalışmalarda, nötropenik hastaların yanısıra nötropenik olmayan hastalarda da kolonizasyona neden olan suşların daha sonraki enfeksiyonlar sırasında kandan izole edilen suşlar ile aynı olduğu saptanmıştır⁵. Bu durum çeşitli vücut bölgelerindeki kolonizasyonun kandidemiye öncülük ettiğini göstermektedir. Hematojen kandidozis açısından, gastrointestinal sistemin önemli bir kaynak olduğu da belirtilmektedir^{6,7}.

Çalışmamızda, sağlıklı birey ve yoğun bakım hastalarının gaita örnekleri incelenerek maya kolonizasyonunun araştırılması ve ampirik tedaviye yol göstermesi açısından potansiyel patojen olarak kabul edilen bu suşların flukonazol ve amfoterisin B'ye duyarlılıklarının incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 1997-Haziran 1997 tarihleri arasında yoğun bakım birimlerinde yatan 23 hasta ile 67 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Çalışma gruplarından alınan gaita örnekleri Sabouraud Dekstroz Agar besiyerine ekilerek 30°C'de 7 gün boyunca inkübe edildi. Üreyen koloniler saf kültür halinde üretildi ve tanımlamada çimlenme deneyi, mısır unlu tween 80 agarda morfolojik özelliklerin incelenmesi ve karbonhidrat fermentasyon testleri kullanıldı⁸.

Örneklerin alındığı sırada yoğun bakım hastalarında saptanmış herhangi bir Candida enfeksiyonu yoktu ve gaita örneklerinden yapılan maya izolasyonu, kolonizasyon olarak kabul edildi.

Mayaların flukonazol ve amfoterisin B'ye karşı duyarlılık testleri, MOPS (Morpholino propanesulfonic acid) ile tamponlanmış RPMI-1640 besiyeri kullanılarak NCCLS'in önerdiği referans mikrodilüsyon yöntemi ile yapıldı⁹. Elde edilen Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri flukonazol için $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ ise duyarlı, 16-32 $\mu\text{g/ml}$ ise doza bağımlı duyarlı, $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ ise dirençli olarak kabul edilirken, amfoterisin B için elde edilen MİK değerleri $\leq 1 \text{mg/ml}$ ise düşük MİK değerli, $> 1 \mu\text{g/ml}$ ise yüksek MİK değerli olarak değerlendirildi.

Sağlıklı kişiler ve yoğun bakım hastalarından izole edilen maya oranlarının istatistiksel karşılaştırmasında χ^2 testi kullanıldı¹⁰.

B U L G U L A R

Yirmi üç yoğun bakım hastasının 16'sının (%69.5) ve 67 sağlıklı bireyin 37'sinin (%55.2) gaita kültüründe Candida üremesi saptanmıştır. Çalışmada her bir olgudan tek bir Candida türü izole edilmiştir. Her iki çalışma grubundan izole edilen Candida türleri ve oranları Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I: Çalışma Gruplarından İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı

	Candida Türleri n (%)				
	C.albicans	C.tropicalis	C.parapsilosis	C.kefyr	C.glabrata
Yoğun bakım hastası (n:16)	9 (56.2)	3 (18.7)	2 (12.5)	2 (12.5)	–
Sağlıklı birey (n:37)	24 (64.8)	7 (18.9)	2 (5.4)	1 (2.7)	3 (8.1)

Çalışmamızda 2 grup arasında Candida izolasyonu açısından belirgin bir fark gözlenmesine karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (χ^2 : 0.922, p: 0.34). Tanımlanan suşların flukonazol ve amfoterisin B'ye duyarlılık oranları Tablo II'de, suşlar için elde edilen MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ise Tablo III'de görülmektedir.

Tablo II: *Candida* Türlerinin Flukonazol ve Amfoterisin B'ye Duyarlılık Oranları

	Flukonazol			Amfoterisin	
	Duyarlı	Doza Bağılı Duyarlı	Dirençli	Düşük MİK Değeri	Yüksek MİK Değeri
Yoğun Bakım Hastaları					
<i>C.albicans</i>	9 (100)*	--	--	9 (100)	--
<i>C.tropicalis</i>	3 (100)	--	--	3 (100)	--
<i>C.parapsilosis</i>	2 (100)	--	--	2 (100)	--
<i>C.kefyr</i>	2 (100)	--	--	2 (100)	--
Sağlıklı Bireyler					
<i>C.albicans</i>	23 (95.8)	1 (4.2)	--	21 (87.5)	3 (12.5)
<i>C.tropicalis</i>	7 (100)	--	--	7 (100)	--
<i>C.parapsilosis</i>	2 (100)	--	--	1 (50)	1 (50)
<i>C.kefyr</i>	1 (100)	--	--	1 (100)	--
<i>C.glabrata</i>	3 (100)	--	--	3 (100)	--

* Parantez içindeki sayılar yüzde oranlarını göstermektedir.

Tablo III: İzole Edilen *Candida* Türleri İçin Elde Edilen MİK₅₀ ve MİK₉₀ Değerleri

	<i>Candida</i> Türleri (n)	Flukonazol (µg/ml)			Amfoterisin B (µg/ml)		
		MİK ₅₀	MİK ₉₀	Sınır	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Sınır
Yoğun Bakım Hastaları (n:16)	<i>C.albicans</i> (9)	1	8	0.25-8	0.25	0.50	0.25-1
	<i>C.tropicalis</i> (3)	4	--	2-8	0.25	--	0.06-0.25
	<i>C.parapsilosis</i> (2)	1	--	1-4	0.25	--	0.25-0.50
	<i>C.kefyr</i> (2)	0.5	--	0.5-1	0.06	--	0.06-1
Sağlıklı Bireyler (n: 37)	<i>C.albicans</i> (24)	1	4	0.25-16	0.25	2	0.125-2
	<i>C.tropicalis</i> (7)	4	--	1-8	0.50	--	0.03-1
	<i>C.parapsilosis</i> (2)	0.5	--	0.5	<0.015	--	<0.015-2
	<i>C.kefyr</i> (1)	--	--	1	--	--	0.25
	<i>C.glabrata</i> (3)	2	--	0.5-4	0.50	--	0.125-1

TARTIŞMA

Son yıllarda özellikle *Candida* türlerine bağlı fungal enfeksiyonlarda ciddi bir artış izlenmektedir¹¹. *Candida* enfeksiyonları predispozan faktörleri olan hastalar için önemli bir morbidite ve mortalite etkeni olup, kolonizasyonu takiben kandidemi ortaya çıkabilmektedir^{4,5}. Gaita örneklerinde *Candida* türlerinin saptanmasının da kolonizasyon olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir¹².

Çalışmamızda yoğun bakım hastalarının %69.5'inde ve sağlıklı bireylerin %55.2'sinde *Candida* kolonizasyonu saptanmıştır. Stankiewicz ve arkadaşları¹¹, yoğun bakım hastalarının %39'unun çeşitli örneklerinde *Candida* türleri saptamışlardır.

Gongora-Rubio ve arkadaşları¹³ ise hastanelerin çeşitli bölümlerindeki hastalarda *Candida* kolonizasyonunu araştırmış ve en yüksek pozitif kültür oranını %28.8 olarak yoğun bakım ünitelerinde elde etmişlerdir. Çolak ve arkadaşları¹⁴ da, nöroloji ve nöroşürji yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %92.5'unda maya kolonizasyonu saptamışlardır. El-Mohandes ve arkadaşları¹⁵, yeni doğan servislerinin yoğun bakım bölümündeki bebeklerin %19'unun *Candida* türleri ile kolonize olduklarını bildirmektedirler. Bizim ve diğer araştırmacıların sonuçlarından da anlaşılacağı gibi yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda *Candida* kolonizasyonu hiç de azımsanmayacak oranlardadır. Öte yandan yoğun bakım hastalarından izole edilen suşların genetik özelliklerinin belirlendiği bir çalışmada, nozokomiyal *C.albicans* enfeksiyonlarının endojen kökenli olduğu saptanmıştır¹⁶. Bu durumda yoğun bakımlardaki hastaların kolonizasyon açısından izlenmesi daha da önem taşımaktadır.

Sonuçlarımıza göre, yoğun bakım hastalarındaki *Candida* kolonizasyon oranı sağlıklı bireylerden daha yüksek olmasına karşın, istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Bu durum sağlıklı bireylerin de *Candida* türleri ile kolonize olduğunu ve immünsüpresyon, invaziv girişimler vb gibi durumlarda potansiyel patojen olabilecekleri düşünülerek dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır.

Her iki çalışma grubumuzda da kolonizasyona neden olan *Candida* türlerinin başında *C.albicans* gelmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda kolonizan flora ve kandidemi etkeni olarak *C.albicans*'in ilk sırayı aldığı bildirilmiştir^{17,18}. *Candida* kolonizasyonunun incelendiği bir başka çalışmada da, %66.1 oranı ile en fazla *C.albicans* izole edilmiştir¹³. Sonuçlarımız bu çalışmanın bulguları ile paralellik göstermektedir. Samet¹⁹, *C.albicans*'in hastanede yatan hastalardan izole edilen *Candida*'lar arasında hala predominant olduğunu belirtmesine karşın Çolak ve arkadaşları¹⁴, yoğun bakım hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada kolonizan mayalar arasında *C.tropicalis*'in başta geldiğini ifade etmektedir. Bizim çalışmamızda *C.tropicalis* ikinci sırayı almaktadır. Garcia-Zabarte ve arkadaşları²⁰ ise, kandidemi etkenleri arasında *C.parapsilosis*'in ilk sırayı alarak önemli bir nozokomiyal patojen haline geldiğini bildirmiştir. Ancak bizim izolatlarımız arasında *C.parapsilosis*'e en düşük oranda rastlanmıştır. Gongora-Rubio ve arkadaşlarının¹³ sonuçları da bizimkiyle uyumludur.

Kolonize olan hastalarda fungemi saptanması sıklığı göz önüne alındığında, uzun süre yoğun bakımda bulunan ve *Candida* kolonizasyonu olan olguların tedavisi önerilmektedir²¹. Kolonize olan suşların izlenmesinin yanısıra ampirik tedavide kullanılabilmesi amacıyla, izole edilen suşların antifungal duyarlılıkları da araştırılmıştır. Çalışma gruplarımızdan izole edilen suşlarımızın flukonazol için $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri, çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* suşları ile alınan değerlere yakındır²²⁻²⁶. Ancak Abb ve arkadaşları²⁷ ile Uzun ve arkadaşları²⁸ 'nin bildirdikleri değerler daha düşüktür. Bu durum antifungal ajanın tedavide yaygın kullanımına bağlı olabilir. Diğer taraftan, NCCLS'in flukonazol için duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesinde $MİK$ değeri olarak kabul ettiği "bulanıklıkta

belirgin azalma sağlayan konsantrasyon"un belirlenmesi, sübjektif bir değerlendirmeyi de beraberinde getirmektedir. Bunun sonucu olarak da, yapılan çalışmalarda saptanan MİK değerlerinde değişkenlik söz konusu olabilir. Çalışmamızda *C.albicans* dışı suşlarımızın tümü ve *C.albicans*'ların da yaklaşık %97.9'u flukonazole duyarlı olarak belirlenmiştir. *C.albicans* suşlarından birinin MİK değeri 16 µg/ml olarak saptanırken, 3 *C.albicans* ve 2 *C.tropicalis* suşunun MİK değeri kritik sınır olan 8 µg/ml olarak belirlenmiştir. Sonuçlarımıza benzer olarak başka çalışmalarda da, *C.albicans* ve *C.tropicalis* suşlarında düşük oranlarda flukonazol direnci bildirilmektedir^{22,27}. Öte yandan Pfaller ve arkadaşları²⁹, yüksek flukonazol MİK değerleri (≥64 µg/ml) saptanan *C.albicans* suşlarının özellikle HIV ile enfekte olgulardan izole edildiğini vurgulamaktadır.

Amfoterisin B için elde ettiğimiz MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri de diğer çalışmalarla saptanan değerlere paralel doğrultudadır^{22,27,28}. Genel olarak amfoterisin B'nin MİK değerleri suşlarımızın çoğu için düşük olmakla birlikte sağlıklı bireylerden izole edilen 3 (%12.5) *C.albicans* suşu için yüksek olarak bulunmuştur (>1 µg/ml). Arıkan ve arkadaşları²² da, *C.albicans* suşlarının 5'ini (%15.2) amfoterisin B'ye yüksek MİK değerli bulmuşlardır. Ancak bu durumun in vivo korelasyonu bilinmemektedir. Bir diğer çalışmada ise, yoğun bakım hastalarını kolonize eden *C.albicans*, *C.tropicalis* ve *C.glabrata* suşlarının amfoterisin B'ye düşük MİK değerli, *C.parapsilosis* ve *C.pseudotropicalis*'in de sırasıyla %4 ve %17'sinin orta duyarlı olduğu bulunmuştur¹⁴.

Sonuç olarak, yoğun bakım hastaları kadar sağlıklı bireylerin de *Candida* türleri ile kolonizasyonuna dikkat edilmesi gerektiği ve gerek yoğun bakım hastalarında gerekse sağlıklı bireylerde predispozan faktörler söz konusu olduğunda ortaya çıkabilecek *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde flukonazol ve amfoterisin B'nin ampirik olarak kullanılabileceği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Vincent JL: Prevalence of infections in the ICU- The EPIC study, Congress Book p: 4-5. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 26-30 March 1995, Vienna, Austria.
2. Anaissie EJ, Bodey GP, Rinaldi MG: Emerging fungal pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989, 8: 323-330.
3. Jarvis WR: The epidemiology of colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996, 17: 47-52.
4. Pittet D, Monod M: *Candida* infections in intensive cares. *Schweiz Med Wochenschr* 1995, 125: 1130-1137.
5. Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN: Investigation of the sequence of colonization and candidemia in non-neutropenic patients. *J Clin Microbiol* 1994, 32: 975-980.
6. Cole GI, Halawa AA, Anaissie EJ: The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis* 1996, 22: 873-888.
7. Krause W, Matheis H, Wulf K: Fungemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* 1969, 1: 598-599.

8. Warren NG, Hazen KC: *Candida*, *Cryptococcus* and other yeasts of medical importance, pp: 723-737. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 1995, 6th ed. Amer Soc Microb Press, Washington DC.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broy dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M27-A, Villanova, PA, 1997.
10. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: *Biyoistatistik*, s:125-136. 1990, 3.baskı, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara.
11. Stankiewicz A, Plawiak T, Lukasik M, Przondo-Mordarska A: *Candida parapsilosis*, bloodstream infections. Abstract Book, p: 157. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 26-30 March 1995, Vienna.
12. Bernhardt H: *Candida* in the ecological system of the orointestinal tracts. *Mycoses* 1996, 39: 44-47.
13. Gongora-Rubio F, Maia MICE, Moreira LE, Almeida MTG, Gongora DVN: Nosocomial *Candida* colonization - infections in a teaching hospital: Epidemiology, risk factors, mortality and microbiology. *J Clin Microbiol and Infect* 1997, 3 (Suppl 2): 305.
14. Çolak D, Günseren F, Başustaoğlu A ve ark: Nötropenik olmayan hastalarda maya kolonizasyonu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1995, 25: 102-105.
15. El-Mohandes AE, Johnson-Robbins L, Keiser JP, Simmens SJ, Aure MV: Incidence of *Candida parapsilosis* colonization in an intensive care nursery population and its association with invasive fungal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994, 13: 520-524.
16. Sanz P, Gallego L, Unsaza J, Arrese E, Pujana I, Lopez F: Genetic characterization of *Candida albicans* strains from an intensive care unit. *J Clin Microbiol and Infect* 1997, 3 (Suppl 2): 78.
17. Sayiner AA, Özbakkaloğlu B, Hilmioğlu S, İnci R: Geriatrik yaş grubunda mukozal maya kolonizasyonu. *İnfeksiyon Derg* 1997, 11: 137-140.
18. Marsh PK, Tally FB, Kellum J, Callow A, Gorbach SL: *Candida* infections in surgical patients. *Ann Surg* 1983, 198: 42-47.
19. Samet A, Czarniak E: *Candida* spp. an important pathogen in nosocomial infections. *J Clin Microbiol and Infect* 1997, 3 (suppl 2): 304.
20. Garcia-Zabarte A, Trevino M, Garcia-Riestra C, Penalver MD, Aguilera A, Regueiro BJ: Candidemia: A retrospective study. *J Clin Microbiol and Infect* 1997, 3 (Suppl 2): 304.
21. Solomkin JS: Timing of treatment for non-neutropenic patients colonized with *Candida*. *Am J Surg* 1996, 172: S44-48.
22. Arkan S, Gür D, Akalin HE, Akova M: In vitro susceptibility of clinically important *Candida* species against antifungal agents. Abstract Book, p: 153. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 26-30 March 1995, Vienna.
23. Yücesoy M, Yuluğ N: *Candida albicans* izolatlarının flukonazol, mikonazol ve kotrimoksazole in-vitro duyarlılıkları. *AIDS Dergisi* 1996, 7: 47-54.
24. Pfaller MA, Vu Q, Lancaster M, et al: Multisity reproducibility of colorimetric broth microdilution method for antifungal susceptibility testing of yeast isolates. *J Clin Microbiol* 1994, 32: 1625-1628.
25. Barchiesi F, Colombo AL, McGough DA, Rinaldi MG: Comparative study of broth macrodilution and microdilution techniques for in vitro antifungal susceptibility testing of yeasts by using the NCCLS proposed standard. *J Clin Microbiol* 1994, 32: 2494-2500.
26. Pfaller MA, Barry AL: Evaluation of a novel colorimetric broth microdilution method for antifungal susceptibility testing of yeast isolates. *J Clin Microbiol* 1994, 32: 1992-1996.
27. Abb J, Breuninger H: Determination of the in-vitro activity of antifungal agents against *Candida* species by the E test. *J Clin Microbiol and Infect* 1997, 3 (suppl 2): 79.
28. Uzun Ö, Kocagöz S, Çetinkaya Y, Arkan S, Ünal S: In vitro activities of LY303366, amphotericin B and fluconazole against yeasts isolated in a Turkish University Hospital. *J Clin Microbiol and Infect* 1997, 3 (suppl 2): 81.
29. Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, Redding SW, et al: Variations in fluconazole susceptibility and electrophoretic karyotype among oral isolates of *Candida albicans* from patients with AIDS and oral candidiasis. *J Clin Microbiol* 1994, 32: 59-64.