

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA İNVAZİF KANDİDA
ENFEKSİYONLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. S. Bahaettin ÖNCÜ

Samsun – 2012

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA İNVAZİF KANDİDA
ENFEKSİYONLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. S. Bahaettin ÖNCÜ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nurşen BELET

Samsun – 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlerde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kemal BAYSAL' a olmak üzere, bizlerden teorik ve pratik anlamda bilgilerini esirgemeyen, iyi ve kötü günümüzde hep yanımızda olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tez konumun seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında çok değerli katkı ve desteğini gördüğüm Doç. Dr. Nurşen BELET' e,

Tez sürecimde her an yanımda olan, tüm istatistiksel verilerde katkısı olan, gerçek anlamda bir ağabey Dr. Şükrü N. GÜNER' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca daima yanımda olan, iyi ve kötü birçok anı paylaştığım, hekimlik ve insani ilişkiler açısından gelişimime büyük katkıları olan Eylül 2007 TUS girişli dönem arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, benden maddi ve manevi anlamda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve eşim Seher ÖNCÜ' ye,

Tezimi bitirmem için elinden gelen her şeyi bilinçsiz bir şekilde yapan oğlum Ahmet Eren ÖNCÜ' ye teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yatan steril bölge kültürlerinde *Candida* türleri üreyen çocuk hastalarda invazif kandida enfeksiyonu açısından risk faktörlerini ve klinik özellikleri saptamak, izole edilen kandidaların tür dağılımını ve antifungal duyarlılıklarını belirlemek ve hastaların klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

Ocak 2007- Ocak 2012 tarihleri arasında steril vücut bölgeleri kültürlerinde *Candida* spp. üremesi saptanan hastalar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvar kayıtlarından tespit edilip, retrospektif olarak hasta bilgileri incelendi. Hastaların demografik, mikrobiyolojik ve klinik verileri dosyalarından kaydedildi. İzole edilen *Candida* suşlarının flukonazol ve amfoterisin B duyarlılıkları Etest yöntemiyle belirlendi.

Çalışma sürecince steril bölge kültürlerinde *Candida* üremesi olan 94 hasta tespit edildi. Hastaların ortanca yaşları 330 gündü. Hastaların tümünün *Candida* enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri altta yatan hastalık varlığı (% 100), antimikrobiyal tedavi alımı (% 95.7), santral venöz kateter (% 64.9), parenteral beslenme (% 55.3), *Candida* enfeksiyonu esnasında yoğun bakım ünitesinde yatış (% 48.9), son üç ay içerisinde hastane yatış öyküsü (% 45.7) ve mekanik ventilasyon (% 45.7) idi.

İnvazif kandida enfeksiyonu epizotlarının 30 (% 31.9)' u *C. albicans'* a, 64 (% 68.1)' ü ise non-albicans *Candida* türlerine bağlıydı. En sık izole edilen tür *C. parapsilosis* (% 34) idi. Sonra sırasıyla *C. albicans* % 31.9, *C. tropicalis* % 22.3, *C. glabrata* % 4.3, *C. krusei* % 2.1, *C. famata* % 2.1, ve *C. guilliermondii* % 2.1. idi. İzole edilen *Candida* türlerinin % 89.5'i flukonazola duyarlı, % 1.3'ü doza-bağlı duyarlı ve % 9.2'si dirençli idi. Amfoterisin B direnç oranı % 1.3 idi. Flukonazol direnci *C. albicans* izolatlarında % 4.2, non-albicans *Candida* izolatlarında % 13.4 idi. Amfoterisin B direnci non-albicans *Candida* izolatlarında % 1.9 idi.

İnvazif kandida enfeksiyonlu hastaların % 23.4' ü ilk 30 gün içinde kaybedildi. Yaşın küçük olması, prematürite, santral venöz kateter, total parenteral

nutrisyon, yoğun bakım ünitesinde yatış, mekanik ventilasyon, CRP yüksekliği mortaliteyi artıran risk faktörleri idi.

Sonuç olarak invazif kandidiyazisli çocuklarda en sık etkenler non-albicans *Candida* suşlarıdır. Mortaliteyle birlikte olan risk faktörleri yaşın küçük olması, yoğun bakım ünitesinde yatış, total parenteral nutrisyon, prematürite, mekanik ventilasyon uygulanması ve C reaktif protein yüksekliğidir. İnvazif kandida enfeksiyonlarında lokal epidemiyolojik eğilimlerin bilinmesi ampirik tedavide önemlidir.

Anahtar kelimeler: invazif kandida enfeksiyonu, çocuk

.....

ABSTRACT

The aims of the study were to examine the distribution of *Candida* spp. isolated from sterile body sites, the antifungal susceptibility of the isolates to amphotericin B, and fluconazole, risk factors and clinical outcomes associated with invasive *Candida* infections in children.

Between January 2007- January 2012, the patients with *Candida* spp. isolated in sterile body sites were detected from Microbiology Laboratory records of Ondokuz Mayıs University and medical records were examined retrospectively. Demographic, microbiologic and clinic data of patients were recorded from their files. Fluconazole and amphotericin B susceptibility of isolated *Candida* species were determined by Etest method.

During the study period, *Candida* spp. were isolated from sterile body sites in 94 patients. The mean age of patients was 330 days. The most common risk factors were underlying disease (% 100), receiving antimicrobial treatment (% 95.7), central venous catheter (CVC, % 64.9), parenteral nutrition (% 55.3), stay in intensive care unit (ICU) during *Candida* infection (% 48.9), history of hospitalization in the last three months (% 45.7), and mechanical ventilation (% 45.7).

Of invasive *Candida* infection episodes, 31.9 % was due to *C. albicans* and 68.1 % was due to non-albicans *Candida* spp. The most common isolated species was *C. parapsilosis* (34 %). The second most common isolated species was *C. albicans* (31.9 %). The other non-albicans species were *C. tropicalis* (22.3 %), *C. glabrata* (4.3 %), *C. krusei* (2.1 %), *C. famata* (2.1 %), and *C. guilliermondii* (2.1 %). Of the *Candida* species, 89.5 % were sensitive, 1.3 % were dose-dependent sensitive and 9.2 % resistant to fluconazole. The rate of amphotericin B resistant was 1.3 %. Fluconazole resistance was 4.2 % in *C. albicans* isolates and 13.4 % in non-albicans *Candida* isolates. Amphotericin B resistance was 1.9 % in non-albicans *Candida* spp.

23.4 % of the patients died in the first 30 days. Risk factors associated with mortality were younger age, prematurity, presence of CVC, stay in the ICU, parenteral nutrition, mechanical ventilation, and high levels of CRP.

In summary, the most common *Candida* spp in invasive *Candida* infections in our hospital was non-albicans *Candida* spp. Risk factors associated with mortality were younger age, prematurity, presence of CVC, stay in the ICU, parenteral nutrition, mechanical ventilation, and high levels of CRP. Knowledge of the local epidemiological trends in *Candida* species isolated in normally body sites is important to guide the choice of empiric therapy.

Key words : Invasive *Candida* infections, children

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

KİT: kemik iliği transplantasyonu

HİV: Human immunodeficiency virus

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

MR: Manyetik rezonans

SSS: Santral sinir sistemi

GİS: Gastrointestinal sistem

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

USG: Ultrasonografi

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

AmB: Amfoterisin B

FDA: Food and Drug Administration

LP: Lomber ponksiyon

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

SVK: Santral venöz kateter

CRP: C reaktif protein

RDS: Respiratuar distres sendromu

TPN: Total parenteral nutrisyon

MV: Mekanik ventilasyon

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR

ÖZET

ABSTRACT

KISALTMALAR

İÇİNDEKİLER

TABLolar

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mikrobiyoloji	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patogenez ve risk faktörleri	6
2.3.1. Kolonizasyonu artıran risk faktörleri	8
2.3.2. İmmun sistemi bozan risk faktörleri	9
2.4. Klinik tipler	9
2.4.1. Mukokutanöz kandidiyazis	10
2.4.2. Larengeal kandidiyazis	10
2.4.3. Özefagial kandidiyazis	10
2.4.4. Gastrointestinal kandidiyazis	10
2.4.5. Peritoneal kandidiyazis	11
2.4.6. Üriner sistem kandidiyazisi	11
2.4.7. Vulvovajinal kandidiyazis	11
2.4.8. Solunum sistemi kandidiyazisi	12
2.4.9. Kemik, eklem ve kas kandidiyazisi	12
2.4.10. Kardiyak kandidiyazis	13
2.4.11. Santral sinir sistemi kandidiyazisi	13
2.4.12. Oftalmik kandidiyazis	14
2.4.13. Kandidemi	14
2.4.14. Dissemine (sistemik) kandidiyazis	14

2.5. TANI	16
2.5.1. Direk mikroskopi	16
2.5.2. Rutin testler	17
2.5.3. Kültür	17
2.5.4. Fenotipik tür tanımlanması	18
2.5.5. Moleküler biyolojik tanımlama	18
2.5.6. Antijen-antikor saptama	18
2.5.7. Fungal metabolitler	20
2.5.8. DNA polimeraz zincir reaksiyonu	20
2.6. Antifungal duyarlılık testleri	21
2.7. Antifungal ilaçlar	22
2.7.1. Polienler	23
2.7.2. Azoller	26
2.7.3. Ekinokandinler	28
2.7.4. Pirimidin analogları	30
2.8. Tedavi	30
2.8.1. Ntopenik olmayan hastada kandida tedavisi	31
2.8.2. Ntopenik hastada kandida tedavisi	31
2.8.3. Orofarengeal kandidiyazis	32
2.8.4. zefagial kandidiyazis	32
2.8.5. Peritoneal kandidiyazis	33
2.8.6. Üriner sistem kandidiyazisi	33
2.8.7. Vajinal kandidiyazis	33
2.8.8. Santral sinir sistemi kandidiyazisi	34
2.8.9. Dissemine kandidiyazis	34
2.8.10. Yenidoğanda kandidiyazis tedavisi	34
2.9. Antifungal kombinasyon tedavi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Hastaların seçimi ve tanımlar	37
3.2. Kandidaların identifikasyonu	38
3.3. Antifungal duyarlılık testleri	39
3.4. İstatistiksel değerlendirme	39

4. BULGULAR	40
4.1. Demografik özellikler	40
4.2. Kandida enfeksiyonu için risk faktörleri	42
4.3. Tür dağılımı	43
4.4. Klinik bulgular	44
4.5. Antifungal duyarlılık testi	45
4.6. Antifungal tedavi	46
4.7. Klinik sonuç	49
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	65

TABLolar VE ŞEKİL

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	43
Tablo 2: <i>Candida</i> enfeksiyonu için risk faktörleri.....	44
Tablo 3: Steril bölge kültürlerinden elde edilen <i>Candida</i> türleri.....	45
Tablo 4: İzole edilen <i>Candida</i> türleri ve izolasyon yerleri.....	46
Tablo 5: <i>Candida</i> suşlarının flukonazol duyarlılığı.....	48
Tablo 6: <i>Candida</i> suşlarının amfoterisin B duyarlılığı.....	48
Tablo 7: İnvazif kandida enfeksiyonu öncesinde antifungal tedavi alan hastalardan izole edilen <i>Candida</i> türleri ve antifungal duyarlılıklar.....	50
Tablo 8: Antifungal tedavi şekilleri.....	50
Tablo 9: İnvazif kandidiyazisli çocuklarda mortalite için risk faktörleri.....	52
Tablo10: <i>C. albicans</i> ve non-albicans <i>Candida</i> türlerinin demografik ve klinik olarak karşılaştırılması.....	54
Şekil 1 : Risk faktör sayısı ve mortalite arası ilişki (ROC analizi).....	53

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane enfeksiyonları günümüzde önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Bu enfeksiyonlar içinde önemli bir grubu mantar enfeksiyonları oluşturmaktadır. Mantar enfeksiyonlarında en sık olarak *Candida* türleri izole edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde *Candida* suşları, *koagülaz negatif stafilokoklar*, *Staphylococcus aureus* ve *enterekok* türlerini takiben dördüncü sırada yer alan hastane kaynaklı enfeksiyon etkenidir. *Candida* türlerine bağlı invazif enfeksiyonların sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. Bunun nedenleri arasında tanı ve tedaviye yönelik invazif işlemlerin artması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artması, bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların kullanımının artması, uzun süreli hastanede yatış ve yoğun bakım ünitesinde yatış gibi nedenler ön planda yer almaktadır (1,2).

C. albicans en sık invazif kandida enfeksiyonu etkenidir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar non-albicans *Candida* suşlarının sıklığının giderek arttığını göstermektedir (3). Bunun nedeni olarak ta proflaktik veya ampirik olarak *C. albicans*' in duyarlı olduğu azol grubu antifungallerin kullanımının artışı gösterilmektedir (4). İnvazif kandida enfeksiyonlarının erken tanı ve tedavisi mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Antifungal tedavide in vitro duyarlılık testleri yol göstericidir. Fakat tedavide kullanılacak antifungal ajanların az sayıda olması dezavantaj oluşturmaktadır. *Candida* türleri arasındaki epidemiyolojik ve antifungal duyarlılıktaki değişiklikleri izlemek için süveyans çalışmaları gerekmektedir. Dünyada ve ülkemizdeki çocuk hastalarda invazif enfeksiyona yol açan *Candida* türleri ve antifungal ilaç duyarlılıkları konusunda kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'nde yatan steril bölge kültürlerinde kandida üremesi saptanan hastalarda *Candida* tür dağılımı, risk faktörleri, mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler ve amfoterisin B ve flukonazole antifungal duyarlılıkları değerlendirilecektir.

Araştırmanın Amacı

1. Çocuk hastaların steril bölge kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin belirlenmesi ve invazif enfeksiyona neden olan suşların dağılımını belirlemek,
2. İnvazif kandidiyazis gelişen çocuk hastalardan izole edilen *Candida* suşlarının amfoterisin B ve flukonazole duyarlılıklarını belirlemek,
3. İnvazif kandidiyazis gelişen çocuk hastalarda *Candida* enfeksiyonu için risk faktörlerini belirlemek,
4. *Candida* izole edilen hastalarda klinik sonuçlar üzerine *Candida* türlerinin antifungal tedavinin ve antifungal duyarlılıkların etkisini araştırmak,
5. İnvazif kandidiyazis gelişen çocukları sağkalım açısından değerlendirmek ve mortaliteye etki eden risk faktörlerini belirlemek,
6. *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşlarına bağlı gelişen invazif enfeksiyonlu hastaların demografik ve klinik özelliklerini ve klinik sonuçlarını karşılaştırmak,
7. Elde edilen verilerle hastanemizdeki ve ülkemizdeki invazif kandida enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için önerilerde bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

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 (5).

2.1 MİKROBİYOLOJİ

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 (6).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Candida türleri normal floranın bir parçasıdır. İnsanların % 40-50'inde 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 olarak belirlenmiştir. Mortalitesinin % 47 olduğu ve her bir enfeksiyon atağının ise 40,000 dolar ek maliyet oluşturduğu saptanmıştır.

Kandidemi insidansı hastanelere ve hasta grubuna göre farklılık göstermekle birlikte 1.000 hasta kabulünde 0.01 ile 94, 10.000 hasta gününde ise 0.17 ile 22 arasında değişmektedir (7). Özellikle YBÜ' lerde bu oranlar daha yüksektir. Ülkemizde erişkinlerde yapılan çalışmada Yapar ve ark. 2000-2003 yıllarında kandidemi insidansını 1.000 yatış için 0.24 olarak bildirmişlerdir ve bu olguların %53' ü YBÜ' lerde gelişmiştir (8). Yetişkinlerde yapılan başka bir çalışmada ise *Candida* spp. YBÜ'de kan dolaşımı enfeksiyonlarının %17.8' inde etken olarak saptanmıştır ve kandidemi insidansı 1.000 yatış için 39.1, 1.000 hasta günü için ise 2.85 olarak tespit edilmiştir (9). Erişkin hastalarda yapılan 75 ülkeden 1265 YBÜ' nin katıldığı EPIC II (Extended Prevalence of Infection in the ICU Study) çalışmasında nozokomiyal etkenlerin % 17' sini *Candida* spp.' in oluşturduğu ve üçüncü sıklıkta olduğu gösterilmiştir (10). Aynı çalışmanın verileri kullanılarak kan dolaşımı enfeksiyonlarının incelendiği başka bir çalışmada ise *Candida* spp. olguların % 12.6' sında etken olarak izole edilmiştir. Kandidemi prevalansı ise 1.000 YBÜ hastasında 6.87 olarak bildirilmiştir (11). Yeni yapılan bazı çalışmalar *Enterococcus* türleri ile aynı sıklıkta olduğu ve *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*' un ardından 3. sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir. Bu veriler kan yayımı enfeksiyonlarının kan kültürü pozitifliği ile tanımlanması nedeniyle sınırlıdır. Eski otopsi serileri ve yeni klinik araştırmalar dissemine kandidiyazisli hastaların % 30-50' sinin negatif kan kültür üremesine sahip olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle gerçek dissemine kandidiyazis sıklığı kan kültürüne dayalı verilerde belirgin olarak düşük gösterilmektedir (12,13).

Candida türleri preterm bebeklerde nozokomiyal kan yayımı enfeksiyonlarında 3. sıklıkta yer almaktadır, 1000-1500 gr arası bebeklerde % 2.6-10, 1000 gr altındakilerde ise % 5.5-20 oranında etken olarak saptanabilmektedir (14). İtalya'da yapılan bir çalışmada yenidoğan YBÜ' de invazif kandidiyazis insidansı % 1.3, kaba mortalite oranı % 23.8 olarak bildirilmiştir. Bebeklerde 2500 gr üzerinde olanlarda görülme sıklığı % 0.2, 1500 gr altındakilerde ise % 4.3 olarak bildirilmiştir. *C. parapsilosis* % 61.9 ile en sık izole edilen *Candida* türü olmuştur (14).

Candida hastanede yatan büyük çocuklarda da sıklıkla izole edilmektedir. On altı yaş ve altındaki hastalarda 3400 kan yayımı enfeksiyonunda *Candida* 3. sıklıktaki izole edilen patojen olarak saptanmıştır (15). Çok merkezli bir çalışmada 35 pediatrik yoğun bakım ünitesinde 500' den fazla hastada yapılan çalışmada

Candida 2. sıklıktaki nazokomiyal enfeksiyon etkeni olarak saptanmıştır (16). Yenidoğan dönemi dışındaki 1108 çocuk hastada kandidemi mortalitesi % 16 olarak saptanmış, 64 yenidoğanda ise mortalite oranı % 28 olarak saptanmıştır (17). Antifungal tedavideki ilerlemelere rağmen mortalitesi halen yüksek olan kandidemiler hastanede yatış süresini ortalama 4,3 – 30 gün, maliyeti de ortalama 40.000 dolar arttırmaktadır (18).

Son iki dekatta 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 (18). Başka bir çalışmada 2019 kan izolatu incelenmiş non-albicans *Candida* %54 ile öne geçmiştir (19)

Candida cinsine ait 200' den fazla tür olmasına rağmen 12 tanesi insanlar için enfeksiyon tehlikesi oluşturmaktadır. Bunlar; *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. dublinensis*, *C. intermedia*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea*' dir. İnvazif enfeksiyonların %90' dan fazlası başlıca beş türe (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata*) bağlı olarak gelişmektedir.

Ülkemizde 2000-2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada yaşları 3 ay-91 yıl arası olan hastalarda genel kandidemi insidansı 0.56/ 1000 hastane yatışı olarak saptanmıştır. *C. albicans* (% 57.7) en sık izole edilen tür olup ikinci sıklıkta *C. tropicalis* (% 20.2) saptanmıştır (20). Aynı çalışma grubunun 2008-2009 yıllarında yaptıkları çalışmada en sık izole edilen türler sırasıyla *C. albicans* (% 45.8), *C. tropicalis* (% 24.1), *C. parapsilosis* (% 14.5) olarak tesbit edilmiştir (8).

C. albicans halen en sık izole edilen ve en virulan türdür. Uludağ Üniversitesi' nde 2007 yılında yapılan bir çalışmada çocukluk yaş grubunda nozokomiyal kandidemi insidansı 1000 hasta yatışında 5.1 olarak belirlenmiş, kan kültüründe üreyen kandida suşları içinde *C. albicans* % 40 ile ilk sırada yer almıştır (21). İnönü Üniversitesi' nde çocuk yoğun bakım ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmada kandidemiye neden olan suşlar içinde *C. albicans* ilk sırada yer almıştır (22).

C. parapsilosis Avrupa ve Latin Amerika' da *C. albicans*' tan sonra en sık görülen invazif kandidiyazis etkenidir. Özellikle yenidoğanlarda enfeksiyon etkeni

olarak bilinmektedir. Genellikle ciltte bulunan eksojen bir patojendir. Sağlık çalışanlarının ellerinde en sık bulunan kandida türüdür. Vasküler kateteri olan ve parenteral beslenme alan hastalarda birlikteliği sıktır ve bu etkenle enfeksiyon oluşması enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmadığını göstermektedir. Diğer kandida türlerine göre daha düşük mortaliteye sahiptir. Yenidoğan ünitelerinde flukonazol profilaksisi ile *C. parapsilosis* enfeksiyonları önlenirken direnç gelişme riski nedeniyle en uygun yöntem olarak enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması önerilmektedir.

C. glabrata Amerika BD' de kandidalara bağlı kan yayımı enfeksiyonlarında ikinci sık etkindir (% 20-24). Ülkemizdeki çalışmalarda ise genellikle 4. sıklıktaki kandidiyazis etkenidir (23). *C. glabrata* ile enfeksiyon riski yaşla birlikte artmaktadır. Başta kemik iliği nakli yapılan hastalar olmak üzere uzun süreli profilaktik flukonazol alanlarda kolonizasyon artmaktadır. Düşük virulanslı bir mikroorganizma olduğu için invazyonu nadirdir, fakat invazif enfeksiyon gelişirse mortalitesi yüksektir.

C. tropicalis ikinci en virulan türdür. Nötropenik ve maligniteli hastalarda önemli bir patojendir. *C. tropicalis* ile kolonize olan malignensili hastalarda % 60-80 oranında invazif enfeksiyona neden olmaktadır.

C. krusei özellikle hastanede yatan KİT yapılan ve malignensili hastalarda görülür. Flukonazole intrensik olarak dirençlidir.

C. lusitania nadiren izole edilen bir türdür ve genellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda görülmektedir. Amfoterisin B'ye dirençlidir.

C. dublinensis HIV ile enfekte hastalarda görülebilmektedir.

2.3 PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Candida' lar insan organizmasında üç şekilde bulunabilirler;

1) Flora üyesi olarak; çeşitli kandida türleri vücudun belirli bölgelerine yerleşerek bu bölgedeki diğer mikroorganizmalarla birlikte bir denge halinde yaşamlarını sürdürebilirler. Bu denge bozulmadığı sürece hastalık oluşturmazlar.

2) Kolonize olarak; geniş spektrumlu antibiyotik veya immunsupresif ajan kullanımı gibi hazırlayıcı faktörlerin varlığı sonucu vücudun belirli bölgelerinde az sayıda bulunan kandidalar sayıca çoğalarak o bölgeye yerleşirler.

3) Enfeksiyon etkeni olarak; vücudun belirli yerlerinde kolonize olan kandidalar buldukları bölgede veya çevresinde yayılarak enfeksiyon oluşturabilirler.

Candida enfeksiyonları yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeysel enfeksiyonlar cilt ve mukoza enfeksiyonlarıdır. Kandidemi kan kültüründe *Candida spp.* izolasyonu olarak tanımlanmaktadır. İnvazif kandidiyazis ise kandidemi, tek organ enfeksiyonu (karaciğer, beyin, dalak) dahil tüm derin yerleşimli enfeksiyonları tanımlar. İnvazif kandidiyazis sıklıkla prematüre bebekler, maligniteli hastalar, primer veya sekonder immun yetmezlikli hastalarda meydana gelmektedir (1).

Candida enfeksiyonu patogenezi adezyon, kolonizasyon ve invazyonu içeren olaylar zinciridir. Adezyon karmaşık bir işlem olup birden fazla adezinin ve birden fazla bağlanma mekanizmasının etkisi ile gerçekleşir. Epitelyal hücrelerdeki karbonhidrat ve proteinler mayanın dokuya invazyonunu kolaylaştırır. Bu adezyon kolonizasyonun ilk aşamasıdır. Konakçı savunma sisteminde bozukluk olduğunda kolonize olan mayalar gastrointestinal sistemden endojen olarak yayılarak dissemine hastalığa neden olabilir. 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 (13). Çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, birçok olguda enfeksiyona neden olan *Candida* suşunun kaynağının endojen flora olduğu, bazende daha virülan nozokomiyal bir suşun olduğu görülmektedir.

İnvazif hastalık gelişimi *Candida* türlerinin virulans faktörleri, kolonizasyon yükü ve konakçının immun durumu arasındaki ilişkinin bozulması sonucudur. İnvazif hastalık için risk faktörleri mukozal yüzeylerde kolonizasyonu arttıranlar ve immun fonksiyonları bozanlar olarak iki kategoride incelenebilir.

2.3.1 Kolonizasyonu Arttıran Risk Faktörleri

Yenidoğanlar doğum esnasında vertikal geçişle veya daha sonra ebeveyn aracılığıyla horizontal yol ile 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 saptanmıştır. Yaşamın 7. gününe kadar bu oran % 50, ilk bir aya kadar ise % 64 olarak bulunmuştur (24). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada 3. günde alınan örneklerde % 88 anüs, % 66 oral kavite, % 55 umblikusun kolonize olarak tespit edilmiştir (25). Çok düşük ağırlıklı bebeklerde kolonize olanlarda % 8 oranında invazif hastalık geliştiği, kolonize olmayanlarda ise invazif hastalık gelişmediği saptanmıştır (26).

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 vaka-kontrol çalışmasında nozokomiyal kandideminin 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 (27).

Parenteral hiperalimentasyon intravasküler hiperglisemik ortam sağlayarak kandidemi gelişmesini kolaylaştırır. Üst gastrointestinal sistemde gastrik asit fungal çoğalmayı önleyerek *Candida* enfeksiyonuna karşı koruyucu rol oynar. Erişkin hastalarda antiasit ilaç kullanımının gastrointestinal sistemde *Candida* çoğalmasını arttırdığı gösterilmiştir.

Enfeksiyon ve kolonizasyon arasındaki ilişki kolonizasyon indeksi ile belirlenebilmektedir. Kolonizasyon indeksi; kolonize olan vücut bölge sayısının alınan tüm örneklere 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 ve negatif ve pozitif prediktif değeri sırasıyla % 100, % 23.8 olarak bulunmuştur (28).

2.3.2 İmmun Sistemi Bozan Risk Faktörleri

Candida'lar başlıca immün sistemi bozuk olan hastaları etkiler. Yenidoğanlarda invazif hastalık için en büyük risk prematüreliktir. Preterm bebeklerin hücresel ve humoral immün sistemi defektiftir.

Santral venöz kateterler kandidanın yapışması ve çoğalması için trombin tabakasının oluşmasına izin verir. Trombin tabakası çoğalan mantarları konakçının immun defans mekanizmalarından korur. Bazı kandida izolatları biofilm oluşturarak immunolojik saldırı ve antifungal ilaçlardan korunurlar. Özellikle *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* biofilm oluşturan türlerdir. Kandideminin persistansı bu biofilm oluşumu ile ilgili olabilir.

Nötrofil sayısı ve fonksiyonlarındaki defektler çocuklarda kandidiyazis gelişimi için risk faktörüdür. Bu defektler primer veya sekonder olabilir. Nötrofillerin kandida enfeksiyonundaki koruyucu rolü maya ve hifal elementlerin fagositozu ve immun sistemin diğer komponentlerini uyararak sitokin salınımına yol açmasıdır.

Kortikosteroid kullanımı bebeklerde ve çocuklarda artmış kandidiyazis riski taşır. İmmünesupresif etkisi yanında *Candida* virulans gen düzenlenmesinde değişikliklere yol açabilir. Hiperglisemik etkisiyle de fungal enfeksiyonlara uygun ortam gelişmesine yol açabilir.

Abdominal cerrahi intestinal bariyeri bozarak kan akımına *Candida* translokasyonuna izin verebilir. Gastrointestinal cerrahi invazif kandidiyazis için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Cerrahi operasyon geçiren hastalar uzun süreli hastane yatışı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve santral venöz katater kullanımı gibi nedenlerden dolayı da yüksek risk altındadır (1,12,13).

2.4 KLİNİK TİPLER

Candida'lar mukozal kolonizasyondan çoklu organ tutulumuna kadar geniş bir yelpazede yer alan enfeksiyonlara neden olabilir. Enfeksiyonun yeri ve yaygınlığı konakçının immunitesine bağlıdır. *Candida* enfeksiyonları yüzeysel ve invazif olarak iki grupta incelenebilir. Fakat *Candida* enfeksiyonlarını topografik olarak sınıflandırmak hastalığın klinik özellikleri açısından daha yararlı bir yaklaşım sağlamaktadır.

2.4.1 Mukokutanöz Kandidiyazis

Candida türlerine bağlı gelişen deri ve mukoza enfeksiyonları sık görülür ve değişik klinik tablolarla ortaya çıkabilir. En sık görülen tipi oral kandidiyazistir (monilyazis). Yüzeysel müköz membran enfeksiyonudur ve sıklıkla bukkal veya jingival mukozada görülür. İnci beyazı renginde, süt kesigi görünümünde, yüzeye

yapışık lezyonlardır. Sağlıklı yenidoğanların % 2-5' inde görülür. *C. albicans* en sık etkindir. Huzursuzluk, beslenmede isteksizlik gibi şikayetlere neden olabileceği gibi sıklıkla asemptomatiktir. Rekürren veya persistan moniliazis varlığında diabetes mellitus, HIV enfeksiyonu, immun yetmezlik gibi altta yatan bir neden olabileceği akılda tutulmalıdır (1).

Bebek bezi dermatiti ikinci sıklıkta görülen kutanöz kandida enfeksiyonudur. Sıklıkla yaşamın 2-4. aylarında görülür. Lezyonlar parlak, sızıntılı, satellit püstüllerle birleşme eğiliminde olan eritematöz raşlarla karakterizedir. Esas lezyona uzak bölgelerde uydu lezyonların görülmesi tipiktir.

Candida türlerine bağlı paronişi veya tırnak enfeksiyonu, parmak emme veya travmaya bağlı olarak çocuklarda sık görülür.

2.4.2 Larengeal Kandidiyazis

İnhalasyon yoluyla uygulanan steroid tedavisinin sık görülmeyen bir komplikasyonudur. Tanısı süt kesiği yada peynirimsi lezyonların ses telleri üzerinde görülmesiyle konur.

2.4.3 Özefagial Kandidiyazis

Sıklıkla ağır immun yetmezliği (özellikle HIV ile enfekte olanlar) olan hastalarda görülür. En sık semptomu disfaji olmakla beraber bulantı, kusma eşlik edebilir. Hastaların bir kısmında oral monilyazis vardır. Tanısal amaçlı yapılan endoskopik incelemede eritemli mukoza üzerinde monilya benzeri lezyonlar görülür. Sıklıkla özefagus alt 1/3 kısmını tutar.

2.4.4 Gastrointestinal Kandidiyazis

Gastrointestinal kandidiyazisin gerçek sıklığı bilinmemektedir. Diyare, tifilitis, safra kesesi ve biliyer sistem tutulumu yaptığı bildirilmektedir. Sıklıkla immun suprese hastaların gastrointestinal kanalında saptanmaktadır. Genellikle erozif veya ülseratif lezyonlar oluşturur.

2.4.5 Peritoneal Kandidiyazis

Candida peritoniti genellikle periton diyalizi yapan hastalarda nadir görülen, fakat mortalite potansiyeli olan bir durumdur. % 20-30 oranında mortalite ve morbidite bildirilmiştir. Tüm peritonit olgularının % 3-6' sından fungal ajanlar

sorumludur ve en sık etken kandidalardır (sıklığa göre; *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*). Tanısı zordur, çünkü klinik ve laboratuvar bulguları bakteriyel peritonitle sıklıkla benzerdir. Fungal peritonit tedavi edilse bile sıklıkla peritonda geri dönüşümsüz hasar bırakmaktadır ve hastaların % 40' ı hemodiyalize geçmek zorunda kalmaktadır. Periton diyaliz kateteri çekilmez ise tedavisi oldukça güçtür. Daha önceden bakteriyel peritonit geçirmek, uzun süreli parenteral antibiyotik kullanımı, intestinal perforasyon, divertikülit, gastrointestinal cerrahi geçirmek fungal peritonit için risk faktörü olarak sayılmaktadır (29).

2.4.6 Üriner Sistem Kandidiyazisi

Candida üriner sistemin herhangi bir yerinde enfeksiyon oluşturabilir. Sağlıklı bireylerde kandidüri görülmesi nadirdir. Hastanede yatan hastalarda ise sıktır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatanlarda, kalıcı üriner kateteri olanlarda, diabetli hastalarda ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda sık görülmektedir. Kandidürili hastaların değerlendirildiği bir çalışmada etken olarak % 50-70 *C. albicans* saptanmıştır. Renal kandidiyazis yenidoğan servislerinde yatan prematüre bebekler ve üriner trakt anomalisi olan term bebeklerde sık görülür (30). Fungus topları ile obstrüktif üropatiye neden olabilir.

2.4.7 Vulvovajinal Kandidiyazis

Vulvovajinal kandidiyazis ikinci sıklıkta görülen vajinit sebebidir (bakteriyel vajinit en sık). Vajinal enfeksiyon belirtileri olan kadınların % 40' ı birinci basamak sağlık kuruluşlarında bu tanıyı almaktadır. Özellikle pubertede ve puberte sonrasında sık görülmektedir. Hijyen bozukluğu, HIV enfeksiyonu, diabetes mellitus ve oral antibiyotik kullanımı predispozan faktörlerdir. *C. albicans* olguların % 85-90' ından izole edilmektedir. Ağrı, kaşıntı, beyaz peynirimsi bir akıntı, dizüri gibi şikayetler oluşturabilir. Perinede papüler veya ülseratif lezyonlar oluşturabilir (31,32).

2.4.8 Solunum Sistemi Kandidiyazisi

Solunum sisteminde *Candida*' lar mukozal membran kolonizasyonu, derin dokuların invazyonu, yapısal elemanlarına karşı alerjik yanıt şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Bronkojenik karsinom, tüberküloz sekeli gibi kronik akciğer hasarı

olanların BAL ile alınan örneklerinde % 23 oranında *Candida* kolonizasyonu bulunmuştur (33).

Candida' lar nadiren bronşial membranlarda sınırlı kalırlar, sıklıkla pulmoner parankimal hastalık veya sistemik hastalıkla birlikte. Pulmoner kandidiyazis lokal veya diffüz pnömoni, nodüler lezyon, apse, ampiyem şeklinde karşımıza çıkabilir. Kandida pnömonisi nadir görülür, fakat ciddi bir klinik tablodur. Genellikle immun suprese hastalar etkilenmektedir. VAP tanısı alan yenidoğanlarda yapılan çalışmada % 1 vakada etken patojen olarak *Candida* türleri saptanmıştır. Pulmoner kandidiyazis nonspesifik bulgularla (takipne, ateş, dispne) karakterizedir. Kesin tanı için lezyondan biopsi gerekmektedir (34).

Kandidaların respiratuar yolakta derin dokulara invazyonu sonucu alerjik reaksiyonlar oluşabilir. Bunun kandidaların yapısındaki protein veya polisakkarit yapıların atopik hastalarda astımı provoke etmesi ile oluştuğu düşünülmektedir (35).

2.4.9 Kemik , Eklem ve Kas Kandidiyazisi

Kandida artriti genellikle sistemik hastalık ile birlikte ve hematogen yolla enfeksiyon oluşturmaktadır. Nadiren travma, cerrahi veya intraartiküler enjeksiyon gibi nedenlerde direk inokülasyonla da enfeksiyon oluşabilmektedir. En sık diz eklemi tutulmaktadır ve masif doku kaybına neden olmaktadır.

Kandida osteomyeliti bildirilen hastaların çoğunun 14 haftadan küçük infantlar olduğu gösterilmiştir. Vertebra, el bileği, alt ve üst ekstremitte uzun kemikleri, kostokondral eklem bileşkeleri ve mandibula osteomyelitleri bildirilmiştir. En sık tutulan eklem alt ekstremitte kemikleridir. Klinik olarak lokalize şişlik şeklindedir. Etkilenen dokuda osteoliz ve kortikal kemik dokusu kaybı vardır (35).

2.4.10 Kardiyak Kandidiyazis

Kalbin tüm katmanlarını tutabilir, nadir görülür, fakat mortalite ve morbiditesi yüksektir. Premtüre 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. Sistemik kandidiyazisli 109 hastanın 28' inde kardiyak lezyon izlenmiştir. Fungal endokarditin en sık nedeni *Candida* türleridir. Bir çalışmada 319 fungal

endokarditli vakalar taranmış ve % 67' sinde etken olarak *Candida* türleri saptanmıştır. *C. albicans* en sık etkendir. Başka bir çalışmada pediatrik infektif endokarditli vakaların % 12' si fungal nedeni ve bunların % 63' ünün yoğun bakımda yatan bir yaş altı çocuklar olduğu saptanmıştır. Sıklıkla aortik ve mitral kapak ile prostetik kapaklar tutulmaktadır. Valvuler tutulum nadiren iki boyutlu ekokardiyografi ile görülebilir. Tanısı güçtür, cerrahi olarak çıkarılan trombüsün incelenmesiyle veya postmortem otopsi ile tanı konulabilir. Endokard tutulumu sonucu embolizasyon, büyük arter tıkanıklıkları, nekroz ve mikroapseler oluşabilir. Miyokard tutulumu sonrası nonspesifik EKG değişiklikleri (supraventriküler ritim bozukluğu, QRS ve T değişiklikleri) görülebilir. Pürülan perikarditli olgularda % 15' inin etkeni olarak *Candida*' lar bildirilmektedir (1).

2.4.11 Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi

Santral sinir sistemi kandidiyazisi sıklıkla sistemik kandidiyazis varlığında görülür, fakat nadiren travma veya cerrahi sonrası direk inokülasyonla enfeksiyon oluşabilir. Sistemik kandidiyazisli olguların % 25-50' sinde SSS tutulumu olduğu bildirilmektedir. Sistemik kandidiyazisli 106 preterm bebeğin 23' ünde kandida menenjitinin eşlik ettiği ve solunum problemleriyle klinik bulgu verdiği bildirilmiştir (35). Apse formu sık olarak görülsede nadiren yaygın tutulum yapabilir. Prematürite, V-P şant, baş-boyun anomalileri, nöroşirurjik problemler risk faktörleridir. *C. albicans* en sık etkendir ve mortalitesi yüksektir. Subkortikal ve periventriküler alanlar sık tutulan yerlerdir. Hastaların çoğunda BOS' ta pleositoz ve hipoglikorşi yoktur. BOS kültürü ile tanı konulur. Kranial BT ve MR görüntüleri tanıda yardımcıdır. Kardiyak veya SSS kandidiyazisinin sık bulunması nedeniyle birinin varlığında diğeri de araştırılmalıdır.

2.4.12 Oftalmik Kandidiyazis

İnvazif kandida enfeksiyonları endojen endoftalmitin en sık nedenidir. Hematojen yolla göze yayılım sonucu oluşur. *C. albicans* en sık etkendir. Uzamış kandidiyazisli vakalarda daha sık görülmektedir. Retina tutulumu özellikle düşük doğum ağırlıklı sistemik kandidiyazisli hastalarda görülür. İnvazif kandidiyazisli hastaların % 2-45' inde görülmektedir. Antifungal tedavinin erken başlamasıyla kandida oftalmitinin görülme sıklığı azalmaktadır. Hastalarda gözde ağrı, hiperemi, bulanık görme, skotomlar, uçuşan cisimler görme ve fotofobi gibi şikayetler olabilir. Tanı için indirek oftalmoskopi yapılmalıdır. Vitreusta opasite, beyaz-krem renkli, iyi sınırlı koryoretinal lezyonlar görülebilmektedir.

2.4.13 Kandidemi

Kandidemi önemli mortalite ve morbidite oranlarıyla seyrederek. Mortalite oranları genel olarak bakıldığında çocuklarda % 20-25, pediatrik yoğun bakımdaki hastalarda % 37, neonatal ve infantil dönemde ise % 45-55 arasındadır. Kandidemi gelişen pediatrik hastalarda mortalite için risk faktörleri olarak nötropeni, endotrakeal entübasyon, yoğun bakım ünitesinde yatış, arteriyel kateter varlığı kabul edilmiştir. Yenidoğanlarda kandidemi geliştiğinde antifungal tedavi başlansa dahi % 10 vakada 14 gün süreyle kan kültüründe üreme devam edebilir (36).

2.4.14 Dissemine (Sistemik) Kandidiasis

Dissemine kandidiyazis akut (ani başlangıçlı ateş, kandidemi, ek organ tutulumu) veya kronik (hepatosplenik kandidiyazis, genellikle lösemi hastalarında kemoterapi sonrası oluşan nötropeninin seyrinde) olarak sınıflandırılır.

Birçok vakada iki veya üç organ tutulumu vardır. En çok tutulum akciğer, böbrek, karaciğer, dalak ve beyinde olur. *Candida*' lar bu dokulara GIS, oral mukoza veya ciltten hematogen yolla yayılır. Klinik bulgular tutulum yerine ve yaygınlığına bağlıdır. Malignite, immun yetmezlik, organ veya kemik iliği nakli yapılan hastalar, prematürite, santral venöz kateter varlığı predispozan faktörlerdir (35).

Candida endoftalmitinde görülen retinal lezyonların ve makülopapüller döküntülerin olması dissemine kandidiyazisi kuvvetle düşündürmelidir. Cilt döküntüleri özellikle hematolojik maligniteli hastalarda görülmektedir. Lezyonlar birbirinden ayırık, nodüler bir merkez ve etrafında eritematöz halo olan, 0,5-1 cm çaplı, sert papüllerdir. Bu hastalara cilt biyopsisi yapıldığında maya veya psödohipa formları görülebilir. Cilt biyopsisi immun suprese hastalarda diğer enfeksiyöz etkenlerini dışlamak ve kesin tanıyı koymak için kullanılabilir.

Dissemine kandidiyazis enfeksiyonu olan 109 pediatrik maligniteli çocuğun ölmeden önce iki ay boyunca klinik belirtileri izlenmiş ve bulgular otopsi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Hastaların % 90' ında ateş, nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik veya immun supresif ajan kullanımı saptanmıştır. Başlıca organ tutulumları sıklık sırasına göre akciğerler, dalak, böbrek, karaciğer, kalp ve beyin olarak saptanmıştır. Hastaların % 88' inde birden fazla organ tutulumu

saptanmış olup birçoğunda otopsi öncesi o organ tutulumundan şüphelenilmemiştir. Biyopsi ile akciğer tutulumu gösterilen hastaların son 10 günde yapılan radyolojik tetkikleri gözden geçirildiğinde yarısında herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Karaciğer ve böbrek tutulumu gösterilen hastaların yaklaşık yarısında bu organ fonksiyonlarının normal olduğu gösterilmiştir. Hastaların % 93' ü kolonize olmasına rağmen kan kültürlerinin % 17' sinde kandida üremesi saptanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda birden fazla yerde kandida kolonizasyonu olan hastalarda dissemine kandidiyazis riskinin arttığı gösterilmiştir (37).

Zaoutis ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada 3. basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda hastaları tarayarak dissemine kandidiyazis için risk faktörlerini belirlemişlerdir. Hastaların % 24' ünde altta yatan bir malign hastalık olduğu saptanmıştır. Kandidiyazisli 157 hastanın % 17' sinde dissemine kandidiyazis geliştiği, üç hastada birden fazla organ tutulumu olduğu gösterilmiştir. Organların tutulum sıklığı ise akciğer (% 58), karaciğer (% 23), böbrek (% 16) ve beyin (% 16) olarak saptanmıştır. Bağımsız risk faktörleri olarak santral venöz kateterle birlikte uzamış kandidemi süresi (>3 gün) ve immunsupresyon bulunmuştur (3).

Kronik dissemine kandidiyazis sıklıkla lösemi hastalarında meydana gelir. Kemoterapiye bağlı (özellikle yüksek doz sitozin arabinozid) uzamış nötropeni sonucu gastrointestinal sistem kolonizasyonu ve takiben portal venöz sistem aracılığıyla karaciğer ve dalak tutulumu hastalığın patogenezinde tahmin edilen süreçtir. Hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklere dirençli ateş, abdominal distansiyon, hepatomegali ve/veya splenomegali ile birlikte spesifik olmayan bulgular görülebilir. Nötropenik dönemde genellikle görüntüleme yöntemleri normaldir. Tanı genellikle nötropeni düzeldikten sonra koyulduğu için lezyonların oluşumunda inflamatuvar yanıtın etkili olduğu düşünülmektedir.

Yüz on dokuz ALL hastasında yapılan bir çalışmada % 2,5 oranında kronik dissemine kandidiyazis vakası görülmüştür. Tüm hastalarda 15 günden uzun süren ateş, nötropeni, hepatosplenomegali, perküsyonla hepatik alanda hassasiyet saptanmıştır. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alkalin fosfat düzeyinde yükseklik saptanabilmektedir.

Tanıda altın standart biyopsidir. USG veya BT eşliğinde perkütan biyopsi yapılabilir fakat açık karaciğer biyopsisi daha kesin tanı olanağı sağlamaktadır. Radyolojik olarak USG, BT ve MR lezyonları göstermede oldukça duyarlıdır. USG

(% 70-75) , BT ve MR ise (% 90) civarında lezyonları gösterir. Hastalığın takibinde ise USG tercih edilmelidir. *C. albicans* en sık izole edilen etkindir. Bazı vakalarda granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımının kronik dissemine kandidiyazisi alevlendirebildiği bu nedenle dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmektedir (1,32).

2.5 TANI

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 laboratuvara 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 (38).

2.5.1 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 psödohipfalar görülebilmektedir. *Candida* organizmaları gram boyama, periyodik asid-Schiff, Gomori metenamin, gümüş nitrat ve toluidin mavisi ile gösterilebilir. 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 (1,35).

Biyopsi örneklerinde maya ve psödohipfa formlarının ikisi de görülebilir. Enfeksiyonda erken doku reaksiyonu akut süpüratif inflamasyondan ilerleyerek granümatöz inflamasyon oluşabilir. Mikroapseler biyopsi örneklerinde sıktır.

2.5.2 Rutin Testler

Rutin testlerde kandidemiği gösteren spesifik bir test yoktur. Fakat hastaların % 60' ında anormal nötrofil sayısı vardır. Trombosit sayısının azalması daha duyarlı bir parametredir (1).

2.5.3 Kültür

Fungal ajanı belirlemek için çeşitli kültür ortamlarına ve inkübasyon yöntemlerine gerek duyulmaktadır. Sıklıkla Sabouraud dekstroz 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.

Modern otomatik kan kültürü yöntemlerinin kullanılmaya başlamasıyla duyarlılık daha da artmıştır. 1990' ların başlarında kan kültürlerinde invazif kandidiyazis vakalarında % 40-60 pozitiflik saptanmış. Otopsi ve kan kültürlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar az sayıda olduğundan kesin veriler tanımlanamamıştır (39). Hepatosplenik kandidiyaziste ise kan kültüründe pozitiflik oranı % 5' e kadar düşmektedir. Kan kültürleri dışında dissemine 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 (40).

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 (41).

2.5.4 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 (42).

2.5.5 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 (43).

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*'ın diğer suşlardan hızlı bir şekilde ayrılmasında yardımcı olmaktadır (32,33). Bu yöntemle kan kültürü pozitif olduğunda PNA FISH yapılarak floresan mikroskopi ile tanı konulabilmektedir. (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*).

2.5.6 Antijen-Antikor Saptama

Kandida, aspergillus ve kriptokok türleri için günümüzde antijen testleri bulunmaktadır. Maya ve küfler için (1,3)- β -D glukoz tanıda kullanılabilmektedir. (1,3)- β -D glukoz kandida 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 (45). Kan örneğinin inkübasyon gerektirmesi, ELİSA ile okunan tabakaların ayrı ayrı kullanımının gerekmesi ve yüksek maliyeti dezavantaj oluşturmaktadır.

Mannan *C. albicans*'ın hücre duvarında bulunan bir proteindir. ELİSA yöntemi ile serum veya idrarda tespit edilebilmektedir. Duyarlılık ve özgüllük ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Dolaşımdaki antijen seviyesinin düşük olması ve riskli hastalarda sık örnekleme gereksinimi nedeniyle klinik uygulamada kısıtlamalar oluşmaktadır. Ancak mannan antikoru ile kombine edilerek çalışıldığında kan kültürüne göre daha erken tanı olanağı sağlamaktadır. Hepatosplenik kandidiyazisli hastalarda bu kombinasyon görüntüleme ve biyopsi

yöntemlerine 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 (46).

Antijen tarama testlerinde antijen olarak *C. albicans* hücre duvarının önemli bir polisakkariti olan mannan, 230-250 kDa' luk germ tüp hücre duvar mannoproteini, blastospor hücre duvarı, miçelyum hücre duvarı, çeşitli sitoplazmik antijenler 54 kDa' luk sitoplazmik antijen, 52 kDa' luk metalloprotein, sekrete edilen aspartil proteinaz (sap), enolaz ve ısı labil antijen kullanılmıştır. Testlerde kullanılan antijenik yapılara bağlı olarak testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir (41).

ELISA temelli bir mannan antikor tarama testi olan Platelia Candida Antibody test' inde belirlenen cut off değeri pozitiflik için sınır kabul edildiğinde testin duyarlılığı % 53, özgüllüğü % 94'e ulaşmıştır. Enfeksiyona neden olan *Candida* türlerine göre testin duyarlılığı değişkenlik göstermiştir (47).

Son yıllarda yalancı pozitiflikleri azaltmak için sağlıklı bireylerde bulunma olasılığı çok daha düşük olan hifal hücre duvar proteini 1 ve enolaz gibi intrastoplazmik antijenlere karşı oluşan antikorları saptamaya yönelik testler geliştirilmiştir. Lain ve arkadaşları Candida Enolasa ELISA IgG ile 98 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında immunitesi zayıf olan 47 ve immunitesi sağlam olan 51 hastada sırasıyla testin duyarlılığını % 78.9 ve % 82.6, özgüllüğünü de % 89.3 ve % 78.6 olarak saptamışlardır (48,49).

Cand- Tec Assay testinin modifiye edilerek kolorimetrik mikroplak formatında Cand-Tec MT (Ramco, Japonya) adıyla bir test kullanıma sunulmuştur. Hematolojik hastalığa sahip 25 hastada derin yerleşimli kandida infeksiyonlarının araştırıldığı çalışmada bu test kullanılmış, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 100 ve % 80 olarak saptanmıştır (41). Yoğun bakım ünitesinde yatan 140 hastada yapılan diğer bir çalışmada Cand-Tec LA testi bir antikor tarama testi ile birlikte çalışılmış, duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla antijen arama testinde % 58.8 ve % 97.6, antikor arama testinde % 52.9 ve % 85.7 ve kombine kullanımda % 100 ve % 83.3 olarak belirlenmiştir (41).

2.5.7 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. Böbrek yetmezliği olan hastalarda D-arabitol / kreatin oranı tanısız olarak daha anlamlı bulunmuştur. 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 (42).

2.5.8 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 preparat ile en sık görülen beş kandida türü ve *Aspergillus fumigatus* saptanabilmektedir. Pediatrik hastalarda yapılmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Yüksek maliyeti ve bir teknisyenle günde en fazla yedi örnek çalışabilmesi dezavantajlarıdır. 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 (50). Panfungal PCR testi, tüm mantar türlerini saptayabilmektedir, zaman alıcı bir yöntemdir, güvenilir bir yöntemdir ve türe özgü prob ve hibridizasyonla tiplendirme yapılabilmektedir (51). Şu an için önemli bir tanı aracı olarak görülmekte fakat klinik kullanımı için standardizasyon çalışmaları gerekmektedir.

2.6 ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİ

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 (52). 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 (53). 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 (53,54). 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 (55).

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. Bu araştırmalar sonucunda referans yöntemler ile bu yöntemlerin arasındaki uyumun iyi düzeylerde olduğu saptanmıştır. Fakat *C. glabrata* gibi flukonazole azalmış duyarlılık veya direnç saptanan, MİK değeri sınır değerlere yakın olan suşlarda uyum oranının düşük düzeylerde olabileceği belirlenmiştir (56). 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 (57).

Flowsitometri ve ergosterol miktarı tayini antifungal ilaç duyarlılığını saptamak için araştırılan diğer yöntemlerdir. Flowsitometri kandida ve aspergillus türleri için araştırılmıştır. Kısa sürede veri elde edilmesi ve referans yöntemlerle korelasyon göstermesi avantaj sağlarken özel donanım gerektirmesi ve buna bağlı olarak kullanımının yaygınlaşma olasılığındaki düşüklük dezavantaj olarak görülmektedir (58). Ergosterol miktarının saptanmasının antifungal ilaç duyarlılığını saptamadaki rolü, azol MİK değerinin zor okunduğu trailer kandida suşları için araştırılmaktadır. Ümit verici bir yöntem olmakla birlikte henüz deneysel aşamadadır (59).

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 (60, 61).

Geliştirilen yeni yöntemlerin ve elde edilecek yeni verilerin; antifungal duyarlılık testlerinin ve bunların klinik kullanımdaki yol gösterici rolünün önemini arttıracığı düşünülmektedir. Antifungal duyarlılığın klinik yanıtı etkileyen faktörlerden yalnızca bir tanesi olduğu unutulmamalı ve diğer faktörler de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

2.7 ANTİFUNGAL İLAÇLAR

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 direnç te diğer önemli sorundur. Zaman içerisinde fungal enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların cins ve tür düzeyinde dağılımı değişmiştir (62). Mevcut konvansiyonel ajanların ve yeni antifungal ilaçların bu etkenlere karşı aktiviteleri ya sınırlıdır ya da tam olarak bilinmemektedir. Bu gibi nedenlerden dolayı yeni ve dirençli mantar türlerine karşı etkili, toksik etkisi bulunmayan veya minimal olan, kullanımdaki antifungal ilaçlarla çapraz direnç geliştirmeyen ajanlara gereksinim duyulmuştur. Kullanımda olan antifungal ajanlar; azoller, polienler, ekinokandinler ve pirimidinlerdir. Henüz rutin olarak kullanımda olmayan araştırma aşamasında olan antifungal etkili bileşikler de mevcuttur. Pediatrik 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 (63).

2.7.1 Polienler

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

2.7.1.1 Amfoterisin B

Amfoterisin B (AmB), 1955 yılında Gold ve arkadaşlarının Venezualle' da topraktan elde ettikleri *Actinomyces streptomyces nodosus*' un bir suşundan izole edilmiş doğal bir antibiyotiktir. Sistemik fungal enfeksiyonlarda kullanılan etkili ilk antifungal ilaçtır ve halen daha “gold standart” olarak kullanılmaktadır (64).

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 hücrenin ölümüyle sonuçlanır. İkinci bir mekanizma olarak hücre membranının oksidatif hasarının hücre ölümüne neden olabileceği düşünülmektedir (50). Hızlı fungusidal etkinliği bulunmaktadır. Amfoterisin B deoksikolat (AmB-d) geleneksel AmB olarak bilinir, ayrıca lipid formülasyonları da bulunmaktadır.

Amfoterisin B deoksikolat doğal bağışıklık hücrelerinin etkili bir proinflamatuvar uyaranıdır. Bu proinflamatuvar etki klinikte, ateş, titreme, myalji ile belirti veren akut, infüzyon ilişkili toksisiteden sorumlu tutulmaktadır. Bu belirtilerin artmış sitokin düzeyleriyle ilişkisi laboratuvar olarak ta bulunmuştur. İn vitro AmB-d maruziyeti sonrası mononükleer hücrelerden ve nötrofillerden hızlıca inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6, IL-1RA, IL-1b), kemokinlerin (IL-8, MCP-1), nitrik oksit, prostoglandinler, reaktif oksijen molekülleri ve intraselüler adezyon molekülleri salınır. Ayrıca TLR2 ve CD14 aracılığıyla doğal immunitiyi de uyardıkları bildirilmiştir. Farklı mekanizmalarla deneysel olarak immun sistemi uyardığı saptanmıştır. Deneysel bir çalışmada invazif aspergilluslu farelerde kemoterapi verilenlerde mortaliteyi azalttığı fakat steroid verilenlerde etkilemediği belirlenmiştir. Bu AmB-d'nin aşırı inflamasyonla oluşan doku hasarını önleyememesi hatta kolaylaştırmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır (60).

Amfoterisin B deoksikolat ergosterole göre düşük bir afinite ile memeli hücrelerindeki kolesterole bağlanabilmektedir. Bu bağlanma ilacın toksisitesinden sorumlu tutulmaktadır.

Amfoterisin B deoksikolat küf mantarları ve mayalara karşı geniş spektrumlu bir aktiviteye sahiptir. Antimikrobiyal direnç intrensek ve sınırlıdır. Amfoterisin B deoksikolat direnci genelde ergosterol sentezinde azalmaya veya afinitesi düşük alternatif sterollerin sentezlenmesine bağlı gelişmektedir. *C. lusitanae*'de nispeten siktir (67).

Oral absorpsiyonu iyi olmadığı için intravenöz (İV) yoldan kullanılmaktadır. Proteine yüksek oranda bağlanır ve yarı ömrü uzundur. Aerosol olarak kullanıldığında akciğer ve kemik iliği transplant hastalarında pulmoner fungal enfeksiyonları önlemede etkili olduğu saptanmıştır. Oral pastil formlarının erişkinlerde radyoterapiye bağlı özefajit gelişimini etkili bir şekilde önlediği bildirilmiştir. Amfoterisin B deoksikolat esas olarak karaciğere, daha az miktarda ise dalak ve böbreğe dağılır. İlacın çoğu insitu degradasyona uğramaktadır.

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. Amfoterisin B deoksikolat direk olarak distal ve proksimal tübül hasarı veya indirek olarak afferent arteriolar vazokonstrüksiyon sonucu nefrotoksik etkide bulunmaktadır. Direk hasar sonucu renal tübüler asidoz ve elektrolit bozuklukları, indirek hasar sonucu iskemi, takiben glomeruler filtrasyonda bozulma gelişmektedir. İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar ilk infüzyonlarda daha sık olmak üzere, 30-45. dakikalarda başlar, 15-20 dakikada pik yapar ve 2-4 saatte kaybolarak seyreder. Bu reaksiyonların azaltılması için premedikasyon önerilmektedir (67, 68).

Amfoterisin B deoksikolat ile sık görülen yan etkiler lipid formülasyonların geliştirilmesiyle nispeten aşılmıştır. Amfoterisin B deoksikolatın leishmania üzerine etkileri araştırılırken lipid formülasyonlu formlarının 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 formlar proteine yüksek oranda bağlanır ve yarı ömürleri uzundur. Lipid preparatlar retiküloendotel sistem tarafından hızlıca tutulur ve esas olarak karaciğer, dalak ve lenf bezlerinde nadiren böbrekte birikir, bu nedenle nefrotoksitesisi 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 (67). Lipid formlarının nefrotoksitesisi az olmasına rağmen yeni azollere ve ekinokandine kıyasla kullanımı düşüktür (69). Ayrıca hafif veya asemptomatik transaminaz yüksekliğinden fatal fulminan hepatik yetmezliğe varan hepatotoksik etkileri vardır. Güvenilirliği inceleyen 39 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde AmB formülasyonu kullanılan hastaların % 12-20' sinin tedavinin yan etkiler nedeniyle kesildiği, % 1' den az kısmının hepatotoksitesiteye bağlı olduğu belirlenmiştir (70).

2.7.2 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 İV 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. "SENTRY Antimicrobial Surveillance program 1997" verilerine göre kandidaların % 87' si flukonazole % 67' si itrakonazole hassastır. Vorikonazolun invazif

aspergillozisin primer tedavisinde, nütropenik olmayan olguların kandida enfeksiyonlarında, posakonazolun akut myeloid lösemi ve greft versus host hastalığı olan kemik iliği nakli yapılan hastalarda gelişen aspergillozda, kandida enfeksiyon profilaksisinde, immunsuprese hastalarda oral kandidiyazis tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır (71, 72, 73).

2.7.2.1 Flukonazol

Flukonazol *C. krusei* (intrensek direnç) ve bazı *C. glabrata* suşları dışında birçok kandida türüne karşı etkilidir. Biyoyararlanımı % 90' ın üzerinde olduğu için kolayca GİS' tan emilir. Diğer azollere göre proteinlere daha az bağlandığı için serum düzeyinin % 60-80 kadarı BOS dahil tüm vücut sıvılarına dağılır. Esas olarak renal yol ile atılır, renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekir. Yan etkileri arasında lökopeni, trombositopeni, anafaksi, QT uzaması, döküntü, uzun süreli kullanımda reversibl alopesi yapabilir.

Flukonazolun asıl endikasyonları orofarengeal ve özefagial kandidiyazis, kandidemi, kriptokokkal menenjit (idame tedavi), hafif-orta şiddetli kokosidiomikozis enfeksiyonlarıdır (74).

2.7.2.2 Itrakonazol

Flukonazole göre daha geniş spektruma sahiptir. Fungusidal etkilidir. Oral biyoyararlanımı % 55 civarındadır. Emilimi tok karna ve asidik pH ile artar. Büyük oranda karaciğerde metabolize edilir. Bulantı, kusma, transaminaz yüksekliği gibi yan etkileri vardır. Hematolojik maligniteli, karaciğer nakilli, HIV enfeksiyonlu hastalarda etkili bir profilaktik ajan olduğu gösterilmiştir (75).

2.7.2.3 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 kandida türlerine, aspergillus ve dimorfik mayalara etkilidir. Ancak zigomikozlara karşı etkisizdir. BOS dahil vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize edildiği için ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Vorikonazolun % 2' den azı değişmeden idrarla atılır, bu nedenle üriner fungal

enfeksiyonlarda kullanımı uygun değildir. Serum düzeyleri bireysel farklılıklar göstermektedir. Çocuklar yetişkinlere göre daha fazla eliminasyon kapasitesine sahiptir (76). Döküntü, geçici görme bozukluğu, hepatotoksisite, nörotoksisiteye yol açabilir. Görme bozukluğu genellikle doz ilişkili olup fotofobi, renk ayırımında değişiklikler ve bulanık görme şeklindedir. İnvazif aspergillozun primer tedavisinde endikedir.

2.7.2.4 Posakonazol

Posakonazol geniş etki spektrumuna sahip ikinci kuşak triazolendendir. Flukonazol dirençli suşlar dahil kandida türlerine, AmB dirençli suşlar dahil aspergillus türlerine karşı etkilidir. Yalnızca oral formu bulunmaktadır. Kullanım dozu ikiye bölündüğünde biyoyararlanımı % 98, dörde bölündüğünde % 220 artmaktadır. 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 (77). İmmunsuprese hastalarda invazif aspergillozda, kandida profilaksisinde ve orofarengeal kandidiyazis profilaksisinde kullanım onayı vardır. Avrupa Birliği 18 yaş altında kullanımına izin vermezken, ABD' de 13 yaş üzerinde kullanımına izin verilmiştir.

2.7.2.5 Ravukonazol

Posakonazol gibi ikinci kuşak triazoldür ve etki spektrumu benzerdir. Zigomikoz hariç maya ve küflere etkilidir. Yalnızca oral formu vardır. Özefagial kandidiyazisli 76 hastada flukonazol ile % 78, ravukonazol ile % 86 başarı elde edilmiştir. Diğer azollerle benzer yan etkilere sahiptir (78). Çocuklarda kullanımı henüz önerilmemektedir (79).

2.7.3 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 kandida türlerinin çoğuna fungusidal, aspergillus türlerine karşı fungostatik etki gösterirler (80, 81). Şu ana kadar türe bağlı direnç

saptanmamış olsa da *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. albicans* türlerinde direnç bildirilmiştir (82). Hücre duvarında glukan içermeyen *Cryptococcus neoformans* ve *Zygomycetes*' lere etkisi yoktur. Ekinokandinler için duyarlılık testleri henüz standardize değildir, in vitro duyarlılık sonuçları ile in vivo veya klinik sonuçlar uyumlu bulunmamıştır (83).

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 (83).

2.7.3.1 Kaspofungin

FDA onayı alan (2001 yılında) ilk ekinokandin türü antifungaldir. Erişkin hastalarda özefagial ve invazif kandidiyazisin tedavisinde, diğer antifungallere duyarsız invazif aspergilloziste ve febril nötropeninin ampirik tedavisinde onay almıştır. Çocuklarda yapılan retrospektif çalışmalarda ve iki prospektif çalışma sonrasında FDA 2008' de çocuklar için üç aydan büyük olmak kaydıyla kullanımına onay vermiştir.

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.

2.7.3.2 Anidulafungin

Dolaşıma dağılımı son derece hızlıdır ve kimyasal yolla yavaşça degrade olur. Kullanım onayı erişkinlerde invazif kandidiyazis ve özefagial kandida enfeksiyonlarıyla sınırlıdır. İnvazif kandidiyazisli hastalarda flukonazol ile karşılaştırmalı çalışma yapılmış ve başarı oranı daha yüksek bulunmuştur (% 76 - % 60). Özefagial kandidiyaziste başarı oranı % 97 olarak bulunmuştur. Pediatrik yaş grubunda henüz yeterli çalışma olmadığından kullanımı önerilmemektedir (84).

2.7.3.3 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 (85).

2.7.3.4 Aminokandin

Aspergillus sydowi' nin semisentetik fermentasyon ürünüdür. Yapısal olarak diğer ekinokandin türlerine benzer. Itrakonazol dirençli türler dahil kandida ve aspergillus türlerine karşı güçlü etkilidir.

2.7.4 Pirimidin Analogları

2.7.4.1 Flusitozin

İlk kez 1950' li yıllarda antineoplastik ilaç olarak sentezlenen florin analogudur. Antitümöral etkinliği zayıf olan bu molekülün in vivo ve in vitro duyarlılık testleri esnasında antifungal etkinliği saptanmıştır. Flusitozin hücre içine girip orada deaminasyona uğrayarak RNA sentezinde inhibitör rol oynayan 5-florourasile dönüşür. Ayrıca DNA sentezinde pürin ve pirimidin ile yarışarak DNA sentezi 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 hepatotoksisite, enterokolit, kemik iliği supresyonu gibi ciddi yan etkileri de bulunmaktadır. Myelosupresif etkisi doz bağımlıdır.

Tek başına kullanıldığında hızlı direnç gelişimi nedeniyle kullanımı kombinasyon tedavisi şeklinde sınırlıdır. Doku penetrasyonunun iyi olması nedeniyle santral sinir sistemi, endokard ve periton tutulumu olan invazif fungal

enfeksiyonlarda AmB ile kombine kullanımı iyi bir seçenektir. Pediyatrik yaş grubundaki çalışmalar henüz yeterli seviyede değildir (86).

2.8 TEDAVİ

Kandida enfeksiyonları moniliazis gibi basit bir mukozal tutulumdan hayatı tehdit eden ciddi sistemik enfeksiyonlara kadar değişen bir dağılımda görülmektedir. Yeni antifungallerin üretilmesi, eski antifungallerin yeni üretim şekilleriyle yeniden kullanıma sunulması, yeni tanı tetkiklerinin ortaya çıkması, tanı ve tedavi algoritmalarında değişikliklere yol açmıştır. Pediyatrik hastalarda fungal enfeksiyonların optimal tedavisi için rehber bulunmazken erişkin hastalar için hazırlanan rehberler ışığında tedavi planlanmaktadır. Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2009 kandida rehberi baz alınarak tedavi yaklaşımı planlanmaktadır.

2.8.1 Nötropenik Olmayan Hastada Kandida Tedavisi

Flukonazol, kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin birçok hastanın tedavisinde ilk ilaç olarak önerilmektedir. Genel durumu iyi olan, daha önce azol grubu antifungal ilaç almayanlarda flukonazol, orta veya ciddi enfeksiyonu olanlarda kaspofungin kullanımı önerilmektedir. Antifungal tedavinin seçiminde yakın zamanda azol alım öyküsü, antifungal ajana intolerans öyküsü, hastanede mevcut dominant kandida türü ve duyarlılık testleri, hastalığın şiddeti ve komorbit durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Ekinokandinlerle tedaviye başlandıktan sonra flukonazole duyarlı bir suş izole edilirse tedavi flukonazolle değiştirilebilir. *C. glabrata* ile oluşan enfeksiyonlarda kaspofungin, *C.parapsilos*' de ise flukonazol tercih edilmelidir. Amfoterisin B yukarıdaki antifungallere intoleransı olan hastalarda iyi bir alternatiftir (73).

Tedavi süresi kan kültürü negatifleştikten sonra iki hafta olmalıdır. Bir diğer öneri ise kandida enfeksiyonuna bağlı geliştiği düşünülen bulgular geçinceye kadar tedaviye devam edilmesi şeklindedir. Santral venöz kateteri olan hastalarda ise en kısa sürede kateterin çekilmesi önerilmektedir.

Kandidemili tüm hastalarda santral venöz kateterin çekilmesi önerilmektedir (87). Fakat bu maliyet ve komplikasyon açısından her zaman mümkün olmayabilir. Nucci ve Anaissie yaptıkları çalışmada, 203 kandidemili hasta değerlendirmiş olup bunlardan 14 tanesinde kateter çekilmesi veya bırakılmasının sonuçlarını incelemişler. Elde ettikleri verilerde rutin kateter çıkarılmasını destekleyen bulguya rastlamamışlar (88).

2.8.2 Nötropenik Hastada Kandida Tedavisi

Birçok hastada ekinokandinler ve lipozomal amfoterisin B ile tedavi önerilmektedir. Genel durumu iyi olan, daha önce azol tedavisi almayanlarda flukonazol iyi bir alternatiftir. *Aspergillus* gibi küf etkenlerinin kapsanması isteniyorsa vorikonazol tercih edilmelidir. *C. glabrata* ile oluşan enfeksiyonlarda kaspofungin, *C.parapsilos*' de flukonazol veya L- AmB, *C. krusei*' de ise ekinokandinler, vorikonazol veya L-AmB önerilmektedir. Tedaviye kültür üremesi negatifleştikten sonra iki hafta veya nötropeni düzeline kadar devam edilmelidir.

2.8.3 Orofarengial Kandidiyazis

Orofarengial kandidiyazis tipik olarak topikal tedavi edilir. İnfantlarda nistatin 200.000 Ü, çocuklarda 400.000-600.000 Ü günde dört kez verilebilir. Klotrimazol günde 5-6 kez 10 mg pastil şeklinde ağız içinde tamamen eriyerek etkili olur. Gentian violetin % 0,5-1' lik solüsyonunun günde iki kez yanak mukozasına sürülmesi nistatin kullanımını büyük ölçüde azaltmıştır. Gentian violet orta derecede etkilidir, fakat uzun süreli kullanımda ağız mukozasında irritasyon ve ülserasyon yapabilmekte ve yanakta kötü görünen mor renkli izler bırakabilmektedir.

Monilyazisi olan bebeklerde kandidaların kolonize olabileceği diğer bölgelerde muayene edilmelidir. Nistatin krem enfekte bebeğin ağızıyla temas eden bölgelere günde 4-6 kez sürülebilir (annenin memesine, parmaklarını emen bebeklerin parmaklarına). Biberon, emzik gibi aparatlar her kullanımdan sonra mutlaka kaynar suda bekletilmelidir. Gereksiz antibiyotik kullanımının azalması da oral monilyazisin önlenmesinde önemlidir.

Şiddetli ve dirençli monilyazis vakaları sıklıkla immunsuprese hastalarda görülür ve oral veya İV tedavi gerektirir. Flukonazolun süspansiyon formu böyle

durumlarda ilk gün 6 mg/kg, sonraki günler 3 mg/kg olmak üzere günde tek sefer olmak koşuluyla 14 gün boyunca verilir. Itrakonazol ve ketokonazol diğer alternatiflerdir, fakat fluonazol kadar etkin değildirler. Nötropeni olan şiddetli vakalarda kısa süreli İV tedavi önerilmektedir (87).

2.8.4 Özefagial Kandidiyazis

Özefagial kandidiyazis tedavisi her zaman sistemik olmalıdır. Genellikle flukonazol ile 14 günde tedavi edilir. Tedaviye şikayetler geriledikten sonra bir veya iki hafta daha devam edilmelidir. Flukonazol dozu orofarengial kandidiyazisteki gibidir. Vorikonazol 12 yaş üzeri çocuklarda özefagial kandida tedavisinde FDA onayı almıştır. Dirençli vakalara intravenöz tedavi verilmelidir. Özefagial kandidiyazisin striktür, perforasyon ve ikincil enfeksiyon gibi komplikasyonları vardır. Flukonazole dirençli vakalarda itrakonazol, posakonazol, vorikonazol verilebilir. Rekürren vakalarda flukonazol 3 gün/hafta proflaksisi önerilmektedir (73).

2.8.5 Peritoneal Kandidiyazis

Periton diyalizi yapılan çocuklarda gelişen peritoneal kandidiyazista ilk tercih edilen ilaç flukonazoldür. Çünkü biyoyararlanımı, peritoneal absorpsiyonu mükemmeldir ve birçok kandida türüne karşı etkilidir (88). Ancak yetişkin rehberlerinde amfoterisin B (veya flukonazol, vorikonazol, kaspofungin) ile flusitozin kombinasyonu ilk tercih olarak önerilmektedir. Periton kateterinin çekilmesi önerilmektedir, fakat çekim zamanı ile ilgili bir konsensus yoktur. Erken çekilmesi önerilse de hemen çekilmeyip flukonazol ile peritoneal lavaj yapıp sonra çekilmesinin peritondaki yapışıklıkları önlediği ve sonrasında peritoneal membranın kullanılabilirliğini devam ettirdiği belirtilmiştir (89).

2.8.6 Üriner Sistem Kandidiyazisi

Hasta asemptomatik ise ve risk faktörü yoksa tedavi önerilmemektedir. Kandidüri oral flukonazol tedavisi ile iki haftada temizlenir, ancak tekrarlama olasılığı yüksektir. Yüksek riskli hastalara invazif kandidiyazis gibi yaklaşımda bulunulmalıdır. Semptomatik kandidürili hastalarda sistemik invazyondan şüpheleniliyorsa invazif kandidiyazis olarak kabul edilmeli ve ona göre tedavi edilmelidir. Sistit düşünülen hastada flukonazol iki hafta oral olarak kullanılabilir.

Mesanenin AmB ile yıkanması artık önerilmemektedir, fakat flukonazol dirençli bir suş üremişse denenebilir. Pyelonefritli hastalarda flukonazol iki hafta süreyle, eğer direnç varsa AmB-d aynı sürede kullanılması önerilmektedir (73).

2.8.7 Vajinal Kandidiyazis

Birçok topikal antifungal tedavide etkilidir ve diğerlerine açık üstünlüğü olan bir ajan yoktur. Komplike olmayan olgularda tek doz flukonazol 150 mg yeterlidir. Mükerrer vakalarda 10-14 gün oral yada topikal flukonazolü takiben 6 ay boyunca haftada bir gün flukonazol 150 mg kullanılması önerilmektedir. Hamile kadınlarda ise 7 gün lokal imidazol preparatları kullanılabilir (73).

2.8.8 Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi

Santral sinir sistemi kandida enfeksiyonları mutlaka İV yolla tedavi edilmelidir. Tedavide lipozomal amfoterisin B kullanılmalıdır. Tedaviye flusitozin günde dört kez 25 mg/kg eklenebilir. Hasta tedaviye yanıt verdikten sonra klinik, radyolojik ve BOS bulguları düzeline kadar tedaviye flukonazol ile devam edilmelidir (en az dört hafta). Enfekte ventriküloperitoneal şant gibi materyal varsa bir an önce çıkartılmalıdır.

Kandida menenjitinin komplikasyonu, mortalite ve morbiditesi yenidoğanlarda yüksektir. Bu nedenle yenidoğanlarda agresif tedavi şarttır. Az veri olmasına rağmen flukonazol kandida menenjitinde etkili bulunmuştur. Amfoterisin b tek başına veya flusitozin ile kombine edilerek kullanılabilir.

2.8.9 Dissemine Kandidiyazis

Klinik olarak stabil olan hastalarda flukonazol, kliniği ağır veya refrakter hastalığı olanlarda amfoterisin B kullanılması önerilmektedir. Alternatif olarak ekinokandinler iki hafta süreyle verilir klinik iyileşince oral flukonazol ile tedaviye devam edilebilir. Toplam tedavi süresi haftalar, aylar sürebilir. Tedavinin erken sonlandırılması relaps ile sonuçlanabilir. Kemoterapi alan yada kemik iliği nakli yapılmakta olan hastalara bu süreç boyunca antifungal tedavi verilmesi önerilmektedir (73).

2.8.10 Yenidoğanlarda Kandidiyazis Tedavisi

Prematürite en büyük risktir. Yenidoğanlarda kandidiyazis mortalitesi % 20 civarındadır. İnvazif kandidiyazisli yenidoğanların çoğunda meningoensefalit şeklinde SSS tutulumu olduğundan genellikle birlikte olduğu kabul edilir. Nörolojik sekel gelişimi sık olduğu için nörolojik takip önerilmektedir.

Steril vücut sıvısı veya idrarda kandida üreyen yenidoğanlarda LP ve retinal muayene yapılmalı, persistan kültür pozitifliği olanlarda karaciğer, dalak ve böbreklerin görüntülemesi önerilmektedir.

Dissemine kandidiyazisli yenidoğanlarda konvansiyonal amfoterisin B önerilmektedir. Üriner sistem tutulumu yoksa lipozomal amfoterisin B kullanılabilir. Flukonazol iyi bir alternatiftir. Bu ilaçlara direnç veya intolerans durumunda ise ekinokandinler dikkatli bir şekilde kullanılabilir.

Son dönemde prematür yenidoğanlarda yapılan probiyotiklerle ilgili çalışmada *Lactobacillus reuteri* veya *L. rhamnosus* alanlar ile kontrol grubu karşılaştırılmış. Probiyotik alanlarda *Candida* ile gastrointestinal kolonizasyon anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiş, invazif kandidiyazis gelişme sıklığı arasında anlamlı fark bulunamıştır (90).

2.9 ANTİFUNGAL KOMBİNASYON TEDAVİ

Yeni antifungal ajanların geliştirilmesi kombinasyon tedavisine olan ilgiyi arttırmıştır. İnvazif fungal enfeksiyonların mortalitesinin yüksek olması kombinasyon tedavisiyle daha iyi sonuçlar alabilme umudunu doğurmuştur. Kombinasyon tedavisi ile antifungal öldürme ve klinik etkinlik azalabilir, ilaç etkileşimleri ve toksisite artabilir, maliyet ciddi anlamda artabilir. Bu nedenle antifungal tedavi kombine olarak verilecekse veriler dikkatle değerlendirilmeli, günümüz şartlarında standart bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmemelidir. Sinerjik etki ortaya çıktığı gibi antagonistik etki de oluşabilir. Antifungal sinerjide öne sürülen mekanizmalar, aynı biyokimyasal yolda farklı basamakların inhibisyonu (terbinafin ve azoller), ilaçlardan birinin diğerinin hücre duvarından geçişini artırması (AmB veya flukonazol ile flusitozin kombinasyonu), aynı anda

farklı hedeflerin inhibisyonu (ekinokandinler ve AmB) gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (91).

Kombinasyon tedavisinden beklenen antifungal etkinliğin artırılması, direnç gelişiminin ve ilaç yan etkilerinin azaltılmasıdır. Azol bileşikleri AmB ile verildiklerinde mantar hücrelerine bağlanma yerleri azalacağı için antifungal etkide de azalma olmaktadır. İnvazif kandidiyazisli hastalarda flukonazol ve flukonazol + AmB kombinasyon tedavileri karşılaştırılmış, kombinasyon tedavisi alanlarda fungeminin daha kısa sürdüğü, fakat mortalite ve tedavi yanıtının etkilenmediği görülmüştür (27).

Kandida endokarditi, SSS tutulumu, endoftalmiti gibi durumlarda AmB ile flusitozin kombinasyonu başarılı bir şekilde uygulanmıştır. İn vitro olmasa da in vivo çalışmalarda ekinokandinlerin azollerle ve polienlerle kullanımının etkili olduğu fakat yeterli çalışma olmadığı bildirilmektedir (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTALARIN SEÇİMİ VE TANIMLAR

Araştırmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yatarak izlenen ve Ocak 2007- Ocak 2012 yılları arasında steril vücut bölge kültürlerinde *Candida spp.* üremesi olan çocuk hastalar alındı. Hastalar mikoloji laboratuvar kayıtlarından belirlenerek, hasta bilgileri geriye dönük olarak incelendi. İnvazif kandida enfeksiyonu normalde steril olan vücut bölgelerinde *Candida spp.* üremesi olarak tanımlandı. Mortalite riski daha sonraki enfeksiyon ataklarında değişebileceğinden birden fazla kandida enfeksiyonu olan hastalarda ilk enfeksiyon atağı çalışmaya alındı. Birden çok kandida türü izole edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

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, SVK, umblikal veya üriner kateter varlığı, parenteral beslenme, mekanik ventilasyon, cerrahi girişim öyküsü, uzamış hospitalizasyon, immunsupresif ajan kullanımı, nötropeni, eş zamanlı bakteriyemi, diyaliz, yoğun bakım ünitesinde yatış ve kandidemi öncesi hastane yatışı), kandida izolasyonundan önce hastanede kalış süresi, kandida izolasyonu esnasında enfeksiyon belirtileri (ateş, lökosit sayısı, CRP

düzeyle), antifungal tedavi ile ilgili detaylar (invazif enfeksiyon öncesi antifungal kullanımı, invazif enfeksiyon esnasında aldığı antifungal ilaç, SVK çıkarılması veya yerinde bırakılması), 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.

Nötropeni absolut nötrofil sayısının $\leq 500/ \text{mm}^3$ olarak tanımlandı. Nötropeni ve immunsupresif ilaç kullanımı (sistemik steroid tedavisi, kemoterapi, transplantasyon sonrası immun supresif kullanımı) kandida enfeksiyonundan iki hafta önce bulunduğunda değerlendirildi. Eşzamanlı bakteriyemi pozitif kan kültürünün 24 saati içinde bakteri izolasyonu olarak tanımlandı. Uzamış hospitalizasyon kandida enfeksiyonundan önce 30 gün ve üstü hastanede yatış olarak tanımlandı. Santral venöz kateter, umbilikal veya üriner kateter invazif enfeksiyondan önce en az yedi gün içinde varsa değerlendirildi. Hastaların kandida enfeksiyonundan üç ay öncesinde hospitalizasyon öyküleri değerlendirildi. Hastanın prognozu kandida izolasyonu sonrası 30 gün içerisindeki sağkalım olarak değerlendirildi.

Prematürite gestasyonel yaşın ≤ 37 hafta olması olarak tanımlandı. CRP $\geq 5 \text{ mg/L}$ ise yüksek olarak değerlendirildi. Lökositöz lökosit sayısının $\geq 15.000/\text{mm}^3$ olması, lökopeni $\leq 4.500/\text{mm}^3$ olması, trombositopeni trombosit sayısının $\leq 150.000/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlandı.

Kandidemi periferik veya SVK' den alınan kanda herhangi bir kandida türünün izolasyonu olarak tanımlandı. Santral venöz kateteri olan hastanın herhangi bir kan kültüründen veya kateter ucu kültüründen *Candida spp* izolasyonu kateter ilişkili kandidemi olarak değerlendirildi. Santral venöz kateter takılı ilk ve son pozitif *Candida spp.* kültürler arasındaki gün sayısı kateter günü olarak belirtildi.

Başlangıç tedavisi, kültür alınma zamanı ile organizmaya duyarlı olan antifungal tedavinin başlanması arasında 72 saatten fazla süre geçmiş ise yetersiz olarak kabul edildi. Ampirik tedavi pozitif kültür sonucundan önce antifungal ajan başlanması, antifungal profilaksi kültür alınmadan 24 saat ve öncesinde sistemik antifungal tedavinin alınması olarak tanımlandı.

3.2 KANDİDALARIN İDENTİFİKASYONU

Hastalardan alınan kan ve BOS örnekleri, otomatize kan kültür sistemi şişelerine ekildi. Üreme tespit edilen şişelerden kanlı agara pasaj yapılarak, kültürler 36°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kolonilerden gram boyama yapıldı. Maya olduğu görülen kolonilerden SDA'ya pasaj yapılarak 24-48 saat 36°C'de inkübe edildi. İki kez SDA'ya pasajlanarak saf olduklarından emin olduğunda çalışmaya dahil edildi. Fenotipik incelemede;

a) germ tüp testi ile germ tüp oluşturanlar *C. albicans*,

b) pirinç ekstresi - Tween 80 agar ile yalancı ve gerçek hifler, blastokonidiumlar klamidospore görülen mikromorfolojik mayalar *C. albicans*,

c) kromojenik besiyeri ile yeşil renkli koloniler *C. albicans* olarak sınıflandırıldı.

d) ID 32 C maya identifikasyon sistemi ile biyokimyasal özelliklerine göre tiplendirme yapıldı.

3.3 ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİ

Candida suşlarının flukonazol ve amfoterisin B duyarlılıkları Etest yöntemi ile değerlendirildi. Amfoterisin B değeri için 48. saatin sonunda oluşan hemen hemen tam inhibisyonun (% 95) olduğu noktadaki MİK değeri okundu. Flukonazol için belirgin inhibisyonun (% 80 inhibisyon) olduğu noktadaki MİK değeri okundu. Flukonazol için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından önerilen direnç sınır değerleri göz önüne alınarak direnç oranları saptandı ($\leq 8 \mu\text{g/mL}$: duyarlı, $8-32 \mu\text{g/mL}$: doza bağımlı duyarlı, $\geq 64 \mu\text{g/mL}$: dirençli) (93). Amfoterisin B için MİK kırılma noktaları kesinlik kazanmamış olmasına rağmen, daha önceki çalışmalarda önerilen değerler göz önüne alınarak amfoterisin B için MİK $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ dirençli kabul edildi (94, 95). *C. krusei* MİK değeri göz önüne alınmaksızın flukonazola dirençli kabul edildi.

3.4 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Çalışma grubumuzun tanımlayıcı verileri sıklık ve ortanca olarak verildi. Verilerin

değerlendirilmesinde ki-kare testi, Fisher' in kesin testi ve Cox regresyon analizi testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Ocak 2007- Ocak 2012 tarihleri arasında 94 hastada 96 kandida enfeksiyonu tespit edildi. İki hastada iki kandida epizotu gelişti, ilk epizotlar çalışmaya dahil edildi. Kandida enfeksiyonlu hastaların ortanca yaşı 330 gündü (3 – 6210 gün). Yenidoğanların ortanca doğum haftası 28 haftaydı (24 – 39 hf), ortanca doğum kilosu 960 gramdı (690 – 3130 gr). Çalışmaya dahil edilen hastaların 41 (% 43.6)' i kız, 53 (% 56.4)' ü erkekti. Kandidemi görülme sıklığı çocuk cerrahi servisinde 2.49/1000, dahili çocuk servislerinde 1.53/1000 hastane yatışı olarak belirlendi. Çocuk YBÜ için bu oran 13/1000, yenidoğan YBÜ için 4.05/1000 hastane yatışı idi.

İnvazif kandidiyazis hastaların 92 (% 97.9)' sinde nozokomial olarak kabul edildi. Diğer iki hastadan biri AML tanısıyla KİT, diğeri talasemi major nedeniyle KİT yapılan ve sağlık bakımı esnasında alınan SVK kültüründe *Candida* üremesi saptanan hastalardı. Hastaların tamamının altta yatan hastalığı mevcuttu. Hastalarda en sık cerrahi patolojiler mevcuttu. Yenidoğanlarda prematürite en sık altta yatan neden idi. Hastaların çoğu yoğun bakım servislerinde yatmaktaydı (% 48.9) (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta özellikleri	Sayı (%)
Yaş (median, gün)	330 (3 - 6210)
Cinsiyet (kız/erkek)	41/53
Nozokomiyal enfeksiyon (n,%)	92 (% 97.9)
Enfeksiyon zamanı ¹ (ortanca)	16.5 gün (3-89)
Hastanın yattığı servis	n, %
YBÜ	46 (48.9)
Çocuk YBÜ	24 (25.5)
Yenidoğan YBÜ	22 (23.4)
Çocuk cerrahi servisi	20 (21.3)
Hematoloji-onkoloji servisi	13 (13.8)
Genel Çocuk servisi	9 (9.6)
Çocuk Enfeksiyon servisi	6 (6.4)
Altta yatan hastalık	n, %
Yenidoğanlar	22 (23.4)
Prematürite	20
Diğer ²	2
Yenidoğan dışı hastalar	72 (76.6)
Cerrahi patolojiler	30
GİS kaynaklı	18
GİS dışı nedenler	12
Nörolojik hastalık	13
MMR, epilepsi	9
SMA	2
GBS	1
KİBAS	1
Hematolojik-Onkolojik hastalıklar	12
Solid tümör	4
Lösemi	5
Hemofagositik sendrom	2
Fanconi aplastik anemisi	1
Konjenital kalp hastalığı	7
Metabolik hastalık	6
Transplantasyon	4
KİT	4
İmmün yetmezlik	2
Kombine immün yetmezlik	2
Diğer ³	9

RDS: respiratuar distres sendromu, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, KİT: kemik iliği transplantasyonu, SMA: spinal muskuler atrofi, GBS: Gullian-Barre sendromu, KİBAS: kafa içi basınç artışı sendromu

¹Nozokomiyal enfeksiyon için hastaneye yatış ile ilk pozitif kültür arasındaki zaman

² Meningomyelose, mekonyum aspirasyonu

³Kistik fibrozis, intestinal lenfanjektazi, bronşiolitis obliterans, karaciğer sirozu, yüksekten düşme, ateşli silah yaralanması, boğulayazma, korozif madde içme

Bazı hastaların birden fazla tanısı mevcuttu. Bazı hastaların cerrahi patolojileri olmasına rağmen dahili çocuk servislerinde yatmaktaydı.

4.2 KANDİDA ENFEKSİYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Hastaların tümünün kandida enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri altta yatan hastalık (% 100), antimikrobiyal tedavi alımı (% 95.7), santral venöz kateter (% 64.9), parenteral beslenme (% 55.3), kandida enfeksiyonu esnasında yoğun bakım ünitesinde yatış (% 48.9), son üç ay içerisinde hastane yatış öyküsü (% 45.7) ve mekanik ventilasyon (% 45.7) idi (Tablo 2).

Tablo 2: *Candida* enfeksiyonu için risk faktörleri

Potansiyel risk faktörleri	Sayı (%)
Altta yatan hastalık	94 (% 100)
Antimikrobiyal tedavi	90 (% 95.7)
Santral venöz kateter	61 (% 64.9)
Parenteral beslenme	52 (% 55.3)
Yoğun bakım ünitesinde yatış	46 (% 48.9)
Son 3 ayda hospitalizasyon	43 (% 45.7)
Mekanik ventilasyon	43 (% 45.7)
Geçirilmiş cerrahi	30 (% 31.9)
Üriner kateter varlığı	28 (% 29.8)
Uzamış hastane yatışı	25 (% 26.6)
Prematürite	20 (% 21.3)
İmmünespresif tedavi alma	13 (% 13.8)
Nötropeni	6 (% 6.4)
Bakteriyemi	4 (% 4.3)

Santral venöz kateteri olan hastaların 12'si yenidoğandı ve umbilikal kateteri mevcuttu. Hickman kateteri dört hasta mevcuttu (ikisi Talasemi major nedeniyle KİT yapılmış, biri sideroblastik anemi nedeniyle KİT yapılmış, diğeri akut myelositer lösemi tanısıyla takip edilen KİT hazırlığı yapılan bir hastaydı). Diğer 45 hasta çocuk yoğun bakım ve çocuk cerrahi servislerinde yatmaktaydı ve femoral kateterleri mevcuttu.

Cerrahi uygulanan 30 hastanın 18'ine gastrointestinal, 12'sine gastrointestinal sistem dışı girişim yapılmıştı.

İmmün supresif tedavi alan 13 hasta vardı. Bunların yedi tanesi malignite (ikisi akut lenfositer lösemi, ikisi akut myelositer lösemi, ikisi rabdomyosarkom ve biri posterior fossa tümörü) nedeniyle kemoterapi, dördü kemik iliği nakli (iki talasemi major, bir kronik myelositik lösemi, bir

sideroblastik anemi) sonrası immunsupresif tedavi almaktaydı. Diğer iki hasta hemofagositik sendrom tanısıyla izlenmekteydi.

Eşzamanlı bakteriyemi olan hastalarda *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* ve *Enterococcus faecium* üremesi saptandı.

Uzamış hastane yatışı 25 hastada mevcuttu. Bunların kandida üremesi öncesi yatış günü ortanca değeri 40 (30-89) gündü.

Yenidoğan YBÜ' de yatan 22 hastanın 20 (% 90.9)' si prematüre, diğer iki yenidoğan meningomyelose ve mekonyum aspirasyonu nedeniyle hastanede yatmaktaydı.

4.3 TÜR DAĞILIMI

İnvazif kandida enfeksiyonu gelişen 94 hastada sekiz farklı kandida türü izole edildi. Bunların 30 (% 31.9)' u *C. albicans*, 64 (% 68.1)' ü ise non-albicans *Candida* türlerine bağlıydı (Tablo 3).

Tablo 3: Steril bölge kültürlerinden elde edilen *Candida* türleri

<i>Candida</i> spp	Sayı, %
<i>C. albicans</i>	30 (% 31.9)
Non-albicans <i>Candida</i> spp	64 (% 68.1)
<i>C. parapsilosis</i>	32 (% 34)
<i>C. tropicalis</i>	21 (% 22.3)
<i>C. glabrata</i>	4 (% 4.3)
<i>C. krusei</i>	2 (% 2.1)
<i>C. famata</i>	2 (% 2.1)
<i>C. guilliermondii</i>	2 (% 2.1)
<i>C. kefry</i>	1 (% 1.1)

Kandida üremesi saptanan hastalarda üreme yeri olarak izole periferik kan 33 (% 35.1), izole kateter iki (% 2.1), izole BOS bir (% 1.1) hastada tespit edildi. Kandidemi 31 (% 33), kateter ilişkili enfeksiyon 60 (% 63.8), menenjit üç (% 3.2) hastada tespit edildi. Bir hastada postmortem çalışmada BOS' ta *Candida* üremesi saptandı ve SVK' i mevcuttu. Periferik kan ve kateterde 15 (% 16), periferik kan ve BOS' ta iki (% 2.1) hastada eş zamanlı üreme saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: İzole edilen *Candida* türleri ve izolasyon yerleri

Türler	Kan	Kateter	BOS
<i>C. albicans</i>	30	6	
<i>C. parapsilosis</i>	30	6	1
<i>C. tropicalis</i>	21	5	1
<i>C. glabrata</i>	3		1
<i>C. krusei</i>	2		
<i>C. famata</i>	2		
<i>C. guilliermondii</i>	2		
<i>C. kefry</i>	1		
Toplam,sayı	91	17	3

Not: Bazı hastalarda birden fazla lokalizasyonda *Candida* üremesi saptandı.

Menenjit olan üç hastada *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* üremesi saptandı. *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* üremesi olan hastaların BOS ve periferik kanında, *C. glabrata* üremesi olan hastanın sadece BOS' unda üremesi tespit edildi.

4.4 KLİNİK BULGULAR

İnvazif kandida enfeksiyonu gelişen hastaların klinik bulgularında en sık ateş 62 (% 66) hastada saptandı. Bunun dışında hipotansiyon 7 (% 7.4), dolaşım bozukluğu 5 (% 5.4), hipotermi 4 (% 4.3) olguda saptandı, 16 (% 17) hasta ise asemptomatik idi. Bazı hastalara ateşle birlikte hipotansiyon, hipotermi ve/veya dolaşım bozukluğu eşlik etmekteydi.

Hastaların laboratuvar bulgularında 75 (% 84.3) hastada CRP yüksekliği, 19 (% 20.7) hastada lökositoz, 16 (% 17.4) hastada lökopeni, 25 (% 27.2) hastada trombositopeni saptandı. İki hastada kan sayımı, beş hastada CRP düzeyine bakılmamıştı. Üç BOS kültüründe kandida üremesi olan hastanın ikisinde BOS protein ve glukoz değerlerine bakılmıştı. BOS proteini bir hastada yüksek, BOS glukozu ise aynı hastada kan şekerine göre belirgin düşüktü, direk mikroskopik incelemesinde hücre yoktu, diğer hastanın sonuçları normal olarak tespit edildi. Bir hastada postmortem çalışmada BOS üremesi saptandığı için BOS protein ve glukoz düzeyi görülmemişti.

4.5 ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTİ

Hastanemizde kandida üremesi saptanan hastalarda amfoterisin B ve flukonazol için duyarlılık testleri Etest yöntemiyle çalışıldı. Doksan dört hastanın 18' inde duyarlılık testi çalışılmadı (test için gerekli kit olmadığı için). Antifungal duyarlılık testi çalışılan 76 hastanın 68 (% 89.5)'i flukonazol duyarlı, biri (% 1.3) doza-bağlı duyarlı, yedisi (% 9.2) dirençli olarak saptandı. Flukonazol direnci sekiz hastada saptandı (% 10.5, 1 SDD, 7 D) Amfoterisin B direnci bir hastada saptandı (% 1.3), diğerleri duyarlı idi (n=75,% 98.7).

C. albicans ve non-albicans *Candida* suşlarında flukonazol duyarlılığı sırasıyla % 95.8, % 86.5 idi, suşların % 4.2, % 13.4'ü dirençli (SDD ve R) idi. Non-albicans *Candida* suşlarından biri (% 1.9) flukonazola doza -bağlı duyarlıydı. İki *C. krusei* suşu MİK değerine bakmaksızın flukonazol dirençli kabul edildi. Fakat MİK değerlerine bakıldığında bu suşlardan biri flukonazol duyarlı, diğeri doza-bağlı duyarlıydı (Tablo 5).

C. albicans ve non-albicans *Candida'* ların amfoterisin B duyarlılıkları sırasıyla %100, % 98.1 idi. Non-albicans *Candida* suşlarından biri (% 1.9) dirençliydi (Tablo 6).

Flukonazol direnci olan yedi hastanın dördü hematoloji servisinde (akut lenfositik lösemi, hemofagositik sendrom, KML+KİT, talasemi major+KİT), biri pediatrik cerrahi servisinde (intestinal atrezi), biri yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (prematürite, respiratuar distres sendromu), biri genel çocuk servisinde (mental-motor retardasyon ve epilepsi) takip edilmekteydi. Flukonazola doza bağlı duyarlı olan hasta hematoloji servisinde, rabdomyosarkom tanısıyla takip edilmekteydi ve aynı zamanda amfoterin B direnci de mevcuttu ve izole edilen suş *C. parapsilosis* idi.

Tablo 5: *Candida* suşlarının flukonazol duyarlılığı (Etest yöntemi)

Türler	Sayı	S	SDD	R
<i>C. albicans</i>	24	23		1
<i>C. parapsilosis</i>	26	24		2
<i>C. tropicalis</i>	18	16	1	1
<i>C. glabrata</i>	3	2		1
<i>C. krusei</i>	2			2
<i>C. famata</i>	1	1		
<i>C. guilliermondii</i>	1	1		
<i>C. kefity</i>	1	1		
Toplam	76	68	1	7

S, duyarlı, SDD: doza bağlı duyarlı, R: dirençli

Tablo 6: *Candida* suşlarının amfoterisin B duyarlılığı (Etest yöntemi)

Türler	Sayı	S	R
<i>C. albicans</i>	24	24	0
<i>C. parapsilosis</i>	26	25	1
<i>C. tropicalis</i>	18	18	0
<i>C. glabrata</i>	3	3	0
<i>C. krusei</i>	2	2	
<i>C. famata</i>	1	1	
<i>C. guilliermondii</i>	1	1	
<i>C. kefity</i>	1	1	
Toplam	76	75	1

S, duyarlı, R: dirençli

4.6 ANTİFUNGAL TEDAVİ

İnvazif kandidiyazis gelişen 94 hastanın 86 (% 91.5)' sına antifungal tedavi verilmişti. Tedavi verilmeyen sekiz hastanın üçü kültür örneği alındıktan sonra sonuçları çıkmadan kaybedildi, diğer beş hastaya üreme olmasına rağmen tedavi başlanmamıştı. Tedavi başlanan hastaların 28 (% 32.6)' ine kültür üremesi olmadan önce, 16 (% 18.6)' sına kan kültürünün alındığı gün, 34 (% 39.5)' üne kan kültürü alındıktan sonra üç gün içerisinde, 8 (% 9.3)' ine ise kültür örneği alındıktan 72 saat sonra antifungal tedavi başlanmıştı.

İnvazif kandida enfeksiyonu saptanmadan önce 28 (% 32.6) hasta antifungal tedavi almakta idi. Bu hastalardan dört tanesi KİT nedeniyle profilaktik flukonazol tedavisi almakta idi. Diğer 24 hastadan 17 tanesi invazif kandida

enfeksiyonu saptanmadan önce flukonazol, yedisi amfoterisin B tedavisi almakta idi. Bu 28 hastanın 19 (% 67.9)'unun almakta olduğu antifungal tedavi kültür üremesi sonrası değiştirilmişti.

İnvazif kandida enfeksiyonu öncesinde antifungal alan ve klinik izleminde *C. parapsilosis*'e bağlı invazif enfeksiyon gelişen 12 hastadan dördü yenidoğan YBÜ'de prematürite ve RDS tanılarıyla, yedisi hematoloji-onkoloji servisinde Fankoni aplastik anemisi, non-hodgkin lenfoma, rabdomiyosarkom, schwannoma, talasemi major ve KİT, sideroblastik anemi ve KİT tanılarıyla, biri ise YBÜ'de metabolik hastalık tanılarıyla izlenmekteydi. İnvazif kandida enfeksiyonu gelişmeden önce antifungal tedavi alanlarda flukonazol direnci % 10.7 iken antifungal tedavi almayan hastalarda % 10.4 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo7: İnvazif kandida enfeksiyonu öncesinde antifungal tedavi alan hastalardan izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları

<i>Candida</i> türü	Sayı	S (FLU/AmB)	R (FLU/AmB)
<i>C. albicans</i>	7	7 / 7	
<i>C. parapsilosis</i>	12	10 / 11	2 / 1
<i>C. krusei</i>	1	0 / 1	1 / 0
<i>C. tropicalis</i>	5	5 / 5	
<i>C. glabrata</i>	1	1 / 1	
<i>C. guilliermondii</i>	1	1 / 1	
<i>C. famata</i>	1	1 / 1	

S: Duyarlı, R: Dirençli

Antifungal tedavi rejimleri monoterapi (tek antifungal ajan), ardışık tedavi (antifungal ajanların ardı ardına kullanılması), kombine tedavi (birden çok antifungal ajan kullanılması) şeklinde uygulandı. Antifungal tedavi başlanan 86 hastanın 45 (% 52.3)'üne monoterapi, 31 (% 36)'üne ardışık, 10 (% 14)'una kombine tedavi verilmişti (Tablo 8).

Tablo 8: Antifungal tedavi şekilleri

Tedavi	Sayı. %
Monoterapi	45 (% 52.3)
Flukonazol	32
Amfoterisin B	13
Ardışık tedavi	31 (% 36)
FLU/AmB	31
Kombinasyon tedavi	10 (% 11.7)
AmB+Kaspofungin	6
FLU+ Kaspofungin	2
Vorikonazol+Kaspofungin	2

FLU: flukonazol, AmB: amfoterisin B

Ardışık tedavi alan hastaların tümüne başlangıç tedavisi olarak flukonazol başlanmış, klinik iyileşme olmadığından ve dirençli ateşlerin devam etmesi nedeniyle tedavi amfoterisin B ile değiştirilmiştir. Kombinasyon tedavisi alan hastalarda antifungal tedavi başlanmasına rağmen kan ve kateter kültürlerinde *Candida* üremesi devam ettiği için ek bir antifungal ilaç eklenmiştir.

İnvazif kandidiyazis saptanan hastalarda ortalama antifungal tedavi süresi 18 (2-40) gündü. Altmış bir SVK olan hastanın 60' ında kateter enfeksiyonu saptandı. On altı hastanın kateteri 72 saat içinde, 45 hastanın kateteri 72 saat sonra çekildi. Bu hastaların kateter günü ortalama değeri 8 (2-22) gündü.

Yetersiz başlangıç tedavisi sekiz hastada saptandı, bu hastalara kültür üremesinden üç gün sonra antifungal tedavi başlanmıştı. Bu hastalardan üçü genel çocuk servisinde intestinal lenfanjiyektazi, konjenital kalp hastalığı ve bronşiolitis obliterans, ikisi pediatrik cerrahi servisinde meningomyelose, özefajial darlık, ikisi YBÜ'de metabolik hastalık, hirschprung hastalığı, birisi enfeksiyon servisinde konjenital kalp hastalığı tanılarıyla izlenmekteydi. Hastaların beşinde *C. albicans*, ikisinde *C. parapsilosis* ve birinde *C. tropicalis* üremesi tespit edildi ve suşların hepsi flukonazol ve amfoterisin B duyarlı idi.

4.7 KLİNİK SONUÇ

Kandida enfeksiyonu gelişen 94 hastadan 22 (% 23.4)' si ilk 30 gün içerisinde kaybedildi. Otuz *C. albicans* üremesi olan hastanın sekizi (% 26.7), 64 non-albicans *Candida* üremesi olanların 14 (% 21.9)' ü kaybedildi. Yenidoğan YBÜ' nde mortalite oranı % 45.5, çocuk YBÜ' sinde ise % 35.7 idi. Hastaların hastane yatış günleri ortanca 37.5 (3-210) gündü. Tablo 9' de invazif kandida enfeksiyonlu hastalarda mortalite için risk faktörleri gösterilmiştir.

Tek değişkenli analizler değerlendirildiğinde invazif kandida enfeksiyonlu hastalarda yaşın küçük olması, yoğun bakım ünitesinde yatış, total parenteral nutrisyon, prematürite ve endotrakeal entübasyon mortaliteyi anlamlı olarak artıran etkenlerdi. Yoğun bakım ünitesinde (yenidoğan YBÜ ve çocuk YBÜ) yatan 53 hastanın 17 (% 32.1)' si, diğer servislerde yatan 41 hastanın 5 (% 12.2)' i kaybedildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İnvazif kandida enfeksiyonu geliştiği andaki hasta yaşları değerlendirildiğinde, kaybedilen hastalar yaşayanlara göre daha küçüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Preterm 20 hastanın 10 (% 50)' u kaybedildi ve invazif kandidiyazisli prematürite bebeklerde mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Total parenteral nutrisyon alan 52 hastanın 18 (% 34.6)' i kaybedildi ve TPN mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü idi ($p<0.05$). Mekanik ventilasyon uygulanan 43 hastanın 16 (% 37.2)' sı kaybedildi ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0.05$). CRP ortanca değeri kaybedilen hastalarda yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Hastanede yatış süresi yaşayanlarda kaybedilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundu ($p<0.05$).

Tablo 9: İnvazif kandidiyazisli çocuklarda mortalite için risk faktörleri

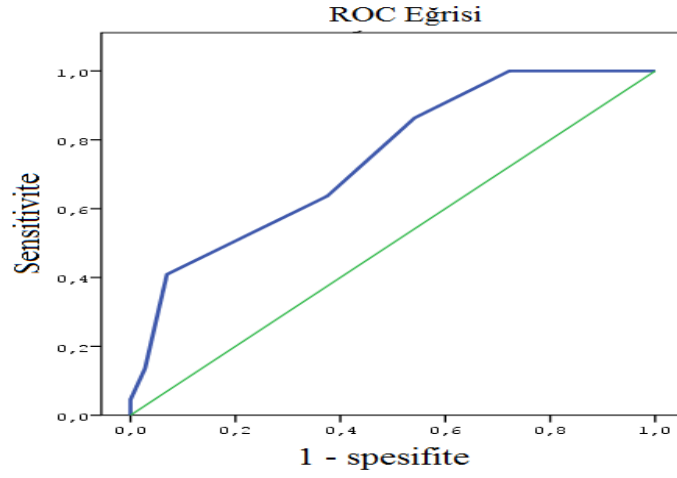
Yaşayanlar	Kaybedilenler	Toplam	P
------------	---------------	--------	---

	n=72	n=22	n=94	
Cinsiyet (E/K)	43/29	10/12	53/41	>0.05
Yaş (gün,ortanca)	390 (30-6000)	60 (30-6210)		<0.05
Enfeksiyon zamanı (gün)¹	16.5 (3-78)	17 (3-89)		>0.05
Yattığı servis				
YBÜ	31	15	46	<0.05
Diğer	41	7	48	>0.05
Klinik özellikler				
Malignite	6	3	9	>0.05
SVK	36	13	49	>0.05
İmmüsupresyon	20	2	22	>0.05
Prematürite	10	10	20	<0.05
Öncesinde antibiyotik tedavisi alma	68	22	90	>0.05
TPN	34	18	52	<0.05
Cerrahi	20	10	30	>0.05
MV	27	16	43	<0.05
Uzamış hastane yatışı	18	7	25	>0.05
Son 3 ay içinde hospitalizasyon	9	34	43	>0.05
Bakteriyemi	1	3	4	>0.05
Nötropeni	3	3	6	>0.05
Transplantasyon	3	1	4	>0.05
Önceden antifungal tedavi alma	19	9	28	>0.05
Hastane yatış süresi (median,gün)	41.5 (6-210)	28.5 (3-130)		<0.05
Üriner kateter	3	3		>0.05
Enfeksiyon etkeni <i>Candida</i> spp.				
<i>C. albicans</i>	22	8	30	>0.05
Non-albicans <i>Candida</i>	50	14	64	>0.05
Tedavi				
Tedavi almayan	5	3	8	>0.05
Monoterapi	35	11	46	>0.05
Amfoterisin B	11	2		>0.05
Flukonazol	24	8		>0.05
Kombine tedavi	11	2	13	>0.05
Ardışık tedavi	21	6	27	>0.05
Yetersiz başlangıç tedavisi	8	1		>0.05
SVK çekilmesi (≤3,>3 gün)	9/27	4/9		>0.05
Antifungal direnç (FLU/AmB)				
Duyarlı	54/61	13/14	67/75	>0.05
Dirençli	8/1	1/0	9/1	>0.05
Çalışılmamış	9/9	8/8	17/17	>0.05
CRP (median)	20.5	50		<0.05

¹Nozokomiyal enfeksiyonlar için hastaneye yatış ile pozitif kültür arasındaki zaman
E: erkek, K: kadın, YBÜ: çocuk ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi, SVK: santral venöz kateter,
TPN: total parenteral nutrisyon, MV: mekanik ventilasyon, FLU: flukonazol, AmB: amfoterisin B,
CRP: C-reaktif protein

Bir hastadaki toplam risk faktörleri (YBÜ yatıyor olmak, SVK, TPN, nötropeni, malignite, uzamış hastane yatışı, immüsupresyon, prematürite, cerrahi, öncesinde antibiyotik kullanımı, MV, transplantasyon, üriner kateter, son 3 ayda hospitalizasyon) ROC analizi ile değerlendirildi (şkil 1) ve yedi ve üzerinde risk faktörü olanlarda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı

yüksek bulundu ($p < 0.05$), sensitivitesi % 63.6, spesifitesi % 62.5, pozitif prediktif değeri % 65.9, negatif prediktif değeri % 84.9 olarak tesbit edildi.



Şekil 1: Risk faktör sayısı ve mortalite arasındaki ilişki (ROC analizi)

Tek değişkenli analizlerle anlamlı çıkan parametreler multivariate regresyon analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi.

C. albicans ve non-*albicans Candida* suşlarına bağlı invazif kandidiyazis gelişen hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 10).

C. albicans ve non-*albicans Candida* türleri arasındaki demografik ve klinik özellikleri, tedavi şekilleri, mortalite oranları karşılaştırıldı. *C. albicans* ve non-*albicans Candida* türleri arasında cinsiyet, yaş, yattığı servis, risk faktörleri, tedavi şekilleri, mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 10: *C. albicans* ve *non-albicans C.* türlerinin demografik ve klinik özellikleri

	<i>C. albicans</i> n=30	Non-albicans <i>Candida</i> (n=64)	Toplam n=94	p
Cinsiyet (E/K)	19/11	34/30	94	>0.05
Yaş (gün, ortanca)	150	375		>0.05
Enfeksiyon zamanı (gün)	18.5 (3-70)	16 (3-89)		>0.05
Yattığı servis				
YBÜ (yenidoğan + çocuk)	15	31	46	>0.05
Diğer	14	27	41	>0.05
Klinik özellikler				
Malignite	2	7	9	>0.05
SVK	15	34	49	>0.05
İmmüsupresyon	5	17	22	>0.05
Prematürite	7	13	20	>0.05
Öncesinde antibiyotik tedavi alma	22	68	90	>0.05
TPN	14	38	52	>0.05
Cerrahi	12	18	30	>0.05
MV	12	31	43	>0.05
Uzamış hastane yatışı	8	17	25	>0.05
Son 3 ayda hospitalizasyon	10	33	43	>0.05
Transplantasyon	1	3	4	>0.05
Nötropeni	0	6	6	>0.05
Bakteriyemi	3	2	5	>0.05
Öncesi antifungal alımı	7	21		>0.05
Üriner kateter	2	4	6	>0.05
Hastane yatış süresi	54 (8-210)	39.5 (3-120)		>0.05
Tedavi				
Monoterapi	11	34	45	>0.05
Flukonazol	8	24	32	>0.05
Amfoterisin b	3	10	13	>0.05
Kombine tedavi	4	8	12	>0.05
Ardışık tedavi	9	20	29	>0.05
Yetersiz tedavi alan	5	4	9	>0.05
SVK çekilmesi ($\leq 3, > 3$)	3/12	10/24		>0.05
Antifungal direnç (FLU/AmB)				
Duyarlı	23/24	45/51	68/75	>0.05
Dirençli	1/0	7/1	8/1	>0.05
Mortalite	8	14	22	>0.05

¹Nozokomiyal enfeksiyonlar için hastaneye yatış ile pozitif kültür arasındaki zaman

E: erkek, K: kadın, YBÜ: çocuk ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi, SVK: santral venöz kateter, TPN: total parenteral nutrisyon, MV: mekanik ventilasyon, FLU: flukonazol, AmB: amfoterisin B, CRP: C- reaktif protein

5. TARTIŞMA

Fungal enfeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır ve *Candida* türleri en sık fungal enfeksiyona neden olan mikroorganizmalardır. Özellikle bazı risk faktörlerine sahip çocuklarda invazif kandida enfeksiyonu daha sık görülmektedir. Başlangıçta kandida enfeksiyonlarında en sık etken *C. albicans* iken, zaman içinde non-albicans *Candida* suşlarının sıklığı artmıştır. Kandida epidemiyolojisindeki değişikliğin başlıca nedeni flukonazol kullanımında artış olarak bildirilmektedir. İnvazif kandida enfeksiyonlarında tür dağılımı ve antifungal duyarlılık zaman içinde, coğrafik bölgeye, sağlık kurumuna ve hasta popülasyonuna göre değişebilir. Sürveyans çalışmaları *Candida* türlerindeki epidemiyolojik ve antifungal duyarlılıktaki değişiklikleri izlemek için önemlidir. Bu nedenle her sağlık kurumu kandida enfeksiyonlarında surveyansını düzenli olarak yapmalı ve ampirik tedavi yaklaşımında bu verilerden yararlanarak tedaviye başlamalıdır. Bizim çalışmamızda çocuklarda görülen invazif kandida enfeksiyonlarında hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, mortalite ve mortaliteye etki eden risk faktörleri, antifungal tedavi ve flukonazol ve amfoterisin B'ye antifungal duyarlılık değerlendirilmiştir.

Çocuklarda kandidemi yüksek morbidite ve mortalite, uzamış hospitalizasyon süresi ve sağlık bakım masraflarında artışla birlikte dir. *Candida* türleri pediatrik nozokomiyal kan yayımı enfeksiyonlarında koagülaz-negatif stafilokoklar ve enterokoklardan sonra 3. sıklıktadır (% 9.4) (15). Kandidemi için risk faktörleri ampirik tedavi için uygun hastaları tanımlamak için kullanılabilir. İnvazif kandidiyazis açısından başlıca risk faktörleri yoğun bakım ünitesinde uzun süreli kalış, geniş-spektrumlu antibiyotik tedavisi, immunsupresyon, bakteriyel enfeksiyon varlığı, yakında cerrahi işlem uygulanması, SVK, mekanik ventilasyon, total parenteral nutrisyon, dializ ve yaygın vankomisin kullanımınıdır. Vasküler araçlar veya SVK kullanımı özellikle önemli bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. Avustralya'da yapılan bir çalışmada kandidemi yenidoğanların % 58'inde ve çocukların % 70'inde vasküler kateterlere bağlanmıştır. Bu çalışmada yenidoğanlarda prematürite ve yoğun bakım ünitesinde bulunma, çocuklarda hematolojik malignite ve nötropeni başlıca risk faktörleri idi. (96). Erişkin ve çocukları içeren kandidemili olguları retrospektif olarak değerlendiren bir çalışmada, potansiyel risk faktörleri SVK varlığı (% 97.8), üriner kateter (% 73.3), mekanik

ventilasyon (% 64.4) ve geniş-spektrumlu antibiyotik tedavisi (% 95.6) olarak bildirilmiştir. Diğer değerlendirilen faktörler malignite (% 18), diabetes mellitus (% 22.2), steroid kullanımı (% 15.6), HIV (% 8.9), travma (% 11.1), abdominal cerrahi (% 17.8), yakında hastaneye yatış öyküsü (% 31.1), total parenteral nutrisyon (% 46.7) ve hemodializ (% 22.2) dir (97). Zaoutis ve ark. SVK varlığı, malignite, önceki iki hafta içinde > 3 gün vankomisin ve anaerobik organizmalara karşı etkili olan ajanların kullanımının bağımsız olarak pediatrik yoğun bakım ünitesinde kandidemi gelişimi ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Bu risk faktörlerinin farklı kombinasyonlarda üç ve daha fazlasına sahip pediatrik yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda kandidemi gelişme olasılığının % 10-46 olabileceğini belirtmişlerdir (98). Belet ve ark. çocuklarda invazif kandidiyazisli hastaların tümünde altta yatan hastalık olduğunu, antimikrobial tedavi (% 94), YBÜ yatış (% 57) ve parenteral beslenmenin (% 42) başlıca risk faktörleri olduğunu bulmuşlardır (99).

Çalışmamızda invazif kandidiyazis gelişimi açısından tanımlanan risk faktörleri literatürde bildirilenlere benzerdi. Hastaların tümünün altta yatan bir hastalığı mevcuttu, % 31,9 cerrahi geçirme, % 18.1 prematürite, % 13.8 nörolojik hastalıklar ve % 9.6'sı maligniteye sahipti. Yenidoğanların % 90.9'u preterm idi. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (% 95.7), SVK (% 64.9) ve TPN (% 55.3) sık görülen risk faktörleri idi. Hastaların yarısı invazif kandidiyazis esnasında yoğun bakım ünitesinde yatıyordu (% 49). Kateter ilişkili kandidemi invazif kandidiyazis olgularımızın % 63.8'ini oluşturuyordu. Kateter ilişkili enfeksiyonun yüksek oranı kateter bakımının ve kandidemili hastalarda kateterlerin erken çekilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Genellikle, *C. albicans* fungal kan yayımı enfeksiyonlarından en sık izole edilen türdür. *C. parapsilosis* izolasyonu ikinci sıklıktadır. Fakat kandida epidemiyolojisinde son zamanlardaki değişiklikler non-albicans kandidemi oranlarının, özellikle *C. parapsilosis* insidansının arttığını göstermektedir. 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. *C. parapsilosis*'e bağlı enfeksiyonların artışından çeşitli faktörler sorumludur. Bunlar organizmanın büyüme kapasitesi, organizmanın intravasküler araçlara ve protez materyallerine afinitesi, gastrointestinal kolonizasyon ve sağlık çalışanlarının ellerinde kolonize olmasıdır. Adezyon ve biofilm oluşumu *C. parapsilosis*'in önemli özelliklerinden olduğundan, kalıcı kateterler enfeksiyonun

başlıca geçiş yolu olarak görülmektedir. *C. parapsilosis* enfeksiyonlu hastaların çoğu kalıcı kateter ve parenteral nutrisyon gerektiren hastalıklara sahiptirler. Parenteral beslenme ve yüksek glukoz konsantrasyonu biyofilm gelişimini teşvik etmektedir. *C. parapsilosis* fungemisi ve parenteral nutrisyon kullanımı arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Yüksek riskli hastalarda fungal enfeksiyonlar için profilaktik olarak antifungal ajanların artan kullanımı da *C. parapsilosis* izolasyon sıklığında değişikliklere neden olmuş olabilir (100-102).

Yenidoğanlar, çok düşük doğum ağırlıklı infantlar, özellikle gastrointestinal sistem hastalık bulguları, cilt bütünlüğünde bozulma veya uzun süreli endotrakeal entübasyon olduğunda *C. parapsilosis*'e bağlı nozokomiyal enfeksiyon için yüksek riskli popülasyondur. Yenidoğanlarda *C. parapsilosis* dağılımı % 15.5-65.1 erişkinlerde % 5-15 bildirilmektedir. Yüz yirmi sekiz yenidoğan yoğun bakım ünitesini içeren bir çalışmada, toplam 130,523 hasta arasında, *C. parapsilosis* kandidemi olgularının % 33.7'sinde sorumlu bulunmuştur. *C. parapsilosis*'e bağlı nozokomiyal enfeksiyon için en yüksek riskli grup çok düşük doğum ağırlıklı ve ileri derecede düşük doğum tartılı yenidoğanlar görülmektedir. Yenidoğanlarda *C. parapsilosis*'le gastrointestinal sistem kolonizasyonu yüksek oranda oluşur ve bu durum da *C. parapsilosis* fungemi riskini artırır (100).

C. parapsilosis, sağlık çalışanlarının ellerinde sıklıkla bulunmaktadır ve sağlık çalışanlarının ellerinden *C. parapsilosis*'in geçişine bağlı salgınlar bildirilmiştir. Salgın olmadığında bile cerrahi ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sağlık çalışanlarının ellerinden alınan kültürlerde % 5-26'sında *C. parapsilosis* izole edilmiştir. El hijyen pratiklerinde uyumda sapmalar sağlık çalışanlarının ellerinden SVK'lara *C. parapsilosis* geçişine izin verebilir. Silva CL ve ark. yenidoğan yoğun bakım ünitesinde üç günlük peryotta aynı üniteye hospitalize olan *C. parapsilosis*'e bağlı sepsisle prezente olan üç perterm infantta *C. parapsilosis*'in nozokomiyal geçtiğini ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalan yenidoğanların bu patojen için riskli olabileceğini bildirdiler (103). Erişkinlerde *C. parapsilosis* salgınını araştıran bir çalışmada, sağlık çalışanlarının % 26'sında *C. parapsilosis*'le el kolonizasyonu gösterilmiş ve bir el izolatu DNA probe Cp13-13 ile yapılan testlerle tüm hasta izolatlarıyla ilişkili bulunmuştur (101). Bu çalışmalar özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan, mekanik ventilasyon, SVK ve TPN kullanan ve bu nedenlerle sağlık çalışanları ile sık teması gerektiren durumlarda, uygun

el hijyenindeki sapmaların ve sağlık çalışanlarının ellerinde geçici olarak kolonizasyonun mayaların geçişini artırdığını göstermektedir.

Levy ve ark. 1989-1996 arasında ocuk hastanesine kabul edilen çocuklarda kandidemi epizodlarında en sık izolatın *C. parapsilosis* olduğunu ve epizodların % 43'ünün yenidoğanlarda gözlendiğini belirttiler. Prematürite, SVK ve TPN'nin özellikle *C. parapsilosis* ile enfekte olan hastalarda daha sık olduğunu bildirdiler (102).

1997-2009 arasında Philadelphia ocuk Hastanesi'nde 406 kandida kan yayımı enfeksiyonundan *C. albicans* % 49, *C. parapsilosis* % 22 ve diğer türler % 27'sinden sorumlu idi. *C. parapsilosis* iki yaş ve altı çocuklarda daha sıklıkta ve diğer kandida türlerine göre daha fazla mekanik ventilasyonla birlikte idi (100).

Yenidoğan, ocuk ve erişkinlerde kandidemi olgularını c yıllık değerlendiren prospektif bir çalışmada (Austos 2001-Temmuz 2004), tüm yaş gruplarında *C. albicans*'ın olguların % 48 inden sorumlu olduğu, *C. parapsilosis*'in anlamlı olarak yenidoğanlarda ve çocuklarda daha sık (% 42, % 38 sırasıyla) olduğu belirtilmiştir (96).

Neu ve ark. 2002-2006 arasında ocuk hastanesinde 154 hastada 203 kandidemi epizodunda, kandidemi epizodlarının % 74' non-albicans türleri ile olduğunu, *C. parapsilosis* ve *C. albicans*'ın epizodların % 43 ve % 26'sından sorumlu olduğunu bildirdiler. *C. glabrata* (% 5.3-23) ve *C. krusei*'ye (%0-8.5) bağlı kandidemilerin çalışma esnasında giderek arttığını belirttiler. Bu alışmadaki *C. parapsilosis* oranındaki yksekliliğin, hastaların yaklaşık cte birinin gastrointestinal hastalıkları olmasına ve bu hastaların invazif fungal enfeksiyonlar açısından riskli olmasına bağlı olabileceğini bildirdiler (104).

Dutta ve ark. Ocak 2000-Aralık 2009 arasında kandidemili 6 ay \leq 18 yaş hastalarda *C. albicans* % 44.2, *C. parapsilosis* % 23.9, *C. tropicalis* % 14.8, *C. glabrata* % 6.5, *C. lusitaniae* % 5.4 ve *C. krusei* % 1.4 sıklıkta bildirmişlerdir (105).

Bizim alışmamızda invazif kandidiyazisli hastaların cde ikisinde etken non-albicans *Candida* suşları idi. En sık izole edilen tür *C. parapsilosis* idi ve tüm izolatların % 34'nde izole edilen trd. *C. albicans* % 31.9, *C. tropicalis* % 22.3, *C. glabrata* % 4.3 ve *C. krusei* % 2.1 sıklıkta izole edildi. Bizim çalışmamız da son yıllarda non-albicans kandida türlerine bağlı invazif kandida enfeksiyonlarının arttığını desteklemektedir. En sık izole edilen türün *C. parapsilosis* olması hastalarımızın

yaklaşık % 25'inin yenidoğan olmasına bağlı olabilir. Yüksek *C. parapsilosis* insidansında kalıcı kateterlerin ve parenteral beslenmenin potansiyel risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bizim hastalarımızın üçte ikisinde SVK bulunmakta idi ve yarısı da TPN almakta idi. Bu faktörlerin tümü *C. parapsilosis* enfeksiyonunu artırmış olabilir. Önceden antifungal kullanımı bizim hastalarımızın yalnızca % 32.6'sında vardı, bu yüzden bizim hastalarımızda non-albicans *Candida* türlerine bağlı invazif kandidiyazisde artış antifungal kullanımı ile açıklanmayabilir.

İnvazif kandida enfeksiyonlarında kandida türlerinin belirlenmesi hastaların tedavisinin planlanmasında oldukça önemlidir. Çünkü tür belirlendiğinde antifungal duyarlılıkta tahmin edilebilmektedir. Fakat bazen aynı tür içinde antifungal duyarlılık farklı olabilmektedir. Antifungal duyarlılık testleri klinik sonucun tahmininde yardımcıdır. Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü antifungal duyarlılık için mikrodilüsyon metodunu önermektedir. Fakat mikrodilüsyon yönteminin uzun zaman gereksinimi, amfoterisin B duyarlı-dirençli ayrımının net olmaması gibi dezavantajları vardır. Etest özellikle amfoterisin B'ye duyarlı ve dirençli suşların ayrımında mikrodilüsyon metoduna tercih edilmektedir. Bu çalışmada flukonazol ve amfoterisin B'ye antifungal duyarlılığın değerlendirilmesinde Etest kullanılmıştır.

Kandidemi epizodlarının % 74'ünde etkenin non-albicans kandidaların olduğu çalışmada, *C. albicans* ve *C. parapsilosis* türlerinin % 98'den fazlasının flukonazol duyarlı olduğu (S ve SDD), fakat tüm izolatların % 82'sinin flukonazola duyarlı olduğu belirtilmiştir (104). İnvazif kandida enfeksiyonlu 35 çocuğu içeren çalışmada, Etest ile flukonazol duyarlılığı % 82.8, doza-bağlı duyarlılık % 8.5, direnç % 8.5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada flukonazol direnci *C. albicans* için % 4.3, non-albicans *Candida* türleri için % 16.6 olarak belirtilmiştir.

Kuzey Hindistan'da nozokomiyal sepsisli çocuklarda flukonazol ve amfoterisin B direnci *C. albicans* izolatlarında sırayla % 18.2, ve % 3.6, *C. tropicalis* izolatlarında % 21.1 ve % 0.04 bulunmuştur (106).

Ocak 2008 ve Aralık 2009 arasında tüm dünyadan 79 merkezden toplam 2085 yoğun bakım ünitesi ve yoğun bakım ünitesi dışında yatan hastalardan alınan *Candida* kan yayımı izolatlarının antifungal dirençlerini karşılaştıran SENTRY Antimikrobiyal Surveyans Programında, flukonazol direnci yoğun bakım ünitesindeki izolatlarda % 5, yoğun bakım dışındaki izolatlarda % 4.4, flukonazol direnci *C. parapsilosis* yoğun

bakım ünitesi izolatlarında % 6.8, yoğun bakım dışı izolatlarda % 4.3 olarak gözlenmiştir (107).

Çalışmamızda tüm izolatların % 89.5'i flukonazol duyarlı, % 1.3 doza-bağlı duyarlı ve % 9.2'si dirençli olarak saptandı. Flukonazol direnci % 10.5 (1 SDD, 7 D) bulundu. Amfoterisin B direnci % 1.3 idi. *C. albicans* ve non-albicans *Candida* suşlarında flukonazol duyarlılığı sırasıyla % 95.8, % 86.5 idi, suşların % 4.2, % 13.4'ü dirençli (SDD ve R) idi. Non-albicans *Candida* suşlarından % 1.9'u flukonazola doza -bağlı duyarlıydı. İki *C. krusei* suşu MİK değerine bakmaksızın flukonazol dirençli kabul edildi. Fakat MİK değerlerine bakıldığında bu suşlardan biri flukonazol duyarlı, diğeri doza-bağlı duyarlıydı. Flukonazol dirençli olan suşlar bir *C. albicans*, iki *C. parapsilosis*, iki *C. tropicalis* (biri SDD), bir *C. glabrata* suşu idi. Amfoterisin B'ye dirençli olan tek suş *C. parapsilosis* idi. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) *C. parapsilosis*'e bağlı invazif kandidiyazisli hastalarda amfoterisin B lipid formülasyonu veya flukonazol tedavisini önermektedir. Fakat bizim çalışmamızda 26 *C. parapsilosis* suşu arasında ikisinde flukonazol direnci, bunlardan birinde hem flukonazol hem de amfoterisin B direnci bulundu. Bu nedenle *Candida* türlerinin sadece identifikasyonu antifungal duyarlılığın tahmininde yeterli olmayabilir. Bu durum çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir. (107, 108, 109).

Pediyatrik invazif kandidiyazis/fungal enfeksiyonlarda antifungal tedavide eğilimler konvensiyonel amfoterisin B'den lipozomal AmB'ye ve ekinokandinlere, daha az derecede flukonazol ve vorikonazole kaymıştır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği özellikle nütropenik olmayan kandidemili hastalarda intravenöz kateterlerin çekilmesini önermektedir. Kandidemili erişkin veya yenidoğanlarda kateter çekilmesi daha kısa süreli kandidemi ve mortalitede azalma ile birlikte. Uygunsuz ampirik tedavi mortalitede artışa neden olur (110). Çalışmamızda invazif kandidiyazisli hastalarda en çok monoterapi uygulandı ve en sık kullanılan antifungal ilaç flukonazol idi. Tedavi şekilleri, başlangıç tedavisinin yetersiz olması ve SVK'nın üç günden daha sonra çekilmesi mortalite üzerinde etkili olmadığı görüldü.

İnvazif kandida enfeksiyonu çocuklarda % 20-30 mortalite oranıyla birlikte ve invazif kandida enfeksiyonlu çocuklar arasında mortalite oranı % 16-31 arasındadır. Çocuklarda kandidemi mortalitede % 10 artış, hastanede kalış süresinde ortalama 21.1 gün artış, her hastada total hastane masraflarında 92,266 dolar artışla birlikte.

Mortalite oranı çocuklar için % 30, infantlarda % 43-54'e ulaşır. *Candida* enfeksiyonuna bağlı mortalite çocuğun yaşı ve *Candida* türüyle oldukça koreledir. Genel olarak mortalite türe bakmaksızın ileri yaşlarda daha fazladır. *C. parapsilosis*, *C. albicans*'dan daha az agresiftir (13 yaş altında mortalite % 27, diğerinde % 47) (111). Fakat Dutta ve ark. çocuklarda *Candida* suşları arasında 30 günlük mortalitenin farklı olmadığını göstermişlerdir (105). İnvazif kandidiyazis esnasında pediatrik yoğun bakım ünitesinde hospitalizasyon ve arteriyel kateter varlığı artmış mortalite için bağımsız risk faktörleridir (111).

Yenidoğan, çocuk ve erişkinlerde kandidemi olgularını prospektif olarak üç yıllık sürede değerlendiren (Ağustos 2001-Temmuz 2004) çalışmada, çocuklarda çok-değişkenli analizde 1. günde ventilasyon ve yoğun bakım ünitesine kabul 30. günde mortalite için bağımsız risk faktörleri idi, yenidoğanlarda bağımsız prediktörler saptanamadı. Survival 30 günde yenidoğanlarda % 78 ve çocuklarda % 90 idi (96).

Ülkemizden yapılan çalışmada dissemine kandidiyazis kandidemi-ilişkili mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada pediatrik hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörleri yoğun bakım ünitesinde bulunma, uzamış antibiyotik tedavisi, TPN kullanımı ve mekanik ventilasyon bulunmuştur (22). Zaoutis ve ark. da kandidemili çocuklarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak enfeksiyon esnasında yoğun bakım ünitesinde bulunma, arteriyel kateter varlığını tanımlamışlardır (112). Pasqualotto ve ark. kandidemili pediatrik hastalarda erken mortalite için bağımsız risk faktörü olarak SVK çekilmemesini bildirmişlerdir (113).

C. parapsilosis'le enfekte yenidoğanlar ve erişkinler de *C. parapsilosis* dışı kandida türleriyle enfekte olanlardan daha düşük mortalite ve morbidite oranları bildirilmektedir. Bu bulgu laboratuvar çalışmalarda *C. parapsilosis*'in nispeten diğer kandida türlerine göre daha düşük virulansı ile açıklanabilir. Levy ve ark. 1989-1996 arasında çocuk hastanesine kabul edilen çocuklarda tüm kandidemi epizodlarında en sık izolatın *C. parapsilosis* olduğunu ve mortalite oranının % 11 olduğunu bildirmişlerdir. Diğer çalışmalara göre düşük mortalite oranının SVK'nın hemen çekilmesi, erken amfoterisin B kullanımı ve *C. parapsilosis* enfeksiyonunun yüksek prevalansına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (102). Hayvan çalışmalarında, *C. parapsilosis*'in diğer kandida türlerinden daha az virulan olduğu gösterilmiştir. *C. parapsilosis*, *C. albicans*'dan daha az invaziftir ve mukozal ve vasküler epitele daha az bağlanır (114).

1997-2009 arasında Philadelphia Çocuk Hastanesi'nde 406 kandida kan yayımı enfeksiyonunu değerlendiren çalışmada mortalite *C. parapsilosis* kandidemili ve *C. parapsilosis* 'e bağlı olmayan kandidemili olgular arasında farklı bulunmadı. Bu çalışmada *C. parapsilosis* mortalitesi % 12 idi ve diğer kandida türlerine bağlı mortaliteden % 14 anlamlı düşük değildi, altta yatan hastalığa bağlı olabileceği belirtildi (100).

Ülkemizde invazif kandidiyazisli çocuklarda yapılan çalışmada mortalite oranı % 22.8, *C. albicans*'a bağlı enfeksiyonlarda % 26, non-*albicans Candida*'lara bağlı enfeksiyonlarda ise % 16.6 olarak bildirildi. Bizim çalışmamızdaki mortalite oranı % 23.4 idi, *C. albicans* izole edilen hastalarda % 26.7, non-*albicans Candida* izole edilenlerde % 21.9 olarak tesbit edildi. Mortalite oranımız literatüre benzerdi. *C. albicans* ve non-*albicans Candida* enfeksiyonlarına bağlı mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Şüphesiz, invazif kandidiyazis/kandidemi gelişimi için risk faktörlerinin çoğu kandidemili hastalarda mortalite için de risk faktörleridir. Yaşın küçük olması, yoğun bakım ünitesinde yatış, total parenteral nutrisyon, prematürite, mekanik ventilasyon uygulanması ve C reaktif protein yüksekliği mortaliteyi arttıran istatistiksel olarak anlamlı parametrelerdi ($p < 0.05$). Malignite ve cerrahi uygulanan hastalarda mortalite oranı ortalamanın üzerinde, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kateterin 72 saatten önce veya sonra çekilmesinin mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kanida enfeksiyonlarında erken tedavinin önemi bilinmektedir. Fakat çalışmamızda başlangıç tedavisinin yetersiz olması mortalite üzerine etkili değildi ($p > 0.05$).

Non-*albicans Candida* spp.'e bağlı enfeksiyonlar arttıkça invazif kandidiyazisli hastaların ampirik tedavisinde sorunlarla karşılaşmaktadır. Çocuklarda non-*albicans Candida* spp.'e bağlı enfeksiyonlar için risk faktörlerinin belirlenmesi ve lokal epidemiyolojinin bilinmesi bu hastaların tedavisinde klinisyenlere rehberlik için önemlidir. Dutta ve ark. Ocak 2000-Aralık 2009 arasında 6 ay \leq 18 yaş arası hastalarda retrospektif olarak non-*albicans* kandidemi ile *C. albicans*'a bağlı kandidemi olgularını karşılaştırdıklarında, risk faktörleri, klinik özellikler ve sonuçları farklı bulmadılar. Yalnız non-*albicans* kandidemili hastaların yaşları daha küçük bulundu. *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşlarına bağlı kan yayımı enfeksiyonlarında mortalitede anlamlı fark bulunmadı (105). Solmaz ve ark *C. albicans* ve non-*albicans* kandidemili

çocuklarda *C. albicans* enfeksiyonlarında hastaların yaşının daha küçük olduğunu, kandidemi öncesi hastanede kalış süresinin daha uzun, üriner kateter ve hastanede kalış süresinin daha uzun olduğunu, non-albicans kandidemili hastaların daha çok nötropeni ve enfeksiyon öncesi dönemde daha fazla hastaneye yattığını saptadılar. *C. albicans*'lı hastalar daha yüksek mortalite ve dissemine kandidiyazise sahipti. Lojistik regresyon analizi ile üriner kateterler ve yaşın küçük olması *C. albicans* kandidemisinde önemli risk faktörleri idi (22).

Barselona'da 2002 Ocak-Aralık 2003 arasında prospektif olarak 336 hastada (yenidoğan, çocuk, erişkin hastalara) 339 *Candida* suşuna bağlı kan yayımı enfeksiyonlarını değerlendiren bir çalışmada önceden *C. albicans* ile kolonizasyon ve önceden antibiyotik kullanımı *C. albicans* fungemisiyle birlikte idi. Non-albicans kandidemisi prediktörleri hematolojik transplant, neonatal yaş ve önceden flukonazol kullanımı idi (115).

Profilaktik antifungal ajan kullanımı yüksek olan erişkin hastalarda (% 43-% 74 antifungal kullanımı) non-albicans kandidemi olasılığı daha fazladır. Non-albicans kan yayımı enfeksiyonu bağımsız olarak artmış yüksek mortaliteyle birlikte, en yüksek insidans erişkin yoğun bakım ünitelerinde *C. krusei* ve *C. glabrata* enfeksiyonlarında bildirilmiştir (116). Chow ve ark. yoğun bakım ünitesinde erişkin hastalarda flukonazol tedavisi, günlük ortalama antibiyotik sayısı ve SVK varlığının non-albicans kandidemi ile birlikte olduğunu belirttiler (117). Yoğun bakım ünitesi dışında ve nötropenik olmayan erişkin hastalarda önceden antifungal ilaç kullanımı ve gastrointestinal işlemler non-albicans kandideminin ortaya çıkışına neden olmaktadır (118). Shorr ve ark. ve Chow ve ark. yoğun bakım hastalarında non-albicans kandida ve *C. albicans*'a bağlı kan yayımı enfeksiyonlarında hastaların klinik özelliklerinde fark bulmadılar, non-albicans *Candida* türleri endemik olduğundan, klinik değişkenlerin fungeminin mikrobiyolojisini tahmin etmeye izin vermediğini belirttiler (117, 119).

Belet ve ark. çocuklarda *C. albicans* ve non-albicans *Candida* suşlarına bağlı invazif kandidiyazis olgularında demografik ve klinik özellikler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadılar (99). Biz de *C. albicans* ve non-albicans *Candida* türlerine bağlı invazif enfeksiyonların arasında demografik özellikler, klinik özellikler, tedavi, antifungal duyarlılık ve mortalite açısından bir fark bulamadık.

.....

Sonuç olarak bu çalışmada 2007-2012 yılları arasında invazif kandida enfeksiyonlu çocuklarda risk faktörleri, etken olan kandida türleri ve bunların antifungal duyarlılıkları ve invazif kandidiyazisli çocukların klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre invazif kandidiyazisli çocuklarda en sık etkenler non-albicans *Candida* suşlarıdır ve flukonazol direnci % 10.5 ve amfoterisin B direnci % 1.9'dur. Çalışmamızda invazif kandidiyazis gelişimi açısından başlıca risk faktörleri altta yatan hastalık varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, SVK, TPN ve yoğun bakım ünitesinde yatıştır. Kateter ilişkili kandidemi invazif kandidiyazis olgularımızın yaklaşık üçte ikisinden sorumludur ve kateter ilişkili enfeksiyonun yüksek oranı kateter bakımının ve kandidemili hastalarda kateterlerin erken çekilmesinin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda invazif kandidiyazisli çocuklarda mortalite oranı % 23.4'dir ve yaşın küçük olması, yoğun bakım ünitesinde yatış, total parenteral nutrisyon, prematürite, mekanik ventilasyon uygulanması ve C reaktif protein yüksekliği 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. Ampirik antifungal tedavi için her ünite kendi surveyans çalışmasını yapmalı ve bu verilere göre tedavi başlamalıdır.

.....

6. SONUÇLAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2007- Ocak 2012 tarihleri arasında steril bölge kültürlerinde *Candida* üremesi saptanan çocuk hastaların demografik ve klinik özellikleri, *Candida* tür tayini ve antifungal duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi. Aşağıdaki bulgular elde edildi.

1- İnvazif kandidiyazis sıklığı cerrahi servislerde 2.49/1000, dahili çocuk servislerinde 1.53/1000 hastane yatışıydı. Çocuk YBÜ' ne yatan hastalarda 13/1000, yenidoğan YBÜ' ne yatan hastalarda 4.02/1000 hastane yatışıydı.

2- *Candida* enfeksiyonlu hastaların ortanca yaşı 330 gündü.

3- Çalışmamızdaki 94 hastanın 41' i kız (% 43.6), 53' ü erkek (% 56.4) idi.

4- *Candida* enfeksiyon gelişen hastaların 46 (% 48.9) tanesi yoğun bakım ünitesinde yatmaktaydı (% 25.5 çocuk YBÜ, % 23.4' ü yenidoğan YBÜ).

5- Enfeksiyonların % 97.9' u nozokomiyal, % 2.1' i sağlık bakımı ile ilişkili invazif kandida enfeksiyonu idi.

6- Hastaların tümünde kandida enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri altta yatan hastalık (% 100), antimikrobiyal tedavi alımı (% 95.7), SVK (% 64.9), parenteral beslenme (% 55.3), kandida enfeksiyonu esnasında yoğun bakım ünitesinde yatış (% 48.9), son üç ay içerisinde hastane yatış öyküsü (% 45.7), mekanik ventilasyon (% 45.7) idi.

7- İnvazif kandida enfeksiyonu epizotlarınının 30 (% 31.9)' u *C. albicans' a*, 64 (% 68.1)' ü ise non-albicans *Candida* türlerine bağlıydı. En sık izole edilen tür *C. parapsilosis* % 34 idi. Sonra sırasıyla *C. albicans* % 31.9, *C. tropicalis* % 22.3, *C. glabrata* % 4.3 idi.

8- İnvazif kandida enfeksiyonlarında kandidemi 31 (% 33), kateter ilişkili enfeksiyon 60 (% 63.8), menenjit 3 (% 3.2) hastada tespit edildi. İki hastada kandidemi ve SSS tutulumu birlikteliği vardı.

9- İnvazif kandida enfeksiyonu gelişen hastaların klinik bulgularında en sık ateş 62 (% 66) saptanmıştır. Bunun dışında hipotansiyon 7 (% 7.4), dolaşım bozukluğu 5 (% 5.4), hipotermi 4 (% 4.3) olguda saptandı, 16 (% 17) hasta ise asemptomatik idi. Laboratuvar bulgularında CRP yüksekliği 75 (% 84.3),

lökositoz 19 (% 20.7), lökopeni 16 (% 17.4), trombositopeni 25 (% 27.2) oranında saptandı.

10- Antifungal duyarlılık testi çalışılan 76 hastanın 68 (% 89.5)'i flukonazol duyarlı, biri (% 1.3) doza-bağlı duyarlı, yedisi (% 9.2) dirençli olarak saptandı. Flukonazol direnci sekiz hastada saptandı (% 10.5, 1 SDD, 7 D) Amfoterisin B direnci bir hastada saptandı (% 1.3), diğerleri duyarlı idi (n=75,% 98.7).

C. albicans ve non-*albicans Candida* suşlarında flukonazol duyarlılığı sırasıyla % 95.8, % 86.5 idi, suşların % 4.2, % 13.4'ü dirençli (SDD ve R) idi. Non-*albicans Candida* suşlarından biri (% 1.9) flukonazola doza -bağlı duyarlıydı.

C. albicans ve non-*albicans Candida'* ların amfoterisin B duyarlılıkları sırasıyla %100, % 98.1 idi. Non-*albicans Candida* suşlarından biri (% 1.9) dirençliydi.

11- Çocuklarda invazif kandidiyazis mortalite oranı % 23.4, *C. albicans* % 26.7, non-*albicans Candida* % 21.9 olarak tespit edildi. Prematürite, SVK, TPN, YBÜ yatıyor olmak, MV uygulanması, CRP yüksekliği mortaliteyle ilişkili faktörlerdi.

12- *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşları arasında demografik, klinik, antifungal duyarlılık, mortalite özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

9. KAYNAKLAR

- 1) 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
- 2) Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis 1999; 29: 239-244
- 3) 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
- 4) Berrouane YF, Herwaldt LA, Pfaller MA. Trends in antifungal use and epidemiology of nosocomial yeast infections in a university hospital. J Clin Microbiol 1999; 37: 531-537
- 5) Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases (5th ed). Philadelphia, Churchill Livingstone 2000: 2656- 2671
- 6) 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
- 7) Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003; 3: 685-702
- 8) Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oğuz V, Sayın-Kutlu S, Ertugrul B, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. Mycoses 2009; 52: 61-62
- 9) Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, Sarı N, Yalçın B et al. High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. Scand J Infect Dis 2010; 42: 114-120
- 10) Vincent JL, Rello J, Marshall J and EPIC Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009; 302: 2323-2329
- 11) Kett DH, Azoulay E, Echeveria PM, Vincent JL; for the Extended Prevalence of Infection in the ICU Study (EPIC 11) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in a intensive care unit study. Crit Care Med 2011; 39: 665-670

- 12) Pfaller MA, Dikema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microb Rev* 2007; 20: 133-163
- 13) Perltorh J, Cho B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis and treatment. *Med Mycol* 2007; 45: 321-346
- 14) 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
- 15) Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 686-691
- 16) Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, et al; Pediatric Prevention Network. A national point- prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr* 2002; 140: 432- 438
- 17) Chang A, Neofytos D, Horn DL. Candidemia in th 21st Century Future Microbiology. 2008; 3: 463-472
- 18) 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
- 19) Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prosoective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1695-1700
- 20) Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University hospital. *Mycoses* 2006; 49: 134-138
- 21) Kuzucu C, Durmaz R, Otlu B, Aktaş E, Gulcan H, Cizmeci Z. Species distribution, antifungal susceptibility and clonal relatedness of *Candida* isolates from patients in neonatal and pediatric intensive care units at a medical center in Turkey. *New Microbiologica* 2008; 31: 401-408
- 22) Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Özdemir O, et al. Nosocomial candidemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses* 2008; 51: 248-257
- 23) 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
- 24) Bendel CM. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol* 2003; 27: 357-364

- 25) Ali GY, Algohary 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) Carneiro HA, Mavrakis A, Mylonakis E. *Candida* peritonitis, an update on the latest research and treatments. *World J Surg* 2011; 35 : 2650-2659
- 30) Behzadi P, Behzadi E, Yazdanbod H, Aghapour R, Akbari CM, et al. Urinary Tract Infections Associated with *Candida albicans*. *Maedica* 2010; 5: 277-279
- 31) İlkit M, Guzel AB. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit Rev Microbiol* 2011; 37: 250-261
- 32) Weisse ME, Aronoff SC, *Candida*. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al. *Textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders 2008; 1307-1310
- 33) Biswas D, Agarwal S, Sindhwani G, Rawat J. Fungal colonization in patients with chronic respiratory diseases from Himalayan region of India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2010; 9:28
- 34) Ying YF, Chen S-Q, Hu X-Y, Wang N-L, Liu H-L, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in neonates and the changes of isolated pathogens. 2010; 12: 936-939
- 35) 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
- 36) Lunel FMV, Voss A, Kuijper AJ, Gelinck LBS, Hoogerbrugge PM, et al. Detection of the *Candida* antigen manan in cerebrospinal fluid specimens from patients suspected of having *Candida* meningitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 867-870

- 37) Hughes WT. Systemic candidiasis: a study of 109 fatal cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1982; 1: 11-18
- 38) 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
- 39) Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91: 986-989
- 40) 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
- 41) Ellepola ANB, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol* 2005; 43: 65-84
- 42) 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
- 43) 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
- 44) Klutts JS, Robinson-Dunn B. A Critical Appraisal of the Role of the Clinical Microbiology Laboratory in Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 39-42
- 45) Katherine MK, Flynn PM. Candidiasis. In: Feigin RD, Demmler GJ, Cherry JD, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders 2009: 2741-2751
- 46) 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
- 47) Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, et al. Combined detection of mannanaemia and anti-mannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002; 51: 433-442
- 48) Lain A, Elguezabal N, Brena S, Garcia-Ruiz JC, Del Palacio A, et al. Diagnosis of invasive candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay using the N-terminal fragment of *Candida albicans* hyphal wall protein 1. *BMC Microbiol* 2007; 7: 35

- 49) Lain A, Elguezabal N, Amutio E, Fernandez de LI, Moragues MD, et al. Use of Recombinant Antigens for the Diagnosis of Invasive Candidiasis. *Clin Dev Immunol* 2008; 2008: 721950
- 50) 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
- 51) Lau A, Chen S, Sorrell T, Carter D, Malik R, et al. Development and Clinical Application of a Panfungal PCR Assay To Detect and Identify Fungal DNA in Tissue Specimens. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 380-385
- 52) Espinel - Ingroff A, Rodriguez-Tudela JL, Martinez-Suarez JV: Comparison of two alternative microdilution procedures with the National Committee for Clinical Laboratory Standards reference macrodilution method M27-P for invitro testing of fluconazole-resistant and susceptible isolates of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 1995; 33:3154
- 53) 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
- 54) Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Alexander BD, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: Analysis and proposal for interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 819-826
- 55) 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
- 56) Alexander BD, Byrne TC, Smith KL, Hanson KE, Anstrom KJ, et al. Comparative Evaluation of Etest and Sensititre YeastOne Panels against the Clinical and Laboratory Standards Institute M27-A2 Reference Broth Microdilution Method for Testing *Candida* Susceptibility to Seven Antifungal Agents. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 698-706
- 57) 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
- 58) Vale-Silva LA, Buchta V. Antifungal susceptibility testing by flow cytometry: Is it the future? *Mycoses* 2006; 49: 261-273
- 59) Arthington-Skaggs BA, Lee-Yang W, Ciblak MA, Frade JP, Brandt ME, et al. Comparison of visual and spectrophotometric methods of broth microdilution MIC endpoint determination and evaluation of a sterol quantitation method for in

vitro susceptibility testing of fluconazole and itraconazole against trailing and nontrailing *Candida* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2477-2481

- 60) Ghannoum MA, Arthington-Skaggs B, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Pfaller MA, et al. Interlaboratory study of quality control isolates for a broth microdilution method (modified CLSI M38-A) for testing susceptibilities of dermatophytes to antifungals. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4353-4356
- 61) 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
- 62) Fleming RV, Walsh TJ, Anaissie EJ. Emerging and less common fungal pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 915-933
- 63) 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
- 64) Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26: 223-227
- 65) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-360
- 66) Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Immunocompromised hosts: immunopharmacology of modern antifungals. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 226-235
- 67) Thompson GR, Cadena J, Patterson TF. Overview of antifungal agents. *Clin Chest Med* 2009; 30: 203-215
- 68) Gubbins PO, Heldenbrand S. Clinically relevant drug interactions of current antifungal agents. *Mycoses* 2010; 53: 95-113
- 69) Chapman SW, Sullivan DC, Cleary JD. In search of the holy grail of antifungal therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2008; 119: 197-215
- 70) 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
- 71) Arnold TM, Dotson E, Sarosi GA, Hage CA. Traditional and Emerging Antifungal Therapies *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 222-228
- 72) Girmenia C. New generation azole antifungals in clinical investigation. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 1279-1295
- 73) Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-535

- 74) Arnold TM, Dotson E, Sarosi GA, Hage CA. Traditional and Emerging Antifungal Therapies Proc Am Thorac Soc 2010; 7: 222–228
- 75) Winston DJ, Busuttill RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. Transplantation 2002; 105: 901-911
- 76) Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. Clin Ther 2003 ; 25:1321-1381
- 77) Ernst EJ: Investigational antifungal agents, Pharmacotherapy 2001;21: 165-174
- 78) Beale M, Quiroz - Telles F, Banhegyi D, Li N, Pierce PF: Randomized, double-blind study of the safety and antifungal activity of ravuconazole relative to fluconazole in esophageal candidiasis, 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. 1-1621, Chicago (2001)
- 79) Dinleyici EC. Pediatric invasive fungal infections: realities, challenges, concerns, myths and hopes. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9: 273–274
- 80) Carrillo - Munoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindos G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. Rev Esp Quimioter 2006; 19: 130-139
- 81) Maschmeyer G, Glasmacher A. Pharmacological properties and clinical efficacy of a recently licensed systemic antifungal, caspofungin. Mycoses 2005; 48: 227-234
- 82) Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. Curr Opin Microbiol 2006; 9: 483-488
- 83) Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. Clin Infect Dis 2006; 42: 1171-1178
- 84) Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Eng J Med 2007; 356: 2472-2482
- 85) 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
- 86) Steinbach WJ. Antifungal agents in children. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 895-915
- 87) Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38 : 161-189
- 88) Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. Clin Infect Dis 2002; 34: 591-599
- 89) Raaijmakers R, Schroder C, Monnens L, et al. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis. Pediatr Nephrol 2007; 22: 288-293

- 90) Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, 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: 63-69
- 91) Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky - Zeichner L, Perfect JR, Rex JH: Combination antifungal therapy, *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 693-715
- 92) Baddley JW, Pappas PG. Antifungal combination therapy. *Drugs* 2005; 65 :1461- 1480
- 93) M27-S3. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility testing of Yeasts; Third Informational Supplement 2008; 28: 9
- 94) Chiu Y-S, Chang S-C, Hsueh P-R, Wang J-L, Sun H-Y, et al. Survey of amphotericin B susceptibility of *Candida* clinical isolates determined by Etest. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 335-341
- 95) Nguyen MH, Clancy CJ, Yu VL, Yu YC, Morris AJ, et al. Do in vitro susceptibility data predict the microbiologic response to amphotericin B? Results of a prospective study of patients with *Candida* fungemia. *J Infect Dis* 1998; 177: 425-430
- 96) Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009; 123: 1360-1368
- 97) Conde-Rosa A, Amador R, Perez-Torres D, Colon E, Sanchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, Gonzales-Ramos M, Bertran-Pasarell J. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a University-Based Medical Center. *P R Health Sci J* 2010; 29: 26-29
- 98) Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, Gross R. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2010; 51: e38-e45
- 99) Belet N, Çiftçi E, Aysev D, Güriz H, Uysal Z, Taçyıldız N, et al. Invasive *Candida* infections in children: the clinical characteristics and species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* spp. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 489-498
- 100) 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
- 101) Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brandt ME, Webb RM, Currier M, Flowers RH, Fridkin SK, Hajjeh RA. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4468-4472

- 102) Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. Clin Infect Dis 1998; 26: 1086-1088
- 103) 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
- 104) Neu N, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, Saiman L. Epidemiology of candidemia at a Children's Hospital, 2002-2006. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 806-809
- 105) Dutta A, Palazzi DL. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 664-668
- 106) Awasthi AK, Jain A, Awasthi S, Ambast A, Singh K, Mishra V. Epidemiology and microbiology of nosocomial pediatric candidemia at a northern Indian tertiary care hospital. Mycopatjologia 2011; 172: 269-277
- 107) Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandine and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). Inter J Antimicrob Agent 2011; 38: 65-69
- 108) Oxman DA, Chow JK, Frenzl G, Handley S, Hershkovitz S, Ireland P, et al. Candidemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? J Antimicrob Chemother 2010; 38: 826-30
- 109) Zaoutis TE, Foraker E, McGowan KL, Mortensen J, Campos J, Walsh TJ, Klein JD. Antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from pediatric patients: a survey of 4 children's hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 295-298
- 110) Zaoutis T. Candidemia in children. Curr Med Res Opin 2010; 26: 1761-1768
- 111) Brissaud O, Guichoux J, Haramber J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. Ann Inten Care 2012; 22: 6
- 112) Zaoutis TE, Coffin SE, Chu JH, et al. Risk factors for mortality in children with candidemia. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 736-739
- 113) Pasqualotto AC, de Moraes AB, Zanini RR, et al. Analysis of independent risk factors for death among pediatric patients with candidemia and a central venous catheter in place. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 799-804
- 114) Weems JJ Jr. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 1992; 14: 756-766
- 115) Rodriguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL, Mensa J, Ayats J, Sanchez F, Pahissa A, the Barcelona Candidemia Project Study Group. Predictors of candidemia caused by non-albicans *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 1676-1682

- 116) 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: 1695-1703
- 117) 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
- 118) Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med* 2008; 36: 2034-2039
- 119) Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med* 2007; 35: 1077-1083

