

Nozokomiyal Fungemiler

Dr. Salih HOŞOĞLU*

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır.

Nozokomiyal infeksiyonlar içinde fungal infeksiyonlar morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidirler. Son onbeş yıl içinde fungal infeksiyonların ve buna bağlı olarak fungemilerin nozokomiyal infeksiyonlar içindeki payı artmıştır. Yatan hastaların hastalıklarının ciddiyeti, invaziv prosedürlerin, aletlerin ve antimikrobiyal ajanların kullanımındaki artışlar bu artışın nedenidir (1). Fungal infeksiyonların çoğuna tanı ancak otopsiyle konulabilmektedir (2).

ABD’de “National Nosocomial Infectious System (NNIS)”in bildirdiği bir çalışmada yaklaşık dört yıl boyunca toplanan verilere göre nozokomiyal infeksiyon etkenleri içinde kandida türleri hastane genelindeki nozokomiyal infeksiyon nedenleri arasında altıncı sıklık sırasında yer alırken yoğun bakım ünitelerinde dördüncü sırada yer almaktadırlar. Kandida türleri sepsis etkenleri içinde koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü sırada yer almaktadır (3). Ülkemiz verilerini yansıtabilecek geniş çaplı çalışmalar yapılmamıştır ve bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır. Bu derlemede nozokomiyal sepsisler için-

de fungusların yaptığı infeksiyonlar gözden geçirilmektedir. Amaç, dikkatlerin bu infeksiyonlara çekilerek verilerinin daha iyi toplanması ve dolayısıyla korunma, tanı ve tedaviye katkıda bulunmaktır.

ETYOLOJİ

Nozokomiyal fungemi (NF) etkenleri içinde *Candida* türleri en sık karşılaşılan etkenlerdir. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* ve *C. tropicalis* en sık görülenleridir. Bunların yanında *C. guillermoidii* ve *C. krusei*’de görülmektedir. *Torulopsis glabrata* ve diğer *Torulopsis* türleri, *Trichosporon* türlerinden *T. capitatum*, *T. beigelii*, *Cryptococcus* türlerinden *C. neoformans* ve *Aspergillus* türleri etken patojenler olarak görülmektedir. *Aspergillus* türleri arasında en önemlileri *A. fumigatus*, *A. flavus* ve *A. terreus*’tur. Katetere bağlı sepsis olgularında nonalbicans kandidaların yanında *Hansenula anomala* ve *Malassezia furfur* gibi nadir fungusların da izole edildiği bildirilmektedir. *Fusarium* türlerinden *F. solani*, *F. moniliforme*, *F. dimerum* ve *F. oxysproum* bildirilmiştir (4-8).

EPİDEMİYOLOJİ

Nozokomiyal fungemilerin sıklığı ve etkenlerin dağılımı bölgesel farklılıklar göstermektedir. NF sıklığı son yıllarda belirgin bir artış göstermiştir. Beck-Sague ve arkadaşlarının NNIS verileriyle 1980-1990 arasında kapsayan 115 hastanenin katıldığı bu çalışmada, nozokomiyal fungal infeksiyonların sıklığı 11 yıl içinde 1000 hastada 2.0’den 3.8 infeksiyon sıklığına yükselmiştir (9). Nozokomiyal fungal infeksiyonlar arasında fun-

gemiler üriner sistem infeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadırlar. Bu değişimin asıl nedeni risk faktörlerindeki değişimlerdir. Bu dönem içinde fungemilerin payı majör alan infeksiyonları içinde 1980'de %5.4 iken 1990'da %9.9'a yükselmiştir.

ABD'de bir hastanede beş yıllık süreyans çalışmasında kandida türleri bütün sepsislerin %6.5'inde etkendi. Kandida türleri içinde *C. albicans* dışındaki türlerin oranı da %25-30 civarındadır. Kandida türleri arasında *C. albicans*'ın payının gittikçe azaldığı kabul edilmektedir. Bu oran 1980'li yılların başında %80'lerdeyken günümüzde bazı hastanelerde %50'lere inmiştir (9,10). NNIS, 1980'li yıllarda nozokomiyal kandideminin ABD'deki eğitim hastanelerinde %219 ile %487, eğitim hastanesi olmayan hastanelerde ise %75 ile %370 oranlarında arttığını bildirmektedir (11).

Weinstein erişkinlerdeki nozokomiyal sepsislerde fungusların %10.7 etken olduğunu gösterdi (12). Bu oran Avustralya'dan %7.1, Slovakya'dan kanserli hastalarda %9.5 olarak bildirildi (13,14). Katetere bağlı fungemi ve bakteriyemi oranınının 1985 yılında %7.7 iken 1991'de %28.8'e çıktığı bildirildi (15). Pittet nozokomiyal septisemiler içinde fungemilerin yerini %10 olarak bildirmektedir (16). Bunların üçte ikisinde etken kandida türleriydi. Başka bir çalışmada fungemi olguları içinde *C. parapsilosis* ile oluşanların payının %28 olduğu bildirilmektedir (17).

Dört aydan küçük infantlar ve yenidoğanların %0.9'unda ve 1500 gramın altındaki infantların %4.5'inde fungemi gelişmektedir (18). Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan yenidoğanlarda fungemi insidansının %3-4 kadar olduğu bilinmektedir (19,20). Funguslar salgın tarzında nozokomiyal fungemilere de neden olabilmektedirler (4).

Hastane kliniklerine göre dağılıma bakıldığında olguların yaklaşık %25'i cerrahi yoğun bakım ünitesinden, %25'i kemik iliği transplantasyon ünitesinden, %20'si dahili yoğun bakım ünitelerinden, %10'u hematoloji/onkoloji ünitelerinden ve geri kalan %20'si de diğer kliniklerden bildirilmiştir (21). NNIS'nin çalışmasında ABD hastanelerinde fungal infeksiyonların sırasıyla en sık olarak yanık/travma, kardiyak cerrahi, onkoloji, yüksek riskli bakım, genel cerrahi, nöroloji, nöroşirürji, iç hastalıkları kliniklerinde görüldüğü bildirilmektedir (4).

Türkiye'de Antalya'dan Mamıkoğlu ve arkadaşları nozokomiyal infeksiyonlar içinde fungemilerin oranını %3.6 olarak bildirdiler (22). Saniç ve arkadaşları nozokomiyal infeksiyonların %2.3'ünün nozokomiyal fungemi olduğunu saptamışlardır ve bu sepsisemi saptanan dokuz olgunun ikisini oluşturmaktadır (23). Dicle Üniversite Hastanesi'ndeki nozokomiyal sepsisler içinde fungemilerin payı %6 kadardır (yayınlanmamış veri).

RİSK FAKTÖRLERİ ve BULAŞMA KAYNAKLARI

Nozokomiyal infeksiyonlardaki genel risk faktörleri nozokomiyal fungemiler için de geçerlidir. Ancak nozokomiyal fungemilerde bazı faktörler fazla önem kazanmaktadır. Nozokomiyal fungemi için en önemli bağımsız belirleyici faktörler olarak; infeksiyonlar için önceden antibiyotik kullanılması, santral venöz ya da çok lümenli kateter varlığı, başka bir anatomik alandan fungus izolasyonu, hastanın hemodiyalize girmesi ve azoteminin olması sayılabilir. Onkoloji ve kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda bu risk faktörlerinin yanında nötropenin varlığı önemli bir faktör olmaktadır. Bu hastalarda daha sık olarak kandida türleri, *Aspergillus* türleri ve *Fusarium* türlerinin yaptığı infeksiyonlar ve fungemiler görülmektedir (24,25).

Beck-Sague'ye göre risk faktörleri arasında en önemlileri; santral venöz kateter varlığı, total paranteral beslenme uygulanması ve yoğun bakım ünitesinde yatmadır (9). Santral venöz kateterlerin yüzeyinde cilt florası kolonizasyonu olmakta ve kullanılan sistemik antibiyotikler diğer mikroorganizmaları baskımlarken fungal infeksiyonların gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Başka bir çalışmada hiperalimentasyon alan hastaların kateterleri, çıkarıldıktan sonra elektron mikroskopuyla incelendiğinde plastik yüzeyde *C. parapsilosis*'in oluşturduğu biofilm ile fibröz materyalin varlığı görülmektedir. Başka bir çalışmada da *C. parapsilosis*'in etken olduğu endokarditli hastaların prostetik kalp kapaklarından alınan kandida hücrelerin incelenmesinde intrasellüler fibrial matrislerin varlığı dikkat çekmekteydi (27).

Lösemili olmayan erişkin hastalarda olgukontrol çalışması şeklindeki bir çalışmada santral venöz kateter varlığı, üriner kateter varlığı, iki veya daha fazla antibiyotik kullanımı, azotemi, hastanın başka hastaneden transfer edilmiş olması, ishal ve kandidürinin varlığı nozokomiyal

kandidemi için en önemli risk faktörleri olarak görülmektedir (28).

Erişkin hastalarda bulaşma kaynağı olarak *C. albicans*'da IV ya da peritoneal kateterler, *C. tropicalis*'te bunlara ek olarak genitoüriner sistem, *T. glabrata*'da tek başına genitoüriner sistem görülmektedir. Fungemi olguları transplantasyon yapılan hastalar arasında daha yüksektir (11). Yenidoğan ve erken infant dönemindeki ise; hiperlimentasyon, intravenöz yağ emülsiyonlarının kullanılması, endotrakeal tüp ve/veya trakeostominin varlığı ve antibiyotik kullanımı risk faktörleri olarak bildirilmektedir. Bu faktörlerin içinde en önemlisi antibiyotik kullanım süresi olarak görülmektedir (24). Wey ve arkadaşlarının çalışmasında ilginç olan her ayrı antibiyotik kullanımının kandidemi riskini arttıran bir faktör olarak karşımıza çıkmasıdır (29). Sekiz farklı antibiyotik kullanmış olan bir hasta hiç antibiyotik kullanmayan bir hastaya göre 79 kat fazla kandidemi riskine sahiptir. Aynı hastanın cerrahi yara infeksiyonundan kandida izole edilmişse bu risk 814 kat fazla olmaktadır. Bundan dolayı negatif kan kültürü olan predispoze hastalarda fungemi düşünülmelidir. Kolonizasyonun olduğu durumlarda kolonizasyondan infeksiyona kadar geçen süre ortalama 8 gündür (30).

KİLİNİK BULGULAR

Nozokomiyal fungemiler altta yatan ciddi bir hastalığı olan, klinik durumu ağır olgular olmaktadır. Fungemilerin klinik belirtileri genellikle bakteriyel sepsislerle aynıdır ve bunlar bakteriyemi veya fungemiye spesifik değildir. Fungemi tablosuna piyelonefrit, peritonit, artrit, hepatosplenik apseler, pnömoni, miyozit, maronodüler cilt lezyonları, osteomyelit, endoftalmit, menenjit ve/veya multi organ tutulumu eşlik edebilir. Fungemi olguları hemen her zaman yukarıda sayılan predispozan hastalıklarla birlikte olmaktadır. Erken dönem belirtileri nonspesifik olarak halsizlik, yorgunluk, konfüzyon, bulantı, kusma ve/veya hiperventilyasyondur. Hipotermi olabilir ve bu genellikle kötü prognozün göstergesidir. Subjektif bir bulgu olarak hastanın huzursuzluk hissetmesi olabilir (31,32).

Ateş özellikle yaşlılar, yenidoğanlar ve immünsüpresif ilaç alanlarda olmayabilir. Septik şok gelişmemişse taşikardi ve takipne olabilir veya olmayabilir. Ciltte raşlar, embolizasyon belirtileri, kanama ve anormal koagülasyon belirtileri görülebilir. Bunun yanında gastrointestinal

semptomlar mental konfüzyon, motor ve mental fonksiyonlarda kayıplar olabilir. Böbrek belirtileri akut ve subakut dönemde gelişebilir. İnfeksiyonun kaynaklandığı yerdeki belirtileri ön planda olabilir. İnfeksiyon, üriner sistem, cerrahi yara ya da gastrointestinal sistem kaynaklı olabilir ve bunun belirtileri görülebilir (33,34).

Laboratuvarda lökositöz ve nötrofilinin varlığı tipik olabilir. Bu hastalarda başlangıçta hiçbir anormal bulgu olmayabilir. Lökopeni ve nötropeni olması hastanın altta yatan hastalığına bağlı olarak sıklıkla karşımıza çıkabilir. Klinikte en sık karşılaşılan durum hastaların genel durumunda mevcut hastalıklarla izah edilemeyen bozukluklardır. Antibiyotiğe rağmen düşmeyen ateş fungemiye destekler (21).

TANI

Bu olguların fungemi tanısı alması her zaman kolay olmamaktadır. Çünkü bakteriyel infeksiyonların eşlik ettiği düşünülmektedir. Bu bakteriyel hastalıklar ortadan kaldırılmaya çalışılmakta ve bunun için yoğun antibiyotik kullanılmaktadır. Klinik tabloyla tanı koymak adeta imkansızdır. Ancak yukarıda sayılan risk faktörlerinin varlığı fungemiden şüphelendirebilir ve buna yönelik araştırmalara yoğunlaşmayı sağlayabilir. Vücutta yapay kalp kapağı, şant, protez gibi yabancı cisimlerin varlığı fungemi riskini arttırmalar. Hastaların kilo kaybı subkonjunktival Peteşilerinin varlığı, eritematöz lezyonlar tarzında cilt döküntüleri görülebilir. Kalp kapak replasmanından birkaç gün ile birkaç ay arasında gelişen fungemi olguları bildirilmiştir (26,28,35).

Tanıda en temel yaklaşım hastaların kan kültürlerinden mikroorganizmanın izole edilmesidir. Bunun için fungusların iyi üreyebildiği çeşitli vasatlar kullanılmaktadır. Aynı zamanda infeksiyonun kaynaklanması olası vücut bölgelerinden uygun materyallerin (balgam, apse içeriği ve eksüda gibi) kültürlerinin alınması gerekmektedir. Kültürlerin antifungal tedavi uygulamasından önce alınması ve daha sonra sonuçlar negatif ise uygun aralıklarla tekrarlanması önerilir. Otomatize kan kültür yöntemleriyle fungusların izolasyonu için yapılan çalışmalarda oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır. Bu sistemler fungusların izolasyonunu kolaylaştırdı ve izolasyon oranını arttırdı (36).

Karaciğer daha yoğun olmak üzere, akciğer, çizgili kaslar ve böbreklerin fungusları kandan

temizlediği bilinmektedir. Bundan dolayı özellikle periferik venlerden fungus izolasyonu güçleşmektedir. Arterial kan alınarak yapılan kültürlerde ve lizis sentrifugasyonu ile fungusların kan kültürlerinden izolasyonu daha kolay olmaktadır. Dissemine kandidiyazı olan hastalarda ortalama %40-60 oranlarında kültürlerin negatif olabileceği bildirilmektedir. Eş zamanlı olarak bakteriyemi ve fungeminin olması kandida türlerinin izolasyonunu zorlaştırmaktadır. Günümüzde hematojen dissemine fungemilerde yaygın kullanılan serodiagnostik testler geliştirilmiştir. Bunlardan lateks yönteminin duyarlılığı düşüktür. Serumda fungal D-arainitol araştıran sistemler daha duyarlı olmakla beraber henüz geliştirilme aşamasındadırlar. Serumda dolaşan kandidal enolazın gösterilmesine dayanan immünasay yöntemi de yalancı pozitif ve negatifleri çok olan bir yöntemdir. Fungal elementlerdeki kitin ve sellüloza olan afiniteye dayalı nonspesifik başka teknikler geliştirildi ve birçok mikrobiyoloji laboratuvarında kullanıma girdi. En son teknikler olarak DNA propları ve PCR kullanımı fungal infeksiyonların erken tanısı ve epidemiyolojik araştırmalar için yoğun olarak kullanıma girmiş bulunmaktadır (37).

KORUNMA ve TEDAVİ

Nozokomiyal fungemilerden korunma genel hastane infeksiyonlarından korunmadan farklı değildir. Özellikle risk gruplarına temas eden personelin bu konuda eğitilmesi ve bulaşın önlenmesi gerekmektedir. Başta nütropenik hastalar olmak üzere risk grubundaki hastaların korunması için antifungal ilaç kullanımı yaygındır. Günümüzde infeksiyon hastalıklarının tedavi eden hekimlerin büyük çoğunluğu dört ya da yedi günlük geniş spektrumlu antibiyotik tedaviden sonra hala ateşi olan nütropenik hastalara empirik olarak amfoterisin B tedavisi başlanmaktadır. Amfoterisin B tedavisinin süresi, klinik iyileşme ve granülositopeniye göre ayarlanmaktadır. Fungemisi olan başka fokal infeksiyonu olmayan granülositopenik hastalara 15 mg/kg total doz önerilir. Granülositopeni yoksa doz 7 mg/kg olarak hesaplanır. Derin yerleşiminde 22 mg/kg'dan hesaplanmalıdır (7,37).

Amfoterisin B tedavisinin yan etkileri ve komplikasyonları önemlidir. Nefrotoksisite, elektrolit imbalansı, preksi ve bazen titremeler önemli yan etkileridir. Hastanın hidrasyonunun ve renal fonksiyonlarının yakından takip edilme-

si gerekmektedir. Yan etkileri önlemede antiipretik ve antihistaminikler kullanılabilir. Lipozomal amfoterisin B kullanılan olgularda bu komplikasyonların görülme sıklığı çok azdır (37).

Hepatosplenik kandidiyaz klinik olarak amfoterisin B'ye dirençlidir ve genellikle doz ayarlaması yapmayı gerektirir. Endokarditte fungal ajanlar ancak cerrahi olarak infekte dokuların rezeksiyonuyla başarılı olabilir. Santral venöz kateter, diyaliz kateteri gibi kateterler varsa bunların çekilmesi gerekebilir.

Flusitozin; persistan fungemisi, endoftalmi, renal tutulumu ve merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda amfoterisin B ile birlikte kullanılmaktadır. Barsaktan iyi emilir ve % 90'ı değişmeden idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir.

Son on yıl içinde birçok antifungal ajan kullanıma girdi ve bu ilaçlarla fungemilerin tedavisi daha kolaylaştı. Flukonazol ve itrakonazol son yıllarda amfoterisin B'ye alternatif olarak kullanıma giren antifungallerdir. Bunların fungusların çoğuna etkili oldukları bilinmektedir. Flukonazolun oral ve parenteral kullanımı bulunmaktadır. Günümüzde *C. krusei* gibi bazı fungusların flukonazole dirençli olabildiği bilinmektedir (4). Flukonazol nütropenik olmayan hastalarda amfoterisin B kadar etkin kabul edilmektedir. Ketokonazol oral alınmakta ve ağırlıklı safradan atılmaktadır. Yan etkileri bulantı, kusma ve nadiren bazı endokrinolojik yan etkilerdir (7,33,37).

PROGNOZ ve PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Fungemili hastaların altta yatan hastalıklarının da ölüm nedeni olabildiği unutulmamalıdır. Nozokomiyal fungemide prognoz multifaktöryel olarak değişkenlik göstermektedir. Altta yatan hastalık, etkilenen organ ve sistemler, mikroorganizmanın türü ve dirençliliği önemlidir (38). Fungemili hastaların diğer sepsislilere göre daha yüksek mortaliteye sahip olduğu bilinmektedir (9). Yaş, yatış süresi, kanser/sindirim sistemi hastalığının varlığı fungal infeksiyonların mortalitesini arttıran bağımsız faktörlerdir (9). Nozokomiyal kandidemilerin mortalitesi çocukluk çağında %18 olarak bildirildi. Weinstein'in çalışmasında kandidemilerde mortalite %35.8'di ve diğer etkenler arasında en yüksek relatif ölüm riskine sahipti. Wey ve arkadaşları toplam mortaliteyi %57, fungemiye bağlı mortaliteyi %38 ola-

rak bildirdiler (29). Bu hastaların hastanede kontrol grubuna göre yaklaşık bir ay daha uzun yattıkları görüldü. Sonuç olarak nozokomiyal fungemilerde morbidite ve mortalite oldukça yüksektir. Nozokomiyal fungemiler öldürücü ve pahalı infeksiyonlardır. Bundan dolayı nozokomiyal fungemi için predispoze faktörleri ortadan kaldırmak ve riskleri azaltmaya çalışmak, infeksiyon oluşmadan önlem almak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis 1995;20:1526-30.
- Du B, Zhang H, Chen D. Invasive fungal infection in 3447 autopsy cases. Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa-Chih 1996;76(5):352-4 (English Abstract).
- Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. J Antimicrob Chemother 1991; 28:15-9.
- Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microb Rev 1996;9:499-511.
- Bodey G. The emergence of fungi as major hospital pathogens. J Hosp Infect 1988;11(Suppl A): 411-26.
- Solomon SL, Khabbaz RF, Parker RH, Anderson RL, Geraghty MA, Furman RM, Martone WJ. An outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition. J Infect Dis 1984;149:98-102.
- Uzun Ö. Kanser hastalarında fungal infeksiyonlar: Tanı ve tedavide sorunlar, yeni yaklaşımlar. Flora 1996;1:141-52.
- Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T, Martone WJ. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States. 1980-1989. Am J Med 1991;91(Suppl 3B):86-9.
- Beck-Sagu, Jarvis WR and National Nosocomial Infectious System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. J Infect Dis 1993;167:1247-51.
- Pittet D, Li N, Robert F, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validation, population-based model. Clin Infect Dis 1997;24:1068-78.
- Weems JJ. *Candida parapsilosis*: Epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 1992;14:756-66.
- Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997;24:584-602.
- McGregor AR, Collignon PJ. Bacteraemia and fungaemia in an Australian general hospital-associations and outcomes. Med J Austral 1993;158:671-4.
- Kukuckova E, Studena M, Trupl J, Svec J, Kunova A, Sufliarsky J, Sorkovska D, Minarik T, Sycova Z, Krcmery V Jr. Bacteremia and fungemia in cancer patients with venous catheters. Neoplasma 1995;42:35-8.
- Inoue Y, Kohno S, Fujii T, Otsubo T, Mori N, Ishino T, Takase T, Kaku M, Koga H, Hara K. Clinical evaluation of catheter-related fungemia and bacteremia. Intern Med 1995;34:485-90.
- Pittet D, Li N, Wenzel RP. Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. Eur J Clin Microbiol Dis 1993;12:813-9.
- Mayer AR, Brown A, Weintraub RA, Ragni M, Postic B. Successful medical therapy for endocarditis due to *Candida parapsilosis*. Chest 1978;73:546-9.
- Johnson D, Thompson T, Green T. Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants (> 1500 grams). Pediatrics 1984;73:138-43.
- Baley J, Kliegman R, Fanaroff A. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants. Clinical manifestations and epidemiology. Pediatrics 1984;73:144-52.
- Weese-Mayer DE, Fondries DW, Brouillette RT, Shulmas ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. Pediatr Infect Dis J 1987;6:190-6.
- Wenzel RP. Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 1995; 20:1531-4.
- Mamıkoğlu L, Günseren F, Özçelik FT, Saba R, Sarıgül F, Atakan P, Gültekin M. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyon Derg 1998;2:42-5.
- Saniç A, Leblebicioğlu H, Nas Y, Günaydın M, Güçlü A, Gürses N. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi'nde Hastane İnfeksiyonları. Mikrobiyol Bül 1996;30:147-52.
- Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990. Eur J Clin Microbiol Dis 1992;11:287-91.
- Harvey RL, Meyers JP. Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital. Arch Intern Med 1987;147:2117-20.
- Marie TJ, Costerton JW. Scanning and transmission electron microscopy of in situ bacterial colonization of intravenous and intraarterial catheters. J Clin Microbiol 1984;19:687-93.
- Marie TJ, Cooper JH, Costerton JW. Ultrastructure of *Candida parapsilosis* endocarditis. Infect Immun 1984;45:390-8.
- Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. Am J Med 1989;87:614-9.

29. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital acquire candidemia: a matched case-control study. Arch Intern Med 1989;149:2349-53.
30. Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP. Characterization of the sequence of colonization of nosocomial candidemia using DNA finger-printing and a DNA probe. J Clin Microbiol 1990; 28:2733-8.
31. Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP. Evidence of nosocomial spread of *Candida albicans* causing bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. Diagn Microbiol Infect Dis 1995;21:191-4
32. Harris RL, Musher DM, Bloom K. Manifestations of sepsis. Arch Intern Med 1987;147:1895-9.
33. McGowan JE, Shulman AJ. Blood stream invasion. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases, Philadelphia: WB. Saunders, 1992;535-3.
34. Krumholz HM, Sande MA, Lo B. Community-acquired bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome: clinical presentation, bacteriology, and outcome. Am J Med 1989; 86:776-9.
35. Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, McMahon D, Keys TF, Amidi M. *Candida* prosthetic valve endocarditis: Prospective study of six cases and review of the literature. Clin Infect Dis 1996;22:262-7.
36. Wilson ML, Weinstein MP, Reimer LG, Mirrett S, Reller LB. Controlled comparison of the BacT/Alert and BACTEC 660/730 nonradiometric blood culture systems. J Clin Microbiol 1992; 30:323-9.
37. Wright WL, Wenzel RP. Nosocomial *Candida*: Epidemiology, transmission, and prevention. Infect Dis Clin N Am 1997;11:411-25.
38. Stein F, Trevino R. Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit. Pediatr Clin N Am 1994;41:1245-57.

YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Salih HOŞOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı

21280, DİYARBAKIR