

NÖTROPENİK OLMAYAN YOĞUN BAKIM HASTALARINDA CANDIDA ALBICANS KOLONİZASYON İNDEKSİ VE ÖZGÜL ANTİKOR YANITI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İRDELENMESİ*

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN *CANDIDA ALBICANS* COLONIZATION INDICES AND PRESENCE OF SPECIFIC ANTIBODIES IN NON-NEUTROPENIC INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS

Ayşe EREN¹, Sibel AYDOĞAN¹, Ayşe KALKANCI¹, Semra KUŞTİMUR¹

ÖZET: Nozokomiyal kandidemi gelişiminde en önemli faktör, hastanın kendi florasına ait *Candida* türleridir. Bu nedenle kolonizasyonun sayısal olarak derecelendirilmesi, enfeksiyon gelişim riskini belirleyebilmektedir. Çalışmamızda, nötropenik olmayan yoğun bakım hastalarının *Candida* türleri ile kolonizasyon oranlarının saptanması, *C.albicans* kolonizasyon indekslerinin hesaplanması ve kolonizasyon indeksleri ile *C.albicans* IgM ve IgG varlığı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, 37 hastanın en az beş anatomik bölgesinden alınmak üzere toplam 191 sürüntü örneği ve 29'undan alınabilen serum örneği dahil edilmiştir. Hastalarda *Candida spp.* ile kolonizasyon oranı %70.3 (26/37) olarak saptanmış ve kolonize hastaların 22'sine ait 43 örnekten *C.albicans*, birer hastanın birer örneğinden olmak üzere de *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.krusei* ve *C.parapsilosis* izole edilmiştir. Kolonize olan 26 hastanın yedisinde (%27) kolonizasyon indeksi (CI) yüksek (>0.5) bulunmuş; bunların hepsinin *C.albicans* ile kolonize olduğu görülmüştür. Bu hastaların beşinde IgM+IgG pozitif ve birinde IgG pozitif olarak saptanmış, birinden ise serum örneği alınamamıştır. Kolonizasyon indeksi düşük (CI<0.5) bulunan 19 hastanın 15'inin *C.albicans* ile kolonize olduğu izlenmiş; bu hastalardan serum örneği çalışılabilen 12'sinden üçünün IgM+IgG, altısının sadece IgG pozitif olduğu, üçünün ise negatif olduğu tespit edilmiştir. *Candida* kolonizasyonu olmayan 11 hastanın yedisinden serum örneği alınabilmiş; bunların sadece ikisinde (%18.2) IgG pozitifliği saptanmıştır. CI yüksek ve düşük olan hastalar arasında IgM pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken (p<0.05), IgG pozitifliği yönünden anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0.05). Hastalarımızın takibinde, hiçbirisinde kandidemi gelişmemiş ve bu durumun CI yüksek bulunan hastalarda alınan önlemler sayesinde olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların, *C.albicans* CI ve IgM açısından izlenmesinin, oluşabilecek ciddi enfeksiyonları önlemede etkili olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Yoğun bakım, *Candida albicans*, kolonizasyon, kolonizasyon indeksi, antikor.

*XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (19-23 Eylül 2004, Kuşadası, Aydın) poster olarak sunulmuştur.

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara. (kalkanci@gazi.edu.tr)

ABSTRACT: Since nosocomial candidemiae is mainly evolved from the endogenous flora of the patients, the detection of colonization indices may guide for the risk of infection especially in intensive care unit (ICU) patients. The aims of this study were the detection of colonization rates of ICU patients with *Candida spp.*, establishment of *C.albicans* colonization index (CI), and investigation of the relationship between the presence of *C.albicans* IgM and IgG antibodies and colonization indices. A total of 191 swab specimens collected from at least five different body sites of 37 patients, together with 29 serum samples were included to the study. The rate of patients colonized with *Candida spp.* was found 70.3% (26/37). *C.albicans* were isolated from 43 samples of 22 patients, whereas *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.krusei* and *C.parapsilosis* were isolated from one each patient's single samples. In seven (27%) of 26 colonized patients, CI was found high (>0.5), and all of them were found to be colonized with *C.albicans*. Five of the seven patients with CI>0.5 were detected as IgM+IgG positive, and one was IgG positive, while one patient's serum could not be obtained. Nineteen patients yielded low CI (<0.5), of which 15 were found to be colonized with *C.albicans*. Twelve serum samples could be obtained from these patients, and three were found positive for IgM+IgG, six were positive for IgG alone, whereas three were negative for anti-*C.albicans*. Seven serum samples could be collected from 11 non-colonized patients, and only two (18.2%) have yielded IgG positivity. A statistically significant difference was detected in IgM positivity ($p<0.05$), although there was no significance in IgG positivity ($p>0.05$) between the patients with high and low colonization indices. In the follow-up of the patients, no candidemiae developed and this was thought to be due to the preventive measures which were taken especially in ICU patients with CI>0.5. As a result, the follow-up of the ICU patients in terms of *C.albicans* CI and IgM would be effective for the prevention of serious *Candida* infections.

Key words: Intensive care unit, *Candida*, colonization, colonization index, antibody.

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar, hastane enfeksiyonu gelişimi açısından risk altındadır. *Candida* türleri, Gram pozitif koklar ve Gram negatif çomaklardan sonra üçüncü sırada hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilmektedir^{1,2}. Kandidemi, floraya ait mikroorganizmalar ile endojen yoldan gelişen bir klinik tablodur. Hastaların çeşitli anatomik bölgelerinde kolonize olan *Candida* suşlarının arasında genetik yakınlık bulunmuştur. Bu nedenle kolonizasyonun sayısal olarak derecelendirilmesi, enfeksiyon gelişim riskini belirleyebilmektedir¹. Kandidemi, yoğun bakım hastaları, bağışıklık sistemi baskılanmış, hematolojik malignitesi olan, cerrahi operasyon geçirmiş ve yenidoğan dönemindeki hastalar başta olmak üzere geniş bir topluluk için önemli bir risk oluşturur¹. Yapılan çalışmalar, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların %90'a yakın oranda *Candida* türleri ile kolonize olduğunu göstermektedir³. Kolonizasyonun doğru olarak gösterilmesi için kolonizasyon indeksinin hesaplanması önerilmektedir^{4,5}. Kolonizasyon indeksi; kolonizasyon bulunan bölgenin, örnek alınan anatomik bölgeye oranlanması ile bulunan bir sayısal değerdir.

Çalışmamızda, nötropenik olmayan yoğun bakım hastalarının *Candida* türleri ile kolonizasyon oranlarının saptanması, *C.albicans* kolonizasyon indekslerinin hesaplanması ve kolonizasyon indeksleri ile *C.albicans* IgM ve IgG antikor varlığı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde çeşitli yoğun bakım ünitelerinde takip edilen, nötropenik olmayan 37 erişkin hasta dahil edildi. Bu hastaların ağız, burun, cilt, perine ve kateter olmak üzere beş anatomik bölgesinden toplam 191 (ortalama 5 kültür/hasta) sürüntü örneği ve eş zamanlı olarak serum örnekleri alındı.

Alınan sürüntü örnekleri Sabouraud dekstroz agar (SDA) plaklarına ekildi, plaklar 48 saat, 35°C'de inkübe edildi ve üreyen maya kolonileri tür düzeyinde tanımlandı. Tanımlama için germ tüp ve klamidospore oluşturma özelliklerine bakıldı, ek olarak karbonhidrat asimilasyonu temelinde göre hazırlanmış ID32C maya tanımlama kiti (bioMerieux, Fransa) kullanıldı.

Hastaların 29'undan serum örneği toplanabildi ve antikor varlığı ticari *Candida albicans* IgG ve IgM ELISA kitleri (BioSupply, UK) ile araştırıldı. Üretici firma tarafından, kitlerin rölatif duyarlılık ve özgüllüğünün >%95 olduğu ve diğer *Candida* türleri ile çapraz reaksiyon vermediği bildirilmekte idi.

Kolonizasyon indeksi (CI)'nin hesaplanmasında; "üreme görülen bölge sayısı/örnek alınan bölge sayısı" formülü kullanıldı ve CI >0.5 olması yüksek kolonizasyon indeksi olarak değerlendirildi^{4,5}.

BULGULAR

Çalışmamızda, nötropenik olmayan hastalara ait 191 sürüntü örneğinin 47'sinde (%24.6) maya üremesi olmuştur. Buna göre; 37 hastanın 26'sından (%70.3) alınan örneklerin en az birinde maya üremesi saptanırken, 11'inin (%29.7) hiç bir örneğinde üreme görülmemiştir. Bu 26 hastaya ait 47 pozitif örnekte üreyen mayaların 43'ü (22 hasta) *Candida albicans*, birer tanesi ise *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.krusei* ve *C.parapsilosis* olarak tanımlanmıştır (Tablo I).

Kolonizasyonun saptandığı 26 hasta için hesaplanan indeks değerleri incelendiğinde; 7 hastada (%26.9) CI >0.5, 19 hastada ise CI <0.5 olarak belirlenmiş ve bu hastaların IgM ve IgG antikor dağılımları Tablo I'de verilmiştir.

Çalışmada, CI >0.5 olan hastalarda antikor pozitifliği (IgG ve/veya IgM) ile kolonizasyon varlığı arasındaki uyum %85.7 (6/7), CI <0.5 olan hastalarda ise %47.4 (9/19) olarak belirlenmiştir. CI>0.5 olan hastalar ile CI<0.5 olanlar arasında IgM pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken (p<0.05), IgG pozitifliği yönünden anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0.05).

Örneklerinin hiçbirisinde *Candida spp.* üremesi olmayan 11 hastanın 5'inde (%45.5) antikor pozitifliği saptanmamış; bir hastada IgG pozitif, birinde ise IgG sınırda pozitif bulunmuş, bu gruptaki 4 hastadan serum alınamadığından antikor varlığı araştırılmamıştır.

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde görülen enfeksiyonların oluşmadan önce engellenebilmesi, hastaların morbidite ve mortalite oranları üzerinde büyük öneme sahiptir. Bu ünitelerde takip edilen hastaların büyük kısmında kullanılan

Tablo I. *Candida* Kolonizasyonu Olan Hastaların IgM ve IgG Bulguları

| Hasta No. | Üretilen tür (Üreme olan bölge sayısı/ örnek alınan bölge sayısı) | <i>C.albicans</i> | |
|---|---|-------------------|------------------|
| | | IgM | IgG |
| Kolonizasyon indeksi >0.5 olan hastalar | | | |
| 4 | <i>C.albicans</i> (4/5) | Pozitif | Pozitif |
| 6 | <i>C.albicans</i> (4/7) | Pozitif | Pozitif |
| 10 | <i>C.albicans</i> (3/6) | Pozitif | Pozitif |
| 15 | <i>C.albicans</i> (3/5) | | Yapılamadı |
| 18 | <i>C.albicans</i> (3/5) | Pozitif | Pozitif |
| 29 | <i>C.albicans</i> (3/5) | Negatif | Sınırdan pozitif |
| 35 | <i>C.albicans</i> (3/5) | Pozitif | Pozitif |
| Kolonizasyon indeksi <0.5 olan hastalar | | | |
| 1 | <i>C.albicans</i> (2/5) | Pozitif | Pozitif |
| 2 | <i>C.albicans</i> (2/5) | Pozitif | Sınırdan pozitif |
| 7 | <i>C.albicans</i> (1/6) | Negatif | Pozitif |
| 8 | <i>C.albicans</i> (2/6) | Negatif | Pozitif |
| 9 | <i>C.albicans</i> (1/8) | Negatif | Sınırdan pozitif |
| 12 | <i>C.albicans</i> (2/5) | Negatif | Negatif |
| 13 | <i>C.albicans</i> (1/5) | Negatif | Pozitif |
| 14 | <i>C.tropicalis</i> (1/4) | Negatif | Negatif |
| 16 | <i>C.glabrata</i> (1/5) | Negatif | Negatif |
| 17 | <i>C.albicans</i> (1/5) | Pozitif | Pozitif |
| 21 | <i>C.albicans</i> (1/5) | | Yapılamadı |
| 23 | <i>C.albicans</i> (1/4) | | Yapılamadı |
| 27 | <i>C.albicans</i> (1/5) | | Yapılamadı |
| 28 | <i>C.albicans</i> (2/5) | Negatif | Pozitif |
| 30 | <i>C.albicans</i> (2/5) | Negatif | Pozitif |
| 31 | <i>C.krusei</i> (1/5) | Negatif | Negatif |
| 32 | <i>C.parapsilosis</i> (1/5) | Negatif | Negatif |
| 34 | <i>C.albicans</i> (1/5) | Negatif | Negatif |
| 37 | <i>C.albicans</i> (2/5) | Negatif | Negatif |

damar içi kateterler, solunum cihazı ve ekleri ile geniş spektrumlu antibiyotikler, hastaların florasında değişikliğe ve sonuçta endojen kaynaklı enfeksiyon gelişimine neden olmaktadır. Bu hastalar ekzojen yoldan, özellikle sağlık personeli tarafından taşınarak bulaştırılan etkenler ile de enfekte olabilirler. Gram negatif ve pozitif bakteriler genellikle ekzojen yoldan bulaşarak enfeksiyon oluştururken, *Candida* türleri ile oluşan enfeksiyonlar bazı farklılıklar göstermektedir. Bu enfeksiyonların gelişebilmesi için çok sayıda risk faktörünün rol aldığı bilinmektedir². Bu faktörler arasında en çok kabul gören, endojen floranın *Candida* ile kolonize olması ve bu durumun riski yükseltmesidir^{5,6}.

Candida türleri gastrointestinal sistemde ve orofarenkste normal flora elemanı olarak bulunurlar⁷. İnvaziv enfeksiyon, *Candida*'ların mukozal bariyerleri geçerek kana karışmaları ile gerçekleşir. Bu nedenle yüksek oranda kolonizasyon gösterilen hastalara, profilaktik olarak antifungal ilaçların başlanmasına dair görüşler bulunmaktadır^{7,8,9}.

Kolonizasyon varlığı bir çok mikroorganizma için enfeksiyon riski anlamını taşımaktadır¹⁰. Kolonizasyon indeksi, kolonize olan toplam bölge sayısını göstermektedir. Kan örneği ise indeks için kabul edilmemektedir. Yapılan çalışmalarda kolonizasyon indeksi yüksek bulunan hastalarda daha sonra kandidemi geliştiği gösterilmiştir⁵. Daha önceki bir çalışmamızda, enfeksiyon riski, antikor düzeyleri bakılmaksızın, sadece kolonizasyon indeksi (CI) hesaplanarak değerlendirilmiştir¹¹. Sürveyans çalışmalarının, enfeksiyon gelişimini ne kadar önlediği tartışmalıdır; kesin olan, bu çalışmaların antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrolü için yararlı olduğu ve antibiyotiklere direnç gelişimini engellediği fikridir¹².

Çalışmamızda CI'nin hesaplanmasında ağız, burun, cilt, perine, kateter olmak üzere beş esas bölgeden ve varsa idrar sondası, yara yüzeyi gibi daha riskli bölgelerden sürüntü örnekleri alınmıştır. Çeşitli kaynaklarda bu anatomik bölgeler önerilmektedir¹¹⁻¹⁴. Çalışılan yoğun bakım hastalarında *Candida* türleri ile kolonizasyon oranı %70.3 olarak bulunmuş; CI yüksek bulunan yedi hastanın hepsinde ve düşük bulunan 19 hastanın 15'inde kolonizasyonun *C.albicans* ile olduğu izlenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 37 hastanın 29'undan serum örneği alınabilmiş ve anti-*C.albicans* IgG ve IgM varlığı araştırılmıştır. *C.albicans* dışı türlerin göz ardı edilmesiyle yapılan değerlendirmede, CI >0.5 olan hastalarda IgM pozitifliği, CI <0.5 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ($p<0.05$), IgG pozitifliği yönünden ise bu iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$). Kolonizasyonun sistemik antikor yanıtı ile uyumlu olduğu izlenmiş, kolonizasyonu olmayan iki hastadaki IgG pozitifliğinin, çalışma dönemi öncesinde, geçici florada bulunan *Candida* ile kolonizasyon sırasında olduğu düşünülmüştür. Yoğun bakım ünitelerinde kolonizasyon indeksinin hesaplanmasını öneren başka çalışmaların varlığına rağmen, bu çalışmalarda antikor varlığı bakılmamıştır^{13,14}. Bizim çalışmamız, *C.albicans* ile kolonize olan ve olmayan hastalarda, antikorların araştırılmış olması bakımından, diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Yücesoy ve arkadaşları¹⁵ yoğun bakım hastalarının dışkı kültürlerinde %69.5, sağlıklı erişkinlerin dışkı kültürlerinde ise %55.2 oranında *Candida* izolasyonu yapmışlar ve aralarında bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Çolak ve arkadaşları¹⁶ da, yoğun bakım ünitesinde takip edilen 40 hastanın 37'sinde (%92.5) maya kolonizasyonu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda saptanan %70.3'lük *Candida* kolonizasyon oranı bu bulgularla paralellik göstermektedir. Palabıyıkoğlu ve arkadaşlarının¹⁷ çalışmasında, yoğun bakım ünitesine gelen 50 hastadan altısının (%12) üniteye kolonize olmuş halde geldiği, altısının ise üniteye kolonize olduğu gösterilmiştir. Kateter bulunan hastalarda, *Candida* türleri kateterlere de kolonize olmakta

ve risk oluşturmaktadır^{18,19}. Bizim çalışmamızda örnek alınan 27 kateterden birinde (%3) *C.albicans* kolonizasyonu bulunmuştur. Felek ve arkadaşları²⁰ ise, hemodiyaliz hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre farklı olmayan oranlarda *Candida* türleri ile kolonize olduklarını bildirmektedir.

Yenidoğan ünitelerinde takip edilen bebeklerde kandidemi çok daha hızlı gelişmekte ve ünitenin tamamını etkilemektedir²¹. Buna karşın Shattuck ve arkadaşlarının²² yenidoğan ünitesinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, deri ve kateterlerde *Malassezia* ve *Candida* kolonizasyonu gösterilmiş ancak hiç bir bebekte enfeksiyon gelişmemiştir. Erişkin hastaların takip edildiği yoğun bakım ünitelerinde gerekli önlemlerin alınması ve hastaların takip edilmesi, yenidoğan ünitelerine göre daha kolaydır. Bizim çalışma kapsamımıza alınan hastalar da, nötropenik olmayan erişkin hastalardır. Çalışmamızda değerlendirilen hiç bir hastada kandideminin gelişmemiş olmasının, kolonizasyon oranını yüksek olarak bulduğumuz hastalarda uygulanan önlemler sayesinde olduğu düşünülmektedir.

Yoğun bakım ünitelerinde *Candida* kolonizasyonunun değerlendirilmesinde, kolonizasyon indeksi hesaplanması ve antikor düzeylerinin araştırılması, birlikte ya da ayrı ayrı uygulanabilecek invaziv olmayan işlemlerdir. Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların belirli aralıklar ile kolonizasyon açısından araştırılmaları, patogenezinde endojen floranın çok önemli rol oynadığı kandidemi gibi ölümcül hastalıkların önüne geçilmesinde yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Petri MG, König J, Moecke HP, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 317-25.
2. Voss A, le Noble JLML, Verduyn Lunel FM, Foudraire NA, Meis JF. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection* 1997; 25: 8-11.
3. Sandven P, Giercksky KE, the NORGAS Group, and the Norwegian Yeast Study Group. Yeast colonization in surgical patients with intra-abdominal perforations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 475-81.
4. Tran LT, Auger P, Marchand R, Carrier M, Pelletier C. Epidemiological study of *Candida spp.* colonization in cardiovascular surgical patients. *Mycoses* 1997; 40: 169-73.
5. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surgery* 1994; 220: 751-8.
6. Pittet D. Links between fungal colonisation and infection, pp: 33-42. In: Vincent JL (ed), *The Management of Fungal Infection*. 1999, The Liposome Company Ltd, USA.
7. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24: 206-16.
8. Hedderwick SA, Lyons MJ, Liu M, Vazquez JA, Kauffman CA. Epidemiology of yeast colonisation in the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 663-70.
9. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1191-200.
10. Merrer J, Santoli F, Appéré-De Vecchi C, Tran B, De Jonghe B, Outin H. 'Colonisation pressure' and the risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 718-723.

11. Güneş İ, Aydın A, Kalkancı, Kuştimur S. Yoğun bakım ünitelerinde *Candida* kolonizasyonunun değerlendirilmesinde kolonizasyon indeksinin kullanılması. Türk Klin Mikrobiyol İnfek Derg 2003; 2: 12-6.
12. Masterton RG. Surveillance studies: how can they help the management of infection? J Antimicrob Chemother 2000; 46: 53-8.
13. Normand S, Francois B, Darde ML, et al. Oral nystatin prophylaxis of *Candida spp.* colonization in ventilated critically ill patients. Intensive Care Med 2005; 31: 1508-13.
14. Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. *Candida spp.* colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. Intensive Care Med 2005; 31: 393-400.
15. Yücesoy M, Yuluğ N. Sağlıklı bireylerde ve yoğun bakım hastalarında maya kolonizasyonu. Mikrobiyol Bült 1998; 32: 241-7.
16. Çolak D, Günseren F, Başustaoğlu A ve ark. Nötropenik olmayan hastalarda maya kolonizasyonu. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1995; 25: 102-5.
17. Palabıyıkoğlu İ, Oral M, Tulunay M. Mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarının endotrakeal aspiratlarından *Candida* izolasyonunun önemi. İnfeks Derg 2000; 14: 53-6.
18. Yapar N, Hoşgör M, Çavuşoğlu C, Ayanoğlu Ö, Ermertcan Ş, Özinel MA. Uzun süreli damar içi kateter kullanımında enfeksiyon ve kolonizasyon araştırılması. İnfeks Derg 1998; 12: 333-6.
19. Tunçbilek S, Arslan H, Özdemir N, Nazlier S. Hemodiyaliz hastalarında subklavian kateter enfeksiyonu. İnfeks Derg 1998; 12: 337-41.
20. Felek S, Aşçı Z, Kalkan A, Günal Aİ, Işık A, Kılıç SS. Kronik hemodiyaliz hastalarında maya ve maya benzeri mantar kolonizasyonu. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1994; 24: 96-9.
21. Bör Ö, Tekin N, Kırız N, Akşit AM. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kandidemi. İnfeks Derg 2001; 15: 1-4.
22. Shattuck KE, Cochran CK, Zabransky RJ, Pasarell L, Davis JC, Malloy MH. Colonisation and infection associated with *Malassezia* and *Candida* species in a neonatal unit. J Hospital Infect 1996; 34: 123-9.