

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**2002-2012 YILLARI ARASINDA NEONATOLOJİ YOĞUN
BAKIM ÜNİTESİNDE SAPTANAN FUNGAL AJANLAR VE
KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şirin SOYDEMİR

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2013**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**2002-2012 YILLARI ARASINDA NEONATOLOJİ YOĞUN
BAKIM ÜNİTESİNDE SAPTANAN FUNGAL AJANLAR VE
KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şirin SOYDEMİR

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Mehmet Arif AKŞİT**

**ESKİŞEHİR
2013**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Şirin SOYDEMİR'e ait "2002-2012 yılları arasında Neonatoloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde saptanan fungal ajanlar ve klinik değerlendirilmesi" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: ... / .. / 2013

Jüri Başkanı Prof.Dr. Mehmet Arif AKŞİT
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye Prof.Dr. Neslihan TEKİN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye Doç.Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana değerli bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, tezimin gerçekleşmesinde bana destek veren tez danışmanım hocam Prof. Dr. Mehmet Arif AKŞİT'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen ve değerli katkıları olan Doç. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ' ye ve Yrd. Doç. Dr. Yasemin ÖZ'e teşekkür ederim.

ÖZET

Soydemir Ş. 2002-2012 yılları arasında Neonatoloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde saptanan fungal ajanlar ve klinik değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. İnvaziv fungal enfeksiyonlar, özellikle uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan erken doğmuş veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülebilen önemli hastane enfeksiyonlarından birisidir. Bu enfeksiyonların çoğu *Candida* türleri ile ortaya çıkar. Genellikle yenidoğanlarda yaygın kandida sepsisi şeklinde seyreder ve mortalitesi yüksektir. Bu çalışmada 2002-2012 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan steril bölge kültürlerinde mantar üremesi olan hastaların klinik ve mikrobiyolojik olarak retrospektif değerlendirilmesi amaçlandı. Hastalar Mikrobiyoloji laboratuvar kayıtlarından tespit edilip, demografik, mikrobiyolojik ve klinik verileri dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Çalışma süresince toplamda 260 hastada fungal ajan tespit edildi. Bunlardan 172'si steril vücut bölgelerinde mantar üremesi olan grup 1, 88'i kolonizasyon olan grup 2 idi. Hastaların tümünün *Candida* enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri önceden antibiyotik kullanımı (%93.1), total parenteral nutrisyon (%60), mekanik ventilasyon (%56.9), önceki enfeksiyon (%38.8), resüsitasyon (%25.4), umbilikal katater (%21.2), santral venöz katater (%18.1) idi. İnvaziv enfeksiyonda en sık izole edilen tür *C.albicans* (%77.3). Non-*albicans C.* türleri arasında en sık görülen *C.parapsilosis* (%5.8) ve *C.glabrata* (%5.8) idi. Hastaların hepsinde altta yatan hastalık mevcuttu. İnvaziv kandida enfeksiyonlu hastalarda mortalite oranı %23.2 saptandı. Gestasyon haftası ve doğum ağırlığının düşük olması, asfiksi, RDS, surfaktan tedavisi, NEC, mekanik ventilatör, umbilikal ve santral katater, TPN, resüsitasyon, azol profilaksisi mortaliteyi arttıran istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri idi. *C.albicans* ve non-*albicans Candida* türleri arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Non-*albicans C.* türlerinde *C.albicans* ile karşılaştırıldığında invaziv girişimlerin daha çok uygulandığı ve RDS, BPD, NEC, ROP ve surfaktan tedavisi gibi prematürite sorunlarının anlamlı yüksek görüldüğü tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv fungal enfeksiyon, *Candida*, yenidoğan

ABSTRACT

Soydemir Ş. Fungal agents detected in Neonatology Intensive Care Unit between 2002-2012 and their clinical assessment, Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Child Health and Diseases Expertise Paper in Medicine, Eskişehir, 2013. Invasive fungal agents are one of the most important nosocomial infections in those premature or low-birth-weight infants who have long been hospitalized in Neonatology Intensive Care Unit. Most of such infections are due to *Candida* species. They mostly appear to be common candida sepsis in neonatals and mortality of the sepsis is high. The aim of this study was to retrospectively assess clinical and microbiological results from those patients who had proved positive fungal proliferation on sterile field culture and who had been hospitalized in Neonatology Intensive Care Unit of medical faculty of Eskişehir Osmangazi University between 2002-2012. Patients was picked up from microbiological laboratory registration book. Demographic, clinical and microbiological datas of the patients in the registration book were noted down. During the period of the study, fungal agents were seen in 260 patients. Fungal agents had proliferated on sterile body areas in 172 of 260. In 88 of 260 there was colonization. All of the patients had at least one risk factor with regard to *Candida* infection. The most frequent risk factors were previous antibiotic use (%93.1), total parenteral nutrition (%60), mechanical ventilation (%56.9), previous infection (%38.8), resuscitation (%25.4), umbilical catheter (%21.2), central catheter (%18.1). The most isolated species on cultivation was *C.albicans* (%77.3). The most frequent *non-albicans C.* species were *C. Parapsilosis* (%5.8) and *C. Glabrata* (%5.8). All the patients had underlying disease. Mortality rate in those who had invasive candida infection was %23.2. Gestation week, low-birth-weight, asphyxia, RDS, surfactant, NEC, mechanical ventilator, umbilical and central catheter, TPN, resuscitation, azole prophylaxis were all statistically significant risk factors. There was no difference between *C.albicans* and *non-albicans C.* species mortality rates ($p>0.05$). After being compared with *C. albicans*, invasive procedures were more applied to those who had *non-albicans C* species. Premature problems such as RDS, BPD, NEC, ROP and surfactant use in the *non-albicans C.* group were significantly high.

Key Words: Invasive fungal infection, *Candida*, neonatology

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Yenidoğan Sepsisi	4
2.1.1.Tanım	4
2.1.2. Patogenez ve İmmunoloji	4
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4 Etiyoloji	7
2.2 Yenidoğan Fungal Enfeksiyonu	9
2.2.1. Mikrobiyoloji	9
2.2.2 Epidemiyoloji	10
2.2.3 Patogenez ve Risk Faktörleri	13
2.2.4 Klinik Tipler	17
2.2.5 Tanı	24
2.2.6 Antifungal Duyarlılık Testleri	28
2.2.7 Antifungal Ajanlar ve Tedavi	29
2.2.8. Kandida Enfeksiyonunun Önlenmesi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4.BULGULAR	46
5.TARTIŞMA	58
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	67

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGA	Aproppriate for gestasyonel age
AmB	Amfoterisin B
AmB-d	Amfoterisin B deoksilat
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BPD	Bronkopulmoner displazi
BT	Bilgisayarlı tomografi
ÇDDA	Çok düşük doğum ağırlıklı
DDA	Düşük doğum ağırlıklı
DNA	Deoksiribonükleik asit
EKO	Ekokardiyografi
ELİSA	Enzyme Immunassay Analysis
EMR	Erken membran rüptürü
ENS	Erken neonatal sepsis
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Floresan in situ hibridizasyon
GBS	Grup B streptokok
GİS	Gastrointestinal sistem
GNS	Geç neonatal sepsis
HİE	Hipoksik iskemik ensefalopati
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
IDSA	Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
Ig	İmmüoglobulin
IFN- γ	İnterferon gama
IL-6	İnterlökin 6
İV	İntavenöz
İVK	İntraventriküler kanama
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KNS	Koagülaz negatif stafilokok

KVS	Kardiyovasküler sistem
LGA	Large for gestasyonel age
Max	Maksimum
Min	Minimum
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
MRG	Manyetik Rezonans görüntüleme
NEC	Nekrotizan enterokolit
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PPI	Proton pompa inhibitörü
RDS	Respiratuar distres sendromu
RNA	Ribonükleik asit
ROP	Prematüre retinopatisi
SGA	Small for gestasyonel age
SSS	Santral sinir sistemi
Th-1	T helper-1
Th-2	T helper-2
TNF α	Tümör nekroz faktör α
TPN	Total parenteral nütrisyon
USG	Ultrasonografi
VP şant	Ventriküloperitoneal şant
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

TABLULAR

	Sayfa
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	47
4.2. Kandida enfeksiyonları için risk faktörleri	48
4.3. Ek hastalıklar	49
4.4. İnvaziv enfeksiyonda izole edilen kandida türleri	49
4.5. Kolonizasyonda izole edilen türler	50
4.6. <i>Candida</i> izole edilen steril bölgeler	50
4.7. Antifungal Tedavi	51
4.8. İnvaziv enfeksiyon ve kolonizasyon olan grupların karşılaştırılması	52
4.8. İnvaziv enfeksiyon ve kolonizasyon olan grupların karşılaştırılması (Devam)	53
4.9. İnvaziv kandidiyazisli bebeklerde mortalite için risk faktörleri	54
4.9. İnvaziv kandidiyazisli bebeklerde mortalite için risk faktörleri (Devam)	55
4.10. <i>C.albicans</i> ve <i>non-albicans C.</i> türlerinin demografik ve klinik özellikleri	56
4.10. <i>C.albicans</i> ve <i>non-albicans C.</i> türlerinin demografik ve klinik özellikleri (Devam)	57

1.GİRİŞ

Neonatal sepsis yaşamın ilk 28 gününde ortaya çıkan ve genellikle steril vücut örneklerinde etken mikroorganizmanın gösterilmesi ile karakterize sistemik bir enfeksiyondur (1,2,3). Morbiditesi ve mortalitesi yüksek olup, ciddi kalıcı sekellere neden olabilmektedir (3). İnsidans her 1000 yenidoğanda 1-5 arasında olup, prematürelde bu oran binde 26'lara yükselmektedir (4). İlk 7 gün içerisinde görülen enfeksiyonlar genellikle erken neonatal sepsis olarak tanımlanmaktadır ve etkenler genellikle maternal kaynaklı *E. coli* ve grup *B streptokoklardır*. Geç sepsis ise daha çok 7-28 gün arasında görülmekte olup etkenler daha çok dirençli gram negatif mikroorganizmalar, gram pozitif etkenler ve mantarlardır (1,2,5).

Son yıllarda invaziv fungal enfeksiyonların sıklığında artış gözlenmektedir. Özellikle hematolojik malignensili hastalarda, kemik iliği nakil ünitelerinde, yanık ünitelerinde ve yoğun bakım servislerinde invaziv fungal enfeksiyon görülme sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar hem immün sistemlerinin henüz adaptasyonunu tamamlamamış olması (prematürite) hem de yoğun bakım ilişkili risk faktörlerine sahip olmaları (mekanik ventilasyon, total parenteral nutrisyon, oral beslenememe, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı) nedeni ile fungal enfeksiyonlar için risk grubundadır (6). En sık görülen invaziv fungal enfeksiyonlar, *Candida* ve *Aspergillus*'a bağlı olup yenidoğan olgularında en sık neden *Candida* enfeksiyonlarıdır (1,5,7). *Candida* enfeksiyonları özellikle uzun süre yenidoğan yoğun bakım birimlerinde yatan erken doğmuş veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülebilen önemli hastane kökenli enfeksiyonlardan birisidir. Riskli yenidoğanlarda genellikle yaygın kandida sepsisi şeklinde seyreder ve erken tedavi edilmeyenlerde ölümle sonuçlanabilir (8,9).

Geç başlangıçlı sepsis tablosu ve fungal enfeksiyonlar hastane enfeksiyonlarının kontrol önlemleri ve risk faktörlerinin erken belirlenmesi ile sıklıkları azaltılabilen durumlardır (10). Girişimsel işlemler, antibiyotik kullanım politikaları fungal enfeksiyonların sıklığı, etken dağılımı ülkeler ve merkezler arasında değişiklikler göstermektedir. Neonatal fungal enfeksiyonların %75 inden *C. albicans*, geri kalanlarından da *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* sorumlu olduğu görülmüştür. Diğer mantar türleri nadir enfeksiyon nedeni olabilir (6,11). Bunun

yanında fungal enfeksiyon profilaksisi alan yenidoğanlarda sıklık değişmektedir (10). Farklı çalışmalarda kandida enfeksiyonları geç neonatal sepsiste %3-19 oranında bulunmuş olup, bu vakaların mortalitesinde %25-60 gibi yüksek olduğu gösterilmiştir (6). Yenidoğanda kazanılmış kandida sepsisinde risk faktörleri, prematürite, doğum asfiksisi, invaziv girişimler (entübasyon, santral venöz katater, cerrahi işlemler gibi), geniş spektrumlu ve uzun süre antibiyotik kullanımı, hiperalimantasyon ve intravenöz yağ emülsiyonlarının kullanımı, H2 reseptör blokeri, teofilin ve kortizon kullanımı, 7 günden uzun süre hastanede kalma gibi faktörler olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kandida salgınları görülebilmektedir (6,11,12).

Son yıllarda *C. albicans* dışındaki *Candida* türlerine bağlı invaziv enfeksiyonlarda artış bildirilmektedir (13,14). *Candida* epidemiyolojisinde görülen bu değişiklik büyük oranda *C. albicans* suşlarının duyarlı olduğu flukonazol kullanımında artış olması ile yakından ilişkilidir (13,15). Azol grubu antifungal ilaç alan hastalar *C. albicans* dışındaki *Candida* türleri ile kolonize ve/veya enfekte olmaya eğilimlidirler. Bu durum invaziv *Candida* enfeksiyonu düşünülen hastaların ampirik tedavisinin düzenlenmesinde oldukça önemlidir. İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının artışına karşın bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antifungal ilaç sayısı antibakteriyel ilaçlara göre oldukça azdır. Son yıllarda kaspofungin ve vorikonazol gibi iki antifungal ilaç kullanıma girmiştir. Klinik kullanımı en yaygın olan flukonazolün özellikle *albicans*-dışı *Candida* türlerine, seyrek olmakla birlikte *C. albicans* izolatlarına karşı etkinliği yetersizdir. İn vitro antifungal duyarlılık testleri kandidiyazis tedavisinde, özellikle *albicans*-dışı *Candida* türlerine bağlı enfeksiyonlarda yol göstericidir (16). Sürveyans çalışmaları *Candida* türleri arasında epidemiyolojik ve antifungal duyarlılıktaki değişiklikleri izlemek için gereklidir.

Dünyada ve ülkemizde yenidoğanlarda invaziv enfeksiyonlara yol açan *Candida* türleri ve antifungal ilaçlara duyarlılıkları konusunda kısıtlı bilgi bulunmaktadır.

Biz bu çalışmada son 10 yıl içerisinde Neonatoloji yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve kan, idrar, BOS, periton, trakeal aspirat kültürlerinde mantar ajanları gösterilen olguların klinik ve mikrobiyolojik olarak retrospektif değerlendirilmesini

planladık. Hastalarda eşlik eden risk faktörlerinin sıklığını, yıllara göre etken dağılımını, mortalite hızının hesaplanmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Yenidoğan Sepsisi

2.1.1Tanım

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk 28 gününde, enfeksiyon etkenlerine verilen enflamatuvar yanıtın neden olduğu sistemik bulgulardan oluşan bir klinik sendromdur. Sepsis, yenidoğan bebekler için önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olduğu için zamanında tanı konulması ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Tüm yenidoğan ölümlerinin yaklaşık üçte birinin nedeni şiddetli enfeksiyonlardır. Ancak klinik bulguları ile sepsis olduğu düşünülen yenidoğanların çoğunun kan kültürlerinde herhangi bir mikroorganizma izole edilememektedir (1, 2, 3, 4, 17).

Yenidoğan sepsisi klasik olarak belirti ve bulguların başlama zamanına göre erken başlangıçlı sepsis ve geç başlangıçlı sepsis, mikrobiyolojik etkenin izole edilip edilememesine göre kanıtlanmış (kan kültüründe bakteri üremesi var) ve klinik sepsis (kan kültüründe bakteri üremesi yok) olarak sınıflanmaktadır. Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular yaşamın ilk 72 saati içinde, geç başlangıçlı sepsiste ise yaşamın ilk 72 saatinden sonra (4-30. günler arasında) başlar. Son yıllarda yenidoğan bakım ünitelerinde düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılmasıyla 30. günden sonra özellikle etken olarak *stafilokok* ve *Candida* türleriyle oluşan çok geç başlangıçlı neonatal sepsis terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu sepsis de fatalite hızı % 5'in altındadır (1, 2, 5).

2.1.2 Patogenez ve İmmunoloji

Yenidoğanlar, özelliklede prematüre bebekler işlevsel olarak henüz tam gelişmemiş bir bağışıklık sistemine sahiptir. Hücrel ve hümoral bağışıklık sistemleri zayıftır. İmmünglobülin G dışındaki immünglobülinlerin düzeyi oldukça düşüktür. Gebeliğin son üç ayında annede bulunan IgG yapısında antikorlar plasentadan bebeğe geçer. Sekresyonlarda IgA bulunmamaktadır. Spesifik patojenlere karşı yeterli immünglobülin bulunmaz, mukozal kolonizasyon kolayca gelişir. Kompleman aktivitesi sağlıklı bir erişkinin yarısı kadardır. Bu nedenle kemotaktik faktör yapımı ve bakterilerin opsonizasyonla öldürülmesi yetersizdir.

Yenidoğan polimorfonükleer lökositlerin kemotaksis, fagositoz ve bakterileri öldürme kapasiteleri zayıftır. Kan damarlarında endotel yüzeylerine tutunma, damar içinden dokulara geçebilme ve kemotaktik faktörlere bağlanabilme yetenekleri azdır (2,18).

Ayrıca yenidoğanların, özellikle prematüre bebeklerin nötrofil depo havuzları ve kemik iliğinden nötrofil yapımı kapasiteleri azdır. Monosit konsantrasyonları erişkindeki düzeylerdedir, fakat makrofaj kemotaksis yetenekleri azdır, bu durum erken çocukluk dönemine kadar sürer. T hücre işlevlerinde ciddi bir yetersizlik yoktur. Ancak yenidoğanlarda mononükleer hücrelerin doğal bağışık yanıtları (Th1 hücreleri uyaran TNF- α ve IFN- γ salınımı) oldukça azdır, buna karşın antienflamatuar etkisi olan Th2 hücreleri uyaran IL-6 gibi sitokin salınımı yetenekleri kısmen daha iyidir. “Toll-like” reseptörlerin (enfeksiyon etkenlerinin tanınmasını sağlarlar) hücre yüzeyinde sunumu yenidoğanlarda ve erişkinlerde aynıdır. Tüm bu özellikler bebeğin anne karnındaki yaşamına göre düzenlenmiştir ve bebeğin aşırı enflamasyon yanıtı vererek zarar görmesini önlemeye yöneliktir. Fakat bu özellikler doğum sonrası dönemde bebeğin enfeksiyonlar karşısında zayıf kalmasına yol açmaktadır. Bu nedenle özellikle düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde sepsis riski daha fazladır (2,18,19,20).

İntrauterin dönemde mikroorganizmalar ile karşılaşmayan bebeğin potansiyel patojenler ile ilk teması membranlar açıldıktan sonra doğum kanalından geçerken olur. Doğum kanalında birçok farklı türde mikroorganizma (aerob ve anaerob bakterilerin yanı sıra mikoplazma ve üreoplazma gibi bakteriler, klamidyalara, viruslar, mantarlar) bulunur. Erken sepsis genellikle asendan yolla kontamine olan amnion sıvısının vertikal geçişle bebeği enfekte etmesi veya annenin alt genital yolundaki bakteri kolonizasyonu veya enfeksiyon nedeniyle doğum sırasında bebeğin enfekte olması nedeniyle olur. Bu nedenle koryoamnioniti olan annelerden doğan bebeklerde sepsis riski %1-4 artar. Erken sepsise neden olan mikroorganizmalar genellikle doğum sırasında, kolonize veya enfekte durumdaki doğum kanalından kazanılır ve bu mikroorganizmalar esasında genitoüriner ve gastrointestinal sistem kaynaklı bakterilerdir. Ayrıca erken sepsis etkenleri bazen doğumdan önce doğum kanalından asendan yolla (koryoamnionit) veya hematojen yolla (transplasental) yolla bebeğe bulaşabilir (1, 2, 18-21).

Erken sepsiste gebelik ve doğum ile ilişkili bazı risk faktörleri (maternal intrapartum komplikasyonlar) tanımlanmıştır ve erken sepsisli bebekler genellikle en az bir risk faktörüne sahiptir. Erken sepsis riskini artıran başlıca faktörler prematürelilik, düşük veya çok düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü (EMR), koryoamnionit ve annenin doğum kanalının grup B streptokoklar ile kolonizasyonudur. Diğer risk faktörleri, annenin gebeliği sırasında idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi, grup B streptokok bakteriürisi, intrapartum ateş (38°C veya üzeri), EMR’li bebekte perinatal asfiksi (beşinci dakika Apgar skorunun altından düşük olması), yenidoğan ikizinde grup B streptokok hastalığı olması, erkek cinsiyeti, grup B streptokoklar ile kolonize bir gebede daha önce grup B streptokok enfeksiyonu geçirmiş bebek öyküsü bulunmasıdır (1, 2, 18-22).

Geç sepsis iki mekanizmayla gelişebilir. Birincisi maternal vertikal bulaşma ile bebekte önce kolonizasyon (deri, solunum yolu, konjonktivalar, sindirim sistemi, göbek) olur, sonrasında geç enfeksiyon gelişebilir. İkincisi ise bebeğin bulunduğu çevreden doğrudan temas yoluyla enfekte olmasıdır. Bebeğin deri veya mukoza bütünlüğünün bozulması (girişimsel işlemler nedeniyle) sepsis riskini artırır. Maternal obstetrik komplikasyonlarla ilişkili geç sepsis gelişimi sık görülmeyen bir durumdur. Fakat doğum sırasında “forseps” kullanımı, intrauterin monitörizasyon için elektrot yerleştirilmesi bebeğin deri ve mukoza bütünlüğünün bozulmasına neden olan risk faktörleridir. Geç sepsis etkenleri doğum kanalından, doğumdan sonra hastane veya toplumdan kazanılabilir. Geç sepsiste genellikle gebelik ve doğumla ilgili risk veya komplikasyon yoktur. Bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatması, uygulanan invaziv girişimler (vasküler kateterizasyon), mekanik ventilasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması, enfeksiyon kontrol yöntemlerine uyulmaması gibi nedenler hastane kaynaklı geç yenidoğan sepsisi riskini artırır (1,2,17-23).

2.1.3 Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde kanıtlanmış yenidoğan sepsisi sıklığı 1000 canlı doğumda 1-8’dir. Gelişmekte olan ülkelerde ise yenidoğan sepsisi sıklığı 1000 canlı doğumda 5.5-170 olup sepsis sıklığı gelişmiş ülkelere göre daha fazladır. Yenidoğan sepsisinde mortalite oranının genel olarak %5-15 olduğu bildirilmiştir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık dört milyon yenidoğan bebek ölmektedir. Bu ölümlerin üçte ikisinin (%80)

nedeni enfeksiyonlardır. Dünyadaki yenidoğan ölümlerinin %99'u gelişmekte olan ülkelerde gerçekleştiğinden enfeksiyona bağlı bebek ölümleri gelişmekte olan ülkeler için daha ciddi bir sorundur (1, 2, 17, 21, 24, 25).

Bununla birlikte neonatal sepsis insidansı ve mortalitesi son 10 yılda azalmamış, hatta yeni geliştirilen yaşam destek teknikleriyle küçük prematürelere ve diğer riskli bebeklerin yaşam olasılıklarının artması, neonatal sepsisinin yenidoğan bebeklerde daha sık görülmesine neden olmuştur (5,26). Prematüre bebeklerde sepsis riski daha fazladır. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (<1000 g) bebeklerde sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 26'ya çıkmaktadır, doğum ağırlığı 1000-2000 g arasında olan bebeklerde sepsis sıklığı ise 1000 canlı doğumda 8-9'dur (1, 2, 17, 21, 25).

Yenidoğan sepsisi olan bebeklerde yapılan bir çalışmada doğum kilosu 1500 g'ın altındaki bebeklerde sepsise bağlı mortalitenin, doğum tartısı 1500-2500 g arasında olanlara göre iki kat, doğum tartısı 2500 g üzerinde olanlardan yedi kat fazla olduğu bildirilmektedir (27).

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin yaptığı bir çalışmada 16 büyük yenidoğan yoğun bakım merkezinin verilerine göre sepsis sıklığının %6.4 (%2.1-17), sepsis ile ilişkili mortalite oranının %24.4 (%0-75) olduğu bildirilmiştir. Doğum ağırlıklarına göre sepsis sıklıkları ise 1500 g'ın altında %22, 1500-2500 g arasında %6, 2500 g'ın üzerinde %3 bulunmuştur (28).

2.1.4 Etiyoloji

Geçtiğimiz son 30 yılda grup B Streptococcus, erken neonatal sepsisin en sık görülen etkeni olmuştur. *E.coli*'nin prevalansı azalmasına rağmen neonatal sepsisin en sık rastlanan ikinci nedeni ve en sık rastlanan gram negatif organizma olarak önemini korumaktadır. Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve/veya rektal florasından kazanılır. Grup A, C ve G streptokok, Streptococcus viridans (*S.viridans*), enterokoklar, Streptococcus pneumoniae (*S.pneumoniae*), Haemophilus influenzae (*H.influenzae*), Listeria monocytogenes (*L.monocytogenes*) daha az görülen etkenlerdir. Staphylococcus aureus (*S. aureus*), klebsiella ve enterobakter türleri, koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) erken neonatal sepsisin nadir etkenleri arasında bulunur (1, 3-5, 7, 23, 26).

Zaidi ve ark. (29), yaptıkları çalışmada, gelişmekte olan ülkelerde erken neonatal sepsis (ENS)'de en fazla izole edilen patojenin klebsiella türleri olduğu,

bunu *S. aureus* ve *E. coli*'nin izlediğini, ENS'de gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 2:1 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada çok erken sepsis tanısı almış yenidoğan bebeklerde yine en sık saptanan patojenlerin klebsiella türleri olduğu, bunu *S. aureus*, GBS ve *E. coli*'nin takip ettiği, çok erken sepsiste gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 1.4:1 bulunduğu bildirilmiştir.

GBS'lerin erken sepsis etkeni olarak görülme sıklığının ülkeler arasında farklılık göstermesinde gebe kadınların vajinal kolonizasyon oranlarının veya antikor düzeylerinin farklı olmasının, kültür farklılıklarının ve suşların virulansının etkili olduğu düşünülmektedir (26). Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %15-40'ında vajinal, rektal veya rektovajinal GBS kolonizasyonu olduğu bildirilmektedir (23). Ülkemizde ise gebelerde GBS kolonizasyon oranı %2-7 bulunmuştur (30). Ülkemizde erken sepsiste en sık görülen patojenlerin *Klebsiella* türleri, *koagülaz negatif stafilokoklar* ve *S. aureus* olduğu bildirilmiştir (3,31).

Geç neonatal sepsiste (GNS) sık görülen patojenler koagülaz negatif *stafilokoklar* (en sık), *S. aureus*, *enterokoklardır* (1,23). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süre santral venöz kateterlerin kullanılması zorunluluğu, çoğu kez koagülaz negatif stafilokoklara bağlı olan kateter ilişkili bakteriyemi riskini artırmaktadır. *Klebsiella* türleri, *pseudomonas*, *enterobakter* türleri gibi gram negatif bakteriler, GBS'ler, *L. monocytogenes*, *Candida*, *aspergillus* geç sepsise neden olabilir (23). Ülkemizde GNS'te en sık izole edilen patojen koagülaz negatif stafilokoklardır (KNS), bunu *Klebsiella* türleri, *E. coli*, *S. aureus*, *Candida* ve *Enterobacter* türlerinin izlediği bildirilmiştir (31, 32).

Ülkemizden yapılan bazı çalışmalarda da kan kültürü ile kanıtlanmış nazokomiyal yenidoğan sepsisinde en sık *Klebsiella* türlerinin izole edildiği, diğer önemli etkenlerin *Serratia* türleri, koagülaz negatif *Stafilokoklar*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* ve *Candida* olduğu bildirilmiştir (28, 33).

Fungal enfeksiyonlar, özellikle *Candida* ve *Aspergillus*'a bağlı geç enfeksiyonlarda patojen olarak giderek daha sık görülmektedir. *Kandida* enfeksiyonları, özellikle uzun süre yenidoğan yoğun bakım birimlerinde yatan erken doğmuş veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülebilen önemli hastane kökenli enfeksiyonlardan birisidir. Riskli yenidoğanlarda nadir görülmesine karşın, genellikle

yaygın kandida sepsisi şeklinde seyreder ve erken tedavi edilmeyenlerde ölümlerle sonuçlanabilir (8,9). *Aspergillus* türleri sepsis benzeri bulgular verebilecekleri gibi invaziv dermatit gibi fokal enfeksiyonlarda yapabilir. Ortaya çıkış bulguları bakteriyel hastalıktan ayırt edilemediği gibi, bu funguslar potansiyel patojenler olarak değerlendirilip uygun tanısal girişimler yapılmalıdır (1).

2.2 Yenidoğan Fungal Enfeksiyonu

Son yıllarda invaziv fungal enfeksiyonların sıklığında artış gözlenmektedir. Özellikle hematolojik malignensili hastalarda, kemik iliği nakil ünitelerinde, yanık ünitelerinde ve yoğun bakım servislerinde, prematüre bebeklerde invaziv fungal enfeksiyon görülme sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Yenidoğanlarda görülen nazokomiyal enfeksiyonlar arasında fungal enfeksiyonların görülme sıklığı yıllar içinde artmaktadır. Çalışmalarda, bu oran 3 günden uzun yaşayan bebeklerde %1.2, doğum ağırlığı 1000 g'ın altında olan bebeklerde %1.2-20 arasında değişen oranlarda, term bebeklerde ise %0.1 oranında bildirilmiştir (15, 34, 35).

Yenidoğan servislerinde yatan hastalar hem immün sistemlerinin henüz adaptasyonunu tamamlamamış olması (prematürite) hem de yoğun bakım ilişkili risk faktörlerine sahip olmaları (mekanik ventilasyon, total parenteral nutrisyon, oral beslenememe, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı) nedeni ile fungal enfeksiyonlar için risk grubundadır (6,36). En sık görülen invaziv fungal enfeksiyonlar, *Candida* ve *Aspergillus*'a bağlı olup yenidoğan olgularında en sık neden *Candida* enfeksiyonlarıdır (1,5,7). *Candida* enfeksiyonları yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindedir. Özellikle uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülebilen önemli hastane kökenli enfeksiyonlardan birisidir. Riskli yenidoğanlarda genellikle yaygın kandida sepsisi şeklinde seyreder ve erken tedavi edilmeyenlerde ölümlerle sonuçlanabilir (8, 9).

2.2.1 Mikrobiyoloji

Candida cinsine ait maya türlerinden herhangi biriyle oluşan enfeksiyon anlamındadır ve geniş bir klinik tablo içerir. *Candida*'lara ait ilk bilgiler Hipokrat'a kadar uzanmaktadır. Galen ve Pepy 1665 yılında pamukçuğu tanımlamış, Langerbek 1839 yılında oral lezyonu olan hastadan mayayı izole etmiştir. Berkhout 1923 yılında

sinonim olarak *Candida albicans*'ı kullanmıştır. İkinci dünya savaşından sonra antibiyotik kullanımının artması ile daha önce rastlanılmayan *Candida* enfeksiyonlarının klinik formları görülmeye başlanmıştır. Son yıllarda risk faktörlerinin artması nedeniyle invazif kandidiazis enfeksiyonları ve buna bağlı mortalite ve morbiditede artış izlenmektedir (37,38).

Candida'lar 3-5 mikrometre çapında, yuvarlak veya oval, tomurcuklanarak çoğalan, parlak kremi beyaz renkli koloniler oluşturan canlılardır. Fungi imperfecti sınıfı içerisinde criptococcosea ailesinin bir üyesidir. Latince "candidus" kelimesi göz kamaştırıcı beyaz anlamına gelmekte ve koloni görünümüne uygun olarak kullanılmaktadır. Dimorfik bir mayadır, uygun koşullarda maya şeklinde (blastospor) veya psödohifa şeklinde bulunabilir. Bazı *Candida* türleri septalı silindirik uzantılar oluşturabilir (germ tüp). *C.albicans* suşlarının çoğu germ tüp oluşturur ve bu hızlı mikrobiyolojik tanınmasında yardımcıdır (39).

2.2.2 Epidemiyoloji

Candida türleri normal floranın bir parçasıdır. İnsanların % 40-50' sinde gastrointestinal kanalda geçici yada kalıcı flora elemanı olarak bulunur. *C. albicans* florada en sık bulunan türdür. Hastanede yatan hastalarda kolonizasyon sıklığı sağlıklı bireylere göre fazladır. *Candida* türlerine bağlı kan yayımı enfeksiyonları Amerika Birleşik Devletlerinde dördüncü sıklıktaki nozokomial enfeksiyon etkenidir, sıklığı 1.9-2/1000 hastaneye başvuru ve mortalitesinin %47 olarak belirlenmiştir. Fakat, yeni çalışmalar *Candida* türlerinin istatistiksel olarak *Enterococcus* ile aynı sıklıkta, yalnızca *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus aureus*'dan sonra üçüncü sırada nozokomiyal kan yayımı izolatı olduğunu göstermektedir. (40,41). *Candida* türleri yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen bebeklerde önemli bir hastane enfeksiyonu etkenidir (41).

Candida türleri preterm bebeklerde nozokomiyal kan yayımı enfeksiyonlarında 3. sıklıktadır. 1000-1500 g arası bebeklerde % 2.6-10, 1000 g altındakilerde ise % 5.5-20 oranında etken olarak saptanabilmektedir (19). İtalya'da yapılan bir çalışmada yenidoğan YBÜ' de invazif kandidiyazis insidansı % 1.3, kaba mortalite oranı % 23.8 olarak bildirilmiştir. Bebeklerde 2500 g üzerinde olanlarda görülme sıklığı % 0.2, 1500 g altındakilerde ise % 4.3 olarak bildirilmiştir. *C. parapsilosis* % 61.9 ile en sık izole edilen *Candida* türü olmuştur (42).

Altı farklı yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen 2847 bebeğin üç yıllık dönemde prospektif analizi, 2500 g ağırlığındaki bebeklerde %0.3, 1500 g altı bebeklerde %3 ve 1000 g altı bebeklerde %7 kümülatif insidans göstermiştir. Tanı anında ortalama yaş 15-33 gün idi. Preterm bebeklerde *Candida* türlerine bağlı mortalite çok-merkezli büyük çalışmalarda %20 olarak bildirilmektedir. Yüksek mortalite oranları dışında, kandidiyazis yaşayan bebeklerde nörogelişimsel bozukluk, periventriküler lökomalazi, kronik akciğer hastalığı ve ağır preterm retinopatisi gibi morbiditeler ile beraberdir (43).

1980'lerin sonlarına dek, invazif *Candida* enfeksiyonlarına neden olan başlıca tür *C. albicans* idi (40). Son iki dekada nozokomiyal kandidemi etkenlerinden non-*albicans Candida* türlerinin sıklığında artış saptanmıştır. Pfaller ve ark. ARTEMİS DISK antifungal sürveyans programı dahilinde 10,5 yılı içeren (1997-2007) 41 ülkeden 142 merkezden topladıkları 256.882 *Candida* suşu ile yaptıkları çalışmada *C. albicans* oranı % 70.9' dan % 65' e gerilemiş, non-*albicans Candida* oranı ise % 29.1' den % 35'e çıkmıştır (44). Başka bir çalışmada 2019 kan izolatu incelenmiş non-*albicans Candida* %54 ile öne geçmiştir (45).

Candida cinsine ait 200'den fazla *Candida* türü olmasına rağmen, yalnızca 12'si çocuklarda hastalığa neden olmaktadır. Bu türler *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. stellatoidea*, *C. kefyr*, *C. pseudotropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. intermedia* ve *C. guilliermondii*'dir. İnvazif enfeksiyonların %90'dan fazlası başlıca beş türe (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*) bağlı olarak ortaya çıkmaktadır, kalan enfeksiyonlar diğer *Candida* türleri tarafından oluşturulmaktadır (38,41).

Kandidemiye neden olan *candida* türlerinin dağılımında yıllar içinde değişkenlik not edilmiştir, non *albicans* sıklığında artış görülmüştür (46,47). Non-*albicans candida* daha ileri yaşlarda neonatal enfeksiyona neden olur ve *C. albicans*'dan daha fazla hastane ortamından elde edilme olasılığı vardır (12,48). *C. parapsilosis* sistemik neonatal candida enfeksiyonlarında 2. en sık izole edilen türdür (49,50).

C. albicans yenidoğanlarda en sık izole edilen türdür. *Candida*'nın en virulan türüdür. Prospektif yenidoğan kandidiyazis çalışmasında (1994-2000 arası), *C. albicans* olguların %66'sında etken organizma idi (11).

Buna karşın, kandidiyazis epidemiyolojisi değişmektedir ve bazı merkezlerde *C. albicans*'a bağlı olguların oranı %80'den %29'a düşmüştür (51).

C. albicans çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (ÇDDA; doğum ağırlığı 1500 g altında) geç başlangıçlı neonatal sepsisin en sık 3. nedenidir. Bu çok merkezli bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada 1998-2000 yılları arasında kabul edilen doğum ağırlığı 401-1500 g arasında olan 6956 ÇDDA bebekler incelenmiştir (52).

Geç başlangıçlı neonatal sepsiste *koagülaz negatif stafilokok* (%48) ve *stafilokok aureus* (% 8) 'dan sonra 3. sıklıkta *C. albicans* (%6) izole edilmiştir. Bunun yanında *C. parapsilosis* %4 oranında etken olarak izole edilmiştir (49).

İleri derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (doğum ağırlığı 1000 g altında) kandida enfeksiyonu insidansı daha fazladır. Ulusal hastane enfeksiyonu surveyans programınca yapılan bir çalışmada 1995-2004 yılları arasında 128 yenidoğan YBÜ' ne 130.523 hasta kabul edilmiş. Kandidemi genel atak hızı 1000 hasta başına 1.53 olarak bulunmuş. Yıllık insidans doğum ağırlığına göre değişkenlik gösteriyor. Bu insidansın düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha yüksek olduğu ve yıllara göre diğer bebekler gibi benzer düşüşler görülmemiştir (49).

C. parapsilosis Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde kan yayımı enfeksiyonlarında *C. albicans*'dan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (50). Özellikle bebeklerde ve yenidoğanlarda enfeksiyon nedeni olarak bilinmektedir. Sağlık çalışanlarının ellerinde en sık bulunan *Candida* türüdür ve vasküler kateterler ve parenteral beslenme ile birlikteliği nedeniyle kritik bakım hastalarında nozokomiyal enfeksiyon atakları oluşturmaktadır. *C. parapsilosis*'e bağlı kan yayımı enfeksiyonu kateter bakımı ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmadığını göstermektedir. Bu türe bağlı kan yayımı enfeksiyonu diğer *Candida* türlerine bağlı enfeksiyonlardan anlamlı olarak daha düşük mortalite oranıyla beraberdir. *C. parapsilosis* eksojen orjinli olduğu için, bu türe bağlı kan yayımı enfeksiyonları el hijyeni ve uygun kateter yerleştirilmesi ve bakımını içeren, enfeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmesiyle önlenabilir. Flukonazol ile antifungal profilaksi yenidoğan ünitelerinde *C. parapsilosis*'e bağlı kandidemi önlemede etkilidir, fakat flukonazol direncinin ortaya çıkması nedeniyle antifungal profilaksiden ziyade, enfeksiyon kontrol pratikleri önem kazanmaktadır (38,49,50).

C. glabrata, ABD’de kandida kan yayımı enfeksiyonlarının ikinci sık nedenidir, olguların %20-24’ünden sorumludur (48). Ülkemizdeki çalışmalarda genellikle 4. sıklıkta kandidiyazis etkenidir (53). Bu türün kan yayımı izolatlarının %5-10’unun flukonazola dirençli olduğu bildirilmiştir (38).

C. krusei, hematolojik maligniteli ve kemik iliği transplant alıcıları arasında önemli bir patojendir. *C. krusei* tüm kandida kan yayımı enfeksiyonlarının %2-4’ünden sorumludur. *C. krusei* flukonazole intrensik olarak dirençlidir ve ayrıca amfoterisin B’ye de az duyarlıdır. Bununla birlikte genişletilmiş spektrumlu triazolere (posakonazol, ravukonazol ve vorikonazol) duyarlıdır (38,40,41).

C. tropicalis, *C. albicans*’dan sonra en virulan ikinci türdür ve nötropenik ve hematolojik maligniteli hastalarda önemli bir patojendir (38,40,41).

C. lusitaniae, amfoterisin B’ye dirençlidir ve nadiren izole edilmektedir. *C. dubliniensis*, HIV-enfekte hastalarda sıklıkla bulunan türdür. *C. guilliermondii* kanserli hastalarda kan yayımı enfeksiyonlarının, *C. keyfr* özafajit nedeni olarak bildirilmektedir (38,40,41).

2.2.3 Patogenez ve Risk Faktörleri

Kandida enfeksiyonunun patogenezini adezyon, kolonizasyon ve invazyonu içeren olaylar zinciridir. Orofarinks, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemde epitelyal hücrelerde bulunan karbonhidratlar ve proteinler mayanın dokuya adezyonunu kolaylaştırır. Maya yapıştığında konakta saprofitik olarak kolonize olur. Konakçı savunmaları bozulduğunda, kolonize olan mayalar gastrointestinal sistemden endojen olarak yayılarak dissemine hastalığa neden olabilirler. Bazı çalışmalar kandida enfeksiyonuna neden olan suşun endojen flora olduğunu bazı çalışmalar ise çevresel kaynaklı olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada kandaki *Candida* izolatlarının dissemine kandidiyazis olgularının % 90’ ında kolonize suşa çok benzediği veya aynı olduğu saptanmıştır. Çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, birçok olguda, enfeksiyona neden olan *C. albicans* suşunun kaynağının endojen flora olduğu, fakat bazı durumlarda nozokomiyal daha virulan suşların etken olabileceği bildirilmektedir (37,40,41).

Candida enfeksiyonları yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeysel enfeksiyonlar cilt ve mukoza enfeksiyonlarıdır. Kandidemi kan kültüründen *Candida* izolasyonu olarak tanımlanmaktadır. İnvazif kandidiyazis ise kandidemi, tek organ

enfeksiyonları (karaciğer, dalak, kemik ve beyin) dahil tüm derin yerleşimli enfeksiyonları tanımlar. İnvazif kandidiyazis immün sistemi normal olan çocuklarda nadirdir, sıklıkla prematür bebekler, hematolojik malignite, transplantasyon, primer veya sekonder immün yetmezliği olan çocuklarda görülür. Bu hastalar immün supresyon dışında, kandidiyazis açısından çok sayıda risk faktörüne de sahiptirler (38). Yenidoğanlarda kandida enfeksiyonu en sık karşımıza invaziv kandidiyazis olarak çıkar. Diğer kandidal enfeksiyonlar menenjit, endokardit, solid organ absesi, endoftalmit, deri enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve osteomyelit olarak karşımıza gelebilir (54).

İnvazif hastalık gelişimi *Candida* türlerinin virulans faktörleri, kolonizasyon yükü ve konakçının immün durumu arasındaki etkileşimin sonucudur. İnvaziv hastalık için risk faktörleri, mukozal yüzeylerde kolonizasyonu artıranlar ve immün fonksiyonu bozanlar veya zayıflatanlar olarak iki kategoride düşünülebilir.

Kolonizasyonu Artıran Risk Faktörleri

Yenidoğanlar doğum esnasında vertikal geçişle veya daha sonra ebeveynleri veya bakıcıları ile horizontal yolla kolonize olurlar. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabulde orofarinks, cilt, endotrakeal tüp aspiratı ve rektumdan alınan kültürlerde, tüm bebeklerin %5-10'unun *Candida* ile kolonize olduğu bulunmuştur. Yaşamın 7. gününe kadar kolonizasyon oranları %50 ve bir aya kadar %64 olmuştur (55-57). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada 3. günde alınan örneklerde %88 anüs, %66 oral kavite, %55 umblikusun kolonize olarak tespit edilmiştir (58). Çok düşük ağırlıklı bebeklerde kolonize olanlarda %8 oranında invazif hastalık geliştiği, kolonize olmayanlarda ise invazif hastalık gelişmediği saptanmıştır (56). Yenidoğanlarda kandidal kolonizasyon en sık vertikal geçişle olmasına rağmen kolonizasyona horizontal geçişte katkıda bulunur (59).

1000 g altındaki bebeklerde yapılan çalışmada yaklaşık %27 vakada *Candida* türleri ile kolonize ve bunların 1/3 ünde mukokutanöz kandidiyazis, %8' inde invaziv kandidiyazis gelişmiştir (60).

Ağır maternal kolonizasyon veya vajinit vertikal geçişi ve neonatal kolonizasyonu arttırır. Özellikle *Candida* mastiti olan annelerde emzirme ile anne derisinden bebeğin oral mukozasına geçişe neden olur (61). Bir çok merkezli çalışmada *C.parapsilosis* sağlık çalışanlarının elinden geçişin en yaygın tür olarak

rapor edilmiştir (48,59). *Candida* türleri ile kontamine yüzeylere maruz kalma horizontal geçişin potansiyel bir kaynağıdır. Hem *C.albicans* hemde *C. parapsilosis* cam (3 gün), paslanmaz çelik (14 gün), kumaşlarda (14 gün) yaşayabilir (62). Buna ek olarak kontamine ilaçlar, çok kullanımlı enjektörler, gliserin fitil kandida salgınlarının kaynağı olarak rapor edilmiştir (63).

GİS aşırı çoğalmayı teşvik eden faktörler (geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi) kandida enfeksiyon riskini artırır (55,61). Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı kandida kolonizasyon yükünü ve dissemine kandidiyazis riskini arttırmaktadır. Altı binden fazla bebekte yapılan bir çalışmada önceki yedi günde geniş spektrumlu sefalosporin veya karbapenem kullanımının kandidiyazis gelişimini arttırdığı gösterilmiştir. Başka bir olgu/kontrol çalışmasında nozokomiyal kandidinin en güçlü risk faktörünün hastaya uygulanan antibiyotik sayısı olduğu gösterilmiştir. Üç veya daha fazla antibiyotik alanlarda, iki veya daha az antibiyotik alanlara göre 12,5 kat daha fazla kandidiyazis geliştiği gösterilmiştir (64).

Entübe bebeklerde üst solunum yollarında kolonizasyon olur ve bu durum invaziv kandidiyazis riskini artırır (56). Endotrakeal kolonizasyon 6 kat artmış kandidiyazis riski ile birlikte (56,61).

Parenteral hiperalimentasyon intravasküler hiperglisemik ortam sağlayarak kandidemi gelişmesini kolaylaştırır. Üst gastrointestinal sistemde gastrik asit fungal çoğalmayı önleyerek kandida enfeksiyonuna karşı koruyucu rol oynar. H2-reseptör blokerlerin kullanımı bebeklerde artmış kandidemi riskiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca H2-reseptör blokerleri nötrofil fonksiyonunu inhibe ederek enfeksiyon riskini artırabilmektedir (46,47,61).

Enfeksiyon ve kolonizasyon arasındaki ilişki kolonizasyon indeksi ile belirlenebilmektedir. Kolonizasyon indeksi; kolonize olan vücut bölge sayısının alınan tüm örneklerle oranı olarak kabul edilmektedir. Bu indeksi yüksek olan hastalarda kandidiyazis gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada kandida skoru arttıkça invazif kandidiyazis gelişme olasılığının istatistiksel olarak anlamlı arttığı, negatif ve pozitif prediktif değeri sırasıyla % 100, % 23.8 olarak bulunmuştur (65).

İmmun Sistemi Bozan Risk Faktörleri

Kandidiyazis başlıca immün sistemi bozuk olan hastaları etkiler. Yenidoğanlarda özellikle prematürite invazif hastalık için en kuvvetli risk faktörüdür. Preterm bebeklerin immün sistemi kemotaksis, sitokin ve antikor üretimi ve fagositoz açısından defektiftir. Preterm bebeklerde dolaşımdaki maternal Ig G oranı düşük çünkü gebeliğin 3. trimesterinde transplental geçiş kaybı vardır. Hücresel ve humoral immünitedeki defektlere ek olarak, santral venöz kateterler ve endotrakeal tüpler gibi invazif işlemlerin sık kullanımı kandidiyazis açısından oldukça yüksek riskli preterm bebekleri daha da tehlikeye atar (51,58,61,66).

Nötrofil fonksiyonu ve sayısındaki defektler kandidiyazis gelişimi için önemli risk faktörüdür. Nötrofil sayısı veya fonksiyonundaki eksiklikler primer immün yetmezlik (kronik granülomatöz hastalık) veya sekonder immün defektlerin (sitotoksik kemoterapi) sonucu olabilir. Nötropeni kandida enfeksiyonu olan prematüre bebeklerde sık görülür. Nötrofillerin kandida enfeksiyonlarındaki koruyucu rolü maya ve hifal elementlerin fagositozu, ayrıca immün sistemin diğer komponentlerini uyaran sitokinlerin salınımına yol açmasıdır (67).

Epitel bariyerleri preterm bebeklerde immatürdür. Bu bebeklerin deri ve mukoza bariyerleri ince ve hassastır, minimal koruma sağlar. Santral venöz ve arter kateterleri, entübasyon, cerrahi işlem gibi girişimsel işlemler epitel bariyerini bozar. Bu invaziv işlemler şok, perinatal asfiksi, RDS, prematürite gibi ağır hasta olan bebeklerde daha çok gerçekleştirilebilir. NEC ya da cilt bozukluğu gibi konak epitel bariyerinin bozulduğu klinik durumlar kandidiazis için risk faktörüdür. Bu işlemler *Candida*'nın yapışması ve çoğalması için trombin tabakasının oluşumuna izin verir. Trombin tabakası çoğalan mantarları konakçının immün defans mekanizmalarından korur. Santral venöz kateterlerin varlığı kandidemi gelişimiyle beraberdir. Ayrıca, bazı *Candida* izolatları kendileri biyofilm oluşturarak immünolojik saldırı ve antifungal ilaçlardan korunurlar. Biyofilm oluşturma sıklıkla *C.parapsilosis* ve *C. tropicalis* gibi non-albicans *Candida* türleri ile oluşur. Kandideminin persistansı da biyofilm gelişimiyle ilgili olabilir (6,13,38,51,66).

Hidrokortizon veya deksametazon gibi kortikosteroidlerin kullanımı bebeklerde yüksek kandidiyazis riski ile beraberdir. İmmün sistem supresyonu yanında kortikosteroidler *Candida* virulans gen düzenlemesinde değişikliklere neden

olabilirler ve kortikosteroide bağı gelişen hiperglisemi enfeksiyona yatkınlığı artırır (38,40,41,66).

2.2.4 Klinik Tipler

Kandida türleri vücudun herhangi bir yerinde hastalığa neden olabilmelerine karşın, bazı bölgeler daha fazla etkilenir. Yenidoğanlarda kandida enfeksiyonunun klinik bulguları deri ve müköz membranların lokalize enfeksiyonlarından multiorgan yetmezliği yapan hayatı tehdit edici sistemik enfeksiyonlara kadar değişir. Enfeksiyonun yeri ve yaygınlığı konakçının immunitesine bağlıdır. Kandidiyazisin topografik sınıflandırılması hastalığın klinik özelliklerine en yararlı yaklaşımı sağlar (37,52,66). Yenidoğanlarda kandida enfeksiyonu 4 kategoriye ayrılabilir;

1. Mukokütanöz kandidiyazis; orofaringeal tutulum, diaper dermatit
2. Sistemik kandidiyazis; katater ilişkili veya lokalize enfeksiyonun çoklu organ tutulumu ve dissemine enfeksiyona ilerlemesi
3. Multiorgan tutulumu olmadan katater ilişkili enfeksiyon
4. İnvaziv fokal enfeksiyon; menenjit, üriner sistem enfeksiyonu, peritonit, endoftalmit, osteomyelit, septik artrit gibi

a. Mukokütanöz Kandidiyazis

Deri ve müköz membranların candida enfeksiyonudur. Orofaringeal kandidiazis, diaper dermatit, konjenital kandidiazis ve invaziv fungal dermatit şeklinde değişik klinik tablolarda ortaya çıkabilir. Prematürite ve epitel bariyerin bozulması mukokütanöz hastalığın sistemik yayılımı için major risk faktörüdür (68).

En sık görülen tipi oral kandidiyazistir (monilyazis). Yüzeysel müköz membran enfeksiyonudur ve sıklıkla bukkal veya jıjival mukozada görülür. İnci beyazı renginde, süt kesiğı görünümünde, yüzeye yapışık lezyonlardır. Sağlıklı yenidoğanların % 2-5' inde görülür. *C. albicans* en sık etkindir. Huzursuzluk, beslenmede isteksizlik gibi şikayetlere neden olabileceğı gibi sıklıkla asemptomatiktir (13,38).

Yenidoğan YBÜ'ne yatırılmış infantlar arasında orofaringeal kandidiazis insidansı %3 oranında ve başlangıç ortalama yaşı 9-10 gün olarak bildirilmiş. Annede vajinal kandida kolonizasyonu ve doğum asfiksisi orofaringeal kandidiazis ile ilişkili risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Aynı zamanda orofaringeal kandidiazis

emzirme sırasında bulaşabilir ancak bu durumun insidansı formula ile beslenenlere göre daha fazladır (69,70).

Diaper dermatit ikinci sıklıkta görülen kutanöz kandida enfeksiyonudur. Sıklıkla term bebeklerde yaşamın 2-4. aylarında görülür. Lezyonlar parlak, sızıntılı, satellit püstüllerle birleşme eğiliminde olan eritematöz raşlarla karakterizedir. Esas lezyona uzak bölgelerde uydu lezyonların görülmesi tipiktir. Kandidal diaper dermatiti olan bebeklerde gastrointestinal sistemlerinde *Candida* kolonizasyonu olduğu daha muhtemeldir. Preterm bebeklerde de mukökutanöz kandidiazis yaygındır. Bir derlemede 1500 g altındaki infantların yenidoğan YBÜ'ne ilk kabulünde %8 oranında mukökutanöz kandidiyazis gelişmiştir. Bu çalışma aynı zamanda kandidal diaper dermatiti olan preterm bebeklerin sistemik enfeksiyon gelişimi için yüksek risk altında olduğunu göstermiştir (36).

İnvaziv fungal dermatit, 1000 g altındaki (ileri derecede düşük doğum ağırlıklı) bebeklerde tanımlanmış yaşamın ilk 2 haftasında olan bir durumdur (71,72). Lezyonlar farklılık gösterir. Bunlar maküler, papüler, veziküler, püstüler lezyonlar olabilir ve derinin kıvrım bölgelerinde tipiktir. Karın ya da sırt bölgesinde bazen geniş kapsamlı erozyonlar olabilir. Deri biyopsisi tanıda yardımcıdır. Dermiste *candida* hifleri görülür. Kan dolaşımına enfeksiyonun yayılması yaygındır.

Bir seride bu durumdaki 16 infantta doğum sonrası steroid kullanımı ve hiperglisemi risk faktörleri olarak suçlanmış, bunların %69'da yaygın mantar hastalığı kanıtlanmıştır (71).

Konjenital kandidiyazis, intrauterin ya da doğum sırasında alınan nadir bir hastalıktır. Vajinal kandidiyazis öyküsü, uterus ya da rahim ağzında yabancı cisim varlığı, membran rüptürü asendan enfeksiyon riskini artırır (73).

Etkilenen bebeklerde tipik olarak yaşamın ilk günlerinde 5-10 mm eritematöz zemin üzerinde 2-4 mm eritemli makül ya da papül şeklinde generalize erüpsiyon olarak görülür. Bu lezyonlar püstül, vezikül hatta büllere dönüşür. Bu hastalık bebeklerde deri ile sınırlı olduğundan topikal antifungal ve yakın gözetim ile başarılı tedavi edilebilir. Bazen konjenital kandidiyazis ile doğmuş bebeklerde sistemik antifungal tedavi gerektirecek sepsis, pnömoni gibi sistemik tutulum olabilir (73).

Prematüre bebeklerde döküntü yaygın veziküler ve püstüler lezyonlar şeklinde olabilir ya da yaygın eritematöz yamalar olabilir (71). Bu gibi durumlarda

ciltte kabuklanma olabilir. Kan, idrar, BOS gibi steril vücut sıvılarından mantar kültürü alınmalıdır. Deri lezyonlarından kazıntı ile potasyum hidroksit preparatı hazırlanması ve çok sayıda tomurcuklanan maya ve psödohipof görülmeleri tanıya yardımcıdır. Cilt biyopsisi bazı durumlarda gerekli olabilir. Konjenital kandidiyazis olan prematüre bebeklerde sistemik enfeksiyon riski daha yüksektir ve kültür sonuçları çıkana kadar kandidemi gibi tedavi edilmelidir (71,73,74).

b. Katater İlişkili Enfeksiyon (multiorgan tutulumu olmadan)

7 günden uzun süreli katater varlığı katater ilişkili kandida enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörüdür (6).

Enfekte katater dissemine hastalık gelişiminde major neden ve risk faktörüdür. Yenidoğanlarda katater ilişkili enfeksiyonlarda sepsis açısından multiorgan tutulumu ile ilgili herhangi bir kanıt olmadan nonspesifik semptomlar görülebilir (sıcaklık instabilitesi, beslenme intoleransı, apne, hiperglisemi gibi) (13).

c. İnvaziv Fokal Enfeksiyon

Yenidoğanda invaziv fokal enfeksiyon genellikle bir organa hematogen yolla yayılıyor. Sonuç olarak idrar yolları, SSS, göz, eklem, kemik gibi organlarda kandida enfeksiyonu tanısı koyulmuşsa sistemik fungal enfeksiyon açısından kan, idrar, BOS kültürü, göz muayenesi, kardiyak trombus veya vejetasyon açısından EKO, karaciğer, dalak, böbrek görüntülemesi ile değerlendirilmesi gerekir (16,75).

Üriner sistem kandidiyazisi; yenidoğanlarda *Candida* nedeni ile görülen idrar yolu enfeksiyonu yaklaşık %0.5 dir (76). Yenidoğan YBÜ'de *Candida* türleri yaygın üriner sistem enfeksiyonu nedenlerinden biridir. Birkaç olgu serisinde, kandidemili infantlarda böbrek tutulumu %5-33 arasında rapor edilmiştir (75,77). Üriner sistem kandidiyazisi için risk faktörleri böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri, obstrüksiyon, üriner staz, kalıcı mesane katateri varlığıdır (76,78,79). Klinik belirtileri genellikle nonspesifiktir, apne, bradikardi, glukoz intoleransı, idrar çıkışının azlaması olabilir. Bazı durumlarda obstrüksiyon, hipertansiyon, böbrek yetmezliği gibi üriner sistem bulgularıda olabilir (76,78).

Tanısı idrar kültür pozitifliğine dayanır. Suprapubik aspirasyonda 1000 koloniden fazla varsa veya kataterizasyonda 10000 koloniden fazla varsa üriner sistem kandidiyazis tanısı konur (79). Üriner sistem kandidiyazisi tanısı almış bir

infant kandidemi açısından risk altında olması nedeni ile sistemik enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir (80). USG üriner sistemdeki mantar toplarını belirlemede, parankimal infiltrasyon, kalikslerde miçetomu belirlemede yararlıdır. Buna ek olarak USG böbrek ve üriner sistemdeki konjenital anomalilerin göstermede kullanılır (76,77,79). Kandidemili yenidoğanlarda yapılan retrospektif bir derlemede böbrekte *candida* olan 65 vakanın 3'ünde (%5) batın USG da anormallik tespit edilmiştir (75). Oligüri olan bebeklerde mantar kitlelerine bağlı obstrüksiyonlar USG ile görülebilir (37). Seri çalışmalarda USG tedavi ile mantar kitlelerinin küçülmesi ve takip açısından kullanılır (76,77).

Santral sinir sistemi kandidiyazisi; santral sinir sistemi enfeksiyonları genellikle *Candida*'ların hematojen yayılımı ile oluşur ve genellikle menenjit olarak görülür. Diğer nadir tutulumları beyin abseleri, ventrikülit, vaskülit, subaraknoid bölgede mantar kitleleri şeklindedir (13). Sistemik kandidiyazisli olguların % 25-50' sinde SSS tutulumu olduğu bildirilmektedir. Sistemik kandidiyazisli 106 preterm bebeğin 23' ünde (%22) kandida menenjitinin eşlik ettiği ve solunum problemleriyle klinik bulgu verdiği bildirilmiştir. Bu hastaların ortalama gebelik yaşı 26.2 hafta, ortalama doğum ağırlığı 820 g ve hastalığın başlangıç yaşı ortalama 8. gündü (37,81).

Prematürite, V-P şant, baş-boyun anomalileri, nöroşirurjik problemler risk faktörleridir. *C. albicans* en sık etkindir ve mortalitesi yüksektir. Subkortikal ve periventriküler alanlar sık tutulan yerlerdir. Hastaların çoğunda BOS' ta pleositoz ve hipoglikorşi yoktur. BOS kültürü ile tanı konulur. İnflamatuvar yanıt sınırlı veya gecikmiş ise normal BOS bulguları, gram boyama, hücre sayımı SSS tutulumunu dışlamaz ve organizmanın inokulasyonu düşük olabilir. Kranial BT ve MR görüntüleri tanıda yardımcıdır. Kardiyak veya SSS kandidiyazisinin sık bulunması nedeniyle birinin varlığında diğeri de araştırılmalıdır (81,82,83).

SSS kandidiyazis komplikasyonları obstrüktif hidrosefali, serebral atrofi, kötü nörogelişimsel sonuçtur (82).

Peritoneal kandidiyazis; birkaç olgu sunumu veya küçük olgu serilerinde kandidal peritonitin NEC veya fokal gastrointestinal perforasyon olan prematürelde (1500 g ve altı olan bebeklerde) olduğu rapor edilmiştir (84,85). Özellikle spontan barsak perforasyonları dissemine kandida enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuş. Bu

küçük olgu serisinde izah edilmiş; spontan barsak perforasyonu olan infantlardan %33 de kan, BOS, periton veya idrar kültüründe *Candida* izole edilmiştir (84). Bu gibi durumlarda perfore barsak alanının patolojik çalışmalarında mukozada fungal invazyon gösterilmiştir. Perforasyon mukozaya primer kandidal invazyon nedeniyle mi yoksa primer nedenden zarar görmüş barsak duvarına kandida kolonizasyonu mu belirsizdir (13,84).

Oftalmik kandidiyazis; yenidoğanlarda endoftalmit *Candida*'nın göze hematojen yayılımı ile olur. Dissemine kandidiazisli yenidoğanların %6-50 sinde rapor edilmiştir. İnvaziv kandida enfeksiyonları endojen endoftalmitin en sık nedenidir. Uzamış kandidiyazisli vakalarda daha sık görülmektedir. Retina tutulumu özellikle düşük doğum ağırlıklı sistemik kandidiyazisli hastalarda görülür (75,86).

Kandidemili 86 infantta yapılan olgu serisinde indirek oftalmoskopi incelemesi yapılan 67 infantın 4 de (%6) kandida enfeksiyonunu gösteren retinal anormallikler görülmüş (86). İndirek oftalmoskopi muayenesi kandidemiden şüphelenilen ya da tanılı tüm infantlarda kandidal koryoretinit tanısı için yapılmalıdır çünkü etkilenmiş yenidoğanlarda klinik bulgu ve semptomlar olmayabilir ve endoftalmit tedavi edilmezse görme kaybı olabilir. Antifungal tedavinin erken başlanması ile görülme sıklığı azalmaktadır. Klasik oftalmolojik bulgular vitreusda opasite, beyaz-krem renkli, iyi sınırlı koryoretinal lezyonlar görülebilir (13,37).

Kandidemili bebeklerin, göz enfeksiyonu bulunmadığında ağır preterm retinopatisi için yüksek riskli oldukları gösterilmiştir. Bunun tam nedeni bilinmemekle birlikte, enfeksiyona reaksiyon olarak oluşan sitokinlerin rol oynayabileceği bildirilmektedir (38,86).

Osteoartiküler kandidiyazis; yenidoğanlarda kandida osteomyelit veya artriti nadiren izole bir olay olarak ortaya çıkar, genellikle sistemik hastalık ile birlikte ve hematojen yolla enfeksiyon oluşturur (87). Bu enfeksiyonun belirti ve bulguları bakteriyel septik artrit veya osteomyelit ile benzerdir. Bakteriyel enfeksiyondan ayırımı eklem aralığından ya da kemik aspiratından alınan kültürde *Candida* izole edilmesi ile yapılır. Kandida osteomyeliti bildirilen hastaların çoğunun 14 haftadan küçük infantlar olduğu gösterilmiştir. Vertebra, el bileği, alt ve üst ekstremitelerde uzun kemikleri, kostokondral eklem bileşikleri ve mandibula osteomyelitleri bildirilmiştir. En sık tutulan eklem alt ekstremitelerde kemikleridir. Klinik

olarak lokalize şişlik şeklindedir. Etkilenen dokuda osteoliz ve kortikal kemik dokusu kaybı vardır (37,87).

Kardiyak kandidiyazis; kalbin tüm katmanlarını tutabilir, nadir görülür, fakat mortalite ve morbiditesi yüksektir. Prematüre bebekler (sepsis, umbilikal kateteri olan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullananlar) ve major kardiyak anomalisi olan ve buna bağlı operasyon geçiren hastalar risk altındadır. Klinik belirtileri subakut bakteriyel endokardite benzer. Ancak bakteriyel endokarditin aksine kan kültürleri genellikle sterildir. Sistemik kandidiyazis veya santral venöz kateteri olanlarda siktir. 86 infantta yapılan retrospektif bir çalışmada EKO yapılan 72 yenidoğandan 11’de (%15) vejetasyon ya da trombüs tespit edilmiştir (75).

5 günden uzun süre fungemi olan bebeklerde renal ve oftalmolojik anormallik gibi kardiyak lezyonda görülmesi siktir. Bu çalışmada santral venöz katater varlığının kardiyak tutulum riskini arttırmadığı görülmüştür. Diğer çalışmalarda özellikle erişkin hastalarda kalıcı katater varlığı ile artmış kandidal endokardit riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (88).

Solunum sistemi kandidiyazisi; *Candida* solunum sistemini mukozal membranın kolonizasyonu, derin dokuların invazyonu ve antijenlere allerjik cevap olmak üzere üç yolla etkileyebilir. *Candida*’ya bağlı pnömoni ağır bir enfeksiyondur, başlıca immunsuprese hastaları etkiler ve sıklıkla fatal sonuçludur. Pnömoni genellikle hematogen yayılıma sekonder gelir. Yaşamın ilk ayında pulmoner kandidiyazis insidansının %8.6 ve doğum ağırlığı 1250 g’ dan az olan ventile pretemlerde *C.albicans* ve *C. parapsilosis*’in pulmoner kandidiyazisin başlıca nedenleri olduğu gösterilmiştir (89).

Parankim invazyonu ile birlikte olan pulmoner kandidiyazide lokalize veya diffüz pnömoni, nodüler lezyonlar, apseler veya ampiyem bulunabilir (37).

d. Sistemik Kandidiyazis

Prematüre bebeklerde özellikle doğum ağırlığı 1000 g altında olanlarda kandidemi riski daha yüksektir, nedeni mukoza ve bariyer fonksiyonlarının yetersiz ve immün sistemin immatüre olmasıdır. Ayrıca entübasyon, santral venöz katater, cerrahi gibi invaziv işlemler epitel bariyerini bozuyor ve bu faktörler kolonizasyonu kolaylaştırır (6).

Ulusal hastane enfeksiyon sürveyans sisteminin bir çalışmasında; yenidoğan YBÜ'ne kabul edilen tüm infantlarda kandidal kan dolaşım enfeksiyonu genel insidansı 1000 hastada 1.53 bulundu. Gebelik haftasının azaldıkça kandidemi riskinin arttığı görüldü. 1000 g altındaki yenidoğanlarda kandidemi riski en yüksek (insidans 1000 hastada 2.68) bulundu (49).

Yenidoğanda kandidemi kliniği farklı şekillerde olabilir. En sık rastlanan klinik formu bakteriyel sepsise benzer. Semptomlar letarji, beslenme intoleransı, hiperbilirubinemi, apne, kardiyovasküler instabilite ve solunum distresidir (13). Ciddi vakalarda kalp, solunum fonksiyonları bozulur ve multiorgan yetmezliği görülebilir. Persistan hiperglisemi ve trombositopeni varlığı kandidemi ile güçlü ilişkilidir ve eğer varsa kandidemi düşünülmelidir (90).

Özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kandideminin en belirgin özelliği çoklu organ sistemlerin katılımıdır ve multiorgan yetmezliği kötü prognoz göstergesidir. Herhangi bir organ sistemin enfeksiyonunu belirlemek için ayrıntılı fizik muayene ve değerlendirme yapılmalıdır. En yaygın dahil olan organlar göz, idrar yolları, kalp ve SSS dir (75). Eritematöz bir taban veya nodül üzerinde ağrısız püstüler kümeler gibi görünen deri abseleri yenidoğanlarda kandidemi ile birlikte tarif edilmiştir ve septik embolilerin neden olduğu düşünülmektedir (91).

Akut Dissemine Kandidiyazis; bir çok vakada iki veya üç organ tutulumu vardır. En çok tutulum akciğer, böbrek, karaciğer, dalak ve beyinde olur. *Candida'* lar bu dokulara GİS, oral mukoza veya ciltten hematojen yolla yayılır. Klinik bulgular tutulum yerine ve yaygınlığına bağlıdır. Kandidemili hospitalize çocuklarda dissemine kandidiyazis için risk faktörlerini saptamak amacıyla yapılmış bir çalışmada, kandidemili hastaların %17' sinde dissemine kandidiyazis geliştiği, tutulan organların sırayla akciğerler (%58), karaciğer (%23), böbrek (%16), beyin (%12), dalak (%8), göz (%8) ve kalp (%8) olduğu bildirilmiştir. Dissemine kandidiyazis için risk faktörleri santral venöz kateterle birlikte uzamış kandidemi süresi (>3 gün) ve immunsupresyon olarak bulunmuştur (14).

Malignite, immun yetmezlik, organ veya kemik iliği nakli yapılan hastalar, prematürite, santral venöz kateter varlığı predispozan faktörlerdir (37).

Dissemine kandidiyazisin iki klinik belirtisi kuvvetle bu enfeksiyonu gösterir. Bunlardan biri kandida endoftalmitinin varlığıdır, diğeri makülopapüler döküntüdür.

Tipik olarak, 0.5-1 cm çapında birbirinden ayrı, sert, eritematöz papüllerdir. Nodüler merkez sıklıkla eritematöz halo ile çevrilidir. Döküntü yaygın olabilir ve biyopsi örneklerinde maya ve psödohifal formlar görülür. İmmüsuprese hastada kesin tanı için biyopsi gerekebilir. Çok sayıda yerde *Candida* kolonizasyonu olan pediatrik hastalar, kolonize olmayanlar ile karşılaştırıldığında yüksek hematojen kandidiyazis insidansı bildirilmiştir (37).

Yoğun bakım tedavisi alan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde dissemine kandidiyazis daha sık bulunmaktadır. Bir çalışmada bebeklerde solunumsal bozulma, abdominal distansiyon, melena, karbonhidrat intoleransı, hipotansiyon, kandidüri, endoftalmit, menenjit, cilt abseleri, ısı değişiklikleri veya eritematöz döküntü gibi bir veya daha fazla klinik anormalliğin olduğu, tanı anında ortalama yaşın bir ay olduğu ve en sık etkenin *C. albicans* olduğu bildirilmiştir (14,92).

Kandidemi; yenidoğanlarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Mortalite oranları %3-50 arasında değişmektedir (8,93).

Ulusal Hastane Enfeksiyonu Surveyans sisteminin yaptığı bir çalışmada mortalite oranı %13 bulunmuş (49). 1515 invaziv kandidiyazisli 1000 g altındaki infantlarda yapılan prospektif çalışmada mortalite oranı %27 bulunmuş, mortalite oranı kan kültüründen izole edilenlerle (%28) sadece idrar kültüründen izole edilenler arasında benzer oranda ve bu hastalarda kandidemi için belirlenen risk faktörleri önceki antibiyotik kullanımı, santral venöz katater veya entübasyon varlığıdır (6). Kandidemili yenidoğanlar antifungal tedavi başlandıktan sonra bile pozitif kan kültürleri olabilir ve %10' unda 14 gün veya daha uzun süre kandidemi devam edebilir (92).

2.2.5 Tanı

Kandidiyazis tanısı için klinik bulgularla birlikte organizmayı gösteren laboratuvar bulgularının varlığı gereklidir. Bazı vakalarda biyopsi ile tutulan dokuda organizma gösterilebilir. Doğru tanı için klinik örnek uygun yerden uygun zamanda alınmalı ve iki saatten daha az bir süre içinde laboratuara gönderilmelidir. Eğer bir gecikme olacaksa, normalde steril olan örnekler 37°C' de saklanmalı, normal flora ile kontamine olma olasılığı yüksek olan örnekler ise 4°C' de saklanmalıdır (94).

Direk Mikroskopi

Direk mikroskopik inceleme ile hızlı bir şekilde tanı konulabilir. Yüzeysel lezyonlardan sürüntü veya kazıntı şeklinde alınan örneklerin % 20' lik potasyum hidroksit veya calcofluor ile muamele edilmesiyle 3-7 mm çaplı oval maya hücreleri veya psödohifalar görülebilmektedir. Direk mikroskopi ile organizmanın tanımlanması geçici olarak sağlanır ve diğer metotlarla tiplendirme yapılır. Duyarlılığı, özgülüğü ve hızlı tanımlamadaki yeri calcofluor beyazı ve blankophor gibi parlaticılarla florasan inceleme ile geliştirilmiştir (37,38).

Rutin Testler

Kandidiyazisli hastaların yaklaşık %60'ı anormal nötrofil sayısına veya immatür/total nötrofil oranına sahiptir. Trombositopeni daha duyarlı bir parametredir ve kandidemili çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %84'ünde bulunmuştur. Parental beslenme verilen kandidemili yenidoğanlarda hiperglisemi bulunabilir (38).

Kültür

Fungal ajanı belirlemek için çeşitli kültür ortamlarına ve inkübasyon yöntemlerine gerek duyulmaktadır. Sıklıkla Sabouraud dekstroza agar ve kanlı agar kullanılmaktadır. Bu vasatlarda nemli, krem veya beyaz renkli koloniler oluştururlar. *C. albicans* 1-4 saat içinde germ tüp oluşturarak hızlı tanımlamaya imkan vermektedir (38).

Modern otomatik kan kültürü yöntemlerinin kullanılmaya başlamasıyla duyarlılık daha da artmıştır. Hepatosplenik kandidiyaziste ise kan kültüründe pozitiflik oranı % 5' e kadar düşmektedir. Kan kültürleri dışında diseminasyon olgularda bütün tutulan organlardan biyopsi örneklerinin ve steril boşluk sıvılarının alınması ve buralardan yapılan direkt boyasız ve boyalı mikroskopik inceleme ve ekimler anlamlı etyolojik tanıya götürür (95).

Kromojenik primer izolasyon ortamı (CHROMagar Candida) kimyasal boya maddeleri aracılığıyla medikal önemi olan kandidaların tiplendirilmesinde kullanılır (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*). Kan kültürlerinin duyarlılığı düşük olmasına rağmen özgülüğü yüksektir. Bu nedenle kan kültüründe kandida üremesi saptandığında kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir. Vücudun diğer bölgelerinden gönderilen kültürlerde de kandida üremesi saptanabilir. Özellikle

yenidoğan bebeklerde idrar kültüründe kandida üremesi invazif kandidiyazisin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir (96).

Fenotipik Tür Tanımlanması

Candida türlerinin tanımlanmasında en sık kullanılan ve en etkili yöntemler karbonhidrat asimilasyon ve enzim saptamadır. Bunlar API 20C AUX, RapID Yeast Plus System, Uni-Yeast-Tek' tir. Bu yöntemler klinik olarak sık görülen kandida türlerini tanımlamada oldukça başarılıdır. Bu kitlerin kullanımı oldukça kolay olmasına rağmen ek morfoloji bazlı testler ve bazı biyokimyasal testler tanı için gerekebilmektedir.

Ticari olarak piyasada bulunan lateks agglutinasyon testleri *C. albicans*, *C. krusei*, *C. dublinensis* ve *C. glabrata*' yı dakikalar içinde tanımlayabilmektedir. *C. glabrata* hücre içi trehalas enzim yüksekliği sayesinde hızla tanınabilmektedir (97).

Moleküler Biyolojik Tanımlama

Son dönemde floresan mikroskopi ve peptit nükleotit analog problemleri ile direkt tiplendirme yapılabilmektedir. Bu yöntemler ile erken tanı ve tedavi şansı artmış görünmektedir (98).

Nükleik asit-bazlı sistemlerin tiplendirmede kullanımında ilk olarak fungal DNA PCR yöntemiyle çoğaltılmaktadır. FISH (Floresan in situ hibridizasyon) metodu ile tür spesifik ribozomal RNA hedef alınarak peptik nükleik asit problemleri ile tarama yapılır ve *C. albicans*' in diğer suşlardan hızlı bir şekilde ayrılmasında yardımcı olmaktadır (38). Bu yöntemle kan kültürü pozitif olduğunda PNA FISH yapılarak floresan mikroskopi ile tanı konulabilmektedir (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*).

Antijen-Antikor Saptama

Candida, *aspergillus* ve *kriptokok* türleri için günümüzde antijen testleri bulunmaktadır. Maya ve küfler için (1,3)- β -D glukan tanıda kullanılabilir. (1,3)- β -D glukan *candida* hücre duvarının polisakkarit yapıdaki bileşeni olup insan hücrelerinde bulunmaz. İnvazif kandidiyazis tanısında kan kültürü dışında FDA tarafından kabul edilen tek yöntemdir. Çocukluk dönemine özgü çalışma yoktur, fakat çocuklarında dahil edildiği birkaç yetişkin çalışması bulunmaktadır.

Kandidemili nötropenik olmayan erişkinlerde ve sağlıklı kan vericilerinde testin özgüllüğü % 93, duyarlılığı % 100 olarak tespit edilmiştir (92).

Kan örneğinin inkübasyon gerektirmesi, ELİSA ile okunan tabakaların ayrı ayrı kullanımınının gerekmesi ve yüksek maliyeti dezavantaj oluşturmaktadır.

Mannan *C. albicans*' in hücre duvarında bulunan bir proteindir. ELİSA yöntemi ile serum veya idrarda tespit edilebilmektedir. Duyarlılık ve özgüllük ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Ancak mannan antikoru ile kombine edilerek çalışıldığında kan kültürüne göre daha erken tanı olanağı sağlamaktadır. Mannan antijeni son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde invazif kandidiyazis taramasında kullanılmış olup duyarlılığı % 94, özgüllüğü % 94, pozitif prediktif değeri % 85, negatif prediktif değeri % 98 olarak bildirilmiştir. Bu bilgi ışığında invazif kandidiyazis düşünülen yenidoğanlarda kan kültürü alınıp çalışıldığında daha erken tanı imkanı vermektedir (99).

Sistemik *Candida* enfeksiyonlarının saptanmasında *Candida* antijen (Cand-Tec LA analiz) ve antikörlerini birlikte değerlendirilen çalışmalar yapılmış ve kombine kullanıldıklarında duyarlılık ve özgüllüklerinin arttığı bulunmuştur (100).

Fungal Metabolitler

D-arabitol kandidalara spesifik bir metabolittir. Bu nedenle invazif kandidiyazis taramasında kullanılabilir. Başlıca *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* tarafından üretilir. Diğer kandida türleri tarafından ya çok az üretilir ya da hiç üretilmez. Hastanın serumunda veya idrarında saptanabilir. Yapılan prospektif çalışmalarda D-arabitol düzeyinin maligniteli, nötropenili veya prematüre hastalarda kan kültürüne göre daha duyarlı olduğu, nötropenik olmayan hastalarda ise duyarlılığının daha az olduğu bildirilmiştir (97).

DNA Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PCR metodu az miktardaki canlı veya ölü mantar DNA'sını saptayabilmesi nedeniyle büyük bir umut olarak öngörülmektedir. Fakat tanıda problem olabilecek birkaç faktör bulunmaktadır. Bunlar insan ve mantar DNA'sının yüksek oranda benzerlik göstermesi, fungal hücre duvarına rağmen etkili bir DNA salınımı olması ve örneklerin kontaminasyon riski olmasıdır. Mevcut bir tane ticari preparatı olup bu prepatat ile en sık görülen beş *Candida* türü ve *aspergillus fumigatus*

saptanabilmektedir. Pediatrik hastalarda yapılmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Kan kültüründe *Candida* üremesi saptanan hastalarda PCR çalışıldığında sensitivite ve spesifitesi % 100 olarak tespit edilmiştir. Yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada PCR sensitivitesi % 87.5, spesifitesi % 98.5, pozitif prediktif değeri % 93.3, negatif prediktif değeri % 97.1 olarak tespit edilmiştir (101).

2.2.6 Antifungal Duyarlılık Testleri

Fungal enfeksiyonların sıklığının ve ciddiyetinin artması antifungal ajanların geliştirilmesine ve daha sık kullanılmasına neden olurken antifungal ajanlara dirençli suşların da artmasına neden olmuştur. Bu nedenle antifungal duyarlılık testlerinin yapılması önemli hale gelmiştir (92). Bu amaçla fungusların antifungal ilaçlara duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla standart yöntemlerin geliştirilmesi önemli bir gelişme olmuştur. Şu anda mevcut olan referans yöntemler, CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) tarafından maya (CLSI, M27-A2) ve küfler (CLSI, M38-A) için geliştirilen mikrodilüsyon yöntemi, CLSI tarafından *candida* için geliştirilen disk difüzyon yöntemi ile EUCAST (European Confederation of Antifungal Susceptibility Testing) tarafından CLSI yöntemi modifiye edilerek mayalar için geliştirilen mikrodilüsyon yöntemidir (102). Referans mikrodilüsyon yöntemlerinin, uzun sürede sonuç verme ile bazı kandida suşları ve azollerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK, mcg/ml) değerinin okunmasının zor olması gibi dezavantajları vardır (102). İn vitro amfoterisin B direncinin saptanmasındaki zorluklar ve in vitro duyarlılık ile in vivo yanıt arasında net bir korelasyon olmayışı da diğer önemli bir sorundur (103).

Bu sorunları en aza indirmek için yapılan araştırmalar Etest (AB Biodisk) ve kolorimetrik bir test olan Sensititre Yeast One' ı (TREK Diagnostic System) referans testlerle karşılaştırmayı amaçlamıştır. Etest MİK değerini saptayabilen basit ve kullanımı kolay bir yöntemdir. Etest kitleri amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, flusitozin, kaspofungin, itrakonazol için mevcuttur. Kontaminasyondan etkilenmemesi, yüksek maliyetli cihazlar gerektirmemesi ve kullanıcının sonuçları görerek değerlendirmesi nedeniyle hata payının oldukça düşük olması gibi birçok avantaja sahiptir. Ayrıca *Candida* türlerinin amfoterisin B direncinin saptanmasında referans mikrodilüsyon yöntemine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (104).

Antifungal duyarlılık testleri hakkında, referans yöntemlerle *in vivo* duyarlılığı araştıran korelasyon yöntemleri ile hızlı ve kullanım kolaylığı olan yöntemlerin referans yöntemlerle uyumunu karşılaştıran araştırma çalışmaları devam etmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda, özellikle kandida enfeksiyonlarında triazol türevleri için elde edilen *in vitro* antifungal duyarlılık sonuçlarının tedaviyi yönlendirmede faydalı olduğunu göstermektedir (105).

2.2.7 Antifungal Ajanlar ve Tedavi

Mantarların hücre duvarlarının kitin içermesi ve hücre zarında kolesterol yerine ergosterol bulunması diğer mikroorganizmalardan ayrımındaki en önemli faktörlerdir. Hücre duvarı yapısında bulunan karbonhidratlar (mannan, selüloz, glukan, galaktan) hem patogeneze hem de hastalığın tanısında rol almaktadır. Gerek tıp alanındaki gelişmelerle hastalara uygulanan invazif işlemlerin artması, gerekse konak özelliklerindeki değişiklikler fırsatçı fungal enfeksiyonların sıklığını arttırmıştır. Ancak antifungal ajanların gelişimi antibakteriyellere göre geride kalmıştır. Fungal enfeksiyonlardaki artışa rağmen kullanılan ajanlar hala sınırlı sayıdadır ve kullanımda olan antifungallere karşı giderek artan dirençte diğer önemli sorundur. Zaman içerisinde fungal enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların cins ve tür düzeyinde dağılımı değişmiştir (13,106).

Kullanımda olan antifungal ajanlar; azoller, polienler, ekinokandinler ve pirimidinlerdir. Henüz rutin olarak kullanımda olmayan araştırma aşamasında olan antifungal etkili bileşikler de mevcuttur (106).

Pediyatrik veritabanları kullanılarak yapılan retrospektif bir çalışmada 2000-2006 yılları arası 25 çocuk hastanesinde antifungal kullanımı araştırılmış ve yıllar içinde kullanım sıklığının arttığı ve en çok kullanılan ajanların flukonazol (% 76) ve amfoterisin B (% 24) olduğu saptanmıştır. Ayrıca yıllar içinde invazif kandidiyazis vakalarında ekinokandin kullanım sıklığının arttığı da belirlenmiştir (106).

Yenidoğanlarda kandidiazis tedavisinin başarılı yönetimi; uygun antifungal terapi, destek tedavisi ve sistemik kandida enfeksiyonu riskini azaltıcı önleyici tedbirlerdir (16). Yenidoğanlarda kandida enfeksiyonunun yönetimi klinik durumuna bağlıdır. Kandidemi ve invaziv fokal enfeksiyonda tedavi sistemik antifungal ajan ve santral venöz katater veya mesane katateri gibi potansiyel kontamine tıbbi donanımların kaldırılması gerekir (16,107).

Kandida enfeksiyonu için odak noktası olan tıbbi donanımların çıkarılması mortalite oranını azaltır ve sistemik enfeksiyon tedavi oranını artırır. Yenidoğan YBÜ' de kan kültürü pozitif olan 104 yenidoğanda yapılan retrospektif çalışmada kandidemi tespit edildikten kısa sürede santral venöz katater kaldırılmasındaki yetersizlik mortalite oranının artması ile ilişkili bulunmuştur (107,108).

Mukokütanöz kandidiazisde orofaringeal kandidiazisli, diaper dermatit ve term bebekte komplike olmayan konjenital kandidiazisli çoğu hastada tek başına topikal antifungal ajan yeterlidir. Dissemine hastalıkla sonuçlanan daha şiddetli mukokütanöz hastalıkta sistemik antifungal ajan gereklidir (16).

Neonatal kandidemi tedavisinde 4 farklı antifungal ajan kullanılmaktadır:

1-Polienler –Amfoterisin B içerir, neonatal kandidemi tedavisinde en yaygın kullanılan ajandır.

2-Triazoller-Yenidoğanlarda en sık kullanılan triazol flukonazoldür.

3-Nükelozid analogları –yenidoğanlarda en sık kullanılan nükleozid analogu flusitozindir, genellikle MSS kandida enfeksiyonlarında amfoterisin B ile birlikte kullanılır.

4-Ekinokandinler –yenidoğanda tedaviye cevap vermeyen ya da dirençli kandidemilerin tedavisinde amfoterisin B ile konvansiyonel terapinin başarılı olduğu gösterilmiştir.

a. Polienler

Polienler sistemik kullanılan antifungaller içerisinde yer alırlar. Bu grup içerisinde günümüzde amfoterisin B, nistatin ve pimarisin kullanılmaktadır.

Amfoterisin B

Sistemik fungal enfeksiyonlarda kullanılan etkili ilk antifungal ilaçtır ve halen daha altın standart olarak kullanılmaktadır (109,110). Amfoterisin B yenidoğanlarda kandidemi tedavisinde kullanılan en yaygın ajan olmasına rağmen sistemik enfeksiyonda bazı *Candida* türlerinde tedaviye cevap vermeyen (*C. glabrata* ve *crusei*) ve tedaviye dirençli (*C.lusitania*) olarak rapor edilmiştir. Bu ilaç yenidoğanlarda etkilidir ve iyi tolere edilir (109-111).

Amfoterisin B lipofilik bir moleküldür. Fungal hücre duvarında bulunan ergesterole bağlanarak porların oluşumunu sağlar. Bu sayede hücre duvarının osmotik bütünlüğü bozularak hücre içi moleküller hücre dışına çıkar ve fungal

hücresinin ölümüyle sonuçlanır. İkinci bir mekanizma olarak hücre membranının oksidatif hasarının hücre ölümüne neden olabileceği düşünülmektedir (101). Hızlı fungusidal etkinliği bulunmaktadır. Amfoterisin B deoksikolat (AmB-d) geleneksel AmB olarak bilinir, ayrıca lipid formülasyonları da bulunmaktadır.

Amfoterisin B deoksikolat küf mantarları ve mayalara karşı geniş spektrumlu bir aktiviteye sahiptir. Antimikrobiyal direnç intrinsek ve sınırlıdır. Amfoterisin B deoksikolat direnci genelde ergosterol sentezinde azalmaya veya afinitesi düşük alternatif sterollerin sentezlenmesine bağlı gelişmektedir. *C. lusitaniae*' de nispeten siktir (112). Oral absorpsiyonu iyi olmadığı için intravenöz (iv) yoldan kullanılmaktadır. Proteine yüksek oranda bağlanır ve yarı ömrü uzundur. Amfoterisin B deoksikolat esas olarak karaciğere, daha az miktarda ise dalak ve böbreğe dağılır (109). Amfoterisin B deoksikolatın infüzyon ilişkili istenmeyen etkileri (ateş, titreme, myalji, bronkospazm, taşikardi, hiperventilasyon) ve nefrotoksik etkisi vardır. Yaklaşık % 30 hastada tedavi esnasında renal fonksiyon bozukluğu gelişir ve % 5 hastada toksisite nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalır. Fakat yenidoğanları çoğunda geçici nefrotoksisite görülür ya da hiç görülmez (13,113).

İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar ilk infüzyonlarda daha sık olmak üzere, 30-45. dakikalarda başlar, 15-20 dakikada pik yapar ve 2-4 saatte kaybolarak seyredir. Bu reaksiyonların azaltılması için premedikasyon önerilmektedir (112). Fakat infantlarda, büyük çocuklarda ve erişkinlerde uygulanan bu test dozu genellikle verilmez çünkü infüzyon ilişkili yan etki oranı daha azdır.

Diğer yan etkiler; hipomagnazemi (aşırı böbrek hasarına bağlı), anemi, trombositopeni ile giden kemik iliği bakılanması, karaciğer enzimlerinde artıştır. Bu etkiler sık görülür, doza bağımlıdır ve ilaç kesilince düzelir (110).

Bu yan etkilerden dolayı amfoterisin B alırken serum K, Mg, cr, karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı seri izlemeleri olmalıdır. Ayrıca neonatal kandidemi kötü sonuçlarını engellemek için terapötik dozlara kısa sürede ulaşılması amaçlanır. 0.5 mg/Kg/gün ile başlanarak daha sonra tedavinin seyri boyunca uygulanan günlük doz 1 mg/Kg verilir. Tedavinin süresi belirsizdir. Enfekte vücut sıvılarının sterilizasyonu için en az 14 gün tedavi edilmesi gerektiği savunulmuştur. Diğer tavsiye edilen özellikle preterm bebeklerde kümülatif dozun 25- 30 mg/Kg olmasıdır (114).

Fokal komplike enfeksiyonların (örneğin böbrek mantar topu, endokardit gibi) tedavi süresi belirsizdir. Böbrek, kalp veya beyindeki fungal abseleri tanımlamak için ve takibi için görüntüleme yöntemleri kullanmak gerekebilir. Görüntüleme yöntemlerinde fungal abselerde tamamen düzelme olana kadar tedaviye devam edilmelidir (77).

Sınırlı verilere dayanarak yenidoğanlarda fokal komplike olmayan kandidemilerde ilk steril kan kültürü elde edildikten sonra minimum 14 gün tedavi veriliyor. Sistemik yayılımı olan fokal komplike enfeksiyonlarda muhtemelen eradikasyon zordur, odakların cerrahi çıkarılması ile beraber tedavi süresi 4-12 hafta boyunca uzatılabilir (16).

Amfoterisin B deoksikolat ile sık görülen yan etkiler lipid formülasyonların geliştirilmesiyle nispeten aşılmıştır. Amfoterisin B deoksikolatın lipid formülasyonlu formunun etkinliğinin daha uzun süreli olduğu ve toksisitesinin daha az olduğu saptanmıştır. Bu özellik nedeniyle fungal enfeksiyonlarda araştırılmış, yan etkilerinin az olduğu ve daha yüksek dozlarda verilebildiği görülmüştür. Çok sayıda formülasyon test edilmesine rağmen üç preparat ticari olarak hazırlanmıştır (Amfoterisin B kolloidal dispersion, amfoterisin B lipid kompleks, lipozomal amfoterisin B). Lipid preparatlar retikuloendotel sistem tarafından hızlıca tutulur ve esas olarak karaciğer, dalak ve lenf bezlerinde nadiren böbrekte birikir, bu nedenle nefrotoksitesi azdır. Yapılan çalışmalar kreatin yüksekliği geliştikten sonra AmB-d'nin lipid formülasyonla değiştirilmesiyle renal fonksiyonların stabilize edildiği hatta iyileşebildiğini bildirmektedir. Maliyeti nedeniyle lipid formülasyonlara ilk dönemlerde kuşkuyla bakılmış olsa da hastanede yatış sürelerinin kısalması nedeniyle maliyet etkin bulunmuştur (112). Lipid formlarının nefrotoksitesi az olmasına rağmen yeni azollere ve ekinokandine kıyasla kullanımı düşüktür (115). Ayrıca hafif veya asemptomatik transaminaz yüksekliğinden fatal fulminan hepatik yetmezliğe varan hepatotoksik etkileri vardır. Güvenilirliği inceleyen 39 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde AmB formülasyonu kullanılan hastaların % 12-20' sinin tedavinin yan etkiler nedeniyle kesildiği, % 1' den az kısmının hepatotoksitete bağlı olduğu belirlenmiştir (116). Yenidoğanlarda bu ajanları kullanımı ile ilgili olgu serilerine ait veriler kısıtlıdır. Genellikle standart amfoterisin

B kullanımını sırasında renal disfonksiyon olması ve doz ilişkili reaksiyonlar geliştiren hastalarda kullanılır (117,118).

Çoğu raporda lipid bazlı amfoterisin B preparatları ile yenidoğan candidemi tedavisi başarı ile uygulanmış ve herhangi bir yan etki gelişmemiştir. Ancak *Candida* türleri kan, idrar, BOS kültürlerinde pozitif olan 730 yenidoğanda yapılan çok merkezli bir çalışmada amfoterisin B deoksilat ve flukonazol alanlarla karşılaştırıldığında lipid bazlı amfoterisin B kullanan hastalarda daha yüksek mortalite olduğu çok değişkenli analizlerle gösterilmiştir (115).

Sonuç olarak standart amfoterisin B yenidoğanlarda daha çok tercih ediliyor. Çünkü lipid ajanlar çok üstün görünmüyor. Özellikle üriner sistem kandidazisinde lipid formlarından kaçınılmalıdır (115).

b. Azoller

Azoller sık kullanılan antifungal ajanlardır. İmidazoller (ketakonazol, mikonazol) ve triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) olarak iki grupta incelenir.

İmidazollerin kullanımı yüzeysel mantar enfeksiyonları ile sınırlı iken, triazoller hem yüzeysel hem de sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılırlar. Mantar hücre duvarının önemli komponentlerinden biri olan ergosterol biyosentezindeki lanosterol dimetilaz enzimini inhibe ederek etkilerini gösterirler.

Triazoller memeli P-450 hücre membranından daha çok mantar hücresine etki etmesi nedeniyle daha güvenilirdir. İlk kullanıma giren birinci jenerasyonda flukonazol ve itrakonazol, ikinci jenerasyon triazollerde ise albakonazol, posakonazol, isavukonazol, vorikonazol, ravukonazol bulunmaktadır. İkinci jenerasyon ilaçların hepsinin oral formu, vorikonazol, ravukonazol ve isavukonazolün iv formları da vardır. Yan etkileri diğer antifungallere göre azdır, fakat sık kullanılıyor olması nedeniyle direnç gelişimi fazladır. *C. krusei*' de primer direnç varken diğer kandida suşlarında kazanılmış direnç gelişebilir (112,115). "SENTRY Antimicrobial Surveillance program 1997" verilerine göre kandidaların % 87' si flukonazole % 67' si itrakonazole hassastır (119,121).

Flukonazol

1.kuşak triazol türevi olan flukonazol neonatal kandida enfeksiyonlarında en sık kullanılan triazol türevidir. Flukonazol *C. krusei* (intrensek direnç) ve bazı *C. glabrata* suşları dışında birçok kandida türüne karşı etkilidir. Sistemik kandida enfeksiyonları olan yenidoğanlarda amfoterisin B ye alternatif olarak flukonazol yaygın kullanılmaktadır. Flukonazol birçok avantaja sahiptir. Biyoyararlanımı % 90' ın üzerinde olduğu için kolayca GİS' ten emilir. Oral alımlarda biyoyararlanımı iyi olması iv uygulama ihtiyacını potansiyel olarak azaltır. Esas olarak renal yol ile atılır, renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekir. Üriner sistem kandidiazisinde en iyi ajandır, çünkü idrara değişmeden yüksek konsantrasyonlarda atılır. Çeşitli çalışmalarda yenidoğan sistemik kandidiyazis tedavisinde flukonazolün etkili olduğu gösterilmiştir (115,120,123).

Vajinal, orofaringeal, özafagial ve kronik mukokütanöz kandidiyazisi içeren mukozal kandidiyazis tedavisinde oldukça etkilidir. Yenidoğanlarda invazif kandida enfeksiyonlarının tedavisinde, *Candida*'ya bağlı üriner sistem enfeksiyonları, peritonit, endokardit, osteomyelit, menenjit ve endoftalmit tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır (121). Yan etkileri arasında lökopeni, trombositopeni, anafaksi, QT uzaması, döküntü, uzun süreli kullanımda reversibl alopesi yapabilir (119). Standart antifungal tedaviye cevap vermeyen veya tolere edemeyen, kandidiyazisli 40 yenidoğanda flukonazol tedavisi %97 klinik ve mikolojik yanıt sağlamıştır. Kandidemili 24 infantta amfoterisin B ve flukonazolu karşılaştıran bir çalışmada, flukonazolle tedavi edilen hastalarda yaşam oranı %67, amfoterisin B ile tedavi edilenlerde %55 bulunmuştur (123).

Bu ajanın major dezavantajı flukonazole dirençli *Candida* suşlarının bulunmasıdır. Kandida enfeksiyon sıklığını azaltmak için kullanılan flukonazol profilaksisinin flukonazol direncine katkıda bulunan bir faktör olabilir. Bu nedenle kandidemi olan ya da şüphelenilen yenidoğanlarda başlangıç tedavide tek başına kullanılmamalıdır. Sadece *Candida* türü tanımlandıktan ve flukonazol duyarlı olduğu belirlendikten sonra verilebilir (115).

Gerekli optimal serum flukonazol konsantrasyonu elde etmek için yenidoğanlarda günlük doz 12 mg/Kg dozunda kullanmak gerekir. Bozulmuş renal klirensi olan doğum ağırlığı 1000 g altındaki infantlarda doz aralığı 48 saate

uzatılabilir. Küçük bir çalışmada hastalara başlangıç yükleme dozu 25 mg/Kg, idame dozu 12 mg/Kg verilmiş ve bu dozlar güvenli bulunmuş ve güncel rejimlerden daha hızlı terapötik düzeyler elde edilmiştir (115,122,124). Bunun daha etkili ve daha güvenli doz rejimi olduğunu doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Itrakonazol

Flukonazole göre daha geniş spektruma sahiptir. Fungusidal etkilidir. Oral biyoyararlanımı % 55 civarındadır. Büyük oranda karaciğerde metabolize edilir. Bulantı, kusma, transaminaz yüksekliği gibi yan etkileri vardır. Hematolojik maligniteli, karaciğer nakilli, HIV enfeksiyonlu hastalarda etkili bir proflaktik ajan olduğu gösterilmiştir (112).

Vorikonazol

Vorikonazolün hem oral hem de parenteral formu bulunmaktadır. Oral formun biyoyararlanımı % 90' ın üzerindedir. Flukonazolden türetilmiş bir triazoldür. Flukonazol ve itrakonazole göre daha geniş spektrumludur. Tüm *Candida* türlerine, *aspergillus* ve dimorfik mayalara etkilidir. Ancak *Zygomycetes*'lere karşı etkisizdir. BOS dahil vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Vorikonazolun % 2' den azı değişmeden idrarla atılır, bu nedenle üriner fungal enfeksiyonlarda kullanımı uygun değildir. Çocuklar yetişkinlere göre daha fazla eliminasyon kapasitesine sahiptir. Döküntü, geçici görme bozukluğu, hepatotoksisite, nörotoksisiteye yol açabilir (125). Yetişkin çalışmalarda bu ajanlar flukonazol dirençli türlerde etkilidir, fakat yenidoğanlarda karşılaştırılabilir veri yoktur.

Posakonazol

Posakonazol geniş etki spektrumuna sahip ikinci kuşak triazollerdendir. Flukonazol dirençli suşlar dahil kandida türlerine, AmB dirençli suşlar dahil aspergillus türlerine karşı etkilidir. Yalnızca oral formu bulunmaktadır. Genelde gastrointestinal yan etkiler oluşturur, nadiren hepatotoksisite ve QT uzaması yaptığı bildirilmiştir. İn vitro çalışmalarda, diğer antifungal ajanlarla karşılaştırıldığında, birçok maya ve küf mantarına eşit veya daha etkili olduğu saptanmıştır (112). Posakonazolun 13 yaş altı çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler azdır.

Diğer İkinci Jenerasyon Triazoller

İsavukonazol, ravukonazol ve albakonazol gibi ikinci jenerasyon triazol bileşiklerinin invazif fungal enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Fakat yeni triazol bileşiklerinin çocuklarda kullanımı hakkında öneriler bulunmamaktadır (97,126).

c. Ekinokandinler

Ekinokandinler mantar hücre duvarında yer alan 1,3- β - glukan adlı proteinin sentezinde görevli olan enzimin inhibisyonuyla duvar bütünlüğünü ve hücre morfolojisini bozarak, hücrenin ölümüne neden olurlar. İnsan hücrelerine toksik değildirler. Azol ve polien grubu antifungallerle çapraz dirençleri yoktur. Azollere dirençli olanlar dahil *Candida* türlerinin çoğuna fungusidal, *aspergillus* türlerine karşı fungustatik etki gösterirler (112,115). Şu ana kadar türe bağlı direnç saptanmamış olsa da *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. albicans* türlerinde direnç bildirilmişti. Hücre duvarında glukan içermeyen *Cryptococcus neoformans* ve *Zygomycetes* lere etkisi yoktur. Kaspofungin, mikafungin, anidulafungini içeren ekinokandinler kimyasal olarak modifiye edilmiş molekülleridir. Aralarında farmakodinamik, farmakokinetik, ilaç etkileşimleri, yan etkileri açısından minimal farklar vardır fakat etki mekanizması ve spektrumları benzerdir (127).

Erişkin hastalarda hepsinin etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (127). Yenidoğanlarda veriler kısıtlıdır. Fakat küçük olgu serilerinde ekinokandinlerin yenidoğanlarda iyi tolere edildiği gösterilmiştir (128).

Ekinokandinler yenidoğan kandidemi tedavisinde umut verici antifungal ajan olmasına rağmen etkinlik, güvenlilik ve yenidoğanlarda doz rejimi ile ilgili daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Kaspofungin

FDA onayı alan (2001 yılında) ilk ekinokandin türü antifungaldir. Erişkin hastalarda özefagial ve invazif kandidiyazisin tedavisinde, diğer antifungallere duyarsız invazif aspergilloziste ve febril nütropeninin ampirik tedavisinde onay almıştır. İnvazif kandidiyazisli yenidoğanlarda kaspofungin kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Ortalama doğum ağırlığı 800 g olan 13 bebekte konvansiyonel antifungal tedaviye rağmen kandidemisi devam edenlere kaspofungin eklenmesi, ortalama üç gün sonra kan kültürlerinde sterilizasyona neden olmuştur (129). Bu veriler ümit verici olmasına rağmen, yenidoğanlarda antifungal ajan olarak kaspofungin kullanmadan önce daha fazla kanıtlar gereklidir.

Kimyasal olarak doku ve kanda spontan yıkılım veya karaciğerde hidroliz ve N-asetilasyon sonucu parçalanarak idrar ve feçesle atılır. Yan etkileri minimaldir, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş yapabilir. Nefrotoksik ve hepatotoksik değildir (112).

Mikafungin

Farmakolojik özellikleri diğer ekinokandinlere benzemektedir. Erişkin immunsuprese hastalarda invazif fungal enfeksiyonlarda ve kök hücre nakli yapılan vakaların profilaksisinde etkili bulunmuştur. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada invazif kandidiyazisli hastalarda mikafungin ve lipozomal AmB karşılaştırılmış ve her iki ilacın etkinliği benzer bulunmuştur (% 72.9 - % 76). Ayrıca AmB ile gelişen ve tedaviye ara verilmesi gereken yan etkiler görülmemiştir (130).

23 preterm infantta yapılan faz 1 çalışmada mikafunginin hiçbir yan etkisinin olmadığı gösterildi. Aynı zamanda yayınlanmış verilerde mikafungin klirens hızı yenidoğanlarda erişkin ve büyük çocuklara göre daha hızlı olması nedeni ile yenidoğanlarda dozun değiştirilmesi önerilmektedir (131).

Farmokokinetik veriler preterm infantlarda 15 mg/Kg dozun erişkinlerde 5 mg/Kg a denk geldiğini göstermektedir Mikafungin ile herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir. Olası ya da kanıtlanmış dissemine kandidiazisi olan 47 infantta yapılan çalışmada mikafungin uygulamasında 15 mg/Kg a artırılmış doz güvenli bulundu (132).

d. Nükleozid Analogları

Flusitozin

Flusitozin hücre içine girip orada deaminasyona uğrayarak RNA sentezinde inhibitör rol oynayan 5- fluorourasile dönüşür. Ayrıca DNA sentezinde pürin ve pirimidin ile yarışarak DNA sentezini bozan timidilat sentazı inhibe eder. Oral absorpsiyonu % 90' a ulaşmaktadır ve dokulara dağılımı oldukça iyidir. İshal, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, kaşıntı, döküntü gibi hafif yan etkileri olduğu gibi hepatotoksite, enterokolit, kemik iliği supresyonu gibi ciddi yan etkileri de bulunmaktadır (112).

Yenidoğanlarda en yaygın kullanılan nükleozid analogudur. Tek başına kullanıldığında hızlı direnç gelişimi nedeniyle kullanımı kombinasyon tedavisi şeklinde sınırlıdır. Yenidoğanlarda SSS kandidiyazisinde amfoterisin B ile kombine kullanılır çünkü flusitozin BOS içine penetrasyonu mükemmeldir ve amfoterisin B

ile sinerjistik etki oluşturur. Pediyatrik yaş grubundaki çalışmalar henüz yeterli seviyede değildir (133).

Sadece enteral yoldan uygulanabilir olması kritik yenidoğanlarda kullanımını sınırlıyor. Oral dozu 50-150 mg/Kg/gün 6 saatte bir verilir. Kemik iliği toksisitesini önlemek için kan düzeylerini izlemek çok önemlidir (115).

e. Yenidoğanlarda Antifungal Tedavi Rehberi

Neonatal kandidiyazis konusunda IDSA tedavi rehberi, amfoterisin B deoksikolatı A2 kanıt düzeyinde önermektedir. Amfoterisin B lipid formülasyonları ve flukonazol B2 kanıt düzeyindedir. Kaspofungin'in 25 mg/m² dozunda ve mikafungin 5-7 mg/Kg kullanımının etkinliği ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmektedir. İnvaziv kandidiyazis olgularında mevcut santral kateterin çıkarılmasının mortaliteyi azalttığı, kandidemi süresini kısalttığı ve organ disseminasyonu engellediği gösterilmiş, kandidemi olgularında santral kateterin hemen çıkarılması önerilmektedir (16).

Dissemine kandidiyazisli yenidoğanlarda konvansiyonel amfoterisin B 0.5-1 mg/Kg/gün önerilir. Üriner sistem tutulumu yoksa, lipozomal amfoterisin B 3-5 mg/Kg/gün kullanılabilir. Flukonazol 12 mg/Kg/gün, uygun bir alternatiftir. Önerilen tedavi süresi üç haftadır. Flukonazol veya konvansiyonel amfoterisin B kullanımını önleyen toksisite veya direnç durumlarında ekinokandinler dikkatli ve sınırlı kullanılmalıdır. Steril vücut sıvısı ve/veya idrarda *Candida* türleri üreyen yenidoğanlarda lomber ponksiyon ve retinal muayene, steril vücut sıvılarında persistan pozitif kültürler olduğunda genitoüriner sistem, karaciğer ve dalak görüntülemesi yapılmalıdır. Pozitif kültür olan tüm hastalarda *Candida* türleri ve antifungal duyarlılığı belirlenir. Sonuçlarına göre antifungal ajan değiştirilir. Kandidemili bebeklerde santral venöz kateterlelerin hemen çıkartılması veya değiştirilmesi yapılmadığında, uzamış enfeksiyon, mortalite ve uzun dönem irreversibl nörogelişimsel sekel riski yüksektir (75,134).

Neonatal kandidiyazisin flukonazol ve konvansiyonel amfoterisin B ile tedavisi ufak, tek-merkez çalışmalar ve çok-merkezli kohort çalışmalarıyla değerlendirilmiş, her iki antifungal ilacın da tedavi için uygun olduğu bulunmuştur. *Candida* menenjitli yenidoğanlarda flusitozinin rolü tartışmalıdır ve rutin olarak önerilmemektedir (75). SSS tutulumu olan hastalarda birkaç günde BOS steril hale

gelmediyse veya amfoterisin B 1-1.5 mg/Kg/gün dozunda monoterapi olarak verildiğinde hastada düzelme olmadıysa flusitozin 50-150 mg/Kg/gün 4 dozda eklenmesi düşünülebilir (75,134).

Amfoterisin B ile primer tedavi sonrası kandidemi düzelmezse 2. bir ajan olarak ekinokandin veya flukonazol eklenebilir. Fakat yenidoğan vakalarında en iyi kombinasyon tedavi rehberi açısından az kanıt vardır (134).

2.2.8 Kandida Enfeksiyonunun Önlenmesi

Yenidoğan kandidiyazisin başarılı yönetimi; uygun antifungal tedavi, destek tedavisi ve sistemik kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için önleyici tedbirler ile etkili kandida enfeksiyonu tedavisi gerektirir.

Kandidemi yenidoğanlarda kötü klinik sonuçlara neden olduğu için sistemik kandidiazis riskini azaltmak için koruyucu önlemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Özellikle bu çabalar invaziv kandidiyazis için yüksek riskte olan prematüre yenidoğanlarda odaklanmıştır.

Genel Önlemler

Yenidoğan YBÜ' de genel önlemler kandidemi olasılığını arttıran risk faktörlerini azaltıcı yöntemlere dayanır. Sağlık çalışanlarından bebeğe horizontal geçişi azaltmak için el yıkama, eldiven kullanımı, yapay tırnaklardan kaçınma gibi önlemler alınmalıdır, ancak bu önlemler tek başına yeterli olmayabilir. Yapılan bir çalışmada el yıkamada kullanılan antiseptik ve dezenfektanların yatan hastalarda candida gelişimini azalttığı gösterilmiştir (135).

Candida ile kolonize veya infekte olmuş infantların tek kişilik oda izolasyonu, sağlık çalışanlarının sadece bu infantlara bakım verecek şekilde ayrılmış olması diğer genel önlemlerdendir. Rutin enfeksiyon kontrol komitesinin önlemlerinde izolasyon sıklıkla tavsiye edilmesine rağmen yenidoğan YBÜ'de kandida çapraz enfeksiyonlarını önlemek için yapılmış klinik çalışmalar yoktur (136). Dissemine enfeksiyon olasılığını arttıran kandidal aşırı çoğalmasını azaltmak için alınması gereken önlemler; H2 reseptör blokeri, PPI, geniş spektrumlu antibiyotik (3. kuşak sefalosporin ve imipenem gibi) ve glukokortikoid kullanımı gibi risk faktörlerini azaltmak için yapılan müdahalelerdir (12,134). Bu risk

faktörlerinden kaçınmak veya en aza indirmek kandidemi olasılığını ve *Candida* kolonizasyonunu azaltabilir (137).

Santral venöz katater gibi tıbbi donanımlar kan yoluyla organlara invazyon ve kolonizasyonu sağlar. Katatere bağımlılığı azaltmak için erken beslenmenin başlatılması gibi önlemlerin aktif düşünülmesi gerekir.

Antifungal Profilaksi

Yenidoğan döneminde invaziv fungal enfeksiyonları için profilaksi tartışmalıdır. Literatürdeki derlemeler gösteriyorki; hem sistemik olmayan (nistatin, mikonazol), hem de sistemik profilaktik terapi (flukonazol) yenidoğanlarda invaziv kandida enfeksiyonu riskini azaltıyor. Nistatin ve mikonazol lokal antifungal ajanlardır, GIS' den iyi emilimi olmadığı için sistemik dağılımı olmaz. Çeşitli çalışmalarda, oral veya topikal emilmeyen ajanların profilaktik kullanımının kandidiazis riskini azalttığı gösterilmiştir (138,139). Nistatin ile yapılmış bir randomize kontrollü çalışma olup, diğer retrospektif serileri ile birlikte kolonizasyon oluşmadan başlanması durumunda yararlı olduğunu gösteren sonuçlar bulunmaktadır (140).

Yüksek riskli yenidoğanlarda enfeksiyonun yüksek mortalitesi, tanının zor ve gecikmeli olarak konması antifungal profilaksi konusunu bu grupta da gündeme getirmiştir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda flukonazolün plasebo ile karşılaştırıldığı 214 bebeği kapsayan 3 çalışmanın meta-analizinde; flukonazol profilaksisi doğum sonrası 4-6 hafta süreyle uygulanmıştır. Başarı kriteri olarak fungal kolonizasyon, invaziv fungal enfeksiyon sıklığı ve hastaneda yatış süresindeki mortalite izlenmiştir. Taburculuk sonrası mortalite ve daha uzun vadede nörolojik gelişim araştırılmamıştır. Ayrıca çalışma dönemi boyunca yan etki açısından karaciğer fonksiyon testleri ve direnç açısından da izole edilen kökenler flukonazol direnci yönünden incelenmiştir. Çalışmaların verileri kombine olarak ele alındığında flukonazol profilaksisi mortalite ve invaziv fungal enfeksiyon sıklığı üzerine anlamlı olarak etkili bulunmuştur. Çalışmacılar *C. albicans* türlerinde minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri açısından artış saptamadıkları gibi dirençli *Candida* türlerinin izolasyon sıklığında artış da bildirmemişlerdir. Flukonazol kullanımına bağlı herhangi bir istenmeyen etki de bildirilmemiştir. Bu meta-analiz sonuçlarına

göre yüksek riskli, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde flukonazol profilaksisinin invaziv kandidiazis açısından koruyucu olabileceği sonucuna varılmıştır (141).

Flukonazol 2001 yılından bu yana yenidoğanlarda klinik çalışmalarda sistemik antifungal ajanlardan profilakside flukonazol kullanımına odaklanılmıştır. Bu çalışmalarda profilaktik flukonazol kullanımının *Candida* kolonizasyonunu ve preterm infantlarda invaziv enfeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir (10,57). Prospektif, plasebo-kontrollü, randomize, çift-kör bir çalışmada 100 düşük-doğum ağırlıklı bebekte (<1000 g), altı hafta profilaktik flukonazol tedavisi, fungal kolonizasyon ve invazif fungal enfeksiyon gelişiminde belirgin azalmaya neden olmuştur (15).

Flukonazol profilaksisinin bakteriyemi ya da nekrotizan enterokolit riskini arttırmadığı ,14 aylık izlemde büyüme gelişme, kolestaz ya da nörolojik gelime üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde flukonazol profilaksisi uygulamasının azol direnci üzerine ya da non-*albicans Candida* sıklığına artış üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (15). Flukonazol profilaksisi uygulanmasının yenidoğan ünitesinde maliyet etkin olduğu gösterilmiştir (10).

Sonuç olarak flukonazol profilaksisinin 1000 g' ın altında preterm infantlarda uygulanması IDSA tedavi rehberinde A1 kanıt düzeyindedir. 3 mg/Kg flukonazol, intravenöz olarak, 2 dozda verilmesi, yaşamın ilk gününde başlanması ve en az 14 gün devam edilmesi önerilmektedir (16).

Ancak flukonazol profilaksisinin mortalite üzerine etkisi olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Mortalite verilerini içeren 3 çalışmada hastaneden daha önce taburcu olanlar arasında mortalite açısından farklılık bulunmamıştır. Ancak profilaktik flukonazol kullanımı ile düşük mortaliteye doğru eğilim olduğu görülmüştür. 322 preterm (1000 g altında) infantta yapılan çalışmada profilaktik flukonazol kullanımı ve plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastalar 3 ya da 6 mg/Kg/gün flukonazol aldı ya da plasebo grupta idi. İnvaziv fungal enfeksiyon insidansı 6 mg/Kg alanlarda %2.7, 3 mg/Kg alanlarda %3.8 ve plasebo grupta %13.2 bulunmuştur. Bu hastalarda mortalite insidansı sırası ile %8, %8.7, %9.4 idi. Profilaktik flukonazol kullanımı ile düşük mortaliteye doğru eğilim olduğu görüldü (10).

Rutin yenidoğan antifungal profilaksisinde major sorun profilaksi sonrası *Candida* türlerine karşı direnç oluşmasıdır. Yapılan çalışmalarda profilaktik flukonazol kullanımı ile *Candida* türlerine karşı direnç gelişiminde artmış risk olmadığı görülmüştür (142).

Profilaktik flukonazol kullanımının uzun dönem sonuçları; yaşayan preterm bebeklerde profilaktik flukonazol kullanımının uzun dönem yan etkileri olmadığı görüldü (143). 100 hastayı içeren bir çalışmada hayatta kalan 86 hastadan 38'inde nörogelişimsel durumu ve yaşam kalitesi değerlendirildi. İletişim, sosyal, motor ve günlük yaşam becerileri ve davranışsal, emosyonel sorunların oranında flukonazol profilaksi alan ve plasebo grubu arasında farklılık görülmedi. Yaşam kalitesi her iki grupta da aynıydı. Büyüme (ağırlık, boy, baş çevresi) açısından 2 grupta da farklılık saptanmadı (15,143).

Ampirik Antifungal Terapi

Yenidoğanlarda ampirik antifungal tedavinin başlanması yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. 1500 g' ın altında yoğun bakım takibi gerektiren hastalarda, 7 günden uzun süre 3. kuşak sefalosporin ya da vankomisin kullanımı, TPN, mekanik ventilasyon, steroid, H2 reseptör blokeri kullanım öyküsü olan ampirik tedavi uygulanan yenidoğanlarda mortalite gözlemezken, ampirik tedavi almayan grupta % 61 oranında mortalite saptamışlardır (144). İnvaziv kandidiyazisli 136 preterm bebekte yapılan gözlemsel çalışmada hastaların invaziv candidiazis için ampirik tedavi aldığı ve nörolojik bozukluk olmadan sağkalımın arttığı görüldü, ancak tedavi edilen ve edilmeyen grup arasında mortalite açısından farklılık görülmedi (145).

Riskli yenidoğanlarda ampirik antifungal tedavinin ne zaman başlanmasına karar vermede klinisyenlere yardımcı olabilen klinik prediktif model geliştirilmiştir. Benjamin ve ark., 25 gestasyonel haftanın altında, trombositopenisi olan veya 25-27 gestasyonel haftalık olan ve önceki 7 gün içinde 3. jenerasyon sefalosporin veya karbapenem kullanan yenidoğanlarda kan kültürü alındıktan sonra antifungal tedavi başlanmasını önermektedirler (64).

Preterm bebeklerde ampirik antifungal tedavinin faydasını görmek için büyük çok merkezli çalışmalar önerilmektedir.

Diğer Potansiyel Müdahaleler

GIS kolonizasyonunu azaltmak için probiyotik kullanımı önerilmektedir. Preterm infatlarda yapılmış prospektif bir çalışmada laktbasillus reuteri ya da L. rhamnosus alanlarda probiyotik almayanlarla karşılaştırıldığında GIS *Candida* kolonizasyonunun oranı daha düşük bulunmuştur, invaziv kandidiazis gelişime sıklığı arasında anlamlı fark bulunamamıştır (146).

Başka bir çalışmada bovin laktoferrin kullanımı plesabo ile karşılaştırıldığında fungal kolonizasyon oranında azalma ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak kontrol grup ile karşılaştırıldığında bovin laktoferrin alan preterm infantlarda invaziv fungal enfeksiyon riski daha az bulunmuştur (147).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak izlenen ve Ocak 2002 - Ocak 2012 yılları arasında kültürlerinde mantar üremesi olan hastalar alındı. Hastalar mikoloji laboratuvar kayıtlarından belirlenerek, hasta bilgileri dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi. İnvazif kandida enfeksiyonu normalde steril olan vücut bölgelerinde (kan, idrar, BOS, trakeal aspirat, periton) *Candida spp.* üremesi olarak tanımlandı. Kolonizasyon, fungal mikroorganizmanın bir vücut bölgesinde (göbek, kulak, gayta, boğaz, cilt, vs.) herhangi bir klinik tablo oluşturmadan üremesi olarak tanımlandı. Mortalite riski daha sonraki enfeksiyon ataklarında değişebileceğinden birden fazla kandida enfeksiyonu olan hastalarda ilk enfeksiyon atağı çalışmaya alındı. Aynı hastada farklı zamanda farklı *Candida* türü üremesi varsa ayrı vaka olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 14 Mart 2012 tarih ve 80558721/122 sayılı karar ile onay alındı.

İnvazif kandida enfeksiyonları hastaneye yatışı takiben 48 saat veya daha sonra ortaya çıkmış ise nozokomiyal olarak değerlendirildi. Eğer hasta başka bir hastaneden nakil yapılmışsa, hastanın hastaneye yatış tarihi gittiği ilk hastanedeki yatış tarihi olarak hesaplandı.

Hastaların demografik özellikleri, kandida enfeksiyonu açısından risk faktörleri (altta yatan hastalık, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, önceki enfeksiyon varlığı, santral venöz katater, umbilikal veya üriner kateter varlığı, parenteral beslenme, enteral beslenmeye başlama süresi, mekanik ventilasyon ve kalış süresi, cerrahi girişim öyküsü, uzamış hospitalizasyon, resüsitasyon, aminofilin kullanımı), kandida izolasyonundan önce hastanede kalış süresi, ampirik antifungal tedavi, azol profilaksisi, fungal enfeksiyon etkeni ve antibiyogram profili ,üreme yeri ve fungal enfeksiyon türü (sepsis, pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, endokardit ve diğer), antifungal tedavi, hastanede yatış süresi ve hastanın prognozu hasta dosyalarından kaydedildi.

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon, total parenteral nutrisyon, cerrahi girişim uygulanması ve tedavi öncesi antifungal ilaç alımı invazif kandida enfeksiyonu gelişmeden önceki dört haftalık süreç içerisinde klinik öykü ile değerlendirildi.

Prematürite gestasyonel yaşın ≤ 37 hafta olması olarak tanımlandı. İdrar yolu enfeksiyonu uygun temizlik yapıldıktan sonra alınan orta akım idrarda $\geq 10^5$ koloni/mm³ üreme veya kateterle alınan idrarda $\geq 10^5$ koloni/mm³ *Candida* spp. üremesi olarak tanımlandı.

Kandidemi periferik veya santral venöz kateterden alınan kanda herhangi bir *Candida* türünün izolasyonu olarak tanımlandı. Santral venöz kateterli hastanın herhangi bir kan kültüründen veya kateter-ucu kültüründen *Candida* spp. izolasyonu “kateter-ilişkili kandidemi” olarak değerlendirildi. Santral venöz kateter takılı iken pozitif *Candida* kültürü total gün sayısı “kateter günü” olarak belirtildi. Santral venöz kateter bulunduğu süre boyunca ilk pozitif ve son pozitif kültür arasındaki tüm günleri içerdi.

Başlangıç tedavisi, kültür alınma zamanı ile organizmaya duyarlı olan antifungal tedavinin başlanması arasında 72 saatten fazla zaman geçmiş ise yetersiz olarak düşünüldü.

Ampirik tedavi pozitif kültür sonucundan önce herhangi bir sistemik antifungal ajanın başlanması olarak tanımlandı. Antifungal profilaksi kültür alınmadan 24 saat ve öncesinde sistemik antifungal tedavinin alınması olarak tanımlandı.

İstatiksel değerlendirmede SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Çalışma grubumuzun tanımlayıcı verileri sıklık ve ortanca olarak verildi. Verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Ocak 2002-Ocak 2012 yılları arasında Neonatoloji Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen yenidoğan bebeklerden toplamda 260 hastada fungal ajan tespit edildi. Bunların 172 'si (%66,2) mantar üremesi, 88 'i (%33.8) kolonizasyondur. Çalışmaya dahil edilen hastaların 142 ' si (%54.6) erkek, 118 'i (%45.4) kızdı. Mantar üremesi olduğu sırada hastaların ortanca yaşı 8 gün (1-95 gün) dü. Bebeklerin ortanca doğum ağırlığı 2435±912 g (570-5100 g) ve gestasyon yaşı 35.3±4.0 (25-41) hafta idi. Bunlardan %82.3'ü AGA, %11.2'si SGA, %6.5 'u LGA idi. Bebeklerin 128 'i (%49.2) sezeryan ile, 132 'si (%50.8) vajinal yolla doğurtuldu.(Tablo 4.1)

Anne yaşı ortalama 27±5.8 (17-44) yaşdı ve annelerin %13.1 'de (34) EMR, %6.9 'da (18) preeklamsi vardı. (Tablo 4.1)

Hastaların 77 'sinde (%29.6) perinatal asfiksi, 65 'nde (%25) RDS, 24 'ünde (%9.2) BPD, 4 'ünde (%1.5) NEC, 25 'inde (%9.6) ROP, 15 'nde (%5.8) İVK tespit edildi. 66 (%25.4) hastada surfaktan uygulaması mevcuttu.(Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta özellikleri	N(%)
Cinsiyet(erkek/kız)	142/118
Gün (median)	8 (1-95)
Gestasyon haftası (median)	35.3±4.0 (25-41)
Doğum şekli	
C/S	128 (49.2)
VY	132 (50.8)
Doğum ağırlığı (median)	2435±912
AGA	214 (82.3)
SGA	29 (11.2)
LGA	17 (6.5)
Anneye ait faktörler	
Yaş (median)	27.2±5.8 (17-44)
Parite (median)	1 (0-13)
Gravida	2 (1-15)
İkiz gebelik	23 (8.8)
EMR	34 (13.1)
Preeklampsi	18 (6.9)
Bebeğe ait faktörler	
Asfiksi	77 (29.6)
RDS	65 (25)
Surfaktan	66 (25.4)
BPD	24 (9.2)
NEC	4 (1.5)
ROP	25 (9.6)
IVK	15 (5.8)

C/S: sezeryan, VY: vajinal yol, EMR: erken membran rüptürü, RDS: respiratuar distres sendromu, NEC: nekrotizan enterokolit, ROP: prematüre retinopatisi, İVK: intraventricüler kanama

AGA: appropriate for gestasyonel age

SGA: small for gestasyonel age

LGA: large for gestasyonel age

Hastaların tümünün *Candida* enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri önceden antibiyotik kullanımı (%93.1), total parenteral nutrisyon (%60), mekanik ventilasyon (%56.9), önceki enfeksiyon (%38.8), resüsitasyon (%25.4), umbilikal katater (%21.2), santral venöz katater (%18.1), mesane sondası (%10.4), aminofilin kullanımı (%9.6) idi. (Tablo 4.2)

Mekanik ventilatörde kalma süresi ortalama 8 gün (min:1, max:140 gün), TPN alım süresi ortalama 13 gün (min:1, max:100 gün) idi. Önceki antimikrobiyal tedavide en çok kullanılan sefepim ve amikasin kombine tedavisi (%39.6) idi. (Tablo 4.2)

Hastaların hepsinde altta yatan hastalık mevcuttu. Bunların 30 'u (%11.5) konjenital kalp hastalığı, 20 'si (%7.7) erken neonatal pnömoni, 16 'si (%6.2) rh-rh uygunsuzluğu, 15 'i (%5.8) meningomyelose ve ventriküloperitoneal şant, 11 'i (%4.2) hipoksik iskemik ensefalopati, 6 'sı (%2.3) iktiyozis tanısı ile izlenmekteydi. (Tablo 4.3)

Tablo 4.2. *Candida* enfeksiyonları için risk faktörleri

Potansiyel risk faktörleri	Sayı(%)
Mekanik ventilatör	148 (56.9)
Ventilatörde kalma süresi (median)	8 gün (1-140)
Nazal CPAP de kalma süresi (median)	4 gün (1-33)
Resüsitasyon	66 (25.4)
TPN	156 (60)
TPN alım süresi (median)	13 gün (1-100)
Enterel beslenme başlanması (median)	2 gün (1-28)
Aminofilin	25 (9.6)
Önceki enfeksiyon	101 (38.8)
Önceden antibiyotik kullanımı	242 (93.1)
Sefepim-amikasin	103 (39.6)
Ampisilin-amikasin	41 (15.8)
Ampisilin-sefotaksim	16 (6.2)
Umbilikal katater	55 (21.2)
Santral katater	47 (18.1)
Mesane sondası	27 (10.4)

TPN: Total parenteral nutrisyon

Tablo 4.3. Ek hastalıklar

Hastalık	N (%)
Konjenital kalp hastalığı	30 (11.5)
Erken neonatal pnömoni	20 (7.7)
Rh-Rh uygunsuzluğu	16 (6.2)
Meningomyelose ve VP şant	15 (5.8)
HİE	11 (4.2)
İktiyozis	6 (2.3)

İnvaziv enfeksiyon ve kolonizasyon olarak değerlendirilen toplam 260 hastada 8 farklı *Candida* türü izole edildi. Fakat 2 hastada tanımlanamayan *Candida* türü (*Candida* spp.) izole edildi. İnvaziv enfeksiyon 172 hastada, kolonizasyon 88 hastada görüldü.

İnvaziv enfeksiyonda en sık izole edilen tür *C.albicans* (%77.3) idi. *Non-albicans Candida* 39 (%22.7) hastada görüldü. *Non-albicans Candida* türleri arasında en sık görülen *C.parapsilosis* (%5.8) ve *C.glabrata* (%5.8) idi. (Tablo 4.4)

Kolonize türler arasında 78 (%88.6) hastada *C.albicans*, 10 (%11.4) hastada *non-albicans Candida* izole edildi. *Non-albicans C.* türleri arasında en sık görülen *C.parapsilosis* (%4.5) idi. (Tablo 4.5)

Tablo 4.4. İnvaziv enfeksiyonda izole edilen kandida türleri

<i>Candida</i> spp.	N (%)
<i>C.albicans</i>	133 (77.3)
<i>Non-albicans candida</i> spp.	39 (22.7)
<i>C.parapsilosis</i>	10 (5.8)
<i>C.glabrata</i>	10 (5.8)
<i>C.tropicalis</i>	9 (5.2)
<i>C.krusei</i>	3 (1.7)
<i>C.species</i>	2 (1.1)
<i>C.kefyr</i>	4 (2.3)
<i>C.pelliculasa</i>	1 (0.5)
<i>C.famata</i>	1 (0.5)

Tablo 4.5. Kolonizasyonda izole edilen türler

<i>Candida spp.</i>	N (%)
<i>C.albicans</i>	78 (88.6)
<i>Non-albicans candida spp.</i>	10 (11.4)
<i>C.parapisilosis</i>	4 (4.5)
<i>C.glabrata</i>	2 (2.2)
<i>C.tropicalis</i>	1 (1.1)
<i>C.krusei</i>	2 (2.2)
<i>C.kefyr</i>	1 (1.1)

Olgu grubumuzda *Candida* suşları en sık idrarda (%63.5) izole edildi, bunu sırası ile kan (%14.6), trakeal aspirat (%7.8), yara yeri (%3.1), BOS (%4) izlemekte idi. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. *Candida* izole edilen steril bölgeler

İzolasyon yapılan bölge	N (%)
İdrar	122 (63.5)
Kan	28 (14.6)
Trekeal aspirat	15 (7.8)
Yara yeri	6 (3.1)
BOS	4(2)

BOS: Beyin omurilik sıvısı

Başlangıç tedavisi olarak 91 (%35) hastada flukonazol, 26 (%10) hastada lipozomal amfoterisin B ,9 ‘da (%3.5) klasik amfoterisin B, 6 ‘sında (%2.3) caspofungin, 1 hastada vorikonazol kullanıldı. (Tablo 4.7)

126 hastaya tedavi verilmedi, bunlardan 88’ i kolonizasyon olması nedeni verilmemiştir. Tedavi verilmemesinin nedenlerinden biri hastaların bir kısmında kültür sonuçları çıkmadan taburculuk ve ya ölüm olmasıydı. Diğer bir neden ise hastalarda klinik olarak invaziv mantar enfeksiyonu düşünülmemesi idi.

11 (%4.2) hastada tedavi değişikliği yapıldı. 59 (%22.5) hasta ampirik antifungal tedavi aldı. 17 (%6.5) hastada azol profilaksisi aldı, bunların hepsi 1500 g altında olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdi.

Tablo 4.7. Antifungal Tedavi

Antibiyotik	N (%)
Tedavi almayan	126 (48.6)
Flukonazol	91 (35.1)
Liposomal Amfoterisin B	26 (10)
Klasik Amfoterisin B	9 (3.5)
Caspofungin	6 (2.3)
Vorikonazol	1 (0.4)

Ambisome: liposomal amfoterisin B

Fungisone: klasik amfoterisin B,

İnvaziv enfeksiyon ve kolonizasyon yapan 2 grubun demografik ve klinik özellikleri, risk faktörleri Tablo 4.8 de karşılaştırıldı. Demografik özelliklerden sezeryan doğum, BPD ve ROP açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. İnvaziv enfeksiyonlu 172 hastadan 22 'sinde (%12.7) ROP mevcutken kolonize grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$). (Tablo 4.8)

Mantar üremesi olan invaziv enfeksiyon grubu kolonize grupla karşılaştırıldığında risk faktörlerinden santral kataterizasyon, mesane sondası, önceki enfeksiyon, resüsitasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. İnvaziv enfeksiyonlu 172 hastanın 40 'ında (%23.2) santral kataterizasyon uygulanmış, 52 (%30.2) hastaya resüsitasyon uygulanmış olup kolonizasyon olan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$). (Tablo 4.8)

Azol profilaksisi invaziv enfeksiyonlu 172 hastanın 16 'sında (%9.3) uygulanmış olup kolonizasyon olan 88 hastadan 1 'inde (%1.1) verildi. 2 grup arasında istatistiksel olarak azol profilaksisi açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. İnvaziv enfeksiyon ve kolonizasyon olan grupların karşılaştırılması

	İnvaziv enfeksiyon	Kolonizasyon	p
Demografik özellikler	n=172 (%)	n=88(%)	
Cinsiyet (E/K)	98/74	44/44	>0.05
Gestasyon haftası	35.0±4.3	35.9±3.3	>0.05
Doğum ağırlığı	2366±971	2569±773	>0.05
AGA	137 (79.6)	77 (87.5)	>0.05
SGA	22 (12.7)	7 (7.9)	>0.05
LGA	13 (7.5)	4 (4.5)	>0.05
Anne yaşı	27±5	27±5	>0.05
Parite (median)	1	1	>0.05
Gravida (median)	1	1	>0.05
İkiz gebelik	15 (8.7)	8 (9.0)	>0.05
Preeklampsi	10 (5.8)	8 (9.0)	>0.05
EMR	18 (10.4)	16 (18.1)	>0.05
C/S	93 (54.0)	35 (39.7)	<0.05
NSVY	79 (45.9)	53 (60.2)	>0.05
Asfiksi	55 (3.9)	22 (25)	>0.05
RDS	48 (27.9)	17 (19.3)	>0.05
Sürefektan	49 (28.4)	17 (19.3)	>0.05
BPD	21 (12.2)	3 (3.4)	<0.05
NEC	4 (2.3)	0	>0.05
ROP	22 (12.7)	3 (3.4)	<0.01
İVK	11 (6.3)	4 (4.5)	>0.05
Risk faktörleri			
Mekanik ventilatör	101 (58.7)	47 (53.4)	>0.05
Aminofilin	20 (11.6)	5 (5.6)	>0.05
Önceki enfeksiyon	75 (43.6)	26 (29.5)	<0.05
Önceki antibiyotik	160 (93.0)	82 (93.1)	>0.05
Umbilikal katater	40 (23.2)	15 (17.0))	>0.05
Santral katater	40 (23.2)	7 (7.9)	<0.01
Mesane sondası	23 (13.3)	4 (4.5)	<0.05
Göğüs tüpü	13 (7.5)	4 (4.5)	>0.05
Exchange	10 (5.8)	8 (9.0)	>0.05
Resüsitasyon	52 (30.2)	14 (15.9)	<0.01
TPN	109 (63.3)	47 (53.4)	>0.05

Tablo 4.8. İnvaziv enfeksiyon ve kolonizasyon olan grupların karşılaştırılması
(devam)

Enfeksiyon etkeni			
<i>C.albicans</i>	129 (75)	78 (88.6)	<0.01
<i>Non albicans candida</i>	43 (25)	10 (11.3)	<0.01
Altta yatan hastalık	134 (77.9)	62 (70.4)	>0.05
Azol profilaksisi	16 (9.3)	1 (1.1)	<0.01
Ampirik antifungal tedavi	35 (20.3)	24 (27.2)	>0.05

E: erkek, K:kadın, C/S: sezeryan, VY: vajinal yol , EMR: erken membran rüptürü, RDS: respiratuar distress sendromu, NEC: nekrotizan enterokolit, ROP: prematüre retinopatisi, İVK: intraventriküler kanama ,TPN: total parenteral nutrisyon

AGA: appropriate for gestasyonel age, SGA: small for gestasyonel age, LGA: large for gestasyonel age

İnvaziv enfeksiyona neden olan 172 hastadan 40'ı ex oldu. Mortalite oranı %23.2 olarak hesaplandı. Tablo 4.9 de invaziv kandida enfeksiyonlu hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörleri gösterilmiştir. Tek değişkenli analizler değerlendirildiğinde invaziv candida enfeksiyonlu hastalarda gestasyon haftası ve doğum ağırlığının düşük olması, asfiksi, RDS, surfaktan, NEC, mekanik ventilatör, umbilikal ve santral katater, TPN, resüsitasyon, azol profilaksisi mortaliteyi arttıran istatistiksel olarak anlamlı parametrelerdi.

Yaşayanların ortalama gestasyon haftası 35±4.1 hafta, doğum ağırlığı 2460 g iken, kaybedilenlerin ortalama gestasyon haftası 33.8±4.8, doğum ağırlığı 2058 g idi, aradaki farklar mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Daha çok prematüre bebeklerin sorunu olan RDS (p<.0.05), surfaktan kullanımı (p<0.05) ve NEC (p<0.01) mortalite açısından anlamlı risk faktörleri olarak bulundu. Asfiktik doğan 55 bebeğin 24 'ü (%43.6) kaybedildi ve invaziv kandidiyazisli asfiktik doğan bebeklerde mortalite anlamlı yüksek bulundu (p<0.001).

İnvaziv girişimlerden mekanik ventilasyon uygulanan 101 hastadan 39'u kaybedildi ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0.001).(Tablo 4.9) Santral katater uygulanan 40 hastadan 15'i, umbilikal katater uygulanan 40 hastadan 19'u kaybedildi. Santral ve umbilikal kataterizasyon uygulanan hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Total parenteral nutrisyon alan 109 hastadan 38 'i (%34.8) kaybedildi ve TPN mortalite açısından anlamlı bir risk faktörü idi (p<0.001).

C.albicans ve non-*albicans Candida* türleri arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 4.9. İnvaziv kandidiyazisli bebeklerde mortalite için risk faktörleri

	Yaşayanlar	Kaybedilenler	Toplam	P
Demografik özellikler	n=132	n=40	n=172	
Cinsiyet (E/K)	72/60	26/14	98/74	>0.05
Gün (median)	10 (1-95)	10 (1-95)		>0.05
Gestasyon haftası	35±4.1	33.8±4.8		<0.05
Doğum ağırlığı	2460±937	2058±1027		<0.05
AGA	106 (%80.3)	31 (%77.5)	137	>0.05
SGA	15 (%11.4)	7 (%17.5)	22	>0.05
LGA	11 (%8.3)	2 (%5)	13	>0.05
Anne yaşı	27+-5	28+-6		>0.05
Parite (median)	1 (0-6)	0 (0-13)		>0.05
Gravida median)	2 (1-7)	2 (1-15)		>0.05
İkiz gebelik	11 (%13)	4 (%10)	15	>0.05
Preeklampsi	7 (%5.3)	3 (%7.5)	10	>0.05
EMR	14 (%10.6)	4 (%10)	18	>0.05
C/S	67 (%50.8)	26 (%65)	93	>0.05
NSVY	65 (%49.2)	14 (%35)	79	>0.05
Asfiksi	31 (23.5)	24 (%60)	55	<0.001
RDS	31 (%23.5)	17 (%42.5)	48	<0.05
Surfaktan	32 (%24.2)	17 (%42.5)	49	<0.05
BPD	17 (%12.9)	4 (%10)	21	>0.05
NEC	0	4 (%10)	4	<0.01
ROP	19 (%14.4)	3 (%7.5)	22	>0.05
İVK	7 (%5.3)	4 (%10)	11	>0.05
Risk faktörleri				
Mekanik ventilatör	62 (%47)	39 (%97.5)	101	<0.001
Aminofilin	11 (%8.3)	9 (%22.5)	20	<0.05
Önceki enfeksiyon	59 (%44.7)	16 (%40)	75	>0.05
Önceki antibiyotik	120 (%90.9)	40 (%100)	160	>0.05
Umbilikal katater	25 (%18.9)	15 (%37.5)	40	<0.05
Santral katater	21 (%15.9)	19 (%47.5)	40	<0.05

Tablo 4.9. İnvaziv kandidiyazisli bebeklerde mortalite için risk faktörleri (Devam)

Mesane sondası	14 (%10.6)	9 (%22.5)	23	=0.05
Göğüs tüpü	11 (%8.3)	2 (%5)	13	>0.05
Exchange	8 (%6.1)	2 (%5)	10	>0.05
Resüsitasyon	12 (%9.1)	40 (%100)	52	<0.05
TPN	71 (%53.8)	38 (%95)	109	<0.001
Enfeksiyon etkeni				
<i>C.albicans</i>	103 (%78)	26 (%65)	129	>0.05
<i>Non albicans candida</i>	29 (%22)	14(%35)	43	>0.05
<i>C.parapisilosi</i>	5 (%3.7)	5 (%12.5)	10	
<i>C.galabrata</i>	6 (%4.5)	4 (%10)	10	
<i>C.crusei</i>	2 (%1.5)	2 (%5)	4	
<i>C.keyfri</i>	3 (%2.2)	2 (%5)	5	
<i>C.famata</i>	0	1 (%2.5)	1	
<i>C.tropicalis</i>	9 (%6.8)	0	9	
<i>C.species</i>	3 (%2.2)	0	3	
<i>C.pelluculosa</i>	1 (%0.75)	0	1	
Altta yatan hastalık	105 (%79.5)	29 (%72.5)	134	>0.05
Azol profilaksisi	9 (%6.8)	7 (%17.5)	16	<0.05
Ampirik fungal tedavi	23 (%19.2)	12 (%30)	35	>0.05

E: erkek, K:kadın, C/S: sezeryan, VY: vajinal yol , EMR: erken membran rüptürü, RDS: respiratuar distres sendromu, NEC: nekrotizan enterokolit, ROP: prematüre retinopatisi, İVK: intraventriküler kanama ,TPN: total parenteral nutrisyon

AGA: appropriate for gestasyonel age, SGA: small for gestasyonel age, LGA: large for gestasyonel age

C.albicans ve *non-albicans Candida* suşlarına bağlı invaziv kandidiyazis gelişen hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 4.10 de karşılaştırıldı.

C.albicans ve *non-albicans* türleri arasında üremenin olduğu gün, gestasyon haftası ve doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. *Non-albicans Candida* türleri ortalama yatışın 13. gününde ürerken, *C. albicans* üremesi ortalama 9. günde oldu ($p<0.05$). *Non-albicans C.* suşlarının ortalama doğum ağırlığı 2012 g ($p<0.01$), gestasyon haftası 32.7 hafta ($p<0.001$) iken istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. (Tablo 4.10)

İnvaziv kandidiyazise neden olan *C.albicans* ve non-*albicans Candida* suşları arasında RDS, BPD, NEC, ROP ve surfaktan kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. *C.albicans* ve non-*albicans C.* türlerinin demografik ve klinik özellikleri

	C.Albicans	Non-albicans C.	p
Demografik özellikler	n=129	n=43	
Cinsiyet (E/K)	76/53	22 /21	>0.05
Gün (median)	9.5 (1-95)	13 (1-90)	<0.05
Gestasyon haftası	35.8±3.8	32.7±5.0	<0.001
Doğum ağırlığı	2484±918	2012±1047	<0.01
AGA	101(%78.2)	36 (%83.7)	>0.05
SGA	18 (%13.9)	4 (%9.3)	>0.05
LGA	10 (%7.7)	3 (%6.9)	>0.05
Anne yaşı	27±5	27±6	>0.05
Parite (median)	1 (0-13)	1 (0-3)	>0.05
Gravida (median)	2 (1-15)	2 (1-7)	>0.05
İkiz gebelik	9 (%6.9)	6 (%13.9)	>0.05
Preeklampsi	6 (%4.6)	4 (%9.3)	>0.05
EMR	13 (%10)	5 (%11.6)	>0.05
C/S	67 (%51.9)	26 (%60.4)	>0.05
NSVY	62 (%48)	17 (%39.5)	>0.05
Asfiksi	39 (%30.2)	16 (%37.2)	>0.05
RDS	27 (%20.9)	21 (%48.8)	<0.001
Surfaktan	29 (%22.4)	20 (%46.5)	<0.001
BPD	10 (%7.7)	11 (%25.5)	<0.001
NEC	0	4 (%9.3)	<0.001
ROP	9 (%6.9)	13 (30.2)	<0.001
İVK	7 (%5.4)	4 (%9.3)	>0.05
Mekanik ventilatör	71 (%55)	30 (%69.7)	>0.05
Aminofilin	12 (%9.3)	8 (%18.6)	>0.05
Önceki enfeksiyon	52 (%40.3)	23 (%53.4)	>0.05
Umbilikal katater	25 (%19.3)	15 (%34.8)	<0.05
Santral katater	22 (%17)	18 (%41.8)	<0.001
Mesane sondası	18 (%13.9)	5 (%11.6)	>0.05
Göğüs tüpü	8 (%6.2)	5 (%11.6)	>0.05

Tablo 4.10. *C.albicans* ve *non-albicans C.* türlerinin demografik ve klinik özellikleri (Devam)

Exchange	7 (%5.4)	3 (%6.9)	>0.05
Resüsitasyon	31 (%24)	21 (%48.8)	<0.01
TPN	79 (%61.2)	30 (%69.7)	>0.05
Ampirik antifungal	21 (%16.2)	14 (%32.5)	<0.05
Altta yatan hastalık	104 (%80.6)	30 (%69.7)	>0.05
Azol profilaksisi	6 (%4.6)	10 (%23.2)	<0.001

E: erkek, K:kadın, C/S: sezeryan, VY: vajinal yol , EMR: erken membran rüptürü, RDS: respiratuar distress sendromu, NEC: nekrotizan enterokolit, ROP: prematüre retinopatisi, İVK: intraventriküler kanama ,TPN: total parenteral nutrisyon

AGA: appropriate for gestasyonel age, SGA: small for gestasyonel age, LGA: large for gestasyonel age

Non-albicans Candida üremesi olan 43 hastadan 15 'inde (%34.8) umbilikal kataterizasyon, 18 'inde (%41.8) santral kataterizasyon mevcuttu. Bu invaziv girişimlerin oranı *C.albicans* suşları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$). (Tablo 4.10)

Non-albicans C. üremesi olan hastalarda ampirik antifungal tedavi kullanımı ve azol profilaksisi *C.albicans* üremesi olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile $p<0.05$, $p<0.001$).

C.albicans ve *non-albicans Candida* türleri arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Fakat resüsitasyon *non-albicans C.* üremesi olan 43 hastanın 21 'ine (%48.8) uygulanmış olup *C.albicans* üremesi olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

5.TARTIŞMA

Fungal enfeksiyonların sıklığı yenidoğanlarda giderek artmaktadır ve *Candida* türleri en sık fungal enfeksiyona neden olan mikroorganizmalardır. Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan etken *C.albicans* olup, bunu *C.parapsilosis* izlemektedir (6,11). Bunları diğer *Candida* türleri *C.tropicalis* (%4), *lusitaniae* (%2), *glabrata* (%2), *krusei* (<%1) izlemektedir (6,11,49).

Literatürde bildirilen oranlara paralel olarak olgularımızda üreyen suşların %79.2 si *C.albicans* olup, 2. sırayı *C.parapsilosis* (%5.4) aldı. *C.glabrata* %5.4, *C.tropicalis* %3.9 oranında izole edildi.

Son dönemlerde non-*albicans Candida* suşlarının sıklığı artmıştır (13,14,46,47). *Candida* epidemiyolojisindeki değişikliğin başlıca nedeni flukonazol kullanımında artış olarak bildirilmektedir (13,15). Özellikle *C.parapsilosis* insidansının son dönemlerde arttığı gözlenmektedir. Son dekatta Latin Amerika’da *C.parapsilosis* sıklığının %14 den %23.4’e arttığı bildirilmektedir ve son çalışmalarda, *C.parapsilosis*’e bağlı kan yayımı enfeksiyonlarının genel insidansı %7-34 arasında bildirilmektedir. Bu suşun insidansının artışından çeşitli faktörler sorumludur. Bunlar organizmanın büyüme kapasitesi, intravasküler araçlara ve protez materyallere afinitesi, gastrointestinal kolonizasyon ve sağlık çalışanlarının ellerinde kolonize olmasıdır. Adezyon ve biyofilm oluşumu *C.parapsilosis*’in önemli özellikleri olduğundan, kalıcı kataterler enfeksiyonun başlıca geçiş yolu olarak görülmektedir. Ayrıca parenteral beslenme ve yüksek glukoz konsantrasyonu biyofilm gelişimini teşvik etmektedir (50,148,149).

Yenidoğanlar, çok düşük doğum ağırlıklı infantlar, özellikle cilt bütünlüğü bozulduğunda veya uzun süreli endotrekeal entübasyon olduğunda *C.parapsilosis*’e bağlı nazokomiyal enfeksiyon için yüksek risk popülasyonudur. 128 yenidoğan yoğun bakım ünitesini içeren geniş kapsamlı bir çalışmada, toplam 130,523 hasta arasında, *C.parapsilosis* kandidemi olgularının %33.7’sinde sorumlu bulunmuştur. *C.parapsilosis*’e bağlı nazokomiyal enfeksiyon için en yüksek riskli grup çok düşük doğum ağırlıklı ve ileri derecede düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar görülmektedir. Yenidoğanlarda *C.parapsilosis*’le gastrointestinal kolonizasyonu yüksek oranda oluşur ve bu durumda *C.parapsilosis* fungemi riskini artırır (148).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sağlık çalışanlarının ellerinden alınan kültürlerde %5-26 oranında *C.parapsilosis* izole edilmiştir (149). Çelebi S. ve ark.'nın yaptığı çalışmada 8 yıllık peryotta yenidoğan YBÜ' de kandidemi ile ilişkili risk faktörleri, demografik özellikler ve tür dağılımı incelenmiştir. Kandidemiye neden olan *Candida* suşlarından %57 oranında *C.parapsilosis*, % 42.9 *C.albicans* izole edilmiştir (150).

Bizim çalışmamız son yıllarda non-*albicans Candida* türlerine bağlı invaziv kandida enfeksiyonlarının arttığını gösteren literatürde belirtilenin aksine non-*albicans Candida* suşu sıklığında yıllara göre artış gözlenmedi. Bizim çalışmamızda invaziv kandida enfeksiyonuna neden olan suşların %75'i *C.albicans* iken, %25'inde non-*albicans Candida* izole edildi.

Candida türleri yenidoğan YBÜ'de yaşamın 3. gününden sonra önde gelen patojenler olarak kabul edilmektedir. *Candida* türleri preterm bebeklerde nozokomiyal kan yayımı enfeksiyonlarında 3. sıklıktadır (42). Neonatal kandidiyazis prematüre infantlarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir. Kossooff ve ark. yenidoğan YBÜ'de yenidoğanların %1'de kandidemi geliştiğini ve 15 yıllık çalışma döneminde kandidemi insidansının 11 kat arttığını rapor etti (151). Benjamin ve ark. tarafından 1000 g altındaki bebeklerde yapılan prospektif kohort gözlemsel çalışmada invaziv kandidiyazis 1515 bebekten 137 'sinde (%9) görülmüştür (6).

Yenidoğanda kandida enfeksiyonu en sık invaziv kan dolaşımı enfeksiyonu olarak karşımıza çıkar. Diğer kandidal enfeksiyonlar; üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, endokardit, deri enfeksiyonu, endoftalmit, solid organ abseleri ve osteomyelitir (54). Kandidemi primer olabilir ya da diğer enfeksiyonlara sekonder gelişebilir. Fridkin ve ark. yaptığı çalışmada %14 vakada sekonder gelişmiştir. Primer enfeksiyon %35 idrar yolları enfeksiyonu (İYE), %18 özofajit (GİS), %15 deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, %13 akciğer enfeksiyonu, %8 menenjit, % 5 KVS, %5 diğer organların enfeksiyonu olarak görülmüştür (49). Yenidoğan YBÜ'lerinde *Candida* suşları yaygın İYE nedenidir. Bir çalışmada tanı konulmuş İYE'li 60 hastanın 57'sinin yenidoğan olduğu rapor edilmiş ve *Candida* suşu bu 60 hastanın 25 'inde izole edilmiştir (152).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak invaziv enfeksiyona neden olan *Candida* suşları en sık idrar (%63.5)'da izole edildi bunu sırası ile kan (%14.6), trakeal aspirat (%7.8), yara yeri (%3.1), BOS (%2) izlemekte idi.

Neonatal kandidiyazis gelişiminde birçok risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kandidiyazis için risk faktörleri ampirik tedavi için uygun hastaları tanımlamak ve korunma yöntemlerini geliştirmek için kullanılabilir. Yenidoğanlarda invaziv kandidiyazis için başlıca risk faktörleri prematürite, uzun hastane yatışı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, santral venöz kataterizasyon ve endotrakeal entübasyon gibi invaziv girişimler, TPN ve lipid solüsyonlarının kullanımı, perinatal asfiksidir (6,153). Özellikle prematüre bebeklerde olgunlaşmamış immün sistem mevcuttur ve epitel bariyerleri immatürdür. Bu bebeklerin deri ve mukoza bariyerleri ince ve hassas olması nedeni ile prematürite kandida enfeksiyonları için önemli risk faktörüdür. Ayrıca santral venöz kataterizasyon, entübasyon, cerrahi işlem gibi invaziv girişimlerde epitel bariyerini bozarak invaziv kandidiyazis riskini arttırır, bu invaziv işlemler şok, perinatal asfiksi, RDS, prematüre gibi ağır hasta bebeklerde daha çok gerçekleştirilir (12,36,56). NEC ya da cilt bozukluğu yapan durumlar konak epitel bariyerini bozarak kandidiyazis riskini arttırır. Geniş spektrumlu antibiyotik (özellikle 3. kuşak sefalosporin) kullanımı gibi *Candida* kolonizasyonunu arttıran durumlarda kandidiyazis riskini arttırır (154). Benjamin ve ark.'nın 6172 infantta yaptığı multisenter retrospektif çalışmada kültür üremesinden önce 7 gün karbapenem veya 3. kuşak sefalosporin kullanımının kandidiyazis riskini arttırdığı gösterilmiştir (64).

4579 çok düşük doğum ağırlıklı infantta yapılan prospektif bir çalışmada çeşitli erken risk faktörleri invaziv kandidiyazis için yüksek duyarlı olarak tanımlandı. Bunlar arasında 3.kuşak sefalosporin kullanımı, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve gecikmiş beslenme yer alıyor. Doğum ağırlığı 750 g altında olanlar 750-1000 g arasında olanlara göre kandidiyazis açısından daha yüksek insidansa sahipti (sırasıyla %11.4, %3.4). Yaşamın ilk 3 gününde beslenmesi gecikmiş olanlarda beslenenlere göre daha sık kandidiyazis görüldü (%8.4'e %3.4) (153).

Saiman ve ark.'nın yaptığı çalışmada hem uygulanan antibiyotik sayısı hem de antibiyotik kullanım süresi artmış kandidiyazis riski ile ilişkili bulunmuştur. 2 den fazla antibiyotik alan 866 infantta %3.2 kandidemi gelişirken, 2 den az alan

infantlarda %0.4 (7/1981) kandidemi gelişti. Aynı zamanda 5 günden uzun süre antibiyotik alan infantlarda %1.6 kandidemi gelişirken, 5 günden az alanlarda %0.1 kandidemi gelişti. Bu çalışma aynı zamanda H2 reseptör blokleri, lipid ve parenteral nutrisyon, entübasyon, 7 günden uzun süre hastanede yatışı kandidemi gelişimde risk faktörü olarak tanımladı (155).

Benjamin ve ark.'nın 1515 ileri derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (doğum ağırlığı 1000 g altı) yaptığı prospektif çalışmada invaziv kandidiyazis için tanımlanabilir risk faktörleri önceki antibiyotik kullanımı, santral katater ve entübasyon varlığıdır (6).

Bir retrospektif çalışmada benzer risk faktörleri doğum ağırlığı 1500 g üstü olan bebeklerde rapor edilmiştir. Bu çalışmada belirlenen risk faktörleri en sık geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz katater, 7 günden uzun süre yaşam ve daha önceki çalışmalarda not edilmeyen ek risk faktörleri trombositopeni, vajinal doğum ve profilaktik antifungal ajan kullanımındır (156).

Bizim çalışmamızda da neonatal kandidiyazis gelişimi açısından tanımlanan risk faktörleri literatürde bildirilenlere benzerdi. Hastaların tümünün kandida enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri önceden antibiyotik kullanımı (%93.1), total parenteral nutrisyon (%60), mekanik ventilasyon (%56.9), önceki enfeksiyon (%38.8), resüsitasyon (%25.4), umbilikal katater (%21.2), santral venöz katater (%18.1), mesane sondası (%10.4), aminofilin kullanımı (%9.6) idi. Mekanik ventilatörde kalma süresi ortalama 8 gün (min:1,max:140 gün), TPN alım süresi ortalama 13 gün (min:1, max:100 gün) idi. Önceki antimikrobiyal tedavide en çok kullanılan sefepim ve amikasin kombine tedavisi (%39.6) idi.

Amfoterisin B, neonatal sistemik kandidiyazislerde ilk tedavi seçeneği olmasına rağmen, ucuz ve yan etkilerinin az olması nedeni ile başlangıç tedavisi olarak genelde flukonazol tercih edilmektedir (114). Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan ve aynı zamanda en virulan tür olan *C.albicans* flukonazole en hassas olan türdür. *Candida* türlerinden *C.glabrata* ve *C.parapsilosis* daha çok fırsatçı mikroorganizmalar olup, ilaç kullanımı ile flukonazole karşı direnç geliştirebilirler.

Bizim çalışmamızda da en sık kullanılan antibiyotik flukonazol (%35.1) idi. 2.sıklıkta amfoterisin B (%10) kullanıldı.

Kolonizasyon düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda en önemli risk faktörü olup kolonizasyon alanı arttıkça invaziv hastalık sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Bu grup yenidoğanlarda yapılan surveyans çalışmalarında ilk 6 haftalık süreçte %62 oranında kolonizasyon gösterilmiştir (60). Erken dönemde ciltte ve GİS'te kolonizasyon geliştiği gösterilmiştir. Manzoni ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli randomize kontrollü çalışmada antifungal profilaksisi verilen ile verilmeyen yenidoğanlarda *Candida* kolonizasyonu ve invaziv mantar enfeksiyon sonuçları karşılaştırılmıştır. 322 VLBW yenidoğan flukonazol profilaksisi ile fungal kolonizasyonda üçte ikisinin azaldığı, invaziv fungal enfeksiyon sıklığının ise plasebo grubuna göre belirgin azaldığı (%13.2 vs.%2.7), dirençli *Candida* spp. sıklığında ise artış olmadığı gösterilmiştir (10). Yine 2001 yılında Kaufman ve arkadaşları kandida sepsisi açısından riskli VLBW bebeklere (entübe, SVK takılmış ise) ilk 6 hafta boyunca profilaktik flukanazol uyguladılar. Bu grupta invaziv mantar sepsisinin ve kolonizasyonun daha düşük olduğunu bildirdiler. İzole edilen mantarlarda flukonazol duyarlılığında anlamlı bir fark görülmemiştir (15). Bizim çalışmamızda invaziv enfeksiyonlu 172 hastanın 16 'sında (%9.3) azol profilaksisi mevcuttu. Kolonizasyon olan 88 hastadan ise azol profilaksisi birine verildi.

Sistemik kandidiyazis neonatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenidir. Rapor edilen mortalite oranları %3-50 arasında değişir. Fridkin ve arkadaşlarının 259 kandidemili infantta yaptığı çalışmada mortalite oranı %13 bulunmuş (49). Saiman ve arkadaşlarının yaptığı ulusal mantar anketi çalışmasında mortalite oranı %23 (12), 1515 invaziv kandidiyazisli düşük doğum ağırlıklı infantlarda yapılan prospektif bir çalışmada mortalite oranı %27 olarak rapor edilmiştir (6). Çelebi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mortalite oranı %42.8 bulunmuştur (150). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak mortalite oranı %23.2 olarak bulundu.

Mortalite için bağımsız risk faktörleri çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır. Brissaud ve ark.'nın yaptığı çalışmada invaziv kandidiyazis esnasında yoğun bakım ünitesinde yatış ve arteriyel katater varlığı artmış mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak rapor edilmiştir. Ayrıca *C. parapsilosis*, *C.albicans*'dan daha az agresif bulunmuştur (mortalite oranları sırası ile %27, %47) (157). Ülkemizden yapılan bir çalışmada kandidemi ilişkili mortalite için bağımsız risk faktörleri dissemine kandidiyazis, yoğun bakım ünitesinde yatış, uzamış antibiyotik tedavisi,

TPN kullanımı ve mekanik ventilasyon olarak rapor edilmiş, ayrıca *C.albicans*'a bağlı mortalite oranı (%37.5), *non-albicans Candida*. türlerine (%17.7) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (158). Zaoutis ve ark.da kandidemili çocuklarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak enfeksiyon esnasında yoğun bakım ünitesinde bulunma, arteriyel katater varlığını tanımlamışlar (159).

Bizim çalışmamızda da invaziv kandidiyazisli bebeklerde gestasyon haftası ve doğum ağırlığının düşük olması, asfiksi, RDS, surfaktan, NEC, mekanik ventilatör, santral ve umbilikal katater uygulaması, TPN kullanımı, resüsitasyon ve azol kullanımı mortaliteyi arttıran istatistiksel olarak anlamlı parametrelerdi ($p < 0.05$). Fakat bizim çalışmamızda *C.albicans* ve *non-albicans Candida* türleri arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Çelebi ve ark. 'nın *C.albicans* ve *non- albicans C.* kandidemili çocuklarda *C.albicans* 'a bağlı enfeksiyonlarda hastaların yaşının daha küçük olduğunu, kandidemi öncesi hastanede kalış süresinin uzun, üriner katater kullanımının daha fazla olduğu, daha yüksek mortalite ve dissemine kandidiyazise sahip olduğu gösterilmiş. Lojistik regresyon analizi ile üriner kataterler ve yaşın küçük olması *C.albicans* kandidemisinde önemli risk faktörleri idi (158). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada *non-albicans C.* türlerinde risk faktörleri açısından maternal preeklampsi, prematürite, mekanik ventilasyonda uzun süre kalma, uzamış TPN alımı ve sarılık varlığı *C.albicans* kandidemisine göre anlamlı yüksek bulunmuştur (150). Buna rağmen yapılan bazı çalışmalarda *non-albicans C.* ve *C.albicans*'a bağlı kan yayımı enfeksiyonlarında hastaların demografik ve klinik özellikleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (160).

Bizim çalışmamızda da invaziv kandidiyazisli hastalarda *C.albicans* ve *non-albicans C.* türleri klinik, demografik özellikleri ve risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında *non-albicans C.* suşlarının ortalama doğum ağırlığı 2012 g ($p < 0.01$), gestasyon haftası 32.7 hafta, RDS, BPD, NEC, ROP ve surfaktan kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). *Non-albicans Candida* türlerinde umbilikal ve santral kataterizasyon, azol profilaksisi, ampirik antifungal terapi açısından *C.albicans* suşları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak izlenen ve Ocak 2002 - Ocak 2012 yılları arasında steril vücut bölge kültürlerinde mantar üremesi olan hastalar alındı. *Candida* üremesi saptanan hastaların demografik ve klinik özellikleri, *Candida* tür tayini, risk faktörleri, mortalite oranı retrospektif olarak değerlendirildi. Aşağıdaki bulgular elde edildi.

1. Çalışmaya alınan toplamda 260 hastanın 172 'si (%66,2) mantar üremesi, 88 ' i (%33.8) kolonizasyonu. Hastaların 142 ' si (%54.6) erkek, 118 'i (%45.4) kızdı.

2. Mantar üremesi olduğu sırada hastaların ortanca yaşı 8 gün idi (min 1, max 95 gün).

3. Hastaların ortanca doğum ağırlığı 2435±912 g (570-5100 g) ve gestasyon yaşı 35.3±4.0 (25-41) haftadır. Bunlardan %82.3'ü AGA, %11.2'si SGA, %6.5 'u LGA dır. Bebeklerin 128 'i (%49.2) sezeryan ile, 132 'si (%50.8) vajinal yolla doğurtulmuştu. Anne yaşı ortalama 27±5.8 (17-44) yaşdı ve annelerin %13.1 'de (34) EMR, %6.9 'da (18) preeklamsi vardı.

4. Hastaların 77 'sinde (%29.6) perinatal asfiksi, 65 'inde (%25) RDS, 24 'ünde (%9.2) BPD, 4 'ünde (%1.5) NEC, 25 'inde (%9.6) ROP, 15 'inde (%5.8) İVK tespit edildi. 66 (%25.4) hastada surfaktan uygulaması mevcuttu.

5. İnvaziv enfeksiyonda en sık izole edilen tür *C.albicans* (%77.3) idi. Non-*albicans Candida* 39 (%22.7) hastada görüldü. Non-*albicans Candida* türleri arasında en sık görülen *C.parapsilosis* (%5.8) ve *C.glabrata* (%5.8) idi.

Kolonize türler arasında 78 (%88.6) hastada *C.albicans*, 10 (%11.4) hastada non-*albicans Candida* izole edildi. Non-*albicans C.* türleri arasında en sık görülen *C.parapsilosis* (%4.5) idi.

6. Hastaların tümünün kandida enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri önceden antibiyotik kullanımı (%93.1), total parenteral nutrisyon (%60), mekanik ventilasyon (%56.9), önceki enfeksiyon (%38.8), resüsitasyon (%25.4), umbilikal katater (%21.2), santral venöz katater (%18.1), mesane sondası (%10.4), aminofilin kullanımı (%9.6) idi.

7. Hastaların hepsinde altta yatan hastalık mevcuttu. Bunların 30 'u (%11.5) konjenital kalp hastalığı, 20 'si (%7.7) erken neonatal pnömoni, 16 'si (%6.2) rh-rh

uygunsuzluğu, 15 'i (%5.8) meningomyelose ve ventriküloperitoneal şant, 11 'i (%4.2) hipoksik iskemik ensefalopati, 6 'sı (%2.3) iktiyozis tanısı ile izlenmekte idi.

8. Kandida suşları en sık idrarda (%63.5) izole edilmiş olup, bunu sırası ile kan (%14.6), trakeal aspirat (%7.8), yara yeri (%3.1), BOS (%4) izlemiştir.

9. Başlangıç tedavisi olarak 91 (%35) hastada flukonazol, 26 (%10) hastada lipozomal amfoterisin B, 9 'unda (%3.5) amfoterisin B, 6 'sında (%2.3) caspofungin, 1 hastada vorikonazol kullanıldı. 126 hastada tedavi verilmedi, bunlardan 88'i kolonizasyon grubu idi.

10. 11 (%4.2) hastada tedavi değişikliği yapıldı. 59 (%22.5) hasta ampirik antifungal tedavi aldı. 17 (%6.5) hasta da azol profilaksisi aldı.

11. Mantar üremesi olan invaziv enfeksiyon grubu kolonize grupla karşılaştırıldığında risk faktörlerinden santral kataterizasyon, mesane sondası, önceki enfeksiyon, resüsitasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

Azol profilaksisi invaziv enfeksiyonlu 172 hastanın 16 (%9.3)'sında uygulanmış olup kolonizasyon olan 88 hastadan 1 (%1.1)'inde verilmiştir. 2 grup arasında istatistiksel olarak azol profilaksisi açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.01$).

12. İnvaziv enfeksiyona neden olan 172 hastadan 40'ı ex oldu. Mortalite oranı %23.2 olarak hesaplandı. Tek değişkenli analizler değerlendirildiğinde invaziv kandida enfeksiyonlu hastalarda gestasyon haftası ve doğum ağırlığının düşük olması, asfiksi, RDS, surfaktan, NEC, mekanik ventilatör, umbilikal ve santral katater, TPN, resüsitasyon, azol profilaksisi mortaliteyi arttıran istatistiksel olarak anlamlı parametrelerdi ($p<0.05$).

13. *C.albicans* ve non-*albicans Candida* türleri arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

14. *C.albicans* ve non-*albicans* türleri arasında üremenin olduğu gün, gestasyon haftası ve doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Non-*albicans Candida* türleri ortalama yatışın 13. gününde ürerken, *C. albicans* üremesi ortalama 9. günde oldu ($p<0.05$). Non-*albicans C.* suşlarının ortalama doğum ağırlığı 2012 g ($p<0.01$), gestasyon haftası 32.7 hafta ($p<0.001$) iken istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

15. İnvaziv kandidiyazise neden olan *C.albicans* ve *non-albicans Candida* suşları arasında RDS, BPD, NEC, ROP ve surfaktan kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$).

16. *Non-albicans Candida* üremesi olan 43 hastadan 15 'inde (%34.8) umbilikal kataterizasyon, 18 'inde (%41.8) santral kataterizasyon mevcuttu. Bu invaziv girişimlerin oranı *C.albicans* suşları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$).

17. *Non-albicans C.* üremesi olan hastalarda ampirik antifungal tedavi kullanımını ve azol profilaksisi *C.albicans* üremesi olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile $p<0.05$, $p<0.001$).

18. *C.albicans* ve *non-albicans Candida* türleri arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Fakat resüsitasyon *non-albicans C.* üremesi olan 43 hastanın 21 'ine (%48.8) uygulanmış olup *C.albicans* üremesi olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<001$).

Sonuç olarak çalışmamızda invaziv kandidiyazisli yenidoğanlarda mortalite oranı % 23.2 'dir ve gestasyon haftası ve doğum ağırlığının düşük olması, asfiksi, mekanik ventilasyon, umbilikal ve santral katater uygulamaları, TPN kullanımını mortaliteyi arttıran risk faktörleridir. Bu veriler hastanemizde invazif kandidiyazis açısından riskli olan hastaları tanımlamada ve ampirik tedavide yol gösterici olacak ve daha sonraki surveyans çalışmalarına temel oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, eds. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004: 545-561.
2. Edwards MS. Postnatal bacterial infectious. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 9th ed. St Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2011: 793-829.
3. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisi. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 174-81.
4. Linda L, Belling RN, NNP. Neonatal Sepsis. *Pediatrics (Neonatology)*. 2006; 26: 1-27.
5. Stoll BJ, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Infections of neonatal infant. *Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed)*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2005: 623-640.
6. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Marie G, et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics* 2010; 126: e865–e873.
7. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116: 595-602.
8. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen J, Walsh T. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112: 634-40
9. Yücel A, Kantarcıoğlu S. Hastane kaynaklı mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2001; 32; 259-69
10. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007; 356: 2483-95.
11. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Dotis J, Hatziioannidis E, Tsivitanidou M, Bibashi E, Filioti I, Sofianou D, Gil-Lamaignere C, Mueller FM, Kremenopolus

- G. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23: 745-750.
12. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1119-24.
 13. Bendel CM. Candidiasis. In: *Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington JS et al (Ed), Elsevier Saunders, Philadelphia 2010. p.1055.
 14. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilkr WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 635-641.
 15. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N England J Med* 2001; 345: 1660-6.
 16. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-35.
 17. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90: 220-224.
 18. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010; 37: 439-479.
 19. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni, Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No.1, Sayı: 6-Güz 2002; 5-11
 20. Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010; 37: 307-337
 21. Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AK. International perspective on early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010; 37: 501-523

22. Gardner SL. Sepsis in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2009; 21: 121-141.
23. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51: 939-959
24. Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S. 3.6 million neonatal deaths what is progressing and what is not? *Semin Perinatol.* 2010; 34: 371-386.
25. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 3-9.
26. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's Diseases of the Newborn.* 8st ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005: 551-77.
27. Morven S. Edwards. Postnatal bacterial infections. *Neonatal-Perinatal Medicine*(7th ed) Avroy A. Fanaroff, Richard J. Martin(eds). 2002; 706-718
28. Turkish Neonatal Society; Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr.* 2010; 52: 50-57.
29. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(1): 10-8.
30. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pasha A. Üçüncü trimester hamilelerde vaginal gup B streptokok kolonizasyonu. *Klimik Derg* 2005;18: 27-9.
31. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27: 63-8.
32. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir Ş, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 13-8.

33. Baş AY, Demirel N, Zenciroglu A, Göl N, Tanir G. Nosocomial blood stream infections in a neonatal intensive care unit in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2010; 52: 464-470.
34. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. The national nosocomial infections surveillance system hospitals. *Pediatrics* 2006; 117: 1680-7.
35. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of blood stream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 253-8
36. Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV, Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (<1500 g) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics* 1989; 83: 101-107
37. Hughes WT, Flynn PM. Candidiasis. In: Feigin RD, Demmler GJ, Cherry JD, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 2569-2579
38. Smith PB, Steinbach WJ. *Candida* species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2008: 1172-1178.
39. Willke Topçu A, Çerikçioğlu N. *Candida* türleri. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 1797-1809.
40. Pfaller MA, Dikema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microb Rev.* 2007; 20: 133-163
41. Perloth J, Cho B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007; 45: 321-346
42. Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, Latta R, Caggiano G, et al. Invasive fungal infections in neonatal intensive care units of Southern Italy: a multicentre

- regional active surveillance (AURORA project). *J Prev Med Hyg.* 2010; 51: 125-130.
43. Chang A, Neofytos D, Horn DL. Candidemia in the 21st Century Future Microbiology. 2008; 3: 463-472.
 44. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48: 1366-1377.
 45. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1695-1700.
 46. Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, et al. *Candida* colonisation as a source for Candidaemia. *J Hosp Infect* 2009; 72: 9-16.
 47. Al-Sweih N, Khan Z, Khan S, Devarajan LV. Neonatal Candidaemia in Kuwait: a 12-year study of risk factors, species spectrum and antifungal susceptibility. *Mycoses* 2009; 52: 518-23.
 48. Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, Mena FV. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 39-43.
 49. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, et al. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics* 2006; 117: 1680-7.
 50. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W. *Candida parapsilosis* infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F127-9.

51. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Jujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics*. 2001; 107: 61-66.
52. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-91.
53. Şahiner F, Ergünay K, Ozyurt M, Ardiç N, Hoşbul T, et al. Phenotypic and Genotypic Identification of *Candida* Strains Isolated as Nosocomial Pathogens. *Microbiol Bul* 2011; 45: 478-488
54. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Gupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003; 20: 153-63.
55. Bendel CM. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol*. 2003; 27: 357-364.
56. Rowen JL, Rench MA, Kozinetz CA, Adams Jm Jr, Baker CJ. Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 1994; 124: 789-794.
57. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against Candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 2001; 107: 293-229.
58. Ali GY, Algothary EH, Rashed KA, Almoqhanum M, Khalifa AA. Prevalence of *Candida* colonization in preterm newborns and VLBW in neonatal intensive care unit: role of maternal colonization as a risk factor in transmission of disease. *J Matern Fetal Neonatal* 2012; 25: 789-795.
59. Waggoner-Fountain LA, Walker MW, Hollis RJ, et al. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis* 1996; 22:803-8.
60. Kaufman DA, Gurka MJ, Hazen KC, et al. Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:733-7.

61. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986; 78:225-32.
62. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, et al. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2363-9.
63. Traoré O, Springthorpe VS, Sattar SA. A quantitative study of the survival of two species of *Candida* on porous and non-porous environmental surfaces and hands. *J Appl Microbiol* 2002; 92:549-55.
64. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ et al. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112: 543-547.
65. Guillaume L, Fabien L, Didier T, Christian L, Erika P, et al. Evaluation of “Candida score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 2011, 1:50
66. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-24.
67. Mahieu LM, Van Gasse N, Wildemeersch D, et al. Number of sites of perinatal *Candida* colonization and neutropenia are associated with nosocomial candidemia in the neonatal intensive care unit patient. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:240-5.
68. Rowen JL. Mucocutaneous candidiasis. *Semin Perinatol* 2003; 27:406-13.
69. Gupta P, Faridi MM, Rawat S, Sharma P. Clinical profile and risk factors for oral candidosis in sick newborns. *Indian Pediatr* 1996; 33:299-303.
70. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis and Candidal diaper dermatitis in neonates and infants: review and reappraisal. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:885-94.
71. Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, et al. Invasive fungal dermatitis in the \leq 1000-gram neonate. *Pediatrics* 1995; 95:682-7.

72. Melville C, Kempley S, Gaham J, Berry CL. Early onset systemic Candida infection in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 904-6.
73. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. *Pediatrics* 2000; 105: 438-44.
74. Baley, JE, Rivers, A, Clapp, DW. Two year outcome of systemic candidiasis in VLBW infants. *Ped Res* 1988; 23: 441A.
75. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1018-23.
76. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 959-63.
77. Benjamin DK Jr, Fisher RG, McKinney RE Jr, Benjamin DK. Candidal mycetoma in the neonatal kidney. *Pediatrics* 1999; 104: 1126-9.
78. Robinson JL, Davies HD, Barton M, et al. Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care - a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 183-192.
79. Karlowicz MG. Candidal renal and urinary tract infection in neonates. *Semin Perinatol* 2003; 27: 393-400.
80. Wynn JL, Tan S, Gantz MG, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 331-9.
81. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 458-63.
82. Faix RG, Chapman RL. Central nervous system candidiasis in the high-risk neonate. *Semin Perinatol* 2003; 27: 384-92.
83. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, et al. Neonatal Candida meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol* 2007; 27:97-100.

84. Robertson NJ, Kuna J, Cox PM, Lakhoo K. Spontaneous intestinal perforation and *Candida* peritonitis presenting as extensive necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 2003; 92: 258-61.
85. Kaplan M, Eidelman AI, Dollberg L, Abu-Dalu K. Necrotizing bowel disease with *Candida* peritonitis following severe neonatal hypothermia. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 876-9.
86. Baley JE, Ellis FJ. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol*. 2003; 27: 401-405.
87. Harris MC, Pereira G, Myers MD, et al. Candidal arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: report of three cases. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16:249-51.
88. Mayayo E, Moralejo J, Camps J, Guarro J. Fungal endocarditis in premature infants: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 366-8.
89. Zhirong Y, Wanqing L. Fungal respiratory disease. *Curr Opin Pulm Med*.2006; 12: 222-227.
90. Dyke MP, Ott K. Severe thrombocytopenia in extremely low birthweight infants with systemic candidiasis. *J Paediatr Child Health* 1993; 29:298-301.
91. Bodey GP, Luna M. Skin lesions associated with disseminated candidiasis. *JAMA* 1974; 229:1466-8.
92. Katherine MK, Flynn PM. Candidiasis. In: Feigin RD, Demmler GJ, Cherry JD, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 6 thed. Philadelphia: WB Saunders. 2009: 2741-2751.
93. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1122-8.
94. Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ. *Candida*. In: *Clinical Mycology*. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds). Second Edition. Churchill Livingstone, Elsevier Inc.2009; 197-230.
95. Posteraro B, Torelli R, De Carolis E, Posteraro P, Sanguinetti M. Update on the laboratory diagnosis of invasive fungal infections. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3: e2011002

96. Ellepola ANB, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol* 2005; 43: 65-84.
97. Arendrup MC, Fisher BT, Zaoutis TE. Invasive fungal infections in the pediatric and neonatal population: diagnostics and management issues. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 613-624.
98. Shepard JR, Addison RM, Alexander BD, et al. Multicenter evaluation of the *Candida albicans/Candida glabrata* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization method for simultaneous dual-color identification of *C. albicans* and *C. glabrata* directly from blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 50–55.
99. Oliveri S, Trovato L, Betta P, Romeo MG, Nicoletti G. Experience with the Platelia Candida ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 391–393.
100. Ellepola ANB, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol* 2005; 43: 65-84.
101. Trovato L, Betta P, Romeo MG, Oliveri S. Detection of fungal DNA in lysis–centrifugation blood culture for the diagnosis of invasive candidiasis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 63-65.
102. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard NCCLS document M27-A2. Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
103. Park BJ, Arthington - Skaggs BA, Hajjeh RA, Iqbal N, Ciblak MA, et al. Evaluation of amphotericin B interpretive breakpoints for *Candida* bloodstream isolates by correlation with therapeutic outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1287-1292.
104. Peyron F, Favel A, Michel-Nguyen A, Gilly M, Regli P, et al. Improved detection of amphotericin B- resistant isolates of *Candida lusitanae* by Etest. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 339-342.
105. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 435-447.

106. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1083-1088.
107. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
108. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE Jr, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 2000; 106:E63.
109. Butler KM, Rensch MA, Baker CJ. Amphotericin B as a single agent in the treatment of systemic candidiasis in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:51-6.
110. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26: 223-227.
111. American Academy of Pediatrics. Candidiasis. In: Pickering LK, 29th, Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village 2012. p.265.
112. Thompson GR, Cadena J, Patterson TF. Overview of antifungal agents. *Clin Chest Med* 2009; 30: 203-215
113. Le J, Adler-Shohet FC, Nguyen C, Lieberman JM. Nephrotoxicity associated with amphotericin B deoxycholate in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:1061-3.
114. Rowen JL, Tate JM. Management of neonatal candidiasis. Neonatal Candidiasis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:1007-11.
115. Ascher SB, Smith PB, Watt K, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:439-43.
116. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2409-2419

117. Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* 2000; 28:223-6.
118. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, et al. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:603-7.
119. Girmenia C. New generation azole antifungals in clinical investigation. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1279-1295
120. Wainer S, Cooper PA, Gouws H, Akierman A. Prospective study of fluconazole therapy in systemic neonatal fungal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:763-7.
121. Arnold TM, Dotson E, Sarosi GA, Hage CA. Traditional and Emerging Antifungal Therapies *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 222–8.
122. Wade KC, Benjamin DK Jr, Kaufman DA, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:717-23.
123. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, Wainer S, Muwazi F, Hahn D, Gous H, De Villiers FP. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 1107-1112.
124. Piper L, Smith PB, Hornik CP, et al. Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:375-8.
125. Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. *Clin Ther* 2003 ; 25:1321-1381.
126. Dinleyici EC. Pediatric invasive fungal infections: realities, challenges, concerns, myths and hopes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 273–274.
127. Maschmeyer G, Glasmacher A. Pharmacological properties and clinical efficacy of a recently licensed systemic antifungal, caspofungin. *Mycoses* 2005; 48: 227-234.
128. Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM, et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinatol* 2007; 27:127-9.

129. Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkavilit C, et al. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005; 25:770-7.
130. Wiederhold NP, Lewis JS. The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1155-1166.
131. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:1110-5.
132. Hope WW, Smith PB, Arrieta A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2633-7.
133. Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, et al. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* 1990; 116:791-7.
134. Kaufman DA. Challenging issues in neonatal candidiasis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:1769-78.
135. Silverman J, Vazquez JA, Sobel JD, Zervos MJ. Comparative in vitro activity of antiseptics and disinfectants versus clinical isolates of *Candida* species. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:676-84.
136. Mohan P, Eddama O, Weisman LE. Patient isolation measures for infants with candida colonization or infection for preventing or reducing transmission of candida in neonatal units. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD006068.
137. Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol* 2003; 27:414-24.
138. Austin N, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3:CD003478.
139. Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4:CD003850.
140. Ozturk, MA. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in Neonatal Intensive Care Unit. *Mycoses*, 2006; 49: 484-92.

141. McGuire W, Clerihew L, Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD0038500. DOI: 10.1002/14651858. CD 003850.pub2.
142. Manzoni P, Leonessa M, Galletto P, et al. Routine use of fluconazole prophylaxis in a neonatal intensive care unit does not select natively fluconazole-resistant *Candida* subspecies. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:731-7.
143. Kaufman DA, Cuff AL, Wamstad JB, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes and quality of life at 8 to 10 years of age. *J Pediatr* 2011; 158:759-765.
144. Procianoy, RS, MV Enéas, and R.C. Silveira, Empiric guidelines for treatment of *Candida* infection in high-risk neonates. *European journal of pediatrics*, 2006; 165: 422-3.
145. Greenberg RG, Benjamin DK Jr, Gantz MG, et al. Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight infants with invasive candidiasis. *J Pediatr* 2012; 161:264-9.
146. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol* 2011; 31:63-9.
147. Manzoni P, Stolfi I, Messner H, et al. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012; 129:116-23.
148. Dotis J, Prasad PA, Zaoutis T, Roilides E. Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida parapsilosis* bloodstream infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 557-560.
149. Da Silva CL, dos Santos RM, Colombo AL. cluster of *Candida parapsilosis* primary bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 32-36
150. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Köksal N et al Neonatal candidiasis: Results of an 8 year study *Ped. İnt.* 2012 Jun; 54(3): 341-49

151. Kossoff EH, Buescher ES, Karlawicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: Trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998; 17: 504–8.
152. Phillips JR, Karlowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:190-4.
153. Benjamin Jr, DK. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*, 2006; 117: 84-92.
154. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, et al. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006; 118:717-22.
155. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-24.
156. Lee JH, Hornik CP, Benjamin DK Jr, et al. Risk factors for invasive candidiasis in infants >1500 g birth weight. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:222-6.
157. Brissaud O, Guichoux J, Haramber J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Inten Care* 2012; 22;2(1): 6
158. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Özdemir O, et al. Nosocomial candidemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses* 2008; 51: 248-257.
159. Zaoutis TE, Coffin SE, Chu JH, et al. Risk factors for mortality in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 736-739.
160. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1206-1213.

