



UZUN SÜREN OPERASYONLARDAN SONRA YOĞUN BAKİM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDA GELİŞEN İNVAZİV KANDİDA ENFEKSİYONLARI

DEEP CANDIDA INFECTIONS THAT DEVELOPED IN INTENSIVE ÇARE UNITS AFTER LONG OPERATIONS

Serdar ENER¹ Beyza ENER² Halis AKALIN²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

Anahtar Sözcükler: derin kandidoz, yoğun bakımlar, tanı ve tedavi

Key Words: deep candidiasis, intensive çare units, diagnosis and therapy

ÖZET

Önceleri sadece hematolojik maligniteli hastalarda önemli olduğu düşünülen *Candida* türleri, son yıllarda sık rastlanan nozokomiyal patojenler arasında üst sıralara yerleşmeye başlamıştır. Özellikle yatış süresi yedi günü aşmış, damar içi kateteri olan, çoklu antibiyotik kullanımına bağlı mukoza kolonizasyonu ve / veya uzun operasyonlardan sonra gelişmiş cerrahi yara enfeksiyonları bulunan yoğun bakım hastalarında da derin mikoz oluşma sıklığı artmıştır. Bu derleme yoğun bakımlarda gelişen derin kandida enfeksiyonlarında etyoloji, patogenez, tanı ve tedaviyi gözden geçirmek amacıyla ele alınmıştır.

SUMMARY

Candida species which were previously thought to be important only for patients with hematological malignancies, have found more upper place among nosocomial pathogens in recent years. Especially, the rates of deep mycosis have increased dramatically in intensive çare patients who stay more than seven days; have vascular catheters, mucosal colonization because of multiple antibiotic usage, and / or wound infections after prolonged operations. The purpose of this review is to emphasize the etiology, pathogenesis, diagnosis and therapy of deep candida infections that can be seen in intensive çare units.

GİRİŞ

Maya grubu mantarlardan olan *Candida* türleri son yıllarda giderek artan sıklıkta enfeksiyonlara yol açmaktadır (3,15). Oluşturduğu mikozlar yüzeysel ve derin olmak üzere iki grupta incelenebilir. Önemli morbidite ve morlaştırmaya sebep olan derin mikozlar sadece hematolojik maligniteli hastalarda görülmeyip, nozokomiyal enfeksiyonlar arasında da önemli bir yere ulaşmaya başlamıştır. *Candida* türleri, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) hasta-

nelerinde pozitif kan kültürlerinde 4. sırada izole edilen mikroorganizmalardır (4).

Nozokomiya! mantar enfeksiyonları açısından en riskli grubu yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalar oluşturmakta ve buralarda kandida enfeksiyonlarının artması, bu hastaları izleyen doktorların konuyla daha yakından ilgili olmalarını gerektirmektedir. Ayrıca düşük toksik etkili antifungal ilaçların az olması, sık görülmeye başlayan dirençli patojenler yönünden de sorun oluşturur. Bunun ötesinde yine kanser hastalarından farklı olarak yoğun bakım hastalarında, mikozların sadece endojen kaynaklı

Yazışma adresi: Serdar Ener, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa

Makalenin geliş tarihi: 12. 01. 2001 ; kabul tarihi 02. 08. 2001

olmadığı, hastadan hastaya veya sağlık personelinin hastaya geçebildiği epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (2, 7, 14, 19). Başta reanimasyon ünitesi olmak üzere cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, özellikle uzun süren operasyonlardan sonra takip süreleri de uzayan hastalar mikoz gelişimi yönünden dikkatle izlenmelidir. Yapılan bir çalışmada ABD'de yanık / travma ünitesinden sonra mikozlardaki en fazla artışın kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitelerinde olduğu görülmüştür (3). Bu yazı, kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitelerinde gelişebilecek kandida enfeksiyonlarında tanı ve tedavi yaklaşımlarını gözden geçirmek amacıyla derlenmiştir.

KARDİYOVASKÜLER YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE KANDİDA ENFEKSİYONLARI

Genel olarak "temiz" kabul edilen kardiyovasküler cerrahiden sonra kandida enfeksiyonlarının çok sık görüldüğü söylenemez. Ancak, son yıllarda kardiyak cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki mikoz artışları (3) ve hastanemizde mortal seyreden benzer iki olgunun izlenmesi (23) dikkat çekicidir. Kardiyovasküler cerrahi sonrası gelişebilecek enfeksiyonlarda en önemli risk faktörleri bu ameliyatların uzun sürmesi, doku perfüzyonunun bozulması, ekstrakorporal sirkülasyon ve beraberinde immün sistemde çeşitli düzeylerde bozukluklar şeklinde sayılabilir (28). Bunun ötesinde ameliyattan çıkan hastalarda damar içi kateterler gibi enfeksiyon kaynağı olabilecek birçok yatrogenik girişimler riski artırmakta, ve daha önceleri kaybedilen hastaların gelişmiş tıbbi desteklerle yoğun bakım izleme sürelerinin uzaması, kandida enfeksiyonlarının görülme olasılığını yükseltmektedir. Ayrıca sayıca artan kalp-akciğer transplantasyonları, diğer organ transplantasyonlarına benzer şekilde enfeksiyon yönünden sıkı takip edilmesi gereken hasta grubudur. Kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitelerinde görebileceğimiz kandida enfeksiyonları; endokarditler, cerrahi yara, üriner sistem enfeksiyonları ve fokal odaklardan (mukoza kolonizasyonu, damar içi kateterler ve cerrahi yara) kaynaklanarak kana karışıp gelişen derin yaygın mikozlardır.

Kandida enfeksiyonlarında etvoloü ve patogenez: *Candida* türleri ökaryot aseksüel ve seksüel üreyebilen maya grubu mantarlardır. Seksenden fazla tür olmakla beraber yaklaşık 12 tanesinin (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae*, *C. lipolytica*, *C. haemulonii*, *C. norvegensis*, *C. viswanathii*) insanlar için patojen olduğu bilinmektedir. Türler insanların başta gastrointestinal sistem olmak üzere vagina, deri ve ağız boşluklarında normal geçici flora olarak bulunabilmektedir (18). Geçici florada bulunan *Candida* türlerinin gastrik asiditeyi azaltıcı tedavi ve esas olarak yoğun antibiyotik tedavileri sonucu sayıca artması normalde bulunduğu bölgelerde kolonizasyonuna yol açmaktadır (10). Hematolojik

maligniteli hastalarda sıkça olduğu gibi beraberinde mukoza harabiyeti de bulunuyorsa gastrointestinal sistemden doku invazyonu gelişebilmektedir. Hematolojik maligniteli hastalarda sık rastlanan ve kolonizasyon sonucu gelişen bu mekanizmaya reanimasyon ve cerrahi yoğun bakım üniteleri hastalarında yanık, cerrahi yara ve üriner kateter kolonizasyonları da eşlik eder. Doku invazyonunu takiben mantarın yayılmasının önlenmesinde ise nötrofil ve makrofaj fagositozu esas savunma mekanizmasıdır. Dolayısıyla nötrofil ve makrofaj sayısı ve fonksiyonlarında problemlerin olmadığı durumlarda bu kolonizasyon ve invazyonun fazla önemi yoktur. Konak, sistemik yayılımı güçlü savunmasıyla yenecektir. Ancak kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroid ilaç kullanımı ve diğer birçok faktöre bağlı temel savunma mekanizması bozuklukları yayılımı kolaylaştırır. Açık kalp ameliyatlarında kardiyopulmoner perfüzyon yani vücut dışı dolaşım uygulamaları da immünolojik yanıtın geçici depresyonuna yol açar (13, 16). Kandida enfeksiyonlarında ise yayılım sonunda mortalite %50'ye kadar ulaşabilir. Ayrıca uzun süren abdominal cerrahi sonrası direkt periton boşluğundan veya damar içi kateterlerden (özellikle kalıcı kateterler) bol sayıda maya hücrelerinin kana karışması yeterli savunma hücrelerine rağmen sistemik yayılıma yol açabilir. Bu durumda konak faktörlerine ek olarak maya virülans faktörlerinin de önemli olabileceği var sayılmaktadır. Virülans faktörlerinden doku harabiyetine yol açan hidrolitik enzimlerin rolü büyüktür (8, 9). Tablo 1'de konak risk faktörleri kısaca özetlenmiştir.

Tablo 1. Derin yaygın mikozda konak risk faktörleri

A- Floralı bölgelerde kolonizasyonu arttırıcı riskler
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Gastrik asiditeyi azaltıcı tedavi
B- Mekanik bariyerlerin zedelenmesi
Yanıklar
Cerrahi yaralar
Üriner kateterler
Damar içi kateterler
Periton diyalizi
C- Nötrofil ve makrofajlarda sayı ve fonksiyon bozukluğuna yol açan risk faktörleri
Kemoterapi
Radyoterapi
Kortikosteroid ilaçlar
Vücut dışı dolaşım ve diğerleri

Uzun operasyonlardan sonra *Candida* türlerine bağlı olarak gelişen cerrahi yara enfeksiyonları: Toraks ameliyatlarından sonra sternum stabiüzyasyonun bozulması ve insizyon yerinden gelen akıntı yanında ateş ve lökositozun görülmesi, mediasten dokularında enfeksiyonla ilgili göstergelerdir. Mediastinit riski artan deneyime paralel olarak % 1-3 oranına düşmeyle beraber, diğer sistem

hastalıklarını da birlikte bulunduran yüksek riskli olgularda cerrahi ve uzamış yoğun bakım tedavisi *Candida* türlerini de etkenler arasına sokmuştur. Bu olgularda *C. albicans* dışında deri florasından kaynaklanan *C. parapsilosis*'lere sık rastlanılır. Mediastenden hematogen yayılımla yaygın mikoz gelişir ve yoğun bakım koşullarında direkt ya da indirekt yolla mortaliteye yol açabilir (6, 23). Benzer tablo uzun abdominal cerrahi girişimlerden sonra peritondan kaynaklanan kökenlerle de gelişebilir ve bu hastalar operasyonla ilişkili olarak yüksek risk altındadır.

***Candida* endokarditi:** Damar içi kateterlerden kaynaklanan ve özellikle deri florasında bulunan *C. parapsilosis*'in etken olduğu *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal endokardit sıklığı hızla artmaktadır (22). Ayrıca IV uyuşturucu bağımlıları ve parenteral beslenen hastalarda da, benzer şekilde aynı etkenle nativ kapak endokarditlerine rastlanır. Bunun dışında *C. albicans* ve *C. tropicalis*, gastrointestinal sistem kaynaklı yaygın kandidozlarda pankardit şeklinde kalp tutulmasına yol açabilmekte ve böyle olgularda, gelişen mikroapselerin kalp ileti sistemini tutmasıyla ritim bozuklukları ve tam bloklar görülebilmektedir (17).

***Candida* türlerine bağlı üriner sistem enfeksiyonları:** Nozokomiyal enfeksiyonlar arasında üriner sistem enfeksiyonları, özellikle idrar yolu kateteri yerleştirilmiş yoğun bakım hastalarında oldukça sıktır. Üriner kateterlerin hastada kalış süreleri uzadıkça *Candida* türleri ile kolonizasyon olasılığı artmakta ve bu türler nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının %11'ini oluşturmaktadır (24). Kandidüri kateterin çıkarılması veya değiştirilmesi ile genellikle kesilir. Ancak sistit, pyelonefrit ve renal mantar topuna kadar ilerleyen bazı olguların olduğu ve üriner sistem kaynaklı sekonder fungemi ve sepsis gelişebileceği gözardı edilmemelidir. Benzer tablo üriner kateter dışında idrar yollarının çeşitli nedenlerle (kongenital anomali, taş...vs) mekanik tıkanıklığı sonucu da gelişebilir. Bunun ötesinde başka yerlerden kaynaklanan hematogen yayımlı kandidozlarda renal tutulum kortekste mikroapseler şeklinde olup, ciddi hasara sebep olması nedeniyle kötü prognozu gösterir.

***Candida* türlerine bağlı derin yaygın mikoz:** Yaygın enfeksiyon akut veya kronik şekilde olabilir ve birçok organda mikroapseler tarzında tutulumlar yapar. En çok etkilenen organlar, karaciğer, dalak, beyin, kalp, böbrek, akciğer, göz (sıklıkla endoftalmis yapar; göz dibi muayenesi ayırıcı tanıda önemlidir) kas ve eklemlerdir. Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde gelişen yaygın enfeksiyonlarda çok kere kaynak damar içi kateterler olup, enfekte cerrahi yaralar, üriner kateterler sonucu renal obstruksiyonlar ve mukoza kolonizasyonları diğer fokal odakları oluşturabilir. **İzlediğimiz olgular:** Tablo 2'de Haziran 1995 - Haziran 1999 yılları arasında hastanemiz

problem oluşturmaya devam etmektedir. Uzun süren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahi yoğun bakım ünitesinde gelişen ve kan kültürleri (+) derin kandidoz olguları, kaynaklandığı olası odak ve üreyen türler açısından özetlenmiştir. Dört yıllık süreç içerisinde izlenen yaklaşık 4000 hasta arasında % 0.3 oranında gelişen derin mikoz seyrek gibi görülse de derin kandidozlarda mortalitenin yüksek olması riskli hasta grubunda dikkatli olmayı gerektirmektedir. Yukarıda da bahsedildiği gibi bizim olgularımızda da *C. parapsilosis* sıklığı belirgindir.

Tablo 2. Haziran 1995 - Haziran 1999 döneminde kardiyak cerrahi yoğun bakım ünitesine gelişen kan kültürü (+) kandidoz olguları

Hastalar	Kaynaklandığı olası odak	İzole edilen türler
1. Hasta	Mediasten enfeksiyonu	<i>C. spp (non-albicans)</i>
2. Hasta	Mediasten enfeksiyonu	<i>C. parapsilosis</i>
3. Hasta	Batın enfeksiyonu (AAC)*	<i>C. albicans</i>
4. Hasta	Damar içi kateter	<i>C. spp (non-albicans)</i>
5. Hasta	Damar içi kateter	<i>C. parapsilosis</i>
6. Hasta	Damar içi kateter	<i>C. parapsilosis</i>
7. Hasta	Damar içi kateter	<i>C. parapsilosis</i>
8. Hasta	Damar içi kateter	<i>C. albicans</i>
9. Hasta	Damar içi kateter	<i>C. parapsilosis</i>
10. Hasta	Damar içi kateter	<i>C. parapsilosis</i>
11. Hasta	Damar içi kateter	<i>C. albicans</i>
12. Hasta	Mukoza kolonizasyonu	<i>C. albicans</i>

*AAC: Abdominal aort cerrahisi

KANDİDA ENFEKSİYONLARINDA TANI

Candida türleri geçici normal flora elemanları olduğu için, özellikle uzun süre hastanede yatan hastalarda mukozalarda sık olarak kolonize olurlar. Bu nedenle idrar, dışkı, balgam gibi örneklerdeki üremelerin anlamları fazla değildir. Yeni alınmış bu tür örneklerin, lam lamel arası incelenmesinde lökositlerle beraber yalancı hif yapılarının bol görülmesi kültürle korele olduğu zaman fokal enfeksiyon yönünde pozitif bir anlam taşıyabilir. Ancak klinik bulguların varlığında hiflerin olmaması (*C. glabrata* hiçbir zaman hif yapmaz) enfeksiyon tanısını reddetmez. Yaygın enfeksiyon açısından, elimizdeki tek tanı aracı spesifik klinik bulgu vermediği için kan kültürleridir. Kan kültürlerinde yalancı negatifliklerin yüksek olması, yalancı pozitifliklerin de zaman zaman görülmesi tanıyı daha da zorlaştırmakta, klinikte koruyucu ve körieme (ampirik) tedavi yaklaşımlarını; laboratuvarında ise seroloji ve DNA'ya dayalı kültür dışı tanı yöntemlerinin aranmasını hızlandırmaktadır (26).

KANDİDA ENFEKSİYONLARINDAN KORUNMA VE TEDAVİ

Derin kandidozda spesifik bir tanı kriteri olmadığı için koruyucu ve körieme yaklaşımlar oldukça önem kazanmıştır. Hematolojik maligniteii hastalarda kolonizasyonu engelleyerek korunma sağlamak amacıyla oral nistatin ve amfoterisin B gibi poliyen antifungaller denenmiş olmakla beraber hiçbir yarar sağlanamamıştır. Kiotrimazol ve

mikonazolün de etkili olduğuna dair bir veri yoktur. Keto-konazolün ise, kolonizasyonu azaltmakla birlikte yaygın mikoz ve mortalite üzerinde bir etkisi olmamıştır. Bugün primer profilakside en fazla tercih edilen ilaç fluikonazoldür. Ancak uzun süreli kullanımda direnç gelişme olasılığı ve maliyet göz önüne alındığında sınırlı sayıda hastada uygulanmalıdır. Kemik iliği alıcıları kesin indikasyonu oluşturan gruptur. Derin nötropenik grupta tartışmalı uygulamalar vardır; yoğun bakım hastalarında ise antifungal profilaksi uygun değildir (27).

Körleme tedavi ise febril nötropenik hastalarda; ayrıca geniş spektrumlu birden çok antibiyotik kullanan, damar içi kateterli veya birden fazla bölgede mukoza kolonizasyonu olan, 7 günden uzun süre yoğun bakımda kalan ve ateşi düşmeyen hastalarda sık uygulanan bir yaklaşımdır (21). Körleme yaklaşımda en fazla tercih edilen ilaç hematolojik malignitelerde amfoterisin B olmakla beraber, kullanım kolaylığı nedeniyle yoğun bakım hastalarında tercih edilen ilaç flukonazoldür ve başarılı karşılaştırmalı çalışmalar da vardır (1).

Amfoferisin B yaygın mikozlarda halen altın standart olarak düşünülen poliyen grubu bir antibiyotiktir. Suda çözünürlüğünün az olması nedeniyle intravenöz yolla uygulanır. Renal toksisite en ciddi komplikasyonu olup, tedavide yönlendiricidir (11). Önerilen günlük doz genellikle 0.4 - 0.5 mg/kg olup, ağır olgularda 1 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Ancak tedavi edici - toksik doz aralığı çok dar olan bir ilaç olduğundan dikkat gerektirir. Total doz 4 g'a ulaştığında kalıcı renal hasar yapabilir. Ateş, titreme, bulantı kusma gibi yan etkiler verilme sırasında ortaya çıkar ve asetaminofen ve difenhidramin ile 30 dk önceden yapılan premedikasyonla kontrol edilebilir. Bir başka komplikasyonu uygulanan damarda flebit gelişmesidir ve birlikte heparin kullanmayla engellenebilir.

Amfoterisin B böbreklerde renal vazokonstriksiyon, renal tübüler asidoz, potasyum ve magnezyum kaybı ile karakterize hasar oluşturur. Tedavi sürecinde serum elektrolitleri BUN ve kreatin sık izlenmelidir. Silendirici açısından idrarın günlük rutin takipleri yapılmalıdır. Eğer BUN 50 mg/dl, ve/veya kreatinin 3 mg/dl üzerine çıkarsa ilaç kesilmeli ya da kandidemi sürüyorsa lipid bazlı birleşiklerle devam edilmelidir. Tedavi sürecinde potasyum ve magnezyum replasmanı gerekebilir (5).

Amfoterisin B bilinen en toksik ilaç olduğundan son 10-15 yıl içinde toksitesini azaltmaya yönelik bir çok çalışmalar yapılmış ve bugün lipid bazlı sistemler olarak değerlendirildiğimiz üç farklı formül klinik kullanıma sokulmuştur. Bunlar; (ABLC) (amfoferisin B lipid kompleks), Lipozomal amfoterisin B ve (ABCD) amfoterisin B kolloidal dispersiyon'dur. Bunlar değişik şekillerde olup, yaklaşık % 10-50 mol arasında amfoterisin B içerirler. Yarılanma ömrüleri 26-150 dk arasındadır (12).

Flukonazol, amfoterisin B'ye alternatif azol yapısında bir antifungaldir. Yan etkilerinin az olması, suda çözünürlüğünün fazla olması, dokulara daha iyi geçebilmesi gibi avantajları yanı sıra amfoterisin B'ye göre etki spektrumu daha dardır. *C. krusei* flukonazole intrensek olarak dirençli bir türdür. *C. glabrata*'ya ise yüksek dozlarda etkili olur. Amfoterisin B ile kombine tedavi önerilmemekle beraber, tartışmalar vardır. Çok uzun süreli yüksek doz kullanımlarda karaciğer disfonksiyonu oluşturabilir. Asemptomatik enzim yükselmeleri olabileceğinden tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri takip edilmelidir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, seyrek olarak alopesi ve impotans diğer yan etkileri arasındadır (1, 20, 25)

Sonuç olarak yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatan hastalarda *Candida* türleri yaygın enfeksiyonlara yol açarak sorun oluşturmaktadır. Hematolojik maligniteli hastalardan farklı, gastrointestinal kolonizasyona ek olarak yoğun bakım ünitelerinde enfekte yaralar ve damar içi kateterler de önemli giriş kapısı oluşturur. Bu hastalarda nötropeni olmasa da nötrofi fonksiyonlarında ve subgrup aktivasyonlarında değişiklik belirlenmektedir. Vücut dışı doiaşım uygulanan açık kalp cerrahisinde olduğu gibi doku perfüzyonunun bozulduğu uzun operasyonlardan sonra özellikle hücre aracılıklı immün yanıtta önemli değişiklikler ortaya çıktığı ve geçici immün depresyon oluşturduğu bilinmektedir (13, 16). Bu duruma düşük debi sendromu gibi organ ve doku perfüzyonunu azaltan komplikasyonların eklenmesi, homolog kan transfüzyonları, diyabet, koruyucu veya tedavi amaçlı geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve diğer çeşitli risk faktörlerinin bir araya geldiği yoğun bakım koşulları da eklendiğinde yaygın mikoz olasılığı hızla yükselmektedir. Birçok faktörü birlikte barındıran yüksek riskli hastaların izlenmesi sırasında fırsatçı enfeksiyonların anımsanarak dikkatli davranılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Anaissie EJ, Darouich RO, Abi-Said D et al. Management of invasive candida! infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. Clin Infect Dis 1996; 23:964-72.
2. Bauer TM, Ofner E, Just HM, Faschner FD. An epidemiological study assessing the relative importance of airborne and direct contact transmission of microorganisms in a medical intensive care unit. J Hosp Infect 1990; 15: 301-9.
3. Beck-Saque CM, Jarvis WR, National nosocomial infections surveillance system. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. J Infect Dis 1993; 167: 1247-51,

4. Benerjee SN, Emori TG, Culver DDH et al. Secular trends in nosocomial primary blood stream infections in the United States 1980-1990. *Am J Med* 1991; 3B (Suppl): 86-9.
5. Carlson MA, Condon RE. Nephrotoxicity of amphotericin B. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 361-81.
6. Crowder JM, Rand RP, Bostwick J, Hatcher CR. Management of postcardiomy mediastinitis. Waldhausen JA, Orringer MB (eds). *Complications in Cardiac Surgery*. St.Louis: Mosby-Year Book, 1991; 125-30.
7. Doebbeling BN, Hollis RJ, Isenberg HD, Wenzel RP, Pfaller MA. Restriction fragment analysis of a *Candida tropicalis* outbreak of sternal wound infections. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1268-70.
8. Ener B, Eskiürk A, Aydın Ö, Deliaioğlu N, Bekiroğlu N, Quint W. Çeşitli *Candida albicans* izolatlarını suş düzeyinde tiplendirmede virülans faktörlerinin rolü. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 391-8.
9. Ener B, Babacan F, Johansson CB. In vitro detection of phospholipase activity in *Candida species*. *Med Bult Istanbul* 1991; 24:55-60.
10. Ener S, Paker AF, Gücü A ve ark. Açık kalp cerrahisi sonrası orofarengeal flora değişimi: sukralfat ve ranitidin karşılaştırılması. *GKD Cer Derg* 1996; 4:123-7.
11. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 308-29.
12. Heinemann V, Kahny B, Debus K, Wacholz K, Jehn V. Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B (AmBiosome) versus other lipid-base formulations. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 8-9.
13. Hisatomi K, Kobayashi A, Moriyama Y, Shimokawa S, Toyohira H, Taira A. Combined suppressive effect of cardiopulmonary bypass and aging on cell-mediated immunity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:140-1.
14. Isenberg HD, Tucci V, Cintron F, Singer C, Weinstein GS, Tyras DH. Single-source outbreak of *Candida tropicalis* complicating coronary bypass surgery. *J Clin Microbiol* 1989; 27:2426-8.
15. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida species*. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1526-30.
16. Markewitz A, Faist E, Lang S, Endres S, Fuchs D, Reichart B. Successful restoration of cell-mediated immune response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:15-24.
17. Moyers DV, Edwards JE Jr. Fungal endocarditis. Kaye D (ed). *Infective endocarditis*. 2nd edition. New York: Raven Press, 1992: 299-305.
18. Odds FC. *Candida* and candidiasis. A review and bibliography. 2nd edition. London: Ballieue Tindal, 1988: 25-70.
19. Pfaller MA. Epidemiology and control of fungal infections. *Clin Infect Dis* 1994; 19 (suppl 1): 8-13.
20. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *NEJM* 1994; 331: 1325-30.
21. Rodriguez LJ, Rex JH, Anaissie EJ. Update on invasive candidiasis. *Advances in Pharmacology* 1997; 37: 349-400.
22. Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16(Suppl):84-9.
23. Sağdıç K, Ener S, Heper Y, Paker AF, Akalın H, Ener B. Açık kalp cerrahisi sonrası invaziv kandida enfeksiyonları, enfeksiyon Dergisi 1996; 10: 69-71.
24. Schaber DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infections. *Am J Med* 1991; 3B (Suppl): 72-5.
25. Sugar AS, Hitchcock CA, Troke PF et al. Combination therapy of murine invasive candidiasis with fluconazole and amphotericin B. *Antimicrobial Agents Chemother* 1995; 39: 598-601.
26. Uzun Ö. Kanser hastalarında fungal enfeksiyonlar: Tanı ve tedavide sorunlar, yeni yaklaşımlar. *Fiora* 1998; 1:141-52.
27. Uzun Ö. Hematolojik kanserli hastalarda antifungal profilaksi. *ANKEM Derg* 1996; 10:191-6.
28. Yılmaz M, Ener S, Akalın H, Sağdıç K, Serdar OA, Cengiz M. Effect of low-dose methyl prednisolone on serum cytokine levels following extracorporeal circulation. *Perfusion* 1999; 14: 201-6.