

HASTANE KAYNAKLI (Nozokomiyal) MANTAR İNFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ*

Ayhan YÜCEL, A. Serda KANTARCIOĞLU

Background.- Nosocomial fungal infections have become important causes of morbidity and mortality over the last ten years. Immunocompromised patients are at a high risk of hospital acquired fungal infections, specially candidemia. Epidemiology of nosocomial fungal infections concerning on frequently isolated causative agents and major risk factors have been reviewed in this paper.

Yücel A, Kantarcioğlu AS. Epidemiology of hospital acquired (nosocomial) fungal infections. Cerrahpaşa J Med 2001; 32: 259-269.

Toprak ve hava kaynaklı birçok fırsatçı mantarın sporları çevrede bol miktarda bulunur ve ekseri hastane ortamlarındaki havada yüksek yoğunluğa ulaşırlar.¹ Bir yandan altta yatan ciddi hastalıklara ve cerrahi girişimlere bağlı olarak hastanede yatanların sayısı artarken diğer yandan özellikle yoğun bakım birimlerinde ve başka birimlerde uzun süreli ve fazla antibiyotik kullanımı, bağışıklığı baskılayıcı tedaviler, santral venöz kateter varlığı, total parenteral beslenme uygulanması gibi sebeplerle hastanede kazanılan (nozokomiyal) eksojen ve/veya endojen kaynaklı mantar infeksiyonları özellikle son on yıldır önemli bir morbidite ve mortalite sebe-

bi olmuştur.² Uzun süre hastanede yatışlara ek olarak derin ve uzamış nötropeni de kandidemi ataklarını ve başka patojen veya fırsatçı patojen mantarlarla karşılaşma olasılığını belirgin şekilde artırmaktadır. Başta AIDS'liler olmak üzere bağışıklık yetmezlikli hastalar özellikle de kandidemi açısından, hastane kaynaklı mantar infeksiyonuna yakalanma riskini yüksek oranda taşırlar.

Kaynağında belirtildiğine göre başlıca patojen etkenler olarak nozokomiyal mantar infeksiyonları insidensinin son 25 yıl içerisinde giderek arttığı dikkati çekmektedir. ABD'de yapılan bir çalışmada yeni önem kazanan mikroorganizmaların önem sırasına göre diziliminde mantarlar bakterilerden sonra ikinci sırada yer almakta ve tüm nozokomiyal infeksiyonların % 7'sini oluşturmaktadır.³ Yoğun bakım birimlerinde son yıllarda sistem mikozlarının belirgin şekilde arttığı; Avrupa ve Amerika'daki çalışmaların, dolaşım sistemi infeksiyonlarında başta *Candida*'lar olmak üzere mantarların diğer etkenler arasında dördüncü beşinci sıraya yükseldiklerini ve en yüksek mortalite oranına sebep olduklarını gösterdiği ifade edilmektedir.⁴ Birkaç Gram negatif bakteriden sonra mantarlar hastane kaynaklı dolaşım sistemi infeksiyonlarının başında gelmektedirler.⁵⁻⁷ Sağlıklı bireylerde nadir olan kandidürinin hastanede yatanlarda sık karşılaşılan bir olay olduğu, pozitif kan kültürlerinin %10 kadarının bir patojen mantara bağlı olduğu ve mantarların yol açtığı idrar yolu infeksiyonlarının da artan bir nozokomiyal problem olduğu bildirilmektedir.^{8,9} Henüz yurduzdaki hastane kaynaklı mantar infeksiyonlarına ilişkin verileri yansıtacak geniş çaplı araştırmalar yapılmamıştır ve bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır.¹⁰

Hastane kaynaklı mikozlara yol açan etkenlerin, başta idrar yolu, solunum yolları, yara infeksiyonlarından ayrıldıkları bildirilmekle beraber tüm anatomik bölgeleri tutabilmektedirler.¹

* *Anahtar Kelimeler:* Nozokomiyal mikoz, Epidemiyoloji; *Key Words:* Nosocomial mycoses, Epidemiology; *Alındığı Tarih:* 10 Temmuz 2000; Prof. Dr. Ayhan Yücel, Dr.A. Serda Kantarcioğlu, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. A. Yücel, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2001v32/s4/014r1.htm>

Candida'lar

Yoğun bakım hastalarında bu infeksiyonların çoğunlukla geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının kolaylaştırdığı başta *Candida*'lar olmak üzere endojen kaynaklı mantarların kolonizasyonundan ileri geldiği; kandidemi öncesinde karın boşluğunda ve diğer vücut bölgelerinde kandida kolonizasyonu varlığının gösterildiği bildirilmiştir. Yoğun bakım hastalarında ileri derecede kolonize olarak ayrılan *Candida* sp hastaya özeldir ve daha sonra gelişen infeksiyon genotip olarak identik bir kökenle olmaktadır. *Candida* sp kolonizasyonunun derecesi, infeksiyon için en güçlü risk faktörünü oluşturur. Ayrıca çoğul organ bozukluğu sendromlu (multiple organ disfunction syndrome) hastalar arasında ölüme sebep olma bakımından en yüksek orandaki mikroorganizmaların *Candida* türleri ve koagülaz negatif stafilkoklar olduğu yazılmıştır.^{4,11}

Amerika'da National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) yaklaşık 180 hastanenin katıldığı bir sistem oluşturarak 1980-1990 yılları arasında bu hastanelerde nozokomiyal infeksiyonları saptamıştır. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*, enterokoklar, koagülaz negatif stafilkokların önde geldiği, *Enterobacter* türleri ile eskisinden daha sık karşılaşıldığının gözlemlendiği bu araştırmada en sık karşılaşılan etkenler arasında altıncı sırada *Candida* türlerinin yer aldığı bildirilmiştir. Hastane infeksiyonuna sebep olan 27.200 mantar kökeni elde edilmiş; 19.621'inde (%72.1) *Candida* türlerinin etken olduğu, *C. albicans*'ın tüm kökenlerin %76'sını oluşturduğu, *C. tropicalis*'in %7, *C. parapsilosis*'in %2.5, *C. Stellatoidea*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* ve *C. pseudotropicalis*'in her birinin %1'den daha az oranlarda ve tanımlanamayan *Candida* türlerinin %13 olduğu gözlemlenmiştir.² Bir başka çalışmada hastane kaynaklı sepsis/bakteriyemi olguları içinde *Candida* türleri dördüncü sırada göster-

rilmiş ve hematojen kandidoz olgularının sıklığı %10-15 civarında bulunmuştur.¹² Kaynağında belirtildiğine göre; ABD'de bir hastanedeki beş yıllık sürveyans çalışmasında bütün septisemilerin %6.5'ini hematojen kandidozların oluşturduğu yazılmıştır.¹⁰

Candida türlerinin sebep olduğu invaziv infeksiyonların en az bir pozitif kan kültürü veya pnömonililerde bir pozitif bronş yıkama sıvısı ile veya klinik bulgu ve belirtilerin bulunduğu santral ven kateterinin yarı kantitatif bir kültüründe 15'den daha fazla koloni ayrılması ile ortaya çıkarıldığı; *Candida* kolonizasyonunun ise bu mantarın klinik semptomlu olmayan hastalardan ayrılması ile belirlendiği, bir çalışmada akut lösemi, limfoma, parenteral beslenme ve vancomycin ve/veya imipenem ile tedavinin kandidemi için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu; dışkıının *Candida* türleri ile kolonize olmasının da bu hastalarda hazırlayıcı (pre-dispozan) bir unsur olduğu bildirilmiştir.²

Almanya'da Glöckner ve ark cerrahi olmayan bir yoğun bakım biriminde yatan hastalarda sistem mikozları için risk faktörlerini saptamak için hastaların hikayelerini ve hastane kartlarını incelemişler; bu bir yıl içinde 850 hasta kabul edildiğini, mortalitenin %13 olduğunu, 18 hastada sistemik kandidiyaz geliştiğini, mantar infeksiyonu için potansiyel risk faktörlerinin akut böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, total parenteral beslenme, antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon, santral ven kateteri veya üriner kateter uygulanmasından oluştuğunu belirlemişlerdir. Fransa'da Institute Gustave Roussy in Villejuif'de retrospektif olarak olguların tarandığı bir çalışmada da benzer risk faktörleri belirlenmiştir.¹³ Glöckner ve ark çalışmalarında en sık karşılaşılan sebeplerin 16 olguda antibiyotik kullanımı, 14 hastada santral ven kateteri ve 14 hastada üriner kateter kullanımı ile 12 hastada anaerob bakterilere karşı antibiyotik verilmesi olduğunu belir-

lemiştirlerdir. Anaeroplara karşı düzenlenen tedavinin gastrointestinal sistemde mantarların kolonizasyonunu ve fazla gelişmelerini uyardığı ve endojen infeksiyon kaynağı haline getirdiğini saptamışlar, bu olayın mekanizmasının daha fazla incelenmesi gerektiğini bildirmişlerdir.¹⁴

Yoğun bakım birimlerinde rastlanan nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarında koagülaz negatif stafilkoklar, *S. aureus* ve enterokoklardan sonra *Candida* türlerinin en sık ortaya çıkarılan patojenler arasında dördüncü sırada (%10.2) olduğu; hastane kaynaklı idrar yolu infeksiyonlarının %25'inden *Candida* türlerinin etken olarak ayrıldığı da bildirilmiştir.²

Bazı hasta gruplarının (yanık/travma, kalp cerrahisi, onkoloji, genel cerrahi) *Candida* türlerine bağlı infeksiyonlar bakımından daha yüksek risk altında oldukları belirlenmiştir.^{2,15} NNIS hastanelerinde 1980-1994 yılları arasında *Candida* infeksiyonu insidansının en yüksek olduğu cerrahi ve tedavi servisleri çocuk, yenidoğan, jinekoloji ve obstetrik olup, hastane kaynaklı infeksiyonlarda *C. albicans* idrar yollarından %46, akciğerden %10, dolaşım sisteminden %9, cerrahi yaralardan %7 oranında ayrılmıştır. Yüksek risk faktörlerinin başında akut lösemi sayılmış, kemoterapiler sırasında sıklıkla nöks veya mortalitenin görüldüğü bildirilmiştir. Altta yatan hastalıklarla ilgili birçok risk faktörü sıralanmıştır; bunlar arasında daha önceki bakteremi, uzun süreli nötropeni, parenteral beslenme, antineoplastik ilaçlarla tedavi, uzun süreli ve çoğul antibiyotik tedavisi, vancomycin ve/veya imipenem ile tedavi sayılmış ve bunun dışkıda *Candida*'ların yüksek yoğunluğa ulaşmalarına sebep olduğu saptanmıştır.²

Ağızdan veya damardan vancomycin tedavisinin özellikle ALL'li hastalarda kandidiyaz için bağımsız bir risk faktörü olduğu gastrointestinal yolda *C.albi-*

cans'ın kolonize olmasına sebep olduğu, vancomycin'in yanı sıra profilaktik olarak amfoterisin B alan ALL'lilerde dışkıda *Candida* sayısında bir azalma olduğunun saptandığı da bildirilmiştir.²

Fungemi, pozitif kan kültürüyle gösterilmek suretiyle kanda canlı mantar bulunmasıdır. Başka bir bölgedeki mikoza bağlı olarak sekonder gelişebileceği gibi, intravasküler kateteri olan hastalarda primer olarak da saptanabilir. Primer kan infeksiyonunda kandan ayrılan mantarların başında *C. albicans* (%5) gelmektedir. Bir başka araştırmada bu oran %7-10 olarak belirlenmiştir.¹⁶

Danimarka'da bir üniversite hastanesinin klinik mikrobiyoloji bölümü mikoloji laboratuvarında tanımlanmış olan 1989-1994 yılları arasındaki fungemi olgularını retrospektif olarak inceleyen bir araştırmada; başlangıç yılında 19 olan olgu sayısının 1994'de 57'ye yükseldiği, baskın türün *C. albicans* (1984-1988 arasında kökenlerin %73'ü, 1994'e kadar %67'si) olduğu, hematoloji bölümünde flukonazolün yoğun olarak kullanılmasına karşın buradaki hastalardan elde edilen kökenlerin %47'sini *C. albicans*'ın, %25'ini *C. krusei* ve *C. glabrata*'nın oluşturdukları yazılmıştır.¹⁷

NNIS hastanelerinde yapılan araştırmada mantarların sebep olduğu hastane kaynaklı dolaşım sistemi infeksiyonlarının 1980'de %5.4 iken 1990'da %9.9 olarak bulunduğu, fungemilerden ayrılan mantarların patojen olmayan cinsler olduğunun dikkat çektiği bildirilmiştir.^{2,6} Dolaşım sistemi infeksiyonlarının sıklığını belirleyen başlıca faktörlerin uzun süreli ve fazla dozda antibiyotik kullanımı, kateter varlığı, hastanın hemodiyalize girmesi ve azoteminin olması, ayrıca onkoloji ve kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda nötropenin varlığı olarak sayılmaktadır.¹⁸ Kateter yüzeyinde kolonize olabilen deri florası üyeleri burada bir biyofilm oluşturmakta ve antifungal mad-

delerin hedefe ulaşmasını da güçleştirmektedir. *C. albicans* ve *C. parapsilosis* de katetere yapışarak kolonizasyon sonucunda nozokomiyal infeksiyonlara yol açabilmektedirler.^{19,20} Kaynağında belirtildiğine göre katetere bağlı fungemi ve bakteriyemi oranının 1985 yılında %7.7 iken 1991'de %28.8'e yükseldiği bildirilmiştir.¹⁰

Üç yıllık bir süre içerisinde 49 hastanede görülen onbinden fazla hastane kaynaklı dolaşım sistemi infeksiyonu olgusunun analizi yapılmış, *Candida* türlerinin etken mikroorganizmalar arasında dördüncü sırada (%7.6) bulunduğunu; ancak bunun mortalite oranı en yüksek (%40) olan patojen olduğunu; en sık karşılaşılan türlerin *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* olduğunu saptamışlardır.²¹

Amerika'da mikozların ulusal epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada da yedi cerrahi yoğun bakım birimi ile altı yeni doğan yoğun bakım biriminde hastane kaynaklı dolaşım sistemi infeksiyonlarında en sık karşılaşılan etkenler arasında *Candida* türlerinin dördüncü sırada bulunduğu; etken olarak ilk birimlerde *C. albicans* (%48), *C. glabrata* (%24), *C. tropicalis* (%19), *C. parapsilosis* (%7) ve diğer türlerin (%2); ikinci birimlerde de *C. albicans* (%63), *C. glabrata* (%6), *C. parapsilosis* (%29) ve diğer türlerin (%3) ayrıldığı; sağlık çalışanlarının üçte birinde ellerinin kandida pozitif bulunduğu bildirilmiştir.²²

1990-1995 yılları arasında HIV infeksiyonlu erişkinlerde gözlemlenen 13 kandidemi hikayesinin retrospektif analizinin yapıldığı bir çalışmada, bunlardan 11'inin hastanede edinilmiş olduğu, dokuzunun santral venöz katetere bağlı olduğu, etkenlerden ise dokuzunun *C. glabrata* ve ikisinin de *C. krusei* olduğu bildirilmiştir.²³

Yurdumuzda bir üniversite hastanesinde 1990-1993 yılları arasında izlenen 941 ateşli nötropenik atakta, saptanan bakteri infeksiyonlarının yanı sıra, önceden sap-

tanmayan *Candida* infeksiyonlarının da kandidemi ve idrar yolu infeksiyonu şeklinde ortaya çıkmaya başladığı bildirilmiştir.²⁴

Yurdumuzda bir başka üniversite hastanesinde 18 aylık bir dönemde görülen nozokomiyal kan infeksiyonlarının %25'inin kandidemi ile ilgili bulunduğunu, kandidemilere sebep olan *Candida* türlerinin retrospektif incelenmesinde; bunların yaklaşık %60'ının *C. albicans*, geri kalanların başta *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. tropicalis* olmak üzere dokuz farklı türden oluştuğunu; antifungal tedaviye direnç gibi bunlara bağlı klinik problemler gözlemlendiğinden eğitim veren tüm hastane laboratuvarlarında fungemi etkenlerin tür düzeyinde tanımlanmasının gerekli olduğunu bildirmişlerdir.²⁵

Yurdumuzdaki bir başka üniversite hastanesinde, prospektif sürveyans yöntemiyle toplanan 1998 yılı hastane infeksiyonları verilerine göre hastanede yatan 4013 hastanın 107'sinde (%2.7) hastane infeksiyonu gelişmiş, bunlar en sık olarak genel cerrahi (%6.5), iç hastalıkları (%4.9) ve göğüs hastalıkları (%3.5) servislerinde görülmüş, infeksiyonların %51.4'ünün üriner sistem, %23.4'ünün cerrahi yara, %16.8'inin solunum sistemiyle ilgili oldukları belirlenmiş, ayrılan mikroorganizmalar içinde %2.4'ü *Candida albicans* olarak saptanmıştır. *C. albicans* infeksiyonlarının tümünün üriner sistemle ilgili olduğu bildirilmiştir.²⁶

Yüksek risk gruplarında invaziv kandideminin hızla belirlenmesi yaşama oranını artırmaktadır. İnvaziv kandidiyazi hızlı belirleme yöntemleri arasında, *Candida*'ların başlıca hücre duvarı polisakariti olan mannanın²⁷ ölçülmesi de sayılmakta; bunun ayrıca infeksiyonun antifungal tedaviye cevabını kontrol etmeye de yarayabileceği öne sürülmektedir.²

Hastane infeksiyonları arasında kateterize üriner sistem kandida infeksiyonlarının da 1980'lerden bu yana arttığı,

hatta en sık rastlanan infeksiyon durumuna geldiği ve kateterize üriner sistem infeksiyonlarında, idrarın kendisinde gelişenler ile kateterin yüzeyinde biyofilm geliştirenler olarak iki tipin var olduğu yazılmıştır.²⁸ Kateterler, hücre dışı matrisde biyofilm oluşturan mikroorganizmalar ile kolonize olmakta ve mikroorganizmanın bu biyofilmden ayrılması çoğu kez septisemi ile sonuçlanmaktadır.²⁷

Mantarlarla oluşan idrar yolu infeksiyonlarının giderek artan bir nozokomiyal sorun oluşturmalarına karşın fungürinin anlamı henüz açık değildir. Bu konuyu araştırmak üzere yapılan 861 hastayı kapsayan çok merkezli bir sürveyans çalışmasında hastaların %39'unda diabetes mellitus, %37.7'sinde idrar yolu anormallikleri, %22.2'sinde malinyite saptanmış, yalnızca %10.9'unda altta yatan hastalık bulunmamıştır. Bunların %90'ının antibiyotik tedavisi görmüş olduğu, %83.2'sinde idrar yolu direnaji uygulandığı belirlenmiştir. Hastaların %51.8'inde etken olarak *C. albicans*, %15.6'sında *C. glabrata* ayrılmış; mortalite oranının %19.8 olduğu bildirilmiştir.⁹

Yurdumuzdaki bir üniversite hastanesinde yapılan bir çalışmada hastane kaynaklı idrar yolu infeksiyonlarından ayrılan mikroorganizmaların %10'unu *Candida* türlerinin oluşturduğu bildirilmiştir.²⁹

Sürekli periton diyalizi olan hastalarda 1991-1997 yılları arasındaki durumu inceleyen bir klinik laboratuvar işbirliği çalışmasında 325 hastanın 32'sinde mantar peritoniti saptandığı, tedaviden sonra 23 hastanın (%75) iyileştiği, 10'unun (%31) hemodiyalize sevk edildiği ve 9'unun ölümlü sonuçlandığı bildirilmiştir; sürekli periton diyalizi olan hastalarda yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanan en ciddi komplikasyonun kateter yüzeyinde biyofilm oluşması ile gelişen mantar peritonitleri olduğu vurgulanmıştır.³⁰

Pediyatrik hasta grubunda 1988-1992

arasındaki dönemde mantar infeksiyonu oranını araştıran bir çalışmada prematüre bebeklerin %25'inde kandidemi saptandığı bildirilmiş; risk faktörlerinin de ekstrem prematürite, kolonizasyon, santral venöz kateter kullanılarak lipid emülsiyonlar içeren besleyici sıvılar verilmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ve endotrakeal intubation olarak belirlendiği yazılmıştır. Doğum ağırlığı <1.500 g olan bebeklerde mantar kolonizasyonunun %26.7 oranında görüldüğü; bu bebeklerin üçte ikisinin birinci hafta içinde mantarlarla kolonize oldukları; kolonize olanların %7.7'sinde sistemik hastalık geliştiği; kolonize olan mantarların ekseri gastrointestinal yoldan invaze oldukları; bu mantarların başında *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* geldiği bildirilmiş; bebeklerde kandidürinin, yaygın kandidiyazi veya lokalize sistiti yansıtacağı de belirtilmiştir.³¹

Diğer Mayalar ve Miselli Mantarlar

Dermatofitler bir kenara bırakılacak olursa, doğada yaygın olarak bulunan mantarlar içinde gerçek patojen olarak bilinen ve endemik oldukları bölgelerde infeksiyonlara yol açanlar *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides immitis* ve *Sporothrix schenckii* ile ayrıca *Cryptococcus neoformans* dışındakiler, 20 yıl öncesine kadar ciddi infeksiyonlara yol açmamışlardır. Daha önceleri saprofit olarak düşünülen birçok mantarın son yıllarda giderek sayısı artan bağışıklığı bozulmuş kimselerde yaşamı tehdit eden ciddi infeksiyonlara yol açtıkları dikkati çekmektedir. Uzun süren büyük cerrahi girişimlerin artması, yeni doğan ve erişkin yoğun bakım birimlerinde genel durumu bozuk hastaların daha fazla izlenmesi, geniş spektrumlu ve birden fazla antibiyotik kullanımının artması ve yapay aletlerin kullanımının yaygınlaşması hastanelerde yatan hasta gruplarını değiştirerek bu hastaların daha önce patojen olarak ta-

nımlanmayan birçok mikroorganizmaya karşı duyarlı olmasına yol açmış, fırsatçı patojenler arasında en önemli yeri mantarlar almıştır.^{32,33}

Hastanelerde *Candida*'lardan sonra *Aspergillus* türlerinin ön sıraları aldığına, nozokomiyal akciğer infeksiyonlarının giderek arttığına işaret edilmiş, beraberinde *Torulopsis* türleri ve tanımlanamamış mantarlar da sayılmıştır.^{2,7}

Amerika'daki Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'in yayınladığı bir istatistiğe göre 1981-1994 yılları arasında hastane kaynaklı mantar infeksiyonu etkeni olarak birkaç yıl üst üste başta fungemilere ve sistem mikozlarına sebep olarak *C. parapsilosis*'in geldiği, bu arada sistem infeksiyonlarından *Aspergillus* ve *Mucor* sp'nin soyutlandığı anlaşılmaktadır. 1987 yılında ise yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde 12 hastadaki sistem mikozundan sorumlu olan *Malassezia furfur*, 1991'de yeni doğan YBÜ'de 5 hastada fungemiye ve 1994'de yine aynı ünite de 8 yeni doğanda fungemiye sebep olan *M. pachydermatitidis* de dikkati çekmektedir. 1980-1990 yılları arasında nozokomiyal mantarlara bağlı insidensin % 0.2'den %03.8'e yükseldiği belirtilmiştir.

Nozokomiyal infeksiyona yol açan mayalar arasında *Candida albicans* (%61) başta gelmekte, bunu *C. tropicalis*, *C. (Torulopsis) glabrata*,³⁴ *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. lusitaniae* (toplam %19) izlemektedir. Küf mantarları ise *Aspergillus* türleri (%1.3), *Zigomisetler*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* cinsi, *Pseudallescheria boydii* ve *Fusarium* türleri (toplam %11) olarak sıralanmıştır.^{6,7} Bunlardan *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium* ve *Pseudallescheria* gibi türlerin hastaya genellikle havadan bulaştığı^{34,35} ve *Candida*, *Fusarium* ve *Malassezia* türlerinin katetere bağlı dolaşım sistemi infeksiyonlarına yol açabildikleri yazılmıştır.³⁶

Çeşitli türden mantar infeksiyonlarına

açık hastalar için uzun süreli antimikrobik madde kullanmak, adrenal kortikosteroidler, kemoterapi, hematoloji/katı organ nakli, daha önceki kolonizasyon, kateter uygulaması, total parenteral beslenme, cerrahi yaralar, yoğun bakım biriminde kalmak, kötü beslenme gibi çok sayıda risk faktörü sayılmıştır.⁶ Bundan başka yanık ve travma, kalp cerrahisi, onkoloji, genel cerrahi, sinir cerrahisi, genitouriner, plastik cerrahi, ortopedi, kulak burun boğaz, pediatri, obstetrik, oftalmoloji birimlerinde mantar infeksiyonu oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir.^{2,6}

Lösemili ve kemik iliği nakli yapılmış hastalarda ortamda bulunan çeşitli türden mantarlara karşı profilaktik olarak flukonazol kullanımı üzerinde durulduğu; son on yıldır hastane kaynaklı mantar infeksiyonlarında amfoterisin B'ye alternatif olarak flukonazol ve itrakonazol kullanılır olduğu, *C. lusitaniae* ve *T. glabrata* için amfoterisin B'ye direnç bildirilmesine karşın birçok *Candida* türünün bu ilaçlara duyarlı olduğu ve bu ilaçla uzun süreli tedaviden sonra MIC değerlerinin yükseldiği de yazılmıştır.^{2,6}

Aspergillus Türleri

Toprakta, suda ve çürüyen bitkilerle eşyada çok fazla sayıda bulunan *Aspergillus*'lar için hastane ortamlarının rezervuar oluşturduğu, bu mantarın hastanelerin iç ortamlarının havasından, yer döşemelerinden, havalandırma sistemlerinden, yemeklerden, süs bitkilerinden alınan örneklerde saptanabildiği bildirilmiştir.³⁷ *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* ve diğer türlerin hematolojik maligniteli, kemik iliği veya katı organ nakli yapılan veya kortikosteroid tedavisi alan bağışıklığı bozuk kimselerde olağan hastane kaynaklı infeksiyon etkenlerini oluşturdukları, hastane havalandırma sistemleri ve halılarında bol buldukları vurgulanmıştır.^{2,6} Kemik iliği transplantasyon birimlerinde havadaki patojen *Aspergillus* sp sa-

yısının <0.02 organizma/ m^3 ve hastanenin diğer bölümlerinde de <0.05 organizma/ m^3 olması önerilmektedir.³⁴ Havadaki ve hallardaki *Aspergillus* sp yoğunluğunun ortamın bağıl nemi ve sıcaklığıyla bağlantılı olarak artıp azaldığı da saptanmıştır.³⁸ Hastanelerdeki inşaat ve tamir işleriyle bağlantılı olgular da bulunmaktadır.³⁹ Kan kültürü şişelerinin *Aspergillus*'larla kontamine olmasıyla psödoepidemiler olarak bildirildiği de yazılmıştır.⁴⁰ Bir yaşlılar bakım evinde yapılan araştırmada da ortamdaki havada miselli mantarlar olarak *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Chaetomium*, *Alternaria* ve mayamsı mantarlar olarak da *Candida* ve *Rhodotorula* türlerinin bulunduğu yazılmıştır.⁴¹

Nozokomiyal aspergillozun; hava kaynaklı *Aspergillus* konidilerinin solunmasının arkasından bir kolonizasyon dönemi sonucunda, çoğunlukla pnömoni veya nazofaringeal infeksiyon şeklinde başladığı bildirilmiştir.³⁴

Bir araştırmada, böbrek ve karaciğer transplantasyonunun arkasından ortaya çıkabilen *Aspergillus* veya *Cryptococcus neoformans*'a bağlı sinir sistemi infeksiyonlarının tipik olduğu; kemik iliği transplantasyonundan sonra hastaların % 92'sinde mantarlarla karşılaştığı, olguların %58'inde *Aspergillus*, %33'ünde *Candida* ayrıldığı yazılmıştır.^{42,43} Kaynağında belirtildiğine göre, US Army Institute of Surgical Research'de 1991-1995 arasında yanık yara infeksiyonlarından ayrılan mikroorganizmalar arasında *Aspergillus* türleri birinci sırada gelmekte, bunu *Mucor* türleri ve daha sonra çeşitli bakteriler izlemektedir.¹⁵ Yeni doğan birimlerinde de *Aspergillus*'ların *Candida*'lardan sonra ikinci sırada karşılaşılan hastane kaynaklı mikoz etkeni oldukları, bunları *Malassezia* ve *Rhizopus* türleri ve *Trichosporon beigeli*'nin izlediği bildirilmiştir.³¹

İnvaziv aspergilloza bağlı mortalite yüksektir. Bronkopnömoni, endokardit,

deri ile ilgili, sinus ve rinoserebral tutulumlar olabilir. Kanada'da yapılan invaziv aspergillozla ilgili otopsi araştırmalarında solunum yolları (%41), deri (%41), merkez sinir sistemi (%5), sindirim sistemi (%3) ve belirtisiz (gizli) (%10) infeksiyonlar bulunmuştur.^{2,6} *Aspergillus*'ların mantar sinüzitlerinde mantar topu oluşturduğuna, hastaların %50'sinde radyolojik incelemede bu yoğun mantar kitlesinin metal bir yabancı cisim görüntüsü verdiği dikkat çekildiği yazılmıştır.⁴⁴

Aspergillozun klinik tanımının güç olduğu, bununla beraber ateş ve akciğer radyografisinde karakteristik yuvarlak şekilli yoğunluklar görülmesinin belirleyici olabileceği, kan kültürlerinde etkenin yoğun olması gerektiği ve serumdaki anti-kor düzeyinin kültür sonucuyla birlikte değerlendirilmesi koşuluyla tanıma yardımcı olabileceği bildirilmektedir.^{6,45}

Zigomisetler

Hastanede kazanılan infeksiyonlarda *Mucorales* takımından birkaç cins (*Mucor*, *Absidia* ve *Rhizopus*) soyutlandığı, bağırsıklığı baskılanmış kimselerde aspergilloza benzer hastalık oluşturdukları bildirilmiş; risk faktörleri olarak hematolojik malignite, kemik iliğinin baskılanması, böbrek bozukluğu, diabetes mellitus, antimikrobik maddeler kullanımı, altta yatan ciddi hastalıklar ve hastanedeki inşaat, tamir etkinliklerine maruz kalma sayılmıştır. Cerrahi bandajlarla deriden bulaşma, travma, hemodiyaliz ve postoperatif yaralarla ilgili bulgu bildirimlerinin bulunduğu yazılmıştır.⁶

Malassezia Türleri

Özellikle *Malassezia furfur* ve *M. pachydermatis*'in son onbeş yıldır yoğun bakım birimlerindeki hastalardan sıklıkla nozokomiyal etken olarak ayrıldıkları bildirilmektedir. Bu mantarlar uzun zincirli yağ asitlerini sentezleyemediklerinden gelişme için dışarıdan alacakları lipide ge-

reksinimleri vardır. Santral ven kateterinden damar içine lipid verilmesi, düşük doğum ağırlıklı, erken doğan ve uzun süre hastanede kalan yenidoğanlarda ve erişkinlerde *M. furfur*'a bağlı fungemi olgularının ortak noktasını oluşturmaktadır. *M. furfur*'un, hastane çalışanlarının parmaklarıyla infekte veya kolonize olmuş bebekten diğerlerine geçmesi de olasıdır. Hastane kaynaklı fungemi olguları bildirilen *M. pachydermatitidis* ise zorunlu lipofilik bir maya değilse de yağ asitleri bu mantarın gelişmesini uyarır.^{6,31,32,35,46,47} Katetere bağlı olarak kan dolaşımında infeksiyonlara yol açtığı bildirilmiştir.³⁶ *Malassezia* kökenlerinin ekseri santral ven kateterinden elde edildiği, çevredeki kandan daha az ayrıldığı; yenidoğan yoğun bakım biriminde uzun süreli kalan bebeklerin % 25-84'ünde *M. furfur* ile deri kolonizasyonunun geliştiği, buna karşın yoğun bakım dışındaki bebek kliniklerinde yatanlarda bu oranın %5'i geçmediği de bildirilmiştir.³¹

Trichosporon Türleri

Ak piedranın etkeni *Trichosporon beigeli* (*T. cutaneum*) de sporadik olarak bağışıklığı baskılanmış kişilerde söz gelimi hematolojik malignitelilerde, kortikosteroid kullananlarda veya travmalarla, hastane kaynaklı trikosporonozu sebep olabilmektedir. Bu organizmanın etken olduğu kan dolaşımı, ciddi deri infeksiyonları, endokardit ve diyalize bağlı peritonit bildirilmiştir.^{6,47,48} Trikosporonoz tedavisi güç bir hastalıktır, morbidite ve mortalite oranı yüksektir; in vitro duyarlılık in vivo cevapla her zaman uyumlu değildir, laboratuvar çalışmalarında amfoterisin B'nin en küçük öldürücü (fungisid) yoğunluğunun MIC'lerden çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kandan ayrılan kökenlerin deriden ayrılanlara göre amfoterisin B'ye çok daha dirençli oldukları da bildirilmiştir. Amfoterisin B ve flukonazol kullanılmaktaysa da optimal antifungal tedavi bilinmemektedir.⁶

Hyalohifomikoz Etkenleri

Hastanede kazanılan infeksiyonlara yol açtıkları bildirilmiş olanlardan en sık karşılaşılan hyalohifomikoz etkenleri *Fusarium* ve *Acremonium* türleridir.

Fusarium Türleri

Sıradan bir toprak saprofiti olan bu mantarla meydana gelen kan dolaşımı infeksiyonları, endoftalmit, keratit gibi gözlerde yoğunlaşan infeksiyonlar oldukça sıktır. *F. solani*, *F. oxysporum* ve *F. moniliforme* gibi türlerle bağışıklığı baskılanmış hastalardaki dissemine infeksiyonlarda en sık karşılaşılmaktadır. İnfeksiyonun solunum yoluyla alınarak akciğerlerde başladığı, deri ve mukozaları tuttuğu olgular nadir değildir ve klinik belirtiler dissemine aspergilloza benzer. Kan kültürlerinde *Aspergillus*'lardan daha sık karşılaşıldığı, diyalize bağlı kateter peritonitlerinden de ayrılmış olduğu da yazılmıştır.^{6,36,47}

Acremonium Türleri

Eskiden *Cephalosporium* olarak bilinen bu mantar da tüm yeryüzünde toprakta çok sayıda bulunur, misetomaya, sinüzite, endokardite ve travma sonrası keratite sebep olduğu olgu bildirimleri vardır. Azollere dirençli kökenleri mevcuttur. Kaynağında belirtildiğine göre katarakt ameliyatından sonra *A. kiliense* endoftalmiti saptanan bir hastada ısıtma ve havalandırma sistemiyle bağlantılı hastane infeksiyonu belirlenmiştir. Endoftalmitli bazı hastalar vitrektomi ile tedavi edilmiş, intravitroz amfoterisin B ve en az dört hafta ağızdan flukonazol verilmiştir.^{6,48}

Diğer Küfler

Paecilomyces lilacinus ve *Pseudallescheria boydii* gibi toprak saprofitleri de postoperatif endoftalmit, kornea ülseri, otitis, sinüzit, pnömoni, endokardit, meninjit, osteomyelit ve abselerden ayrılmıştır. İnfeksiyon mekanizmasının yine

Aspergillus'larda ve diğerlerinde olduğu gibi akciğerlerde veya deride ortam kaynaklı sekonder kolonizasyon olduğu düşünülmektedir.^{6,48}

Sonuç olarak; son yıllarda, bir yandan kanser, steroidler, kemoterapi veya AIDS sebebiyle bağışıklığı baskılanmış konak sayısı artarken diğer yandan mantar infeksiyonu sayısının da arttığı, patojen mantarların tiplerinin ve direnç paternlerinin değiştiği; yoğun bakım, cerrahi, hematoloji, onkoloji gibi yüksek risk altındaki hastaların bulunduğu birimlerde mikozların %10-25'inden sorumlu olduğu bildirilen *Candida*'ların başlıca patojen olduğu ve %38-75'lere varan mortalite oranlarının bildirildiği; hastane kaynaklı dolaşım sistemi infeksiyonları etkenleri arasında dördüncü sıraya yükseldikleri dikkati çekmektedir. Geçmiş yıllarda önde gelen patojen mantar *Candida albicans* iken bu durumun da değiştiği; söz gelimi 1984'lerde kan dolaşımından ayrılan kökenlerin %85'ini *C. albicans* oluştururken 1991'lerde albicans dışındaki kökenlerin oranının %45'e ulaşmasıyla *C. albicans*'ın payının azaldığı; diğer yandan özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda ilaç kullanımına bağlı olarak amfoterisin B ve azollere direnç gelişmeye başladığı, ayrıca dirençli maya ve miselli mantarların da etken olarak ayrıldığı ve bu sebeplerle yüksek risk grubundaki bireylerde hastane kaynaklı mikozların öneminin giderek artan anlam taşıdığı ifade edilmektedir.^{22,49}

ÖZET

Hastanede kazanılan (nozokomiyal) infeksiyonlar özellikle son on yıldır önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmuştur. Bağışıklık yetmezlikli hastalar hastane kaynaklı mantar infeksiyonu, özellikle kandidemi açısından yüksek risk altındadırlar. Bu derlemede, sıklıkla ayrıldığı bildirilen hastane kaynaklı mantarlar ve başlıca risk faktörleri üzerinde durularak hastanede kazanılan mantar infeksiyon-

larının epidemiyolojisi gözden geçirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection. Diagnosis and Management. 2nd ed. London: Blackwell Science; 1997.
2. Jarvis WR. Investigating Endemic and Epidemic Nosocomial Infections. Hospital Infections'da. Bennett JV, Brachman PS Eds. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998; 3-16.
3. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Hospital Epidemiology. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology'de. 9th ed. St Louis: Mosby-Year Book, Inc; 1994; 41.
4. Lunel V. Nosocomial fungal infections: candidemia. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34: 213-220.
5. Branchini ML, Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, Frempong T, Isenberg HD. Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida parapsilosis*. J Clin Microbiol 1994; 32: 452-456.
6. Fridkin SK. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 499-511.
7. van Saene HKF, Damjanovic V, Pizer B, Petros AJ. Fungal infections in ICU. J Hospital Infect 1999; 41: 337-340.
8. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, Lee J, Thomas C, Panzer H, Dismukes and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycosis Study Group. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin Infect Dis 2000; 30: 19-24.
9. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, Sugar AM, Sharkey PK, Wise GJ, Mangi R, Mosher A, Lee JY, Dismukes WE and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycosis Study Group. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. Clin Infect Dis 2000; 30: 14-18.
10. Hoşoğlu S. Nozokomiyal hematojen kandidoz. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (4-6 Mayıs 1999, İzmir), Tutanaklar. Türk Mikrobiyoloji Cem Y no.36, 1999; 157-165.
11. Pittet D, Harbarth J. The intensive care unit infections. In: Bennet JV, Brachman PS (eds).

- Hospital Infections. 4üncü baskı. Philadelphia: Lippincott, 1998; 384.
12. Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990's. *Eur J Clin Microbiol Dis* 1992; 11: 287-291.
 13. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1526-1530.
 14. Glöckner A, Wiersbitzky M, Schulz K, Bernhardt H. Risk factors for systemic fungal infection in patients of non-surgical ICU. Abstracts of 5th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (3-6 June 1999, Dresden, Germany). *Mycoses* 1999; 42: 177.
 15. Mazingo DW, McManus AT, Pruitt BA. Infections of Burn Wounds. In: Bennett JV, Brachman PS (Eds). *Hospital Infections*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 587-597.
 16. Hamal P, Raclavsky V, Hrůokova O, Pichova I, Zalenkova J, Pavlicek J, Hejnar P. Characterisation of nosocomial *Candida* strains: resistance to antifungal agents; proteinase production, RAPD typing. Abstracts of 5th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (3-6 June 1999, Dresden, Germany). *Mycoses* 1999; 42: 180-181.
 17. Bruun B, Westh H, Stenderup J. Fungemia: an increasing problem in a Danish university hospital 1989 to 1994. *J Clin Microbiol Infect* 1995; 1: 124-126.
 18. Back-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990 and National Nosocomial Infectious Surveillance System. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247-1251.
 19. Hawser SP, Baillie GS, Douglas J. Production of extracellular matrix by *Candida albicans* biofilms. *J Med Microbiol* 1998; 47: 253-256.
 20. Nikawa H, Nishimura H, Hamada T, Yamashiro H, Samaranayake LP. Effects of modified pellicles on *Candida* biofilm formation on acrylic surfaces. *Mycoses* 1999; 42: 37-40.
 21. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States Hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-244.
 22. Rangel-Frausto S, Wiblin T, Blumberg HM, Siman L, Patterson J, Rinaldi M, Pfaller M, Edwards JE, Jarvis W, Dawson J. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 253-258.
 23. Launay O, Lortholary O, Bourges-Michel C, Jarrousse B, Bentata M, Guillevin L. Candidemia: A nosocomial complication in adults with late-stage AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1134-1141.
 24. Akova M. Nötropenik hastalarda infeksiyonlar ve korunma. *Aktüel Tıp Derg* 1996; 6: 485-490.
 25. Ener B. Hastane İnfeksiyonu Etkeni Olarak Mantarlar. Ş. Ustaçelebi (ed) *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara, 1999:1123-1128.
 26. Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Dinç G, Sürücüoğlu S, Sivrel Arısoy A, Baykal A. Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi'nde 1998 yılı hastane infeksiyonları sürveysinde sonuçları. *İnfeksiyon Derg* 1999; 3: 359-364.
 27. Stamm WE. Urinary Tract Infections. *Hospital Infections'da*. Bennett JV, Brachman PS Eds. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998; 477-487.
 28. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. *Candida*'ların patojenlik belirtgenleri. *Cerr Tıp Derg* 2000; 31: 172-186.
 29. Taşova Y, Saltoğlu N, Yaman A, Yılmaz G, Dündar İH. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde nozokomiyal idrar yolu infeksiyonları. *İnfeksiyon Derg* 1999; 13: 249-254.
 30. Bibashi E, Sofianou D, Kokolina E, Kati C, Kriklidou P, Papadimitriou M. Fungal peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis: a report of 32 cases. Abstracts of 5th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (3-6 June 1999, Dresden, Germany). *Mycoses* 1999; 42: 168.
 31. Siegel JD. The Newborn Nursery. Bennett JV, Brachman PS (Eds). *Hospital Infections'da*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998; 403-420.
 32. Yücel A. Tıp mikolojisinin dünü bugünü. I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (4-6 Mayıs 1999, İzmir), Tutanaklar. *Türk Mikrobiyoloji Cem Yay. No.36*, 1999; 3-16.
 33. Ener B, Sınırtaş M, Akalın H, Hacımustafaoğlu M, Özakın C, Gedikoğlu S, Töre O, Gökırmak F. Nozokomiyal kandidemi etkenlerinin retrospektif analizi. *İnfeksiyon Derg* 1998; 12: 85-88.
 34. Rhame FS. The Inanimate Environment. In: Bennett JV, Brachman PS (Eds). *Hospital Infections*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998; 299-324.
 35. Rippon JW. *Medical mycology*. Third edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1988; 325-352.

36. Maki DG, Mermel LA. Infections due to Infusion Therapy. In: Bennett JV, Brachman PS (Eds). Hospital Infections. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998; 689-724.
37. Walsh TJ, Dixon DM. Nosocomial aspergillosis: environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis and treatment. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 131-142.
38. Kerkmann ML, Hirsch T, Bürkner K, Hering M, Jatzwauk L. Indoor climate effects in dwellings after installation of insulating windows and central heating systems and their influence on indoor mould infestation. Abstracts of 5th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (3-6 June 1999, Dresden, Germany). *Mycoses* 1999; 42: 185-186.
39. Fitzpatrick F, Prout S, Gilleece A, Fenelon LE, Murphy OM. Nosocomial aspergillosis during building work-a multidisciplinary approach. *J Hospital Infect* 1999; 2: 170-171.
40. Weems JJ, Andreumont A, Davis BJ, Tancrede CH, Guiguet M, Padhye AA, Squinazi F, Martone WJ. Pseudoepidemic of aspergillosis after development of pulmonary infiltration in a group of bone marrow transplant patients. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1459-1462.
41. Macura AB. The occurrence of fungi in the environment and in the inmates of a social welfare home. Abstracts of 5th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (3-6 June 1999, Dresden, Germany). *Mycoses* 1999; 42: 191-192.
42. Scheld WM, Farr BM. Central Nervous System Infections. In: Bennett JV, Brachman PS (Eds). Hospital Infections. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998; 563-569.
43. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 402-408.
44. Karcı B. Mantar sinüzitleri. I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (4-6 Mayıs 1999, İzmir), Tutanaklar 1999; 37-41.
45. Mutlu G. Aspergillus ve aspergilloz. I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (4-6 Mayıs 1999, İzmir), Tutanaklar 1999; 17-36.
46. Wurtz RM, Knospe WN. Malassezia furfur in a patient without the usual risk factors. *Ann Intern Med* 1988; 167: 432-433.
47. Yücel A. Kriptokok ve Diğer Maya formundaki mantarlar. İnfeksiyon Hastalıkları'nda. 2nci baskı. Ed. Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. (Baskıda).
48. Kwon Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia; Lea and Febiger, 1992.
49. Gorbach SL. Antimicrobial resistance in the 1990's. *Hospital Infection Control* 1997; 2: 18-22.