

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA İNVAZİF KANDİDA
ENFEKSİYONLARININ
EPİDEMİYOLOJİSİ,
RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Dr. Zeynep GÜLEÇ KÖKSAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA İNVAZİF KANDİDA
ENFEKSİYONLARININ
EPİDEMİYOLOJİSİ,
RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep GÜLEÇ KÖKSAL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nurşen BELET

İÇİNDEKİLER:

İÇİNDEKİLER:	I
ŞEKİLLER	III
TABLolar.....	III
KISALTMALAR	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1.GİRİŞ-AMAÇ:.....	5
2.GENEL BİLGİLER:.....	5
2.1.KANDİDİYAZİS	5
2.1.1.ORGANİZMA	6
2.1.2.EPİDEMİYOLOJİ	7
2.1.3.PATOGENEZ	10
2.1.3.1.Patojen Faktörler	10
2.1.3.2.Konak Faktörleri	11
2.1.4.KLİNİK BULGULAR	13
2.1.4.1.Yüzeysel Kandidiyazis	13
2.1.4.2.İnvazif Kandida Enfeksiyonları	16
2.1.5.TANI	23
2.1.5.1.Kültür	23
2.1.5.2.Histoloji.....	24
2.1.5.3.Antijen	24
2.1.5.4.Moleküler Temelli Testler.....	25
2.1.5.5.Diğer Yeni Tanı Yaklaşımları.....	26
2.1.5.6.Fungal Metabolitler	26
2.1.6.ANTİFUNGAL İLAÇLAR:	27
2.1.6.1.Polienler.....	27
2.1.6.2.Azoller	28
2.1.6.3.Ekinokandinler	30
2.1.6.4.Pirimidin Analogları	31
2.1.7.ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİ	32
2.1.8.TEDAVİ.....	33
2.1.8.1.Ampirik Ve Önleyici Antifungal Tedavi:	34
2.1.8.2.Yüzeysel Kandidiyazis	35
2.1.8.3.İnvazif Kandidiyazis.....	37
2.1.9.ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ	44
2.1.10.NEONATAL KANDİDİYAZİS	46
2.1.10.1.Epidemioloji.....	46
2.1.10.2.Risk Faktörleri	47

2.1.10.3.Klinik Bulgular	49
2.1.10.4.Tanı	51
2.1.10.5.Tedavi ve Önleme	52
2.1.10.6.Klinik Sonuçlar	57
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
3.1.HASTALARIN SEÇİMİ VE TANIMLAR	58
3.2.CANDİDA TÜRLERİNİN İDENTİFİKASYONU:	59
3.3.ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTİ:	60
3.4.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	61
4.BULGULAR.....	62
4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	62
4.2 KANDİDA ENFEKSİYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....	63
4.3 TÜR DAĞILIMI.....	65
4.4 KLİNİK BULGULAR.....	66
4.5 ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTİ.....	67
4.6 KLİNİK SONUÇ.....	72
5.TARTIŞMA.....	79
6.SONUÇ.....	90
7.KAYNAKLAR	91
8.EKLER	109
8.1.ETİK KURUL ONAYI	109
8.2.OLGU RAPOR - VERİ KAYIT FORMU.....	111

SEKİLLER

Şekil 1: Kandidemi epizodlarının kateter ile ilişkisi	64
Şekil 2: <i>C. albicans</i> ve <i>C. parapsilosis</i> suşlarının MİK değerlerine göre dağılımı	69
Şekil 3: <i>Candida</i> suşlarının yıllara göre dağılım tablosu	72
Şekil 4: TPN alan ve almayan hastaların Kaplan-Meier yaşam eğrisi (Log-rank, p=0.03)	75
Şekil 5: Diyalize giren ve girmeyen hastaların Kaplan-Meier yaşam eğrisi (Log-rank, p<0.001)	75
Şekil 6: Nötropenik olan ve almayan hastaların Kaplan-Meier yaşam eğrisi (Log-rank, p=0.01)	76
Şekil 7: Antifungal profilaksi kullanımı olan ve olmayan hastaların Kaplan-Meier yaşam eğrisi (Log-rank, p=0.03)	76

TABLolar

Tablo 1: Kandida türlerine karşı antifungal ajanların klinik sınır değerleri	32
Tablo 2: Flukonazol, amfoterisin B ve kaspofungin için kandida türlerine göre duyarlı, doza bağımlı duyarlı ve dirençli MİK değerleri (CLSI, M27-A3).....	61
Tablo 3: Kandidemi ataklarında hastaların demografik özellikler.....	62
Tablo 4: Kandidemi ataklarında risk faktörlerinin dağılımı (N=49 atak)	63
Tablo 5: Steril bölge kültürlerinden elde edilen <i>Candida</i> türleri.....	65
Tablo 6: <i>Candida</i> türlerinin izole edildiği servise göre dağılımı.....	66
Tablo 7: İzole edilen kandida türleri ve izolasyon yerleri	66
Tablo 8: Kandida türlerinin direnç paterni	67
Tablo 9: Kateter ilişkili kandidemi enfeksiyonunda direnç paterni.....	68
Tablo 10: Malignite hastalarında üreyen suşların direnç paterni	68
Tablo 11: İnvazif kandida enfeksiyonu öncesinde antifungal tedavi alan hastalardan izole edilen <i>Candida</i> türleri ve antifungal duyarlılıkları	70
Tablo 12: Antifungal tedavi şekilleri.....	71
Tablo 13: Kandida üremelerinin yıllara göre dağılımı	71
Tablo 14: Yaşayanlar ve mortal seyredenler arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	73
Tablo 15: <i>C. albicans</i> ve non-albicans <i>Candida</i> türlerinin demografik ve klinik özellikleri	77
Tablo 16: <i>C. parapsilosis</i> ve non-parapsilosis <i>Candida</i> türlerinin demografik ve klinik özellikleri	78

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

İK: İnvazif Kandidiyazis

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

KYE: Kan Yayımı Enfeksiyonu

SKİKYE: Santral Kateter İlişkili Kan Yayımı Enfeksiyonu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

SSS: Santral Sinir Sistemi

GİS: Gastrointestinal Sistem

USG: Ultrasonografi

MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

LP: Lomber Ponksiyon

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

SVK: Santral Venöz Kateter

CRP: C Reaktif Protein

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

NEK: Nekrotizan Enterokolit

FDA: Food and Drug Administration

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

MV: Mekanik Ventilasyon

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlerde emeği geçen başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat DUMAN'a olmak üzere, bizlerden teorik ve pratik anlamda bilgilerini esirgemeyen, iyi ve kötü günümüzde hep yanımda olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

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

Tez hastalarımın toplanması ve mikolojik verilerin elde edilmesinde emeği olan Mikoloji Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mine DOLUCA DERELİ ve Doç. Dr. Mahmut Cem ERGON'a,

Tez sürecimde her an yanımda olan, tüm istatistiksel verilerde katkısı olan Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Ahmet Naci EMECEN'e,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, benden maddi ve manevi anlamda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Seher GÜLEÇ, babam Mustafa GÜLEÇ, kardeşim Alper GÜLEÇ ve eşim Uzm. Dr. Barış KÖKSAL'a teşekkür ederim.

ÖZET

ÇOCUKLARDA İNVAZİF KANDİDA ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ,

RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Zeynep Güleç

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana
Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: *Candida*, mantar enfeksiyonunun en önemli nedenidir. Özellikle preterm, immun yetmezliği olan, kronik ve kritik hastaları etkiler. İnvazif kandidiyazis önemli morbidite ve mortaliteye nedenidir. Bu çalışmada steril vücut bölge kültürlerinde *Candida* spp. üremesi olan çocuk hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı, invazif kandidiyazis için risk faktörleri, izole edilen *Candida* suşlarının antifungal direnç durumu, antifungal tedavinin ve antifungal duyarlılıkların klinik sonuçlar üzerine etkisi ve mortaliteye etki eden faktörler araştırılmıştır. *C. albicans* ve non-*albicans*, *C. parapsilosis* ve non-*parapsilosis* *Candida* suşlarına bağlı gelişen invazif enfeksiyonlu hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ve klinik sonuçları karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Eylül 2014-Eylül 2018 tarihleri arasında steril vücut bölge kültürlerinde *Candida* spp. üremesi saptanan hastalar mikoloji laboratuvar kayıtlarından tespit edilip, retrospektif olarak hasta bilgileri incelendi. Hastaların demografik, mikrobiyolojik ve klinik verileri dosyalarından kaydedildi. İzole edilen *Candida* suşlarının flukonazol, kaspofungin ve amfoterisin B duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemiyle belirlendi.

Bulgular: Çalışma süresince 45 hastanın 49 invazif kandidiyazis epizodunda 52 kandida suşu tespit edildi. *Candida* enfeksiyonlu hastaların ortalama yaşı 11,1 aydı. Çalışmamızdaki hastaların 20'si kız (% 45), 25'i erkek (% 55) idi. Hastaların tümünde kandida enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri altta yatan hastalık (% 100), antimikrobiyal tedavi (% 96), SVK (% 71), parenteral beslenme (% 47), kandida enfeksiyonu esnasında yoğun bakım ünitesinde yatış (% 47), son üç ay içerisinde hastane yatış öyküsü (% 59) ve mekanik ventilasyon (% 49) idi. İnvazif kandida enfeksiyonu epizotlarında üreyen suşların 20 (% 38,46)'si *C. albicans*' a, 32 (% 61,53)'si non-*albicans* *Candida* türlerine bağlıydı. En sık izole edilen tür *C. parapsilosis* (% 44,23) idi. Sonra sırasıyla *C. albicans* (% 38,46), *C.*

tropicalis (% 5,76), *C. glabrata* (% 1,92), *C. lusitaniae* (% 3,84), *C. krusei* (% 3,84), *C. pelliculosa* (%1,92) idi. İnvazif kandida enfeksiyonlarında kateter ilişkili enfeksiyon (% 69), endokardit (% 4) ve peritonit (% 2) tespit edildi. En sık klinik bulgu ateş (% 79,6) idi. Antifungal duyarlılık testi çalışılan 37 hastanın 12'si (% 32) flukonazol duyarlı, biri (% 2) doza-bağılı duyarlı, 14'ü (% 37) dirençli olarak saptandı. Amfoterisin B % 97,3, kaspofungin % 97 duyarlı bulundu. *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşlarında flukonazol duyarlılığı sırasıyla % 100, % 37,8 idi. *C. albicans* ve non-*albicans Candida* ların amfoterisin B duyarlılıkları sırasıyla % 100, % 96 idi. *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşlarında kaspofungin duyarlılığı sırasıyla % 92, % 100 idi. Çocuklarda invazif kandidiyazis genel mortalite oranı % 14 idi. Diyaliz, TPN, nötropeni ve öncesinde antifungal ajan kullanımı mortaliteyle ilişkili faktörlerdi. *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşları arasında demografik, klinik, antifungal duyarlılık, mortalite özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. *C. parapsilosis* ve non-*parapsilosis Candida* suşları arasında risk faktörleri açısından uzamış hastane yatışı *C. parapsilosis* üremesi olanlarda anlamlı olarak yüksek saptandı, fakat, demografik, klinik özellik ve mortalite açısından anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Sonuç olarak invazif kandidiyazisli çocuklarda en sık etkenler non-*albicans Candida* suşlarıdır ve bu suşların flukonazol duyarlılığı % 37,8 bulunmuştur. Diyaliz, TPN, nötropeni ve öncesinde antifungal ajan kullanımı mortaliteyi arttıran risk faktörleridir. *C.parapsilosis*'e bağlı invazif kandida enfeksiyonlarında uzamış hastane yatışı anlamlı bir risk faktörüdür. İnvazif kandida enfeksiyonlarında lokal epidemiyolojik verilerin bilinmesi ampirik tedavide önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İnvazif kandida enfeksiyonu, çocuk, risk faktörleri, antifungal duyarlılık

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS AND CLINICAL PROPERTIES OF INVASIVE CANDIDA INFECTIONS IN CHILDREN

Dr. Zeynep Güleç

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics

Introduction and Aim: *Candida* is the most important cause of fungal infection. Especially affects premature, patients with immunodeficiency, with chronic illness and critically sick patients. Considering the significant morbidity and mortality potential of invasive candidiasis, special attention should be paid to the pediatric population. The aim of this study was to determine the distribution of *Candida* species, risk factors for invasive candidiasis, antifungal resistance status of isolated *Candida* spp., the effect of antifungal therapy and antifungal susceptibilities on clinical outcomes and the factors affecting mortality in children with invasive candidiasis. Demographic characteristics, risk factors and clinical outcomes of patients with invasive infection due to *C. albicans* and non-*albicans Candida* spp., *C. parapsilosis* and non-*parapsilosis Candida* spp. were compared.

Material and Methods: Patients who were found to have *Candida* growth in sterile body region cultures between September 2014 and September 2018 were determined from mycology laboratory records and the patient information were retrospectively analyzed. Demographic, microbiological and clinical data of the patients were recorded. The susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole, caspofungin and amphotericin B were determined by microdilution method.

Findings: Fifty two *Candia* spp. were detected in 49 invasive candidiasis episodes of 45 different patients during the study period. The median age of patients with *Candida* infection was 11.1 months. Twenty of the patients were female (45 %) and 25 were male (55 %). All patients had at least one risk factor for *Candida* infection. The most common risk factors were the underlying disease (100 %), antimicrobial therapy (96 %), CVC (71 %), parenteral nutrition (47 %), hospitalization in intensive care unit (47 %), last three months history of hospitalization (59 %) and mechanical ventilation (49 %). Twentieth (38.46 %) of isolated *Candida* spp. were related to *C. albicans* and 32 (61.53 %) were related to non-*albicans Candida* species. The most commonly isolated species was *C. parapsilosis* (44.23 %), *C. albicans* (38,46 %), *C.*

tropicalis (5,76 %), *C. glabrata* (1,92 %), *C. lusitaniae* (3,84 %), *C. krusei* (3,84 %), and *C. pelliculosa* (1.92 %). Catheter-related infection (69 %), endocarditis (4 %) and peritonitis (2 %) were detected in invasive *Candida* infections. The most common clinical finding was fever (79.6 %). Anti-fungal susceptibility test was performed in 37 patients. Twelve (32 %) of them were susceptible to fluconazole, one (2 %) of them was dose-dependent susceptible and 14 of them (37 %) were resistant. Dedection of susceptibility was for amphotericin B 97.3 % and for caspofungin 97 %. The sensitivity of fluconazole in albicans and non-albicans *Candida* spp. was 100 % and 37.8 %, respectively. The amphotericin B sensitivities of *C. albicans* and non-albicans *Candida* were 100 % and 96 %, respectively. The caspofungin sensitivity in *C. albicans* and non-albicans *Candida* spp. was 92 %, 100 %, respectively. The overall mortality rate of invasive candidiasis in children was 14 %. Dialysis, TPN, neutropenia and the use of antifungal agent before invasive candidiasis associated with mortality. There was no statistically significant difference between *C. albicans* and non-albicans *Candida* spp. in terms of demographic, clinical, antifungal susceptibility and mortality. Compared with *C. parapsilosis* and non-parapsilosis *Candida* spp., prolonged hospitalization was significantly higher in those with *C. parapsilosis*, but there was no significant difference in demographic, clinical features and mortality.

Conclusion: As a result, non-albicans *Candida* spp. were the most common agents in children with invasive candidiasis. The sensitivity to fluconazole of non-albicans *Candida* spp. was found to be 37.8 %. Dialysis, TPN, neutropenia and the use of antifungal agent before invasive candidiasis are risk factors that increase mortality. Prolonged hospitalization in invasive *Candida* infections due to *C. parapsilosis* is a significant risk factor. Knowledge of local epidemiological data in invasive *Candida* infections is important in empirical treatment.

Keywords: Invasive *Candida* infection, children, risk factors, antifungal susceptibility.

1.GİRİŞ-AMAC:

Candida, en sık görülen mantar enfeksiyonudur. Kronik hastalık, prematürite, immun yetmezlik ve kritik hastalıkları olan çocukları özellikle etkiler. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) pediatrik hastalarda *Candida spp.*, invazif fungal hastalığın en sık nedenidir ve santral kateter ilişkili kan yayımı enfeksiyonlarının (SKİKYE) ikinci en sık sebebidir (1). Çocuklarda kandidemi önemli bir mortalite nedenidir (2), ayrıca yüksek morbidite ile uzamış hospitalizasyon süresi ve sağlık bakım masraflarında artışa neden olmaktadır.

İnvazif kandida enfeksiyonlarında bölgesel risk faktörleri, tür dağılımı ve antifungal duyarlılıkları etkili tedavi ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi için önemlidir. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Eylül 2014 – Eylül 2018 tarihleri arasında yatırılarak izlenen ve steril vücut bölge kültürlerinde *Candida spp.* üremesi olan çocuk hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı, invazif kandidiyazis için risk faktörleri, izole edilen *Candida* suşlarının antifungal direnç durumu, antifungal tedavinin ve antifungal duyarlılıkların klinik sonuçlar üzerine etkisi ve mortaliteye etki eden faktörleri belirlemek amaçlanmıştır. Ayrıca, *C. albicans* ve non-albicans, *C. parapsilosis* ve non-parapsilosis *Candida* suşlarına bağlı gelişen invazif enfeksiyonlu hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ve klinik sonuçları karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilerle hastanemizde invazif kandidiyazis açısından riskli olan hastaları tanımlamamızı sağlayarak ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olacaktır.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1.KANDİDİYAZİS

Son 20 yılda *Candida* türleri önemli insan patojenleri olarak görülmektedir (3). Prematür, immünomodülatör tedavi, kemoterapötik ajan kullanan ve bağışıklık sistemi zayıflamış hasta popülasyonunda invazif kandidiyazis (İK) vakalarında artış görülmektedir. Geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavinin artmış kullanımı, parenteral beslenmenin uygulanması ve invazif cihazların kullanılması İK riskini arttırmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) pediatrik hastalarda İK'da düşüş olduğunu gösteren veriler olsa da, *Candida*, invazif fungal hastalığın en sık nedenidir ve ABD'de santral kateter ilişkili kan yayımı enfeksiyonlarının (SKİKYE) ikinci en sık sebebidir (1).

Ayrıca İK, yenidoğanlar ve kronik hastalığı olan çocuklarda önemli bir mortalite nedenidir (2).

2.1.1.ORGANİZMA

Candida türleri maya morfolojisinde, ökaryotik, diploid, heterojen organizmalardır. *Candida* türleri sağlıklı insanlarda gastrointestinal ve genitoüriner sistemde normal flora elemanı olarak bulunur. Yüz elliden fazla *Candida* türü tanımlanmıştır, bunların 20'den fazlası insanlarda enfeksiyon ilişkilidir (4). *C. albicans*, insanlardan izole edilen en yaygın türdür, diğer yaygın olarak izole edilen patojenik türler *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. krusei*'dir. Daha az sıklıkla, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. pelliculosa*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. norvegensis*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. nivariensis* ve *C. inconspicua* invazif kandidiyazis etkeni olabilir.

Candida, rutin agarda çoğalır ve izole etmek için özel fungal ortam gerekli değildir. *Candida* kolonilerinin rengi kremden sarıya kadar değişebilir ve dokusu pürüzlü, parlıtlı veya kuru olabilir. *Candida*'lar yuvarlak veya oval, tomurcuklanarak çoğalan ve çapı 2.5 ila 6 µm olan tek hücreli canlılardır (5). Pseudohifalar, tomurcuklanan yavru hücrelerin ana hücre çeperine tutunan, hücreler arasında daralmış septal kavşaklara sahip, uzamış, sıklıkla dallanan formlarda kutuplaşmış büyümelerdir. Buna karşılık, gerçek hifler maya hücrelerinden veya var olan hiflerin dallarından oluşur ve hifleri ayrı fungal ünitelere bölen septalar ile karakterizedir. Gerçek hifler, *C. albicans* ve *C. dubliniensis* gibi bazı *Candida* türlerinin özelliği olabilir ve bu özellik bu türleri polimorfik yapmaktadır. *Candida* hiflerinin oluşumu için optimal sıcaklık 37 °C ve optimal serum pH'ı 7' dir (6). Germ tüp varlığı, *C. albicans* için tanı koydurucudur , ancak yanlış pozitif ve negatif sonuçlar ortaya çıkabilir (7).

Candida türlerinin belirlenmesi için morfolojiye ek olarak, karbonhidrat asimilasyonu ve fermantasyon testi kullanılabilir. API 20C AUX (bioMérieux-Vitek), Auxacolor2 (Sanofi Diagnostics Pasteur) ve Uni-Yeast Tek kiti (Remel Laboratories) gibi ticari olarak temin edilebilen kitlerin kullanımı, enzimatik reaksiyonlar yoluyla bulanıklık veya renk üretimini sağlayarak daha yaygın *Candida* türlerinin hızlı bir şekilde tanımlanmasına yardımcı olur (8).

Kromojenik agar (örn., CHROMagar *Candida*, Becton Dickinson), klinik açıdan önemli *Candida* türlerinin renk kontrastına dayalı olarak tanınmasını sağlar: *C. albicans*

(yeşil pürüzsüz koloniler), *C. tropicalis* (pembe halo ile metalik mavi koloniler), *C. krusei* (soluk gül düz koloniler) ve *C. glabrata* (beyaz veya mor yumuşak parlak koloniler). Ancak *C. glabrata* gibi nadir kandida türleri için yanlış pozitiflik bildirilmiştir (8,9). Kromojenik agar, 24-48 saat gibi kısa sürede erken tanı sağlar, ayrıca farklı *Candida* spp. ile birlikte koenfeksiyonun saptanmasında özellikle değerlidir (8).

2.1.2.EPIDEMİYOLOJİ

Candida, mantar enfeksiyonunun en önemli nedenidir. Kronik hastalık, prematürite, immun yetmezlikli hastalar ve kritik hastaları özellikle etkiler. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki İK insidansı, 1970'lerden beri artmaktadır, 1980 ve 1989 yılları arasında *Candida* ile nozokomiyal KYE oranları dört katına çıkmıştır (10). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, 2000-2010 yılları arasında hem pediatrik hem de yenidoğanlarda İK'da bir azalma olduğunu ileri sürmektedir (1,11). Bu düşüşün nedeni bilinmemektedir, ancak muhtemelen multifaktöriyeldir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin benimsenmesi ve yüksek riskli gruplarda hedeflenmiş antifungal profilaksinin kullanımı ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Bununla birlikte, Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı verilerinde hala *Candida* spp. ABD'de santral kateter ilişkili KYE'lerin en yaygın ikinci nedenidir (12). Kandidemisi olan çocukların % 8.3 -% 17'sinde yayılım görülür (13,14), en sık akciğer (% 45.2–58) , karaciğer (% 23) , böbrek (% 16) , beyin (% 12) , kalp (% 8–22.3) , dalak (% 8) ve gözlerde (% 3.2–8) tutulum olduğu tahmin edilmektedir (13-15). Çocuklarda kandidemi ciddi klinik sonuçlara yol açmakta olup yatış süresinin uzamasına ve maliyetin artmasına da neden olmaktadır.

İnvazif kandidiyazis, önemli morbidite ve mortalite potansiyeli göz önüne alındığında pediatrik popülasyonda özellikle dikkat edilmelidir. Neonatal dönem dışında 1108 pediatrik olguda kandidemiye bağlı mortalite oranı % 16 olarak bulunmuştur (16). Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 64 hastada yapılan bir kohort çalışmasında ise mortalite % 28 olarak bulunmuştur (bunların da % 70'i non-albicans) (17). Kandidemisi olan çocuklarda kabaca mortalite oranları % 10 - % 26 arasında değişmektedir (18-21)

C. albicans gastrointestinal kanal, genital mukoza ve muköz membranlarda bulunan başlıca *Candida* türüdür (6). *C. albicans*, çocuklarda invazif mantar hastalığının en yaygın nedenidir, ancak, uluslararası verilere göre , non-*C. albicans* türleri artık çocuklarda İK'nın yarısından fazlasını oluşturmaktadır (20). Çocuklarda en sık izole edilen kandida türü *C. albicans*'tır. Neonatal kandidiyazis prospektif

alışmalarında, vakaların % 66' sında (58'in 38'inde) etken olarak *C. albicans* tespit edilmiştir (22). Benzer şekilde, hematopoetik kök hücre nakli yapılan pediatrik hastaların bir yıllık izlemlerinde % 54 (57 hastanın 31'inde) oranında *C. albicans* izole edilmiştir (23). Bununla birlikte İK etkeni olarak *C. albicans*'ın izole edildiğı vakaların yüzdesi bazı merkezlerde % 29 iken bazı merkezlerde % 80'lere kadar değışiklik göstermektedir (25,25). *C. albicans*, diğerkandida türlerine göre artmış end-organ hasarı oranları ve daha yüksek mortalite oranı ile ilişkili olmaya devam etmektedir (26).

Özellikle, *C. parapsilosis*, İK'lı çocuklardan izole edilen ikinci en yaygın türdür. *C. parapsilosis*, sağlık personelinin ellerini kolonize eden en yaygın türdür ve bu durum enfeksiyon kaynağı olabileceğini düşündürmektedir (27). Uluslararası prospektif pediatrik kohort çalışmaları, *C. parapsilosis*'i İK vakalarının % 22 - % 34'ünde tanımlamıştır (20). *C. parapsilosis*'in ekinokandin duyarlılığı diğerkandida türlerine göre daha düşüktür. Klinik çalışmalar, *C. parapsilosis* invazif hastalığı olan çocuklarda tedavi başarı oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (20). *C. parapsilosis*'in diğerkandida türlerine göre daha düşük mortalite oranları nedeniyle daha az virulan olduğu düşünülmektedir (26).

C. glabrata ve *C. krusei* daha az izole edilen türlerdir, fakat flukonazole dirençli olmaları nedeni ile önemli etkenlerdir (28). *C. glabrata*'nın değışken oranda flukonazol duyarlılığı mevcuttur. *C. krusei*, flukonazole doğal dirençlidir ve çoğu izolat vorikonazole duyarlıdır (29). *C. glabrata*'nın epidemiyolojisi yetişkinler ve çocuklar arasında farklılık gösterir. Yetişkinlerde, *C. glabrata*, İK olgularının dörtte birinden fazlasını oluştururken (19), çocuk vakaların % 9'undan daha azını oluşturur (30). *C. krusei*, benzer şekilde tüm yaş gruplarında nadirdir.

C. tropicalis, çocuklarda nadir bir İK etkenidir ve çoğunlukla onkolojik hastalarda görülür (31). Amfoterisin B'ye dirençli olan *C. lusitania*, daha az sıklıkta izole edilir, ancak kendine özgü direnç paterni göz önüne alındığında önemlidir. *C. dubliniensis*, insan immün yetmezliği (HIV) sendromunda sıklıkla bulunur (32). *C. guilliermondii* kanserli hastalarda KYE nedeni olarak ve *C. kefyr* özofajit nedeni olarak bildirilmiştir (33,34).

Çocuklarda İK'ye neden olan spesifik risk faktörlerini aydınlatmak için çeşitli kohort çalışmaları yapılmıştır. Tek merkezli vaka kontrol çalışmasında, santral venöz kateteri (SVK) olan, kandidemi öncesinde topikal antifungal ajan kullanan ve uzun süre total parenteral nutrisyon (TPN) alanlarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir (35). Tek

merkezli toplum bazlı vaka kontrol çalışmasında da, çocuk yoğun bakım ünitesine (YBÜ) başvuran hastalarda kandidemi için risk faktörleri incelenmiştir (15). Çok değişkenli bir analizde, dört gün veya daha uzun bir süre boyunca, anaerobik aktivitesi olan vankomisin veya antimikrobiyal ajan kullanımı, bağımsız olarak artan kandidemi riski ile ilişkili bulunmuştur. Diğer önemli risk faktörleri arasında malign hastalık ve santral venöz kateterin varlığı bulunmaktadır.

Risk faktörlerinden yararlanılarak, vankomisin, anaerobik spektrumlu antibiyotikler, malign hastalık, SVK varlığı ve TPN kullanımı gibi faktörleri içeren klinik tahmin parametreleri elde edilmiştir. Üç ya da daha fazla risk faktörüne sahip olan çocuklarda % 10-46 arasında kandidemi gelişme riski tespit edilmiştir (15). Çocuk YBÜ hastalarında yapılan bir başka çalışmada SVK, arteriyel kateterler, TPN, uzun süreli antibiyotik kullanımı gibi benzer risk faktörleri tanımlanmıştır (36). Ancak, yukarıda adı geçen klinik tahmin parametreleri çok merkezli bir çalışmada geçerliliğini kaybetmiştir (37).

Çocuklarda dissemine kandidiyazis için risk faktörleri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Bir vaka kontrol çalışmasında, dissemine kandidiyazis gelişimi açısından sürekli pozitif kan kültürleri, üç gün boyunca SVK olması ve immünosüpresyon (nötropeni, immünosüpresan ilaçların kullanımı veya kemik iliği transplantasyonu öyküsü) bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (14). Bir başka vaka kontrol çalışmasında vasopressörlerin kullanılması, SVK çıkarılmasından sonra uzamış kandidemi (≥ 3 gün) ve nötropeni dissemine kandidiyazis için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (13). Benzer şekilde, uzamış kandidemi ve immün yetmezliğin disseminasyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (38). Mortalite için de risk faktörleri incelenmiş, enfeksiyon esnasında YBÜ’de yatma, arteriyel kateter varlığı, trakeal entübasyon ve nötropeni önemli bulunmuştur (19,21).

Araştırmacılar artan azol direnci nedeniyle, özellikle *C. glabrata* ve *C. krusei* için risk faktörleri üzerinde çalışmışlardır. İki yaşından büyük olma, yakın zamanda cerrahi öykü ve daha önce flukonazol kullanımı bu türler için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (39).

2.1.3.PATOGENEZ

2.1.3.1.Patojen Faktörler

Konakçı hücreye hasar verme ve hastalığa neden olma yeteneği mikroorganizmanın virülansı için önemlidir. Virülans faktörleri en iyi *C. albicans* üzerinde çalışılmıştır, çünkü bu tür İK'nın en yaygın nedenidir (40). *C. albicans*'ın patojenitesine, adezyon, biyofilm oluşumu, hidrolitik enzimlerin salgılanması ve morfolojik değişim dahil olmak üzere birkaç virülans faktörü aracılık eder ve böylece insanlarda fırsatçı mantar patojeni haline gelmesini sağlar.

Kolonizasyon ve konak invazyonunun sağlanması için *C. albicans*'ın öncelikle yüzeylere ve tıbbi cihazlara adezyonu gerekmektedir. Konakçı ile mantar yüzeyinde bulunan adezyon biyomolekülleri adezyona aracılık eder (41). Aglutinin benzeri sekans proteinleri (Als) *C. albicans*'ta en sık eksprese edilen adhezinlerdir. Bunlar dış hücre duvarı tabakasında lokalize bir grup glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) bağlı proteinleri kodlar. Tüm Als proteinleri arasında Als1p, Als3p ve Als5p konakçı hücrelere bağlanmada önemli rol oynar (42). Hifal duvar proteini 1 (Hwp1p) sadece germ tüp yüzeyinde bulunur ve bukkal epitel hücrelerine sıkı bağlanmasına aracılık eden önemli bir adhezindir (43). Glikozile edilmiş mannoproteinler ve sialik asitler gibi hücre duvarı karbonhidratları da adezyona katkıda bulunabilir (43). *Albicans* dışı türler arasında *C. tropicalis*'in Als proteinleri ürettiği gösterilmiştir, aynı zamanda *C. glabrata*'nın EPA (epitelyal adhezin) gen ailesi tarafından kodlanan bir adhezinler grubu oluşturduğu bulunmuştur. Hücre duvarı adezin benzeri proteinler *C. parapsilosis*'te bulunmuştur, ancak bu proteinlerle ilişkili virülans üzerine çalışmalar sınırlıdır (40).

Biyofilm oluşumu *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* dahil olmak üzere çeşitli *Candida* türleri için önemli bir virülans faktörüdür. Santral venöz kateterler, üriner kateterler, kardiyovasküler cihazlar ve protez implantlar gibi tıbbi cihazların varlığında enfeksiyonlarda biyofilm önemli bir rol oynar (44). *Candida* biyofilmleri, hücre dışı matriks içindeki maya, psödohip ve hiflerin karmaşık topluluklarıdır. Biyofilmin oluşumu, yapısı ve bileşimi, temas yüzeyine, çevresel faktörlere ve *Candida* türlerinin mayadan hif oluşturma yeteneğine bağlıdır (45). Birçok çalışma, biyofilm oluşumunun antifungal direnci önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir. Amfoterisin B, flusitozin, flukonazol, itrakonazol ve ketokonazolün biyofilm oluşturan *C. albicans*'a karşı minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MİK), planktonik *C.*

albicans'taki MİK'e göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (46,47). Araştırmacılar, biyofilmle ilişkili *Candida*'nın, yavaş çoğalma oranı ve ilaç penetrasyonunun azalması nedeniyle direnç sağladığını ileri sürmüşlerdir, ancak, bazı çalışmalar bu sonuçları desteklememiştir (48). Antifungal direncin, biyofilm oluşumu sırasında efluks pompalarını kodlayan genlerde upregülasyon ile sağlanabileceği düşünülmekle birlikte, direnç çoklu mekanizmalar katkıda bulunabilir (49,50).

Hücre dışı hidrolitik enzimlerin üretimi, *Candida* türlerinin patojenisitesinin temel bir özelliğidir. IgG ağır zincirleri, alfa2-makroglobulin, P-laktoglobulin, C3 proteini, laktoperoksidaz, kollajen ve fibronektin dahil olmak üzere önemli immünolojik ve yapısal proteinleri degrade ederek mukoza zarlarının bozulmasıyla doku invazyonunu kolaylaştırır. *Candida* tarafından üretilen en önemli üç hidrolitik enzim, aspartil proteinazlar (Saplar), fosfolipaz B enzimleri ve lipazlardır (40). Sap proteinleri, 10 SAP geninden oluşan bir aile tarafından kodlanır ve *Candida* virulansının temel belirleyicileri olarak kabul edilir (51). Maya ve hifal formları arasındaki morfolojik dönüşüm *C. albicans*'ın yayılımı ve doku invazyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Hayvan modellerini kullanan ilk deneyler, hifal formun, organizmanın patojenik durumunu temsil ettiğini göstermiştir. Çünkü hif üretmeyen mutant suşların, vahşi tip *C. albicans*'la karşılaştırıldığında doku invazyonu yapmadıkları gösterilmiştir (52). Daha sonraki veriler *C. albicans*'ın tek başına morfolojik formunun değil, daha ziyade morfoloji değiştirme yeteneğinin patojeniteye katkıda bulunduğunu göstermiştir (53).

2.1.3.2. Konak Faktörleri

Candida türleri lokalize veya yaygın, her anatomik bölgede enfeksiyona neden olabilir. Hastanın risk faktörlerine ve immün durumuna bağlı olarak farklı klinik tablolar olabileceği gibi, bu farklı bölmelerde bağışıklık yanıtları da farklıdır.

Candida enfeksiyonunda konağın ilk tepkisi, fungal hücre duvarı üzerinde bulunan patojen ile ilişkili moleküler paternlerin (PAMP) tanınmasıdır (54). Doğal bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki Patern tanıma reseptörleri (PRR), bu işlevi yerine getirir. Toll-benzeri reseptörler (TLRs), C tipi lektin reseptörleri (CLRs) ve NOD benzeri reseptörler (NLRs) dahil olmak üzere *Candida*'ya doğal konakçı cevaplarının uyarılmasında birkaç PRR sınıfı tanımlanmıştır (55). Maya ve hif morfolojik özelliklerinin tanınması farklıdır ve her bir form farklı konak reseptörleri tarafından tanınır (56,57). TLR2, TLR4 ve TLR9'un, *Candida*'nın tanınmasında ve proinflamatuvar sitokinlerin uyarılmasında önemli rolleri olduğu düşünülmüştür (54). CLR'ler, mikrobiyal

polisakkaritleri tanıyan büyük bir reseptör ailesidir ve mantarların tanınmasında en önemli PRR ailesi olduğu düşünülmektedir. Bu ailede dectin 1, dectin 2, makrofaj mannoz reseptörü 1, dendritik hücre spesifik intersellüler adezyon molekülü 3 (ICAM3) tutucu nonintegrin (DC-SIGN) ve çözünür mannoz bağlayıcı lektin *C. albicans*'ı tanımaya yardımcı olur. Fagositozda, inflamatuvar sitokinlerin üretiminde, nötrofil toplanması ve aktivasyonunda ve kompleman aktivasyonunda rol oynar (55). Son olarak, sitoplazma içinde yer alan NLR'ler, inflamozomları (kaspaz 1 yoluyla interleükin [IL] -1 β ve IL-18'in aktivasyonunu indükleyen protein platformları) aktive etme işlevi görmektedir. Ayrıca *C. albicans*'a karşı dissemine enfeksiyon için T-helper 1 (TH1) tipi ve mukozal enfeksiyon için TH17 tipi yanıtlar da önemli bir role sahip olabilir (58).

Candida'ya doğal bağışıklıkta PRR'lerin rolüne ek olarak, nötrofiller, makrofajlar ve monositlerin hepsi kritik olarak antifungal efektör hücrelerdir. Nötropenik hastalarda dissemine hastalık riskinin yüksek olması bu durumu kanıtlamaktadır (13). Enfekte organlardaki fagositler, *Candida*'nın öldürülmesinde rol alırken, nötrofiller ve monositler enfeksiyon bölgesine toplanır. Büyük hifler, *Candida*'nın fagositozunu engelleyebilir, bununla birlikte, çalışmalar hem hif hem de maya formlarının öldürülmesinde nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET) önemli bir rolü olduğunu ortaya koymuştur (59).

Adaptif bağışıklık sistemi, orofaringeal kandidiyazise karşı korunmada kritik bir rol oynar. Yakın zamana kadar, koruyucu adaptif cevaplara CD4 + TH1 efektör hücrelerin aracılık ettiği düşünülmüştür. Ancak, 2005 yılında CD4 + TH17 hücrelerinin bir alt kümesinin keşfi ile araştırmacılar, TH17 tipi yanıtların, mukozada *C. albicans*'ı kontrol etmede çok önemli bir rol oynadığını bulmuşlardır (60-62). Bu bulgu, izole otozomal dominant kronik mukokutanöz kandidiyazis (AD-CMC), hiperimmünoglobulin E sendromu (HIES), kandidiyazis ve ektodermal displazi ile otoimmün poliendokrinopatiye (APECED) bağlı primer immün yetmezliğin bir parçası olarak kronik mukokutanöz kandidiyazı (KMK) olan hastalarda yetersiz TH17 yanıtı ile ilgili ortak bir bozukluğu paylaştığını düşündürmektedir. Hiperimmünoglobulin E sendromuna yol açan majör genetik defekt, STAT3 transkripsiyon faktörünü kodlayan gende bir mutasyondur ve TH17 farklılaşmasının bozulmasına neden olur (62). Otozomal dominant kronik mukokutanöz kandidiyazisli hastaların çoğunun, TH17 yanıtlarının uyarılması için çok önemli olan IL-23 / IL-23-R yolunda yer alan STAT1 geninde defekt vardır. APECED'li hastalarda TH17 tipi sitokinlere karşı nötralizan otoantikörlere bağlı olarak *Candida* enfeksiyonuna duyarlılık artmıştır (63).

Candida'nın hematogen yayılımında gastrointestinal sistem ve cildin *Candida* türleri için giriş kapısı olduğu düşünülmüştür ve bu durum bir çok tartışmanın kaynağı olmuştur. 1969'da yapılan bir deneyde, bir araştırmacı 10^{12} *C. albicans* hücrelerini ağız yoluyla almıştır ve seri kan ve idrar örnekleme yapılmıştır. Geçici febril reaksiyon olduktan sonra *C. albicans*'lar, üç saat içinde kan ve idrardan izole edilmiştir, böylece bağırsağı kandidemi kaynağı olarak destekleyen tek deneysel insan kanıtı oluşturulmuştur (64). Bazı çalışmalarda, ana kaynağın bağırsak kolonizasyonu olduğunu destekleyen kuvvetli veriler mevcuttur (65). Bunun sonucunda anaerobik spektrumlu antibiyotikler, kandidemi için önemli risk faktörleri olarak görülmüştür. Çünkü anaerobik aktiviteye sahip olan antibiyotikler, mayaların bağırsakta daha uzun süre ve daha fazla miktarda kolonize olmasını sağlar (66). Ayrıca, yanık hasarı ve intravasküler kateteri olan hastalar İK gelişimi için risk altındadırlar (44). Hidrokortizon ve deksametazon gibi steroid kullanımı infant ve çocuklarda artmış kandidiyazis riski ile ilişkili bulunmuştur (67). Kortikosteroidler, immün fonksiyonun baskılanmasına ek olarak, *Candida* virülans genlerini upregüle edebilir (68) ve kortikosteroidin neden olduğu hiperglisemi de hastaları enfeksiyona yatkın hale getirebilir (69).

Cerrahi YBÜ'lerinde yatan hastalar diğer tüm erişkin YBÜ'lerine kıyasla kandidiyazis açısından en yüksek riski taşımaktadır (70). Bağırsak mukozal bariyerini tehlikeye sokan abdominal cerrahi, *Candida*'nın kan dolaşımına geçişini kolaylaştırabilir (78). Cerrahi hastalar ayrıca geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalma ve SVK'lerin kullanımı nedeniyle yüksek risk altındadır (71).

2.1.4.KLİNİK BULGULAR

Candida türleri ile oluşan enfeksiyonların bir çok klinik prezantasyonu vardır ve büyük ölçüde konakçının bağışıklık durumuna ve predispozan risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Yüzeysel (mukokutanöz) ve invazif hastalık olarak incelenebilir.

2.1.4.1.Yüzeysel Kandidiyazis

Orofaringeal Kandidiyazis:

Candida enfeksiyonunun en sık görülen tipi orofaringeal kandidiyazistir. Orofaringeal kandidiyazis sıklıkla bebekler, primer veya edinilmiş immün yetmezlikli hastalar ve kemoterapi alan hastalarda görülür. Ayrıca, diğer risk faktörleri olan (örneğin, inhale kortikosteroid, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı) sağlıklı çocuklarda da görülebilir.

Orofaringeal kandidiyazisin en sık görülen belirtisi psödomembranöz kandidiyazis veya pamukçuktur. Psödomembranöz kandidiyazis, daha az sıklıkta yumuşak damak, uvula ve bademcikler de dahil olmakla birlikte, bukkal mukoza, dil ve diş etleri üzerinde beyaz-krem plakların varlığı ile karakterizedir. Bu lezyonlar sıklıkla asemptomatik olsa da, ağrı ve disfaji de görülebilir (72). Bu yapışan plaklar, hafif kazıma ile eritematöz zemin bırakarak çıkarılabilir. Bu membranların histolojik incelemesinde , maya ve filamentli *Candida* formları ile birlikte epitel hücreleri görülür (73). Ciddi immün yetmezlikli hastalarda gelişen pamukçuk bazen özofajit, larenjit veya invazif hastalığa ilerleyebilir.

Diğer orofaringeal kandidiyazis formları ise eritematöz atrofik kandidiyazis ve angular keilitistir. Eritematöz atrofik kandidiyazis sıklıkla dil, damak sırtında ve bukkal mukozada ağrılı eritematöz lezyonlar olarak görülebilir. Bu form genel olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir. Antibiyotikler kesildiğinde ve normal bakteriyel flora geri döndüğünde kendiliğinden düzelebilir (73). Angular keilitis tek başına, psödomembranöz veya eritematöz atrofik kandidiyazis ile birlikte görülebilir. Ağrılı eritem ve ağız kenarlarında fissür ile karakterizedir. *C. albicans* izole edilen en yaygın türdür, ancak *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* da görülebilir (74,75).

Özofajial Kandidiyazis:

Özofajial kandidiyazis, yaygın olarak bağışıklık sistemi baskılanmış olan HIV ile enfekte olan çocuklarda görülür. Risk faktörleri orofaringeal kandidiyaza benzer şekilde, kortikosteroid (inhalasyon veya sistemik), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, malign hastalık, transplantasyon veya primer immün yetmezlikle ilişkili immünosupresyondur (76-79). Özofajial kandidiyazise sıklıkla orofaringeal kandidiyazis eşlik etmesine rağmen, oral tutulumun olmaması *Candida* özofajitini dışlamaz. Yüksek oranda aktif antiretroviral tedavi alan HIV enfekte çocuk vakalarında, *Candida* özofajit ataklarının % 28'i eşlik eden orofaringeal kandidiyazis ile ilişkili bulunmamıştır. Odinofaji, retrosternal ve epigastrik ağrı, disfaji, immün sistemi baskılanmış çocuklarda ateş, yaygın görülen semptomlar arasındadır (80,81). Endoskopik muayene bulguları arasında beyaz plaklar, eritem ve özofagus mukozasının ödemi, ülserasyon ve ciddi olgularda striktür görülebilir. Endoskopi esnasında alınan pozitif sürüntü kültürü, *Candida*'nın flora kolonizasyonu ile enfeksiyonunu ayırt ettirmemektedir. Kesin tanı, biyopsi materyalinde doku invazyonunun histolojik olarak gösterilmesi ile konulabilir (72). Özofagusun baryumlu

grafisinde pürüzlü mukozal düzensizlikler ve nodüler dolum defektleri görülebilir (82).

Vulvovajinal Kandidiyazis :

Vulvovajinal kandidiyazis menarştan önce oldukça nadirdir, ancak geç ergenlik ve yetişkinlik döneminde sıklık artmaktadır. Kadınların % 50 -% 70' i yaşamları boyunca bu enfeksiyonu geçirmektedir (83). Vulvovajinal kandidiyazisin gelişimi için risk faktörleri arasında diyabetes mellitus, gebelik, oral kontraseptifler, glukokortikoidler ve geniş spektrumlu antibiyotikler bulunmaktadır (84). Vajinal pruritus, eritem, dizüri ve kokusuz, kalın, beyaz, süt kesiği gibi akıntı yaygın olarak görülen semptomlardır (85). Vulvovajinit vakalarının % 80'den fazlasına *C. albicans* neden olur (86). Tanı, mikroskopi üzerinde potasyum hidroksit veya serum fizyolojik ile maya, psödohip veya hiflerin görülmesi ile konulur. Mikroskopi duyarlılığı % 38 -% 83 arasında değişmektedir (85). *Candida*'nın vajinal sekresyon kültüründen izolasyonu, enfeksiyonu kolonizasyondan ayırt ettirmemektedir.

Kutanöz Kandidiyazis:

Kutanöz kandidiyazis, cildin masere olduğu, nemli, kapalı cilt bölgelerinde görülür. Tipik olarak bebek bezi dermatiti şeklinde karşımıza çıkar. Bebek bezi dermatiti yaşamın iki ile dördüncü aylarında pik yapar (87). *Candida* diaper dermatit lezyonları genellikle perianal bölgede başlar, perine ve inguinal kıvrımlara doğru yayılır. Eritematöz zeminde satellit püstüller, çevresel yayılım göstererek birbiri ile birleşir. Çocukların % 90'ında dışkıda *Candida* kolonizasyonu mevcuttur (88) ve bu bulgu, *Candida* diaper dermatiti için gastrointestinal sistemin önemli bir kaynak olduğunu göstermektedir. Orofaringeal kandidiyazisli olgularda % 34 -% 52 diaper dermatit eşlik eder. Bu da diaper dermatitin ardışık oral ve gastrointestinal kolonizasyonun sonucu olabileceğini gösterir (87). Kutanöz kandidiyazis ayrıca meme altlarında, aksiler, inguinal, perineal, intergluteal ve parmak aralarında meydana gelen pişik olarak da ortaya çıkabilir.

Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis (KMK):

Orofarenks, deri, tırnaklar ve nadiren özofagus ve larinksin persistan veya tekrarlayan *Candida* enfeksiyonları ile karakterize bir klinik sendromdur. Bazı hastalarda, kafa derisi ve yüzde kalın, yapışık, hiperkeratotik “siğil gibi” lezyonlar şeklinde ortaya çıkan kronik lokalize *Candida* granülomu gelişebilir (89). Bazı istisnalar olmakla birlikte KMK, mukozal TH17 yanıtındaki defekte bağlı olarak gelişir. Tipik

olarak bebeklik döneminde veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Yaygın kutanöz ve mukozal tutulumu rağmen, KMK'lı çocuklarda İK gelişimi nadirdir.

2.1.4.2. İnvazif Kandida Enfeksiyonları

Kandidemi kan kültüründe *Candida* izole edilmesi olarak tanımlanmıştır. Kandidiyazis, kandidemi ve organların (karaciğer, dalak, kemik..) enfeksiyonları dahil olmak üzere tüm derin yerleşimli *Candida* enfeksiyonlarını içerir. İmmün sistemi sağlam olan çocuklarda kandidiyazis nadir olup prematürite, hematolojik malign hastalık, transplantasyon ya da primer veya sekonder immün yetmezlik durumuna bağlı immün sistemin baskılanması sonucu oluşmaktadır.

İnvazif kandidiyazis için belirlenen risk faktörleri özellikle uzun süre YBÜ'de kalan hastalarda olmak üzere kritik hastalığa sahip olmak, anastomoz kaçağı veya tekrarlayan laparotomi uygulanan hastalar başta olmak üzere abdominal cerrahi öyküsü, akut nekrotizan pankreatit, hematolojik malignite, solid organ tümörleri gibi hastalıkların olması, solid organ transplantasyonu uygulanması, yenidoğanlar (özellikle düşük doğum ağırlıklı ve preterm olanlar), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, SVK veya TPN kullanımı, hemodiyaliz uygulanması, glukokortikoid veya kemoterapi kullanımı ve kandida kolonizasyonu şeklinde sıralanmaktadır (90).

Kandidemi:

Kandideminin klinik bulguları, nonspesifik ateş ve halsizlik belirtilerinden septik şok ve çoklu organ disfonksiyon sendromuna kadar değişiklik gösterebilir. İmmün yetmezliği olan çocuklarda sıklıkla antibiyotik tedavisine rağmen sürekli ateş olarak kendini gösterir. Belirtilerin ve semptomların oluşması, organ (merkezi sinir sistemi [MSS], böbrek, karaciğer) yayılımından sonra ortaya çıkabilir. Her ne kadar uzun süreli kandidemi, artmış yayılma riski ile ilişkili olsa da, sadece tek bir pozitif kan kültürü sonucunda bile disseminasyon görülebilir (91,92).

Akut Dissemine Kandidiyazis:

Endovasküler kandidiyazis: Sıklıkla enfektif endokardit olarak kendini gösterir, ancak septik tromboflebit ve mikotik anevrizma şeklinde de görülebilir (93,94). Kandidemili hastaların % 5'inde endokardit tespit edilmiştir. *Candida*, çocuklarda sağlık bakımıyla ilişkili enfektif endokarditin en yaygın nedenidir. Tek merkezli bir çalışmada, nozokomiyal enfektif endokarditli çocukların % 27'sinde *Candida* spp. izolasyonu bildirilmiştir (95). Önceki veriler, *Candida* endokardit oranının arttığını gösterirken

yakın zamanda yapılmış veri bulunmamaktadır. Klinik bulgular, *Candida* dışı nedenlere bağlı endokardit ile benzerdir. Embolik ve immünolojik fenomenlere ek olarak ateş, yeni gelişen ya da değişen üfürüm, hepatosplenomegali ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir. *Candida* endokarditi için öne sürülen risk faktörleri arasında prematürite, konjenital veya edinsel kalp defektleri veya endovasküler protezler, SVK varlığı, immünsüpresyon, geniş spektrumlu antibiyotik ve TPN yer alır (96). Pediatrik *Candida* endokarditinin literatür derlemesinde, sağ taraflı intrakardiyak yapıların tutulum sıklığı, sola göre üç kat fazla bulunmuştur (93). Bu bulgu, santral venöz kateterlerin endotelial travma yaratarak *Candida*'ya giriş kapısı olarak katkıda bulunduğunu yansıtmaktadır.

Kardiyak kandidiyazis: Candida spp. nadiren perikardit ve miyokardite neden olabilir. *Candida* perikarditi ve miyokarditi, yakın zamanda geçirilmiş kardiyotorasik cerrahi sonrası, plevral veya mediastinal enfeksiyonun yakın komşuluk yoluyla yayılımı, intrakardiyak enfeksiyonun komşuluk yoluyla yayılımı veya akut hematojen yayılım ile ortaya çıkabilir. *Candida* perikarditin klinik semptomları hafif olabileceği gibi ateş, göğüs ağrısı ve nefes darlığı eşlik edebilir. Fizik muayenede perikardiyal frotman, göğüs radyografisinde genişlemiş kardiyak silüet ve elektrokardiyografide ST-T dalgası değişiklikleri beklenir. Kan kültüründe üreme olmayabilir, bu nedenle erken tanı zorlaşır. Ekokardiyografi perikardiyal efüzyon varlığını ortaya koymaktadır. Miyokarditi düşündürülen elektrokardiyografik değişiklikler ve konjestif kalp yetmezliği belirtileri görülebilir. Literatürdeki mortalite oranları yüksek olup, bildirilen pediatrik *Candida* perikarditi ve miyokarditi olan 11 hastanın sadece biri hayatta kalmıştır (97,98).

Pulmoner kandidiyazis: İki farklı pulmoner kandidiyazis tariflenmiştir: primer Candida bronkopnömonisi ve dissemine kandidiyazise sekonder pulmoner hastalık (99). Primer Candida bronkopnömonisi, büyük ölçüde immün sistemi baskılanmış hastalar ve bebeklerde görülür. Candida'nın üst solunum yolundan aspire edilmesiyle ile meydana geldiği düşünülmektedir. Candida türleri sıklıkla kritik hastalardan alınan solunum örneklerinden elde edilmekle birlikte, bu bulgu tipik olarak gerçek enfeksiyondan ziyade kolonizasyonu gösterir (100). Solunum yollarında Candida üremesi olan hastaların az bir kısmında Candida bronkopnömonisi vardır (101). Candida bronkopnömonisinin kesin tanısı akciğer dokusunda Candida'nın invazyonunun histolojik olarak gösterilmesidir (102). Bununla birlikte, kesin tanı koymak için akciğer biyopsisi her zaman mümkün değildir, bu nedenle hangi hastaların antifungal tedavi alması gerektiğini belirlemek güçtür. Genel olarak altta yatan immün

yetmezlik, solunum yetmezliği ve başka bir patojen kanıtı olmayan hastalar *Candida* bronkopnömonisine yönelik antimikotik tedavi almalıdır.

Daha yaygın olarak, invazif pulmoner kandidiyazis, kandidemisi olan bir hastada hematojen yayılıma sekonder veya enfekte olmuş bir SVK, septik tromboflebit veya *Candida* endokarditinden septik trombüsün koparak yayılmasından kaynaklanır. Dissemine kandidiyaziste, sekonder pulmoner tutulum tipik olarak bilateraldir ve kapiller invazyon gözlenir. Mikroskopik incelemede pseudohifin pulmoner kılcal damarları, arteriolleri ve küçük arterleri istila ettiği ve böylece akciğer parankimi içine girdiği görölmektedir. Mikroabseler, akciğerin yanı sıra disseminasyonun göröldüğü organlarda da bulunabilir. Embolik pulmoner kandidiyaziste akciğerler, endovasküler bir kaynaktan enfekte olmuş emboli ile tıkanır ve sonuçta akciğerlerin periferinde hemorajik enfarktlar, küçük ve orta ölçekli pulmoner arterlerde septik trombüs oluşur (103). Sekonder pulmoner tutulumun radyografik görünümü tipik akciğer parankimi boyunca dağılmış multipl 3-30 mm'lik nodüllerdir. Histolojik olarak bu lezyonlarda psöдохif ve tomurcuklanan maya içeren santral nekroz alanları vardır. Kavitasyon tipik olarak görölmez (99).

Periton, gastrointestinal sistem ve safra kesesi kandidiyazisi: *Candida* peritonitinin en yaygın nedeni periton diyalizi (PD) ile ilişkili peritonittir. Diğer nedenler arasında, intraabdominal organ perforasyonu veya anastomoz kaçağından kaynaklanan cerrahi ile ilişkili peritonit yer alır. Fungal peritonitin, PD alan çocuklarda gelişen tüm peritonit ataklarının % 3'ünde meydana geldiği ve bunun en sık nedeninin *Candida* spp. olduğu bildirilmiştir. Periton diyaliz kateterinin kolonizasyonu veya biyofilm oluşumu, enfeksiyon kaynağıdır ve bu nedenle kateterin çıkarılması, kaynak kontrolü açısından önemlidir. Yaygın olarak ateş ve karın ağrısı görölse de septik şok tablosu da görölebilir. Ekstraperitoneal yayılım nadirdir. Diyalizatta 100 /mm³'ten daha yüksek bir lökosit sayısı görölebilir. Gram boyaması, tomurcuklanan maya formlarını gösterebilir. Diyalizatın kültürü organizmanın tanımlanmasını sağlar. Sistemik antibiyotik kullanımı PD ile ilişkili fungal peritonit gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Sonuçlar genellikle iyi olup, erişkinlerde görölen % 13 -% 53 arasında mortalite oranına göre çocuklar % 0 -% 6 arasında düşük mortalite oranlarına sahiptir. Ek olarak, çocuklarda fungal peritonit tedavisi sonrasında % 50 -% 70'i PD'ye devam edebilir (104,105).

Alt gastrointestinal kanalın İK'sı, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda nadiren görülür, literatür yetişkin çalışmaları ile sınırlıdır. Klinik bulgular pnömotozis ve enfarkt ile birlikte ya da tek başına enterokolit şeklindedir. Hastalarda ateş, akut karın ağrısı, şişlik, kusma ve kanlı ishal görülebilir. Bazen transmural enfarktüs ile hemorajik ülserasyonlar ve nodüller görülebilir. Beyaz plaklar olabilir ve psödomembranöz kolit ile karışır. Ayrıca intestinal İK ve peritonite ek olarak kandida ilişkili akalküloz kandida kolesistit ve kandida miçetomalarından kaynaklanan biliyer obstrüksiyon görülebilir.

İdrar yolunun kandidiyazisi: Renal kandida enfeksiyonları, izole kandidüri, böbrek toplayıcı sistemi içinde debris ve böbrek parankim tutulumunu içerir (106). Piyelonefrit, hipertansiyon, kreatinin değerlerinde yükselme, miçetomaya bağlı akut obstrüksiyon şeklinde görülebilir (107). İmmun yetmezlikli hastalara ek olarak, üriner sistemde anatomik obstrüksiyonu ve konjenital malformasyonu olan çocuklarda ya da nörojenik mesanesi olan çocuklarda üriner staz kandidaya bağlı idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırmaktadır (106). İdrar sondası olmayan asemptomatik kişilerin çoğunda, idrarda mayanın varlığı kontaminasyonu veya kolonizasyonu gösterir. Kalıcı bir idrar sondasının varlığında kandidürinin klinik önemi ise net değildir. Çünkü idrardaki *Candida*, kateterle ilişkili bir idrar yolu enfeksiyonunu veya kateterin basit bir şekilde kolonizasyonunu ve biyofilm oluşumunu gösterebilir. Yeni yerleştirilen kateterden tekrar alınan idrar örneği, kandidüriyi kateterin kolonizasyonundan ayırmaya yardımcı olabilir. İdrar tahlilinde piyüri, hematüri veya lökosit esterazın varlığı, enfeksiyonu kolonizasyondan ayırt etmede faydalı olabilir. Bununla birlikte, uzun süreli kateterler idrar tahlilinin anormal çıkmasına neden olabilir.

Klinik belirtiler, dizüri, sık idrara çıkma, urgency, piyelonefrit, ateş ve yan ağrısı olup bakteriyel üriner sistem enfeksiyonlarından ayırt edilemez. Renal ultrasonografi, böbrek parankim anormalliklerinin saptanması ve varsa idrar yolu obstrüksiyonunun tespitinde tercih edilen bir yöntemdir. Renal miçetomalar hiperekoik, renal apseler ise hipoekoik kitleler olarak görülebilir (108). Diğer görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve renal kortikal sintigrafidir. Kandidemi hastalarında idrarda *Candida*'nın izolasyonu, mayanın renal parankime hematojen yolla yayıldığını gösterir. *Candida* hematojen yolla renal parankime yayıldıktan sonra renal abse oluşumu, renal miçetoma gelişimi (fungus topu), toplayıcı sistem obstrüksiyonu ve renal yetmezlik gelişebilir. Hematojen yayılımla böbrek parankiminin tutulumunda, bakılan idrar kültüründe *Candida* nispeten düşük koloni

sayısına sahiptir (109). Bu hastalarda ultrasonografi ile renal parankim değerlendirilmelidir. Sistemik antifungal tedavi renal tutulum için genellikle yeterlidir. Üriner sistemi tamamen obstrükte olan hastalarda cerrahi müdahale endikedir (107). Komplike kandidürisi olmayan, nötropenik olmayan ve üriner kateteri olan hastalarda foley sondanın çekilmesi ya da değiştirilmesi gerekir, bu hastalarda sistemik antifungal tedaviye gerek yoktur.

Osteoartiküler kandidiyazis: Hematojen yayılım, doğrudan inokülasyon veya komşu enfeksiyonla kemiğe yayılan İK formudur. *Candida* osteomyeliti nadirdir. Risk faktörleri arasında SVK varlığı, kandidemi öyküsü, cerrahi girişim, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve immünosupresyon sayılabilir (110,111). Çocuklarda yerleşim yerleri görülme sıklığına göre (azalan sırayla) femur ve humerus, kostalar, vertebradır. Sternum tutulumu çok daha seyrek görülür. Birden fazla kemik tutulumu yaygındır. Bir çalışmada olguların % 83'ünde iki veya daha fazla kemik enfekte olmuştur. *Candida* osteomyeliti yavaş seyirlidir, semptomlar birkaç hafta veya aylarca sürebilir. Ateş daha az görülür, ancak çoğu hastada eritem, ödem veya hassasiyet vardır. Vertebra dışı osteomyelitin drene olma olasılığı (% 32) daha yüksektir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP sıklıkla yüksektir. Radyonüklid tarama ile görüntüleme, birden fazla katılım bölgesini ortaya çıkarabilir; MRG, T1 ağırlıklı görüntülemelerde sinyal yoğunluğunun azalması ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde artan sinyal yoğunluğu ile birlikte kemik yıkımını, yumuşak doku uzantısını ve apse oluşumunu gösterebilir. İnflamatuvar belirteçler ve görüntüleme bulguları nonspesifiktir ve bu nedenle, kandideminin yokluğunda, teşhis için kültür, ilgili alanın biyopsisi ve histopatolojik boyama gerekli olabilir (110).

Çocuk fungal artrit vakalarının % 85'i altı aylıktan küçük bebeklerde görülür. Vakaların % 11 - % 80'inde meydana gelen kemik tutulumu ile birlikte artrit, en sık sinovyal eklemlerden diz (% 11) ve kalça (% 5) eklemi enfekte ettiği tespit edilmiştir (110,112). Enfeksiyon genellikle hematojen yayılımdan kaynaklanır. Sinoviyum veya metafizyel damarlara yayılım septik artrit ve osteomyelite neden olur. *Candida*'ya bağlı septik artrit, ilk ataktan sonra birkaç aydan bir yıla kadar ortaya çıktığı bildirilmiştir (112,113). Hastaların üçte ikisinde semptomlar akut (ateş, eklemlerde ağrılı şişlik) ortaya çıkar. *Candida* artritinin gelişmesi zaman alır. Etkilenen eklem artrosentezi tanı ve tedavi amaçlı olarak yapılmalıdır. Sinoviyal sıvıda tipik olarak lökosit sayısı 7,500 - 151,000 /mm³ arasında olup nötrofil hakimiyetindedir. Sinoviyal sıvının

kültürlerinden *Candida* izole edilebilir. Sinovyumun histopatolojik incelemesinde, sinovyumun kalınlaşması ile nonspesifik mononükleer infiltrasyon artışı gözlenebilir. Diğer fungal artritlerin aksine, *Candida* artritinde granülom oluşumu nadirdir (112).

Santral sinir sistemi (SSS) kandidiyazisi: *Candida* enfeksiyonu, beynin veya omuriliğin herhangi bir kısmını tutabilir ve nadir görülür. Akut veya kronik menenjit, ventrikülit, mikroabseler veya makroabseler şeklinde görülür. Bir İK vaka serisinde, pediatrik hastaların sadece % 1'i ve yenidoğan bebeklerin % 4'ünde beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültüründe *Candida* türleri saptanmıştır (20). Santral sinir sistemi tutulumu tipik olarak hematogen yayılımın sonucudur. Bu hastaların % 66'sı, tanı ile eş zamanlı pozitif kan kültürüne sahiptir. Santral sinir sistemi cerrahisi sırasında, intrakraniyal cihaz enfeksiyonu yoluyla (örn., ventriküloperitoneal şant, ventriküler dren) veya doğrudan inokülasyon yoluyla tutulum da meydana gelebilir. Yenidoğanlar, hematolojik malign hastalığı olan hastalar, hematopoetik transplant alıcıları ve nöroşirurji hastaları SSS hastalığı için artmış risk altındadır (114,115). Klinik belirtiler, hasta popülasyonuna ve tutulum tipine bağlı olarak değişir. Nötropeni ile derin immünosupresyon ve immun yanıtta bozukluk, *Candida*'ya bağlı menenjit ve beyin apsesi olan onkolojik hastalarda ve transplant alıcılarında hafif semptomlara yol açabilir. Lösemi ve *Candida* menenjiti olan 12 çocuktan oluşan tek merkezli bir olgu serisinde, hastaların % 42'sinde ateş tek sistemik enfeksiyon belirtisi olarak tespit edilmiş ve sadece % 50'sinde bilinç düzeyinde değişiklik saptanmıştır (115). Benzer şekilde, *Candida* beyin apsesi olan 19 pediatrik ve yetişkin kemik iliği transplant alıcılarında sadece % 42'sinde mental durum değişikliği, % 26'sında kraniyal sinir anomalisi ve % 16'sında nöbet tespit edilmiştir. Baş ağrısı, papil ödem, bulantı ve kusma sık görülmemiş ve yaklaşık üçte biri asemptomatik olup postmortem tanı almışlardır (114). Her iki çalışmada da, hastaların en az yarısında pleositozun olmaması ve az bir kısmında protein düzeylerinde hafif artış ve glukozun düşük olması nedeniyle anlamlı BOS bulguları saptanmamıştır. BOS pleositozu olanlarda tipik olarak nötrofil hakimiyeti görülmekle birlikte nötropenik hastalarda ise mononükleer hücre hakimiyeti görülebilmektedir (116-118).

Beyin apselerinin saptanmasında MRG BT'den daha hassastır. Fakat, hastaların % 60'ında görüntülemeye mikroapseler tespit edilemeyip atlanmıştır. Otopsi değerlendirmelerinde *Candida*'nın sıklıkla multipl beyin lezyonu oluşturduğu görülmüştür. *Candida*'nın diğer organlara yayılımı da siktir ve bu nedenle diğer

organlardaki lezyonların saptanması da SSS'nin değerlendirilmesini gerektirir. Santral sinir sistemi kandidiyazisinin prognozu % 30 -% 100 mortal olması nedeniyle kötüdür (114,118). İntrakraniyal cihazı bulunanlarda, BOS'dan *Candida*'nın izolasyonu, cihazın kolonizasyonunu veya gerçek enfeksiyonu gösterebilir. İntrakraniyal cihaz olmasa bile kontamasyon olarak BOS'tan *Candida* izole edilebilir. BOS'tan *Candida* izole edilen 23 bebek ve çocuktan oluşan tek merkezli bir vaka serisinde, intrakraniyal cihaz bulunmayan altı hasta ve tekrarlı örnekleme ile BOS kültürü negatif saptanan beş hastada, *Candida*'nın kontaminasyon olarak ürediği düşünülmüş ve antifungal tedavi verilmemiştir, iyi sonuçlar elde edilmiştir (117). Her iki çalışma, BOS'tan izole edilen *Candida*'nın yorumlanmasında altta yatan tıbbi durumların yanı sıra diğer klinik belirtilerin ve semptomların varlığının da önemini vurgulamaktadır.

Oküler kandidiyazis: Kandideminin seyrinde dissemine hastalık sonrasında göz tutulumu olabilir. Kohort çalışmaları, göz muayenesi yapılan kandidemili çocukların % 3 -% 8'inde oküler yayılım olduğunu göstermiştir. Endoftalmitis, koroid ve retinanın küçük damarlar boyunca hematojen yayılımdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Koryoretinit, beyaz korioretinal lezyonlar ya da posterior fundus üzerinde “tüy yumağı” olarak kendini gösterir (119). Vitritis, enflamasyonun vitreus içine uzanmasıyla meydana gelir. Hipopiyon, sklerit, retina dekolmanı ve optik sinir tutulumu da görülebilir. En yaygın semptomlar uçuşan cisimler görme ve bulanık görmedir (120). Sistemik antifungal tedavi koryoretinal enfeksiyonlar için genellikle yeterlidir. Ancak, lens enfeksiyonları ve avasküler bir yapı mevcutsa cerrahi tedavi gerektirebilir.

Kronik Dissemine Kandidiyazis (KDK): Kronik dissemine kandidiyazis, öncelikle lösemili ve tedaviye bağlı nötropenisi olan hastalarda görülen farklı bir İK türüdür. Çoğunlukla karaciğer ve dalakta ortaya çıkar, hepatosplenik kandidiyazis olarak da adlandırılır. Gastrointestinal sistemin *Candida* kolonizasyonunun nötropeni dönemlerinde portal yolla yayılması temel neden olarak düşünülmektedir. Kronik dissemine kandidiyazis için en belirgin risk faktörü uzamış nötropenidir. Diğer risk faktörleri ise küçük yaş ve kinolon profilaksisidir (121). Persistan ateş ve sağ üst kadranda ağrısı yaygın görülen semptomlardır. En yaygın laboratuvar bulgusu, belirgin şekilde yüksek ve kalıcı serum alkalen fosfataz düzeyidir. Ayrıca, serum bilirubin ve transaminaz düzeyleri de kısa süreli bir artış sergileyebilir (122).

Hepatosplenik lezyonları saptamada BT, ultrasonografiden daha duyarlı olup MRG bu iki görüntüleme yöntemine göre daha üstündür. Kan kültürleri çoğu kez tanısal

değildir ve hastaların % 20'sinden daha azında pozitif saptanır. Biyopsi ile histopatolojik tanımlama veya kültürde üremenin gösterilmesi tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir. Ayrıca, invazif işlem ihtiyacını ortadan kaldırmak için klinik, radyografi ve laboratuvar bulguları tedaviyi yönlendirmek için yeterli olabilir (123). Kronik dissemine kandidiyazisin klinik semptomları (ateş), laboratuvar anormallikleri (yüksek alkalen fosfataz) ve radyografik bulguları nötropeni sırasında ortaya çıkabilir, fakat sıklıkla nötrofil sayısı düzeldikten sonra devam eder. Ateş ve radyografilerde lezyonların dirençli seyretmesi *Candida* türlerine karşı immun rekonstitusyon sendromu olabileceğini düşündürmektedir (122).

2.1.5. TANI

2.1.5.1. Kültür

Candida spp.'nin kan kültürlerinden veya diğer steril bölgelerden izole edilmesi, İK tanısında altın standart olarak kabul edilir. Bununla birlikte, kan kültürlerinin duyarlılığı değişkendir ve İK'nın klinik prezantasyonuna bağlı olarak değişir. Kan kültürlerinin duyarlılığı bazı çalışmalarda % 60-% 83 arasında olduğu bulunmuştur (124,125). Pediatrik hastalarda kan kültürünün duyarlılığı, az miktarda kan alınmasıyla daha da düşüktür (yetişkin hastalarda > 10 mL, preterm bebeklerde > 0,5 mL alınmalıdır). Kan kültürünün duyarlılığı zayıf olmasına rağmen, spesifitesi % 100'e yakındır. Bir kan kültüründen *Candida* izole edildiğinde kontaminasyon kabul edilmemelidir.

Kan kültürünün duyarlılığını değerlendiren çalışmalarda, kültür ortamına (aerobik, anaerobik, mikolojik), ekilen miktarın büyüklüğüne ve kan kültürü sistemi türüne göre duyarlılığın değiştiği gösterilmiştir. Bir çalışma, aerobik kan kültürü şişelerine 10^3 *Candida* maya hücresi ekildiğinde sadece % 90'ında maya ürediğini göstermiştir (126). Kullanılacak olan kültür şişelerine, lizis yapan ajan (canlı fagosite edilmiş mantar hücrelerini serbest bırakmak için), besin (mantar büyümesi için) ve antibiyotikler (koinfeksiyon durumunda rekabetçi bakteriyel büyümeyi bastırmak için) eklenerek *Candida*'nın üremesinde az da olsa avantaj sağlanabilir (127). Kan kültürünün pozitifleşme süresi, ekilen miktara ve *Candida* türüne bağlıdır. Mevcut otomatik kan kültürü sistemlerinde, *Candida* türlerinin çoğunun 1 koloni (CFU)/mL üreme olması için, yaklaşık 24-36 saat geçmesi gerekirken *C. glabrata*'nın daha geç pozitiflik gösterdiği bulunmuştur (128).

Candida spp. rutin koyun kanlı agarda çoğalabilmesine rağmen, sabouraud dekstroza agar veya kromojenik *Candida* agar gibi spesifik fungal ortamların kullanılması ile vücut sıvısı ve doku örneklerinden organizmaların izolasyonu arttırılabilir. Kültür duyarlılığı İK tipine bağlı olarak değişebilir. Örneğin, hepatosplenik kandidiyazisi olan hastalarda doku kültürlerinde üreme oranı düşüktür. Biyopsi yapılan hepatosplenik kandidiyazisli 45 onkolojik hastanın bir çalışmasında biyopsi kültürünün % 56.5 oranında negatif olduğu bildirilmiştir (122). Önceden antifungal kullanımı, örnekte canlı olmayan organizmaların varlığı ve örnekleme hatası kültür sonuçlarının negatif çıkmasına neden olabilir.

2.1.5.2.Histoloji

Histopatolojik inceleme, kültür sonuçları negatif olduğunda ve şüpheli olgularda İK tanısı için önemli bir alternatiftir. Yüzeyel kolonizasyondan doku invazyonunu ayırt etmede önemli olabilir. Maya, hif ve pseudohif hematoksilin ve eozin boyamasında görülebilir. Gomori metenamin boyası ve periyodik asit-Schiff (PAS) gibi özel mantar boyaları *Candida* yapılarının belirlenmesine katkı sağlar.

2.1.5.3.Antijen

Kan kültürlerinin duyarlılığının zayıf olması nedeniyle fungal biyobelirteçlerin kullanımı araştırılmıştır. Bu biyomarker, çoğu mantarın hücre duvarı bileşeni olan (1→3) β -D glukandır (BDG). "Horseshoe crab" olarak bilinen deniz canlısının kan hücrelerinden (amebosit) elde edilen limulus lizatin beta glukana ile reaksiyonu temeline dayanır. Ticari olarak temin edilebilen bir testtir. BDG, invazif mantar enfeksiyonu sırasında kan ve dokulara salınır, böylece İK'nın indirekt olarak tanısını koymaya yarar. Ancak, çok sayıda yetişkin meta analizinde BDG testinin duyarlılığı % 49-% 76.8 gibi düşük oranlarda olmuştur (129-131). Rapor edilen duyarlılıklar, kan kültüründen üstün olmadığını göstermektedir. Ayrıca, çocuklarda BDG testlerinin kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Serum BDG düzeylerinin sağlıklı çocuklardaki ortalaması (68 pg/mL) erişkinlerden (48 pg/mL) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, pozitif bir test sonucu için cut-off değerinin 80 pg/mL olarak alındığında % 85 spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur (132). Ek olarak, lösemili çocuklarda *Candida* kolonizasyonu ve BDG serum değerlerini değerlendiren prospektif bir çalışma, kolonize çocukların % 30'unun pozitif cut-off değerleri aştığını göstermiş olup bu çocukların hiçbirinde invazif fungal enfeksiyon bulgusu saptanmamıştır. Araştırmacılar, BDG'nin bağırsak veya diğer kaynaklardan emiliminin yanlış pozitif sonuca neden olabileceğini öne

sürmüşlerdir (133). Ayrıca selüloz membran ile hemodiyalize giren hastalarda ve gazlı bezlere maruz kalan örneklerde yanlış pozitif test sonuçları ortaya çıkabilir (134). Pediatrik popülasyonda İK tanısı için bu testin kullanımı ile ilgili büyük prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

İnvazif kandidiyazisin dolaylı tanısı için ikinci bir biyomarker, mannan antijeni ve anti-mannan antikor testidir. Mannan, *Candida* spp. hücre duvarının önemli bir bileşeni olan immünojenik bir polisakkariddir ve enfeksiyon sırasında serumda bulunabilir. Mannan antijeni ve antimannan antikorlarını saptamak için farklı deneyler geliştirilmiştir. Avrupa'da en sık kullanılan enzim ilişkili immünosorbent analizleridir (135). Ancak, bu testlerin hiçbirisi FDA tarafından onaylanmamıştır.

Mannan ve anti-mannan antikor testlerinin test özelliklerini değerlendiren 14 çalışmanın meta-analizinde, mannan antijeni % 58 gibi düşük duyarlılık ve % 93 özgüllük göstermiştir. Anti-mannan antikor analizi, % 59 gibi düşük duyarlılık ve % 83'lük bir özgüllüğe sahipken, kombine mannan antijeni ve anti-mannan antikor analizi için % 86 duyarlılık ve % 86 özgüllük saptanmıştır (135). Ancak meta-analizdeki çalışmalar heterojen olup veriler pediatrik popülasyonda oldukça sınırlıdır. Yüksek duyarlılığa sahip Mannan antijeni ve anti-mannan antikor analizleri kombinasyonu, ilgi çekici bir tanı aracı olmasına rağmen, yanlış pozitif sonuç potansiyeli ve pediatrik spesifik verilerin eksikliği nedeniyle İK tanısında rutin klinik kullanım için tavsiye edilmemektedir (136). BDG testinde olduğu gibi, ileriye dönük pediatrik spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.5.4. Moleküler Temelli Testler

İnvazif kandidiyazis tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli analizler yapılmaktadır. Ribozomal RNA gen kümesi, 18 Svedburg (S), iç transkripsiyonlu spacer (ITS) 1 ve 2, 5.8S ve 28S bölgelerini içerir ve popüler bir amplifikasyon hedefidir (137). Fungal hücrelerde bu ribozomal RNA kümesindeki çoklu kopyaların varlığı, PCR'in duyarlılığını artırır. Kan numunelerinin sadece az sayıda fungal hücre (1 hücre/mL) içerebileceği göz önüne alındığında, PCR bazlı analizlerin 0.22 hücre/mL'ye kadar tespit edebilme kabiliyeti olması nedeni ile geleneksel kültürle karşılaştırıldığında potansiyel bir avantaj sağlamaktadır. Ek olarak, hem ölü hem de yaşayan *Candida* hücrelerinden DNA çoğaltılabilir. Nested PCR, multipleks PCR ve real-time (RT) PCR gibi çeşitli DNA amplifikasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Çoğu çalışma % 100'e yakın duyarlılık bildirmiştir, özgüllüğü % 90'dan fazladır (137).

Hastanede yatan 73 erişkinde İK tanısında *Candida* RT-PCR, BDG assay ve kan kültürlerini karşılaştıran prospektif bir çalışmada, RT-PCR'ın İK saptanması için daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir (% 89'a karşılık % 53; P = .004) (138). RT-PCR, geleneksel PCR tekniklerine göre amplifikasyonu daha hızlı tespit etme ve reaksiyon şişelerinin açılmasına gerek olmadığı için daha az kontaminasyon riski gibi çeşitli avantajlar sunar. Ek olarak, RT-PCR, anti-fungal tedaviye yanıtın değerlendirilmesine yardımcı olabilecek bir özellik olan başlangıç DNA miktarının belirlenmesine izin verir (139).

Candida'nın saptanması için PCR bazlı deneyler umut verici test modaliteleridir, ancak bu teknikler klinik uygulamaya dahil edilmeden önce daha büyük pediatrik prospektif çalışmalara ve PCR tekniklerinin standardizasyonuna ihtiyaç vardır.

2.1.5.5. Diğer Yeni Tanı Yaklaşımları

Yeni teknolojilerin ilerlemesi, *Candida*'nın türünün daha hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanması için imkan sağlar. MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight) kütle spektrometresi, bir numuneyi ışınlamak için lazer kullanır. Bu da değişen büyüklükteki yüklü iyonlara yol açar. Parçacıklar, kitlesel-yük oranlarına bağlı olarak uçuş sürelerine göre belirlenir. T2-*Candida* testi, kandida türlerinin manyetik nanopartiküller ile kümelenmesini sağlayarak daha sonra T2 ağırlıklı MRG ile ölçülebilme esasına dayanır. Kandidemisi olan pediatrik hastalarda küçük bir çalışma, bu testin, kan kültüründe üremeden önce *Candida* türlerini doğru olarak tanımlayabildiğini öne sürmüştür (4). Hem MALDI-TOF hem de T2-*Candida* teknolojileri, konvansiyonel kan kültürü ve sonraki biyokimyasal testler ile karşılaştırıldığında belirgin bir fayda sunar, çünkü organizmanın tanımlanması için gerekli zamanı önemli ölçüde azaltabilirler (140). Bu yeni tanı araçlarının kan kültürüne kıyasla daha iyi genel duyarlılığa sahip olup olmayacağı henüz bilinmemektedir.

2.1.5.6. Fungal Metabolitler

Bir şeker alkolü olan d-Arabinitol, *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* tarafından üretilir. D ve L-arabinitol normal insan idrarında ve serumda bulunur (141). Serum D-arabinitol'ün kreatinine oranının, kanser olan 10 yetişkinin 10'unda antifungal tedavi yanıtı ile korele olduğu gösterilmiştir (142). İnvazif kandidiyazi olan çocuklarda idrar D-arabinitolün L-arabinitole (DA/LA oranı) oranı yükselmiştir (143). Aynı çalışmada, *C. albicans* ile enfekte olan altı bebekte, idrar DA/LA oranı, 40 sağlıklı

kontrol bebeği ile karşılaştırıldığında artmıştır (141). Kolonize hastalarda D-arabinitol ve kreatinin düzeyleri yüksektir, bu nedenle spesifitesi düşüktür. Bu durum D-arabinitol'un tanısal test olarak kısıtlılığını göstermektedir. Bazı patojenik kandida türlerinde D-arabinitol üretimi azdır ya da yoktur, gaz kromotografi kütle spektrofotometriye ihtiyaç vardır (144). Şu anda, bu test ticari olarak mevcut değildir.

2.1.6.ANTİFUNGAL İLAÇLAR:

Antifungal ilaç seçiminde hastalık durumu, neden olan organizma, antifungal direnç paternleri ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar, daha önce antifungal tedavi kullanma, böbrek ve karaciğer fonksiyonları gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Kullanımda olan antifungal ajanlar, polienler, azoller, ekinokandinler ve pirimidinlerdir.

2.1.6.1.Polienler

Amfoterisin B

Birçok mantar enfeksiyonunun tedavisinde altın standart olarak kullanılmaktadır. En eski antifungal ajandır, 1958'de kullanım onayı almıştır. Fungal hücre duvarında bulunan ergosterole bağlanarak por oluşumunu sağlar. Hücre duvarının bütünlüğü bozulur ve temel besin maddelerinin sızmasına bağlı olarak fungal hücrenin ölümü gerçekleşir.

Amfoterisin B'nin yarı ömrü uzundur; bu nedenle günde tek doz intravenöz (IV) olarak verilir. Beyin omurilik sıvısı ve göz içi konsantrasyonları serum konsantrasyonlarının < % 5'i kadardır. Amfoterisin B ve türevleri, ikinci ajan ile birlikte, SSS'nin fungal enfeksiyonlarını tedavi etmek için başarıyla kullanılmaktadır. Ana eliminasyon yolu bilinmemektedir. Eliminasyonun küçük bir kısmı böbreklerden ve safra yollarından olur, böbrek veya karaciğer yetmezliğinde serum seviyeleri etkilenmez.

Amfoterisin B'nin fungisidal aktivitesi konsantrasyona bağlıdır (145). Amfoterisin B deoksikolat (AmB-d) geleneksel AmB olarak bilinir. Geleneksel amfoterisin B distal renal tübüllerin hücre zarlarında bulunan kolesterole bağlanarak nefrotoksisite oluşturmaktadır. Ayrıca pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını uyarak ateş, titreme ve baş ağrısı da dahil olmak üzere infüzyonla ilişkili reaksiyonların oluşmasına neden olur. Bu reaksiyonları azaltmak için amfoterisin B'nin birkaç lipid formülasyonu geliştirilmiştir. FDA, 1995 yılında amfoterisin B lipid kompleksi (ABLC), 1996 yılında amfoterisin B kolesterol sülfat kompleksi (amfoterisin B kolloidal dispersiyonu, ABCD)

ve 1997 yılında lipozomal amfoterisin B'yi (L-AmB) onaylamıştır. Lipid amfoterisin B formülasyonlarının toksisiteyi hangi mekanizma ile azalttığı kesin olarak bilinmemekle birlikte çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar arasında, lipozomal formların insan hücrel zarlarının kolesterolüyle etkileşmemesi ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlere yüksek oranda bağlanarak böbrekte daha yavaş salınması sayılabilir (146). Ayrıca, lipid amfoterisin B formülasyonları AmB-d ile karşılaştırıldığında, retiküloendotelial sisteme daha fazla dağılım ve böbreğe daha düşük dağılım özelliğine sahiptir (147). Klinik çalışmalar, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda lipid amfoterisin B formülasyonlarının iyi tolere edildiğini göstermektedir. Şu anda, 3 - 5 mg/kg/gün L-AmB standart doz olarak önerilir.

Bebeklerde ve çocuklarda yetişkinlere göre amfoterisin B'ye bağlı nefrotoksisitenin şiddeti daha azdır ve muhtemelen ilacın klirensinin daha hızlı olmasına bağlıdır. Lipid formülasyonları alan çocuk ve yenidoğanlarda nefrotoksisite oranları daha düşük gözlenmiştir (148,149).

Amfoterisin B'nin irrigasyon yöntemiyle (intratekal, intraplevral veya intraartiküler instilasyon veya mesane irritasyonu dahil) kullanıldığına dair raporlar olmasına rağmen, bu kullanımları desteklemek için kontrollü bir veri yoktur. Yoğunlukla çevreleyen dokuyu tahriş eder, potansiyel olarak klinik yarardan daha fazla yan etki yaratır. İnhalasyon amfoterisin B, akciğer transplant alıcılarında antifungal profilaksi olarak başarılı bir şekilde kullanılmıştır, ancak daha geniş hasta popülasyonunda adjuvan tedavi olarak etkili olmadığı gösterilmiştir. Fungal endoftalmi tedavisinde intravitreal enjeksiyon olarak kullanılmaktadır.

2.1.6.2. Azoller

Azoller ergosterol biyosentezinin son basamağını katalize eden fungal sitokrom P45014DM'yi (lanosterol 14 α -demetilaz) inhibe eden heterosiklik sentetik bileşiklerdir. Fungal membran geçirgenliğinde, membrana bağlı enzim aktivitesinde ve kitin sentezinde bozukluğa neden olurlar (150). 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. Azollerin fungisidal aktivitesi organizmaya bağımlıdır, çoğu ajan *Candida spp.*'ye karşı fungistatik aktivite gösterir.

Flukonazol

Flukonazol, 1990'da FDA tarafından kriptokok ve *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmış bir triazoldür. Oral ve intravenöz formları mevcut olup oral biyoyararlanımı % 90'dan fazladır. Esas olarak renal yol ile atılır ve renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekir (151). Diğer azollere göre lipofilitesinin düşük olması ve proteinlere daha az bağlanması nedeni ile dokulara ve tüm vücut sıvılarına hızla dağılır. BOS ve vitröz sıvıdaki ilaç konsantrasyonları kanda bulunanların yaklaşık % 80'i kadardır (152). İdrar flukonazol konsantrasyonları kandan 10-20 kat daha fazladır ve fukonazol özellikle fungal idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için uygundur. Flukonazolün yan etkileri nadir olup gastrointestinal semptomlar ve döküntü görülebilir (153). CYP enzim sistemi ile etkileşim yoluyla siklosporin ve takrolimus gibi çeşitli ilaçların kan seviyelerini artırabilir.

İtrakonazol

Flukonazole göre daha geniş spektruma sahiptir. ABD'de itrakonazolün sadece oral formu (kapsül ve süspansiyon) mevcuttur. Oral biyoyararlanımı oldukça değişkendir, kapsülün biyoyararlanımı süspansiyon forma göre daha yüksektir. İtrakonazol esas olarak karaciğerde metabolize olur. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur (154). Bulantı, kusma, transaminaz yüksekliği gibi yan etkileri vardır. İtrakonazol, CYP3A4 enziminin güçlü bir inhibitörüdür ve bu nedenle önemli ilaç etkileşimlerine neden olabilir.

Vorikonazol

Vorikonazol sentetik bir flukonazol türevidir. *Aspergillus*'a karşı fungisidal ve *Candida spp.*'ye karşı fungistatiktir (155). Vorikonazolün hem oral hem de parenteral formu bulunmaktadır. Yetişkinlerde oral biyoyararlanım > % 90 iken, bu oran çocuklarda % 44- % 65 arasındadır (156,157). Vorikonazol, SSS dahil olmak üzere dokulara yoğun olarak dağılır ve SSS fungal enfeksiyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılır (158). Sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olduğu için karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlaması önerilir. Vorikonazolün yan etkileri, hastaların yaklaşık üçte birinde doz ilişkili geçici görme bozuklukları (artmış parlaklık, bulanık görme), yüksek dozlarda hepatik transaminazlarda artış ve ışığa duyarlılık nedeni ile cilt reaksiyonları görülebilir.

Posakonazol

Posakonazol geniş etki spektrumuna sahip ikinci kuşak triazollerdendir. Posakonazolün önceden sadece oral süspansiyon formu mevcutken, artık yavaş salınımlı tabletler ve IV formu da mevcuttur. Her iki oral formu da 13 yaş ve üstü çocuklarda kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır; IV formu ise 18 yaş ve üstü kişiler için onaylanmıştır. Farmakokinetik ve uygun doz her bir form için farklıdır. Yağlı yemeklerle veya çok bölünmüş dozlarla verildiğinde biyoyararlanım büyük ölçüde artar (159,160). Genellikle gastrointestinal yan etkiler oluşturur, nadiren hepatotoksisite ve QT uzaması yaptığı bildirilmiştir (160).

İsavuonazol

Oral ve IV formu mevcuttur. Yetişkinlerde aspergilloz ve mukormikoz tedavisi için 2015 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* ve *Mucorales* dahil olmak üzere, geniş bir etki spektrumuna sahiptir (161). En sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı, serum transaminazlarında artış, hipokalemi, dispne, öksürük, periferik ödem ve sırt ağrısıdır (162). İsavuonazolün rapor edilmiş pediatrik klinik çalışmaları bulunmamaktadır.

2.1.6.3.Ekinokandinler

Ekinokandinler, mantar hücre duvarının esas bileşeni olan 1,3-β-D-glukan sentezini inhibe ederek mantar hücre duvarı oluşumunu engellerler. İnsan hücrelerine toksik değildirler. Azol dirençli olanlar da dahil *Candida* türlerinin çoğuna fungisidal etki gösterirler. Sitokrom enzim sistemi ile metabolize edilmez. Büyük molekül ağırlığı nedeniyle, oral biyoyararlanımı düşüktür ve bu nedenle sadece parenteral olarak kullanılabilirler. Proteinlere yüksek oranda bağlanması nedeniyle BOS'a, oküler sıvılara ve idrara geçişi yetersizdir.

Kaspofungin

Doğal ürün pnömokandinin yarı sentetik bir türevidir. Trifazik farmakokinetik özelliklere sahiptir. Doku dağılımı, plazma seviyelerinde hızlı bir düşüşe neden olur ve daha sonra ilaç hidroliz ve N-asetilasyon yoluyla yavaş hepatik metabolizmaya uğrar (163). Aynı zamanda ilaç spontan degrade olur. İlacın bu aşamalara bağlı olarak 27-50 saatlik yarı ömrü vardır. İnaktif metabolitler dışkı ve idrarla dışarı atılır. Bilinen toksisite tanımlı maksimum dozu ve tedavi süresi yoktur. Kararlı durum düzeyine ulaşmak için yükleme dozu gereklidir. Çocuklarda 70 mg/m²'lik bir yükleme dozunu takiben idame tedavisi 50 mg/m² ile devam edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde

bozulma ve hipokalemi bildirilmiş yan etkilerindendir (164).

Mikafungin

Mikafungin yaklaşık 12 saatlik bir yarı ömre sahip ekinokandin lipopeptid bileşiğidir (165). Arilsülfataz, katekol O-metiltransferaz ve hidroksilasyon ile sınırlı hepatik metabolizmaya uğrar. Ağırlıklı olarak safra yolu ile atılır. İlaç etkileşimleri nadirdir. Mikafungin dozu klirens farklılıkları nedeni ile yaşa göre değişmektedir. *Candida* enfeksiyonundan şüphelenilen bebeklerde 7 ve 10 mg/kg/gün dozlarının, çocuk ve ergenlerde ise 4.5 mg/kg/gün dozlarının iyi tolere edildiği gösterilmiştir (166). Kandidiyazis tedavisi için mikafungini L-AmB ile karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma, her grupta % 89 başarı oranıyla mikafunginin L-AmB kadar etkili olduğunu göstermiştir (167).

Anidulafungin

Anidulafungin en yeni geliştirilen ekinokandindir ve şu anda çocuklarda kullanılmak üzere lisans almamıştır. İn vitro aktivitesi diğer ekinokandinler benzerdir. Son dönem böbrek yetmezliği ve diyaliz anidulafunginin farmakokinetiğini önemli ölçüde değiştirmez (168). Karaciğer yetmezliği için doz ayarlaması gerekli değildir. Flushing, ürtiker ve hipotansiyon gibi infüzyonla ilişkili yan etkiler gözlemlenmiştir. İnfüzyon hızı 1.1 mg/dak'dan daha aza düşürüldüğünde bu etkiler azalmıştır (169). İnvazif kandidiyazisli hastalarda flukonazol ile karşılaştırmalı çalışma yapılmış ve başarı oranı daha yüksek bulunmuştur (% 75 - % 60) (170). Özofagial kandidiyaziste başarı oranı % 95'ten yüksek olarak bulunmuştur (171).

2.1.6.4. Pirimidin Analogları

5-Florositozin

5-Florositozin (5-FC) sitozin analogu olup, fungal hücre içinde 5-florourasil'e dönüştürülür. 5-florourasil RNA sentezinde bazı temel proteinlerin oluşmasını engelleyerek sonuç olarak fungal DNA sentezini inhibe eder (172). Küflere karşı zayıf etkilidir, maya enfeksiyonlarına karşı monoterapi direnç nedeniyle yetersizdir. Amfoterisin B ile sinerjistik etki gösterdiği bunu da 5-FC'nin doku permeabilitesini artırarak yaptığı düşünülmektedir (173). Küçük, hidrofilik ve kanda proteine bağlanmayan bir molekül olması nedeniyle biyoyararlanımı yüksektir. BOS, vitroz, peritoneal sıvılar dahil olmak üzere çoğu vücut bölgesine geniş çapta dağılır. Nötropeni olan hastalarda mielosupresyonu alevlendirebilir ve kemik iliği aplazisine neden

olabilir. Pediyatrik yaş grubundaki çalışmalar henüz yeterli seviyede değildir.

2.1.7.ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİ

İnvazif mantar enfeksiyonlarında artış, antifungal ajanların kullanımının artması ve antifungal direncin önemli bir klinik problem olması nedeniyle antifungal duyarlılık testine gereksinim ortaya çıkmıştır. Antifungal duyarlılık testleri, iki veya daha fazla antifungal ilacın ilgili patojene karşı aktivitelerini güvenilir bir şekilde belirlemek, in vivo aktivite ile korelasyon sağlayarak tedavi başarısını tahmin etmek, duyarlı popülasyonda direnç gelişimini izlemek, yeni geliştirilmiş antifungal ajanların etki spektrumlarını ve tedavi edici potansiyellerini saptamak amacıyla yapılır.

Tablo 1: Kandida türlerine karşı antifungal ajanların klinik sınır değerleri

Klinik sınır değer, µg/ml					
<i>Candida</i> türü	Antifungal ajan	Duyarlı	Doza bağlı duyarlı	Orta	Dirençli
<i>C. albicans</i>	Flukonazol	≤2	4		≥8
	İtrakonazol	≤0,12	0,25-0,5		≥1
	Vorikonazol	≤0,12		0,25-0,5	≥1
	Posakonazol				
	Anidulafungin	≤0,25		0,5	≥1
	Kaspofungin	≤0,25		0,5	≥1
	Mikafungin	≤0,25		0,5	≥1
<i>C. glabrata</i>	Flukonazol		32		≥64
	İtrakonazol				
	Vorikonazol				
	Posakonazol				
	Anidulafungin	≤0,12		0,25	≥0,5
	Kaspofungin	≤0,12		0,25	≥0,5
	Mikafungin	≤0,06		0,12	≥0,25
<i>C. parapsilosis</i>	Flukonazol	≤2	4		≥8
	İtrakonazol				
	Vorikonazol	≤0,12		0,25-0,5	≥1
	Posakonazol				
	Anidulafungin	≤2		4	≥8
	Kaspofungin	≤2		4	≥8
	Mikafungin	≤2		4	≥8
<i>C. tropicalis</i>	Flukonazol	≤2	4		≥8
	İtrakonazol				
	Vorikonazol	≤0,12		0,25-0,5	≥1
	Posakonazol				
	Anidulafungin	≤0,25		0,5	≥1
	Kaspofungin	≤0,25		0,5	≥1
	Mikafungin	≤0,25		0,5	≥1
<i>C. krusei</i>	Flukonazol				
	İtrakonazol				
	Vorikonazol	≤0,5		1	≥2
	Posakonazol				
	Anidulafungin	≤0,25		0,5	≥1
	Kaspofungin	≤0,25		0,5	≥1
	Mikafungin	≤0,25		0,5	≥1

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) M27-A3 ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) mayaların duyarlılık testi için standardize, tekrarlanabilir yöntemler geliştirmişlerdir (174). Antifungal duyarlılık her tür için ayrı ayrı rapor edilmiştir ve en sık görülen beş kandida türü için breakpoint değerler saptanmıştır (175-178) (Tablo 1).

Klinik breakpoint değerler daha önce kullanılan değerlere göre azalmıştır. Örneğin, *C. albicans* için MİK değeri ≤ 8 mg/L iken, yeni yorumlama ile ≤ 2 mg/L 'ye düşürülmüştür. *C. glabrata* için, flukonazol, itrakonazol, posakonazol veya vorikonazol MİK değeri oluşturulmamıştır.

Herhangi bir klinik breakpoint bulunmadığında, bir türdeki MİK'lerin dağılımının incelenmesine dayanan epidemiyolojik cutoff değeri kullanılabilir. Epidemiyolojik cutoff değeri antifungal ajanlara maruz kalmamış ve direnç mutasyonları kazanmamış olan vahşi tip suşlarda beklenen MİK değeri olarak tanımlanır (176,177). Bu yöntem, bir kurumdaki *Candida* türlerinde direncin ortaya çıkmasını tespit etmek için özellikle yararlıdır.

Antifungal ajanlara olan duyarlılık, *Candida* türünün bilinmesi durumunda tahmin edilebilir. *C. albicans*'a antifungal direnç nadirdir (179). Fakat, bazı izolatlar bu genel paterne uymayabilir. Yakın zamanlarda yapılan süveyans çalışmaları, triazol dirençli *C. glabrata* izolatlarının arttığını, duyarlılık testi yapılmadığı takdirde triazol tedavisinin güvenilir olmadığını göstermektedir (180-182). Benzer durum daha az oranda *C. glabrata* izolatları ve ekinokandinler için ortaya çıkmaya başlamıştır (181,183,184). Diğer *Candida* türleri için duyarlılık testinin değeri netlik kazanmamıştır, fakat antifungal ajanların yaygın kullanıldığı üçüncü basamak sağlık kurumlarından *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* için direnç bildirilmektedir (185-186). Bu nedenlerden dolayı, duyarlılık testi, kandidemi ve invazif kandidiyazisin yönetimine rehberlik etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır.

2.1.8. TEDAVİ

Yüzeysel ve İK tedavisine yaklaşımda, enfeksiyon kaynağı (örn., endovasküler, tıbbi cihazla ilişkili), tutulum yeri, *Candida* türleri ve duyarlılık profili, önceki antifungal kullanımı ve hastanın klinik durumu dikkate alınmalıdır.

Candida enfeksiyonları için antifungal tedavinin seçimi, büyük ölçüde türlerden etkilendir. Çünkü *Candida* türleri karakteristik antifungal duyarlılık profilleri sergiler. Genel olarak, *C. glabrata* enfeksiyonlarında ekinokandinler tercih edilir, ancak izolatın duyarlılığı doğrulanırsa flukonazole veya vorikonazole geçiş mümkün olur. *C. parapsilosis*'in bazı izolatlarında glukon sentazı kodlayan intrinsik bir FKS1 mutasyonuna bağlı ekinokandin MİK değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle bu patojene karşı ilk basamak tedavi olarak ekinokandinlerden kaçınılmalıdır (187). Bununla birlikte, bu türdeki yüksek ekinokandin MİK değerlerinin klinik önemi açık değildir. Çünkü ekinokandinler için MİK değerleri bazı izolatları için daha yüksek bulunmuştur.

Yakın zamanda elde edilen yetişkin epidemiyolojik verilerine göre *C. parapsilosis* enfeksiyonları olan hastalarda ekinokandin ve azol tedavisi sonuçları arasında bir fark bulunamamıştır (188,189). Bu nedenle, en son İK kılavuzları, bu patojen için ekinokandinlerden kaçınmayı özellikle önermemektedir (187). Bu durum, ampirik antifungal tedavi seçeneklerine yardımcı olsa da, duyarlılık testleri karar vermek için idealdir.

Klinik olarak önemli olan *Candida* türlerinin çoğu, *C. lusitanae* ve ara sıra *C. glabrata* ve *C. krusei* hariç olmak üzere, amfoterisin B deoksikolat (AmB-d)'a karşı duyarlıdır. AmB-d genellikle bebeklerde daha büyük çocuklara ve yetişkinlere göre daha iyi tolere edilir (190). Ani hipersensitivite reaksiyonları bebeklerde daha az olduğundan, bu popülasyonda ilacın test dozları belirtilmemiştir (192). Amfoterisin B'nin lipid preparatları sıklıkla renal yetmezlik durumunda veya AmB-d'yi tolere edemeyen hastalarda kullanılır.

Klinik Laboratuvar ve Standartları Enstitüsü (CLSI), çeşitli *Candida* türleri için duyarlılık ve direnç açısından eşik değerleri belirlemiştir. Bu değerler 2012'de güncellenmiştir ve türe özgüdür (174). Steril bölge kültürlerinden izole edilen *Candida* spp. için direnç testinin rutin olarak yapılması, kesin terapötik seçeneklere rehberlik etmek için standart bakım olarak düşünülmelidir.

2.1.8.1. Ampirik Ve Önleyici Antifungal Tedavi:

Hematoloji ve onkoloji hastalarında uzamış nötropeni olması durumunda (10 günden uzun süren $ANS < 500/mm^3$), yeni gelişen veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen dirençli seyreden ateş yüksekliği olması durumunda ampirik

antifungal tedavi düşünölmelidir. Tüm yaş gruplarında pediyatrik hastalarda önerilen seçenekler arasında lipozomal amfoterisin B (1–3 mg/kg/gün) ve kaspofungin (70 mg/m²/gün yükleme, ardından 50 mg/m²/gün) bulunmaktadır. Klinik olarak endike ise 70 mg/m²/gün'e çıkma seçeneği mevcut olup maksimum 70 mg/gün dozunda kullanılır. Flukonazol, invazif aspergillozis insidansı düşükse ve azol direnci yoksa kullanılabilir (191).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıklar Derneği'ne göre İK'dan şüphelenilen hastalarda iki hafta boyunca tedavi verilmelidir. Ampirik antifungal tedaviye 4-5 gün içerisinde yanıt yoksa ve bu süre içerisinde İK bulgusu saptanmadıysa ve kültür dışında yapılan tanısal çalışmalarda İK kanıtı yoksa tedavi kesilebilir.

2.1.8.2.Yüzeysel Kandidiyazis

Orofaringeal kandidiyazis:

Orofaringeal kandidiyazis hastalarının çoğu, topikal antifungal tedaviye yanıt verirler, ancak orta veya şiddetli hastalık mevcutsa sistemik antifungal tedavi gerekebilir.Hafif orofaringeal kandidiyaziste 4-6 mL nistatin süspansiyonu (100,000 U/mL), günde dört kez ağızda çalkalanıp yutma şeklinde uygulanabilir. Oral mukozaya iyi yapışmadığı için yutmadan önce oral mukoza ile temas süresinin uzaması için çaba gösterilmelidir (87). Günde beş kez uygulanan 10 mg'lık klotrimazol pastil ya da günde dört kez uygulanan 1-2 adet nistatin pastil (her biri 200.000 U) alternatif olarak kullanılabilir. Bebekler için, etkilenen bölgelere nistatin günde dört kez 100.000-200.000 ünite uygulanabilir. Her kullanımdan sonra şişe emziklerinin temizlenmesi sağlanarak *Candida*'nın kolonizasyonu azaltılmalıdır. Tedavi 7-14 gün boyunca uygulanmalıdır.

Orta ve şiddetli hastalık için, sistemik antifungal tedavi verilmelidir. Oral flukonazol, 6-12 mg/kg (maksimum 100-200 mg/doz), 7-14 gün boyunca uygulanabilir. Flukonazole dirençli hastalık için itrakonazol günde iki kez 2.5 mg/kg kullanılabilir. Kanser hastalarında, karaciğer transplantasyonu olanlarda veya HIV enfeksiyonu olan orofaringeal kandidiyazisli çocuklarda faz II klinik çalışmalarında etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. 18 yaşından küçük çocuklarda itrakonazol kullanım onayı yoktur. 2-11 yaş arasında veya 12-14 yaş arasında olup 50 kg'dan az olan çocuklarda, vorikonazol, her 12 saatte bir 9 mg/kg (maksimum, 350 mg) uygulanabilir. Aynı zamanda 50 kg'dan ağır veya 14 yaşından büyük çocuklar, her 12 saatte bir ağızdan 200 mg almalıdır (192). Tedavi başarısızlığı durumunda, AmB-d günde dört kez oral 1

mL süspansiyon olarak denenebilir. Ekinokandin ve amfoterisin B intravenöz tedavileri, inatçı hastalığı olan çocuklarda son çare olarak düşünülmelidir. Aksi halde sağlıklı bir çocukta uzun süreli supresif tedavi genellikle gereksizdir. Ancak, persistan veya tekrarlayan ataklarla başvuran çocuklarda altta yatan primer, kazanılmış veya iyatrojenik immün defekt araştırılmalıdır. Böyle durumlarda flukonazol haftada üç kez tercih edilebilir (187).

Özofagus kandidiyazisi

Özofagus kandidiyazisi sistemik antifungal tedavi gerektirir. Oral flukonazol, 14 - 21 gün boyunca günde 6 - 12 mg/kg (veya günde 200-400 mg) önerilir (193). Flukonazole dirençli hastalık için itrakonazol, vorikonazol, kaspofungin, AmB-d uygun alternatiflerdir. Orofaringeal kandidiyazda olduğu gibi, haftada üç kez flukonazol ile uzun süreli baskılayıcı tedavi uygulanabilir (187).

Vulvovajinal kandidiyazis

Tedavi komplike vulvovajinal hastalık (1 yıl içinde 4 ya da daha fazla semptomatik vulvovajinal kandidiyazis atağı, non-albicans enfeksiyonu veya anormal konak) varlığına bağlı olarak değişir (194). Komplike olmayanlar için topikal tedaviler genellikle 3 gün süreyle uygulanır ve uygulanan topikal rejimlerin birbirine üstünlüğü saptanmamıştır (195). On dokuz randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde oral ve topikal antifungal rejimler benzer etki göstermiştir (196). Komplike olmayan vulvovajinal kandidiyazis, tek doz oral flukonazol ile de etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Flukonazole dirençli izolat saptanan hastalarda, topikal nistatinin etkili olduğu gösterilmiştir (197). Komplike vulvovajinal kandidiyazis, bir hafta boyunca topikal ajan ya da üç gün boyunca üç doz oral flukonazol ile tedavi gerektirir (198).

Kutanöz kandidiyazis

Nemli, masere cilt, kutanöz kandidiyazis gelişimini teşvik ettiği için, etkilenen bölgeleri mümkün olduğunca kuru tutmak önemlidir. Tek başına antifungal tedavi iyileşmeyi sağlamaz. Diaper dermatit için sık bez değişiklikleri yapılmalıdır. Nistatin veya azol içeren topikal antifungal tedavi, günde iki kez uygulanabilir ve semptomlar düzelene kadar devam edilebilir.

2.1.8.3. İnvazif Kandidiyazis

Kandidemi :

Kandidemi olan tüm pediatrik hastalar sistemik antifungal tedavi gerektirir. Yetişkin kılavuzları, *Candida*'ya karşı fungisidal aktivitesinin olması nedeniyle ekinokandini desteklemektedir (187). Çocuklarda antifungal tedavilerin etkinliğini karşılaştıran veriler sınırlıdır. Retrospektif veriler, fungisidal ve fungistatik ajanlarla tedavi edilen çocuklar arasında benzer sonuçlara sahiptir (199). Bununla birlikte, daha kesin pediatrik veriler elde edilinceye kadar, yetişkin kılavuzlarına başvurulmalıdır. Kandidemi tedavisinde hastalar nötropeni varlığına göre değerlendirilir.

Nötropenik Hastalarda Tedavi:

Nötropenik hastalarda, ciddi hastalığı olanlarda veya yakın zamanda azole maruz kalan hastalarda ekinokandin birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir. Ekinokandin grubunda yer alan kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin etkili ve güvenli olması, çok az ilaç etkileşimi göstermesi nedeniyle kandideminin başlangıç tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. Küf enfeksiyonu düşünülüyorsa vorikonazol kullanılabilir. Klinik olarak stabil, duyarlı izolatlarla enfekte hastalarda, kan dolaşımının temizlendiği belgelenmiş ise nötropeni süresince geçiş tedavisi olarak vorikonazol kullanılabilir (187).

Birçok yeni çalışma sonuçları kandideminin tedavisinde ekinokandinlerin üstünlüğünü ortaya koymaktadır (90). Buna paralel olarak ESCMID ve IDSA klavuzlarında azollerin önemini kaybettiği, ekinokandinlere öncelik verildiği dikkati çekmektedir (187,200). Avrupa Lösemi Enfeksiyonlar Konferansı (ECIL), *C. glabrata* enfeksiyonunda, hem hematolojik hastalığı olanlarda hem de tüm popülasyonda ekinokandinleri daha güçlü bir şekilde önermektedir. AmB preparatları amfoterisin-B deoksikolat (AmB-d), amfoterisin-B lipid kompleks (ABLC), amfoterisin-B kolloidal dispersiyon (ABCD), LAmB olarak sıralanır. LAmB, ABCD ve ABLC hematolojik hastalığı olanlarda eşit düzeyde kanıt düzeyine sahip olarak ikinci sırada yer almaktadır. Ancak LAmB daha öncelikli bir yer edinmiştir, günlük 3–5 mg/kg verilebilir (201). *C. krusei* için ise IDSA'ya göre ekinokandin, LFAmB veya vorikonazol kullanılabilir (187). ECIL'de hematolojik hastalığı olanlarda bu etkenin tedavisinde sırasıyla ekinokandinler, LFAmB, ABLC ve d-AmB önerilmektedir. *C. parapsilosis*

infeksiyonlarında ECIL öncelikli olarak flukonazol önerirken, klinik ve mikrobiyolojik olarak yanıt alınmamışsa ekinokandinleri tavsiye etmektedir (201).

Nötropeni süresi hasta takibinde ve tedavisinde önemlidir. Nötropenik dönemde oftalmik kandida enfeksiyonu bulguları minimaldir. Ancak nötropeni düzeldikten sonra ilk hafta içinde göz muayenesi yapılmalıdır. Uzun süren nötropeni beklentisi söz konusu ise persistan kandidemi hastalarına granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF), granülosit tranfüzyonu düşünülebilir (187).

Tedavi süresini belirlemek için ortak görüş, metastatik komplikasyonu olmayan hastalarda nötropeni ile birlikte semptom ve bulguların düzelmesini beklemektir. Bu durum gerçekleşince ilk negatif kan kültüründen sonra 14 gün daha tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir (187,202). Nötropenik hastalarda gastrointestinal sistem gibi SVK dışı kandida kaynağı ile daha sık karşılaşılmaktadır. Dolayısıyla SVK'nın çıkarılması hasta bazlı düşünülmelidir (187).

Nötropenik Olmayan Hastalarda Tedavi:

Nötropenik olmayan hastalarda İDSA başlangıç tedavisi olarak ekinokandin önermektedir. (kaspofungin: yükleme dozu 70 mg, daha sonra günde 50 mg; mikafungin: günlük 100 mg, anidulafungin: 200 mg yükleme, daha sonra günde 100 mg). Kritik hastalığı olmayanlarda ve flukonazol dirençli kandida türü bulunmayan merkezlerde ekinokandin tedavisine alternatif olarak flukonazol (intravenöz veya oral, 800 mg (12 mg/kg), daha sonra günde 400 mg (6 mg/kg)) önerilmektedir. Klinik olarak stabil olan, flukonazole duyarlı izolatlarda ve tekrarlayan kan kültürlerinde üremesi olmayan hastalarda 5-7 gün içerisinde ekinokandin tedavisinden flukonazol tedavisine geçiş önerilmektedir. *C. krusei* veya duyarlı *C. glabrata*'dan kaynaklanan kandidemi için ardışık oral tedavi olarak vorikonazol önerilebilir (187). Vorikonazol tedavisi 2 - 11 yaş arası veya 12 -14 yaş arası 50 kg'dan az olan çocuklarda, 9 mg/kg yükleme dozu IV, ilk gün 12 saatte bir, ardından 12 saatte bir 8 mg/kg IV olarak verilebilir. Oral doz, 12 saatte bir 9 mg/kg (maksimum 350 mg) olarak verilebilir. 12 -14 yaş arası 50 kg'dan fazla veya 14 yaşından büyük çocuklarda, doz yetişkinlerde olduğu gibi olmalıdır ve ilk gün 12 saatte bir 6 mg/kg yükleme dozu IV verilip, ardından 4 mg/kg IV idame olarak her 12 saatte bir devam edilir. Oral doz ise idame gibi her 12 saatte bir 200 mg verilebilir (192,203).

Amfoterisin B preparatları *C. lusitaniae* dışında tüm kandida türlerine karşı etkilidirler. LAmB 3-5 mg/kg/gün dozunda diğer ajanlara intolerans gelişen hastalarda kullanılabilir (187,200). LAmB, mikafungin ile karşılaştırıldığında benzer etkide olup renal yan etkileri daha fazla olduğu için ESCMID’de tavsiye derecesi daha düşüktür.

Ekinokandin veya LAmB ile 5-7 günlük tedavi sonrası, kliniği stabil, flukonazol duyarlı izolat söz konusu ise, takip kültür sonuçları negatif ise flukonazol ile tedavi tamamlanması uygundur (187).

Antifungal duyarlılık testlerinin klavuzlarda yer almaya başladığı görülmektedir. Azol duyarlılık testleri tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarında önerilmektedir. Ekinokandin duyarlılık testi ise, daha önce ekinokandin ile tedavi edilen, *C. glabrata* veya *C. parapsilosis* ile enfekte hastalarda düşünülebilir (187).

Göz muayenesi, kandidemi tanısı konulduktan sonraki ilk hafta içerisinde yapılmalıdır. Hastanın izleminde her gün ya da gün aşırı olarak üreme olmayana kadar kan kültürleri alınmaya devam edilmelidir. Dissemine olmayan hastalarda antifungal tedavi, semptomların düzelmesinden ve *Candida*’nın kan kültüründen temizlenmesinden sonraki 14 gün boyunca devam etmelidir. Mevcut kılavuzlar, kandidemisi olan hastalarda SVK’nın mümkün olduğunda çıkarılmasını önermektedir. Kateteri çıkarılan çocuklarda elde edilen veriler, daha az komplikasyon oranı, daha düşük mortalite oranları ve antifungal tedaviye daha hızlı yanıt oranlarını göstermiştir. Özellikle, ağır hastalık durumunda kateterin çıkarılmasının ertelenebileceğini öneren gözlemsel çalışmalar mevcut olup, bu durum kafa karışıklığına neden olmaktadır. Bununla birlikte, mümkün olduğu kadar kateterin çıkarılması önerilmektedir.

Kandidemi sırasında SVK’sı olan 404 kanser hastasında yapılan tek merkezli bir çalışmada, SVK ile ilişkili kandidemiye kateter dışı kaynak ile ilişkili kandidemiden ayırmaya ve kandidemi ile ilişkili semptomların ve kan kültürü sterilizasyonunun sağlanması için kateterin çıkarılma zamanının faydası tanımlanmıştır. Kateter ilişkili kandidemi kanıtı olan hastalarda, ilk pozitif kan kültüründen sonraki 72 saat içerisinde kateteri çıkarılanlar, 72 saatten daha uzun bir süre sonra çıkarılanlar ile karşılaştırılmıştır. İlk pozitif kan kültürü sonucundan sonraki 72 saat içinde kateteri çıkarılanlarda iyi yanıt oranları ile anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur. Fakat kateter dışı kaynakla ilişkili kandidemi hastalarında kateterin erken çıkarılması ile yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (204). Kandidemili kanser hastalarında nötropenisi olan çocuklarda uygulanabilir olduğunda santral kateter çıkarılması hala

kuvvetle düşünölmelidir. SVK çıkarılamadığı durumlarda ekinokandin, LAmB, ABLC kullanılabilir (200).

Endovasköler Kandidiyazis :

Candida endokardit tedavisi için kanıta dayalı veriler sınırlıdır, ancak endokardit ve İK kılavuzları antifungal tedavi ve cerrahi girişimi içeren bir yaklaşımı desteklemektedir. *Candida* endokarditi için fungisidal rejimler tercih edilir ve literatürdeki çoğu tecrübe, AmB-d'nin tek başına ya da flusitozin ile birlikte kullanımını içerir. LFAmB daha az toksiktir ve daha yüksek dozlarda kullanılabilir. Bu nedenle, yenidoğan dışında doğal kapak ve prostetik kapak *Candida* endokarditi tedavisinde flusitozin (dört adet bölünmüş dozda günde 100 - 150 mg/kg) içeren veya içermeyen LFAmB (günlük 3 - 5 mg/kg IV) önerilir. Ekinokandinler ikinci seçenek olarak kabul edilir.

Küçük bir gözlemsel çalışmada, ekinokandin tedavisine karşı amfoterisin B tedavisi alan hastaların sonuçları benzer bulunmuştur (204). Cerrahinin antifungal tedaviye önemli bir katkısı olduğu düşünölmektedir (205). Antifungal tedavinin, nativ kapak endokarditi için cerrahi girişimden sonra en az altı hafta sürmesi önerilmektedir. Cerrahi girişim yapılamayan veya protez kapak endokarditi olan hastalarda başlangıç tedavisinin tamamlanmasından sonra azoller ile uzun süreli baskılayıcı tedaviye geçilmesi önerilmektedir (187).

Kardiyak kandidiyazis:

Candida spp.'nin neden olduğu perikardit ve miyokardit nadir olarak görülür. Bu nedenle veriler sınırlıdır. Düşük toksisite profili nedeniyle, LFAmB ile tedavi edilebilir. Ekinokandin veya azol (duyarlı izolat) mantıklı bir alternatiftir. En iyi yaklaşım, perikardiyal pencere ya da perikardiyektomi ile kombinasyon halinde tedavinin birkaç ay boyunca sürdürölmesidir. Flukonazol basamak tedavisi, amfoterisin veya ekinokandine iyi yanıt alınan ve klinik olarak stabil durumdaki hastalarda düşünölebilir. Pacemaker ya da implante edilen kardiyak defibrilatör varsa mutlaka çıkarılmalıdır. Tedavi endokardit gibi düzenlenmelidir.

Peritoneal kandidiyazis:

Çocuklarda sıklıkla peritoneal kateterin varlığı ile ilişkilidir. Çoğu uzman peritoneal kandidiyazis durumunda kateterlerin çıkarılması gerektiği konusunda hem fikirdir. Bu tavsiyenin temeli, kateteri çıkarılmayan hasta serilerinde görölen yüksek

tedavi başarısızlık oranlarının yanı sıra, cihazda gelişen biyofilm tedavisindeki zorluklardır (206).

Peritoneal kateterin hemen (<24 saat) çıkarılması önerilmektedir (207). Kateteri erken çıkarılan erişkinlerde yapılan çalışmalarda, mortalite oranlarının azaldığı gösterilmiştir (208). Peritoneal kandidiyaziste antifungal ajanın sistemik olarak verilmesi gerekir. İdeal antifungal ajan üzerinde karşılaştırmalı veri yoktur ve mevcut antifungal ajanların peritona ulaşma kabiliyetleri ile ilgili veriler sınırlıdır. Bazı raporlar, flukonazolün, amfoterisin B'ye göre peritonu daha fazla penetre edebileceğini düşündürmektedir (209). Flukonazol, sistemik bir yükleme dozu sonrasında diyalizatlara 75 mg/L/gün intraperitoneal olarak da verilebilir (210). İntraperitoneal AmB-d, şiddetli peritoneal irritasyonun yanı sıra fibrozis ve membran hasarı ile ilişkilendirilmiştir ve kaçınılmalıdır (211). Ekinokandinlerin fungal peritonitte rolü henüz iyi tanımlanmamıştır (212).

İdrar yolunun kandidiyazisi:

Asemptomatik kandidüri hastalarında tedavi önerilmemektedir. Kandidürisi olan kalıcı kateteri bulunan hastalarda, kateterin çıkarılması antifungal tedavi olmaksızın yeterli olabilir. Flukonazol yüksek oranda suda çözünür, esas olarak idrarla atılır ve beklenen idrar konsantrasyonları serumdakilere göre 10 kattan fazladır. Bu nedenle, flukonazol, hem sistit hem de piyelonefrit için tercih edilir, iki hafta süre ile verilmelidir. Sistit veya piyelonefrite neden olan flukonazol dirençli olan *C. glabrata* suşlarının varlığında AmB-d tedavisi (0.3-0.6 mg/kg) 1-7 gün veya oral flusitozin (25 mg/kg 4 eşit dozda) 7-10 gün süresince verilebilir. LFAmB, böbrek parankimi ve idrarda elde edilen düşük ilaç seviyeleri nedeniyle idrar yolunun kandidiyazisinde tedavi için kullanılmamalıdır.

Vorikonazol ve ekinokandin kullanımında aktif ilacın % 5'inden daha azı böbrekler ile atılır, bu da idrar yolunun kandidiyazisinde bu ilaçların kullanımını sınırlar.

Flukonazol dirençli organizmalar için, AmB-d veya oral flusitozin bir alternatiftir. AmB-d ile sürekli mesane irrigasyonu da, *Candida* sistitini tedavi etmek için kullanılmıştır, ancak lokal mesane irrigasyonundan sonra relaps oranları yüksektir (213).

Üriner toplayıcı sistemdeki miçetomalar (mantar topları) tek başına tıbbi tedaviye cevap vermeyebilir. Bu nedenle, kaynak kontrolü için cerrahi müdahale gerekli olabilir.

Cerrahi işlem, nefrostomi tüpü aracılığıyla miçetomanın endoskopik olarak çıkarılması veya nefrostomi tüpü aracılığıyla miçetomaya AmB-d'nin verilmesi gibi seçenekleri içerir. Miçetoma için cerrahi müdahalenin ne zaman uygulanacağına veya hangi müdahalenin ideal olduğuna dair pediatrik veriler sınırlıdır.

Osteoartiküler kandidiyazis:

Osteoartiküler *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi zordur. Çünkü antifungal tedavi seçeneklerine rehberlik edecek hiçbir pediatrik veri yoktur. Ayrıca, terapötik seçeneğe bakılmaksızın, hastalık nüks oranı yüksektir (110). Terapötik seçenekler arasında flukonazol, ekinokandin veya LFAmB bulunur. Yetişkin kılavuzları, primer tedavi olarak flukonazolu desteklemektedir ve alternatif olarak iki haftalık ekinokandin veya LFAmB ile indüksiyon ardından flukonazol ile ardışık tedaviyi önermektedir. Toplam 6-12 aylık tedavi önerilir (187). Flukonazol günlük 12 mg/kg veya LFAmB günde 3-5 mg/kg, en az iki hafta boyunca, ardından 6-12 ay süreyle günlük 6 mg/kg dozunda flukonazol ile ardışık tedavi önerilmektedir. Ekinokandinlerde uygun bir alternatif olabilir. Seçilmiş vakalarda cerrahi debridman yararlı olabilir. Septik artrit için, en az altı haftalık flukonazol veya en az iki hafta süreyle LFAmB veya ekinokandin ve ardından flukonazol ile ardışık tedavi önerilir. Cerrahi drenaj, yenidoğan dışı *Candida* artrit tedavisinde tüm vakalarda yapılmalıdır (187).

Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi:

Candida'ya bağlı SSS enfeksiyonlarının tedavisi flusitozinle kombine veya tek başına AmB-d şeklindedir (117). LFAmB, daha düşük toksisite profili ve beyinde bilinen doku penetrasyonu nedeniyle tercih edilmektedir. LFAmB ve flusitozin kombinasyonu in vitro sinerjistik etki gösterir ve flusitozin BOS'da yüksek konsantrasyonlara ulaşmakta, bu durum kombinasyon tedavisini cazip hale getirmektedir. Ekinokandinler ile tedavi deneyimi sınırlıdır. Ekinokandinlerin BOS penetrasyonu zayıftır ve SSS kandidiyazisi için önerilmez (214).

Tedavide güncel önerilere göre, başlangıçta birkaç hafta intravenöz LFAmB 3 - 5 mg/kg/gün tek başına ya da flusitozinle kombine olarak (enteral olarak dört bölünmüş dozda günde 100-150 mg/kg) uygulanır. LFAmB tedavisine yanıt alındığında, flukonazol ile (günde 12 mg/kg) ardışık tedaviye geçilmelidir. Toplam tedavi süresi bilinmemektedir, ancak hastalığın tüm klinik ve radyografik kanıtları kaybolana kadar

antifungal tedavi devam etmelidir. Enfekte intrakranial cihazların çıkarılması kuvvetle tavsiye edilir (187).

Oküler Kandidiyazis:

Candida endoftalmitis tedavisi için prospektif çalışma yoktur. Tedavi vitritisin varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Tüm *Candida* endoftalmitis vakaları sistemik antifungal tedavi gerektirir. Sistemik tedavi seçenekleri arasında flukonazol, vorikonazol, LFAmB ya da flusitozinle kombine LFAmB bulunmaktadır (187). Oküler hastalık için bu seçeneklerin herhangi birinin üstünlüğünü belirlemek için karşılaştırmalı veri yoktur. Bununla birlikte, flukonazol ve vorikonazol gözün arka segmentinde yeterli konsantrasyonlara ulaşması nedeniyle, bazı araştırmacılar bu ajanları birinci seçenek olarak tercih etmektedirler (215).

Vitrit ya da retinada maküla tutulumu olan hastalarda vorikonazol ya da AmB-d ile intravitreal tedavi önerilmektedir. Şiddetli vitritis vakalarında, vitrektomi enfeksiyon yükünü azaltmaya yardımcı olabilir. Antifungal tedavinin optimal süresi belirlenmemiştir. Ancak enfeksiyonun klinik bulguları gerileyene kadar , en az dört ila altı hafta, tedaviye devam edilmelidir (187).

Kronik Dissemine Kandidiyazis:

Klinik deneyimin çoğu AmB-d, LFAmB ve flukonazol iledir. Klinik olarak stabil hastalarda flukonazol önerilir. Ekinokandinler veya amfoterisin B, akut hastalıkta veya flukonazol tedavisinden önce 1 - 2 haftalık bir indüksiyon periyodunda veya tek tedavi olarak flukonazole yanıt vermeyen hastaları tedavi etmek için kullanılabilir. Tedavi süresi, klinik duruma ve hastanın tedaviye cevabına bağlı olarak değişkendir, ancak 3 - 5 aydan daha uzun bir medyan süresi vardır (123). Tedavinin erken kesilmesi relapsa neden olabilir. Çoğu uzman antifungal tedavinin tüm lezyonlar düzelene kadar devam etmesini önermektedir (187).

Bu hastalarda kemoterapinin devamının güvenli olduğu gösterilmiştir ve hastalığı kontrol edilen hastalarda endikasyon halinde kök hücre transplantasyonu yapılabilir (216). İnatçı ateş yüksekliği olan hastalarda olduğu gibi, antifungal tedaviye ek olarak adjuvan düşük doz kortikosteroid tedavisi önerilmiştir. Bu terapötik yaklaşımın semptomların gerilemesine neden olduğu gösterilmiştir (217). Bu tedavi, persistan semptomların bulunduğu vakalarda düşünülebilir, ancak kortikosteroidlerin rutin önerileri için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Intraabdominal Kandidiyazis:

Anostomoz kaçağı, abdominal cerrahi ve nekrotizan pankreatit gibi kandidiyazis açısından yüksek riskli hastalarda ampirik antifungal tedavi mutlaka düşünülmelidir. İntraabdominal kandidiyazisin tedavisinde drenaj ve debridman kaynak kontrolü açısından öncelikli olarak düşünülmelidir. Antifungal tedavinin seçimi nütropenik olmayan hastalardaki gibidir. Tedavi süresi kaynak kontrolü ve klinik yanıtı bağlı olarak hasta bazlı olarak düşünülmelidir.

2.1.9.ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ

Antifungal profilaksi öncelikle invazif mantar enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastalar için düşünülmelidir. Antifungal profilaksinin etkinliği hakkındaki klinik çalışmalardan elde edilen veriler, büyük ölçüde yetişkinlerdeki çalışmalardan elde edilmiştir.

Hematolojik malign hastalıklar için kemoterapi alan çocuklar, invazif fungal enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır ve en sık *Candida* spp. tespit edilir. Ayrıca akut miyeloid lösemi, relaps olmuş akut lenfoblastik lösemi, allojenik veya otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu ve graft-versus-host hastalığı (GVHD) yüksek riskli hastalıklar kategorilerinde olup invazif fungal enfeksiyon oranları % 9 - % 29 arasındadır (218). Ağır aplastik anemi, onkolojik bir hastalık olmamakla birlikte, kemik iliği yetmezliği ve uzamış nütropeni nedeniyle önemli bir invazif mantar enfeksiyonu riskine sahiptir (219). Bu hastalarda invazif fungal enfeksiyon ile ilişkili yüksek mortalite oranları ve yetişkinlerdeki yararları göz önüne alındığında antifungal profilaksi çocuklarda da kullanılabilir (220).

Kemoterapi kullanımı sonrasında veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası antifungal profilaksinin değerlendirildiği bir meta-analizde, antifungal profilaksinin tüm nedenlere bağlı mortalite ve İK görülme oranında plaseboya, tedavi edilmeyen veya sistemik olarak emilmeyen antifungal ajan kullanımına kıyasla anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (125). En fazla yarar görülen hasta grubu ise allojenik ve otolog hematopoietik kök hücre transplant alıcıları olmuştur (221).

Çocuklarda randomize kontrollü çalışmaların eksikliğine rağmen, akut myeloid lösemisi olan çocuklarda daha yeni pediatrik veriler, profilaksi almayanlara kıyasla antifungal profilaksinin mortaliteyi azalttığını ortaya koymuştur (222).

Yan etkisinin düşük olması ve alternatifleriyle karşılaştırıldığında nispeten daha az ilaç etkileşimi olması ve erişkinlerde surveye katkısı dikkate alındığında şu an yüksek riskli çocuklarda en çok tavsiye edilen ajan flukonazoldur (218,223). Daha kapsamlı antifungal profilaksi gereken hastalarda geniş spektrumlu triazoller ve ekinokandinler alternatif seçeneklerdir (218,220). Kemoterapi sonrası uzun süreli nötropenisi olan hastalarda, hematopoietik kök hücre transplantasyonunda ve ciddi GVHD olan hastalarda profilaksi, nötropeni süresi boyunca uygulanır (187).

Pediyatrik karaciğer nakil alıcılarında daha önceki çalışmalarda İK oranı yüksek tespit edilmiştir (224). Daha yeni yayınlar, karaciğer transplant sonrası dönemde İK oranlarını daha düşük bildirmekte ve bu popülasyonda antifungal profilaksinin rutin kullanımının yararını tartışmaktadır (225).

Yetişkinlerdeki raporlara dayanılarak, Amerikan Enfeksiyon Hastalıklar Derneği (IDSA) şu anda karaciğer transplant alıcıları için aşağıdaki faktörlerinden en az ikisini içeren hastalarda (tekrar transplantasyon, kreatinin düzeyi 2.0 mg/dL'den büyük, jejunostomi, intraoperatif 40'dan fazla kan ürünü kullanımı, uzamış intraoperatif süre (> 1 saat) ve transplantasyondan en az iki gün önce ve üç gün sonra fungal kolonizasyon saptanması) flukonazol veya amfoterisin B (LFAmB) profilaksisini postoperatif 7-14 gün süreyle kullanılmasını önermektedir (187). Ayrıca, transplantasyondan önce yoğun bakım ihtiyacı, operasyon süresinin uzaması, çocuklarda İK için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (225).

Diğer pediyatrik organ nakil popülasyonları için antifungal profilaksinin yararı hakkındaki veriler sınırlıdır. Erişkin kılavuzları ince bağırsak nakli alıcıları için flukonazol profilaksisini transplantasyondan sonra en az iki hafta kullanmasını önermektedir (187). Pediyatrik ince bağırsak transplant alıcıları, invazif mantar enfeksiyonu açısından yüksek risk altında ve bu nedenle yetişkinlere yönelik tavsiyeler çocuklarda da uygulanabilir (226).

Pediyatrik YBÜ'deki hastalarda antifungal profilaksinin yararı bilinmemektedir, çünkü bu popülasyonda hedeflenen antifungal profilaksinin yararını tanımlamak ve aynı zamanda İK için yüksek riske sahip olan hastaları belirlemek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Yetişkinlerden elde edilen verilere dayanarak, yüksek İK oranına sahip YBÜ'lerinde ve İK açısından yüksek riskli hastalarda antifungal profilaksi kullanımına izin verilebilir (187).

2.1.10.NEONATAL KANDİDİYAZİS

2.1.10.1.Epidemioloji

Yenidoğan YBÜ'lerinde İK ciddi bir sağlık sorunudur, ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Prematüre infantlardaki nozokomiyal KYE'lerin 3. en sık nedeni kandida türleridir (69). Altı Yenidoğan YBÜ'sinde 2847 infantta yapılan prospektif çalışmada >2500 gr bebeklerde insidans % 0.3 (1139'un 3'ü), çok düşük doğum ağırlıklı (doğumda <1500 g) bebeklerde % 3 ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (doğumda <1000 g) bebeklerde % 7 oranında tespit edilmiştir (26,227). Ortalama 15-33 günlükken tanı almışlardır. Bununla birlikte 1990'lı yıllardan itibaren prematüre infantlarda İK insidansı azalmıştır. Yenidoğan YBÜ'lerinde İK insidansı, 1997'de 1000 bebek başına 3.6 atak iken, 2010'da 1000 bebek başına 1.4 atağa düşmüştür (228). Bu azalma, yüksek insidans merkezlerinde artan flukonazol profilaksisi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azalması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin iyileştirilmesi ile ilişkili olabilir. Antifungal profilaksi kullanmayan merkezlerde neonatal İK'nın % 80 - % 90'ını *C. albicans* ve *C. parapsilosis* enfeksiyonları oluşturur (229). Flukonazol profilaksisi kullanan merkezlerde, non-albicans *Candida* türlerinin görülme olasılığı daha yüksektir. Bunlardan *C. glabrata* ve *C. tropicalis* daha sık olarak, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* veya *C. dubliniensis* daha nadir olarak tespit edilebilir.

Hastaların demografik özellikleri, antifungal profilaksi kullanımı, cerrahi popülasyon, aşırı erken doğan bebeklerin resüsitasyonu, beslenme protokolleri ve antibiyotik uygulamalarındaki farklılıklara bağlı olarak yenidoğan YBÜ'lerde İK insidansında farklılıklar görülmektedir. İnsidans oranları, 1000 g'dan az bebeklerde % 3 - % 23 arasında, 1001-1500 g bebeklerde % 1.3, 1501-2500 g bebeklerde % 0.4, 2501 gramın üzerinde olanlarda ise % 0.3 olarak tespit edilmiştir. Prematüritenin derecesi arttıkça İK insidansı da artmaktadır ve % 20'den fazlası 25 gestasyonel haftadan düşük bulunmuştur (229,230).

Kompleks konjenital anomalili veya cerrahi tedavi gerektiren bebekler de İK için yüksek risk taşımaktadır. Feja ve arkadaşları gastrointestinal hastalıklarda kandidemi sıklığının arttığını bulmuşlardır (231). Gastrointestinal hastalık trakeoözofageal fistül, gastroşizis, omfalosel, Hirschprung hastalığı, intestinal atrezi veya nekrotizan enterokolit (NEK) epizodları olarak tanımlanmıştır. Yaşamın ilk dört ayında yenidoğan YBÜ'de yatan konjenital kalp hastalığı olan hastalarda KYE'lerin % 9'unu kandidemi oluşturur (232). *Candida* türleri, ECMO uygulanan bebeklerde en sık ikinci enfeksiyon

nedenidir ve enfeksiyonların %10'undan sorumludur (233).

Prematüre infantlarda *Candida*'ya bağlı mortalite oranları geniş çok merkezli çalışmalarda % 20 olarak rapor edilmiştir (26,234,235). Yüksek mortalite oranlarına ek olarak infantlarda İK, morbidite, olumsuz nörogelişimsel sonuç, periventriküler lökomalazi, kronik akciğer hastalığı ve ciddi prematürite retinopatisi ile ilişkili bulunmuştur (236-238) .

2.1.10.2.Risk Faktörleri

Neonatal kandidiyazisin prematüre bebeklerde ölümcül olabileceği düşünüldüğünde, risk faktörlerinin anlaşılması kritik öneme sahiptir. Fungal kolonizasyon ile proliferasyonu kolaylaştıran ve invazif enfeksiyon riskini artıran durumlar arasında gastrointestinal dismotilite veya ileus, antibiyotikler, asit inhibisyonu, steroidler ve hastanın bağışıklık sisteminin immatür olması sayılabilir. Gestasyonel yaş en önemli risk faktörüdür. Bağışıklık sisteminin, deri ve gastrointestinal sistemin gelişmişlik derecesi gestasyonel yaşa bağlı olarak değişmektedir. İmmatür lenfosit ve antikor sistemi, prematüre bebeklerde deri ve mukozada fungal kolonizasyona yatkınlık yaratır, böylece, doğuştan yetersiz konakçı savunma mekanizmaları enfeksiyonun yayılmasını ve ciddi enfeksiyon oluşumunu sağlar. İnvazif kandidiyazis, nötrofil sayısı ile fonksiyonundaki ve bariyer savunma mekanizmalarındaki yetersizlikten kaynaklanabilir. Nötrofiller, antifungal savunmada, fagositozda önemli rol oynarlar. Bu süreçte nötrofiller, oksijen metabolitleri, antikorlar ve sitokinlerin üretimini ve C3 kompleman bileşeninin aktivasyonunu sağlar. Bunların hepsi prematüre bebeklerde, term bebek ve yetişkinlere kıyasla azalmıştır. Ayrıca, fagosit edilemeyecek kadar büyük olan hif ve psödohipin lizisinde kritik bir rol oynayan nötrofil granülleri ve sitokinler de eksiktir. Preterm bebeklerde aderans, fagositoz ve oksidatif öldürmede görev alan makrofajların fonksiyonu da bozuktur ve böylece fungal kolonizasyon ve enfeksiyona yatkınlık oluşmaktadır. Hücre aracılı savunmaya ek olarak, sitokinler mantar enfeksiyonuna karşı doğal bağışıklığa katkıda bulunur. Pulmoner konak savunması öncelikle alveolar makrofajlar, silialar, mukus ve sürfaktandır ve bunların hepsi preterm bebeklerde yetersizdir.

Candida kolonizasyonu ve sepsis için risk faktörleri benzerdir (227). Enfeksiyondan önce genellikle mukozal membranlar ve vasküler kateterlerde kolonizasyon oluşur. Kateterlerdeki biyofilm oluşumu, konağın savunma mekanizmalarını ve antifungal ajanların penetrasyonunu engeller.

Bebekler doğum kanalı yoluyla ya da yenidoğan YBÜ'sinde kolonize olur. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (doğumda < 1000 g) yaşamın ilk 28 günü içinde kolonizasyon oranının % 46 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (206). Cildin, solunum yolunun veya gastrointestinal sistemin fungal kolonizasyonu, yaşamın ilk haftalarında çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 27 - % 62 oranında görülürken, zamanında doğan bebeklerde % 10 oranında görülür (239). Fungal kolonizasyon ve ardından gelişen enfeksiyon, maruziyete, inokulum miktarına, konak duyarlılığına ve patojenin özelliklerine bağlıdır.

Fungal kolonizasyonu inceleyen altı yenidoğan YBÜ'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, sağlık çalışanlarının % 29'unun ellerinden (2989'un 859'unda) *Candida* türleri izole edilmiştir (240). *C. parapsilosis* % 19'undan ve *C. albicans* % 5'inden izole edilmiştir (P < .001). Daha prematüre bebeklerde artmış bakım ihtiyacı nedeni ile sağlık çalışanlarının ellerinden, kontamine infuzatlardan, kateterlerden, kateterle ilişkili cihazlardan fungal kolonizasyon riski yüksektir. Çünkü 12 saatlik bir vardiya sırasında bebeğe ortalama 32 kez dokunulur (240,241).

Candida kolonizasyonu en yaygın deri ve gastrointestinal sistemde olur (51). Kolonizasyon gestasyonel yaşla ters orantılıdır. *Candida* türleri immatür stratum corneum tarafından üretilen ince keratin tabakası için litik olabilen proteazlar ve lipid zarlarına karşı fosfolipazlar üretir. Her ikisi de epitelyal invazyonu kolaylaştırabilir (242). Pretermelerde transepidermal su kaybı, fungal kolonizasyon ve büyümeyi kolaylaştıran nemli bir ortam yaratır. Preterm cildin geçirgenliğinin artmasıyla, glukoz gibi substratlar epitel yüzeyine yayılabilir ve *Candida*'nın büyümesini kolaylaştırabilir. Cilt maturasyonu, aşırı preterm bebekte iki hafta sürer ve bundan sonra yeni fungal cilt kolonizasyonu daha az görülür. *Candida*'nın bukkal mukozaya aderansı term doğan bebeklerle karşılaştırıldığında pretermde artmış ve kolonizasyonu kolaylaştırmıştır (243). Normal bakteri florası, hem adhezyon bölgeleri hem de besinler için rekabet ederek *Candida*'nın büyümesini engeller (244). Deri ve gastrointestinal sistemin kolonizasyonu solunum yolu kolonizasyonuna göre daha sık görülür, fakat solunum yolu kolonizasyonu enfeksiyon için daha yüksek risk taşır (245). Rowen ve arkadaşları endotrakeal fungal kolonizasyonu olanlarda olmayanlara göre kandidemi görülme oranının 15.4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, normal bakteri florasını yok ederek *Candida* kolonizasyonunu artırır (242). İnfantlarda yapılan bir kohort çalışmasında,

Candida enfeksiyonundan önceki yedi gün içinde sefalosporin veya karbapenem kullanımının kandidiyazis riskini artırdığı gösterilmiştir (246). Erişkin çalışmalarında, H2-reseptör blokeri ve proton pompa inhibitörlerinin gastrointestinal sistemde *Candida* büyümesini arttırdığı gösterilmiştir (247) ve benzer şekilde infantlarda da artmış kandidiyaz riski ile ilişkili bulunmuştur (121). Aşırı preterm infantlar, uzun süre yoğun bakım gereksinimi (TPN, MV, SVK), *kandida* gelişimini kolaylaştıran ilaçlara maruz kalma (H2-bloke edici ajanlar, proton pompa inhibitörleri, postnatal kortikosteroidler ve geniş spektrumlu antibiyotikler) ve gastrointestinal dismotilite ve hastalık oranının artması (NEK ve barsak perforasyonu, gastroşizis), gelişmemiş bir cilt ve gastrointestinal sistem gibi bağışıklık sistemin baskılandığı bir çok faktöre sahiptir (227,229,231).

2.1.10.3.Klinik Bulgular

Konjenital Kutanöz Kandidiyazis

Konjenital kutanöz kandidiyazis, doğumdan önce uterusu asendan yoldan ilerleyen bir enfeksiyondan kaynaklanır. Doğumda bebeğin yaygın eritemli papüler döküntüye sahip olduğu nadir bir klinik durumdur (248). Papüler döküntü püstüler hale gelir, ardından vezikül ve bül gelişir. Döküntü aynı zamanda parlak kırmızı, yanık-benzeri dermatit olarak da gelişebilir. Cilt tutulumu, yüz veya kafa derisi, göğüs, karın, perine bölgesi, bir veya daha fazla ekstremit ve sırt bölgelerini etkiler. Bu lezyonlar bazen deskuamasyona yol açar. Aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda, kan, idrar veya BOS'a (% 66) yayılım riski daha fazladır; bu risk, 1000 - 2500 g için % 33, term infantlarda % 11'dir. Bu nedenle, tüm bu infantlar sistemik olarak antifungal ile tedavi edilmelidir.

Bu enfeksiyonların patogenezi inceleleyen bir çalışmada, deri biyopsileri, dermal invazyon ve granülom oluşumundan fokal nekroz ve hemorajiye kadar değişen inflamatuvar bir süreç olduğunu göstermiştir (249). Biyopsilerden elde edilen veriler, kutanöz tutulumun invazif olduğuna dair bilgi vermekte ve hızlı bir şekilde sistemik antifungal tedaviye ihtiyaç olduğunu göstermektedir. *Candida* türlerini izole edebilmek için rutin aerobik cilt kültürü yeterlidir, deri biyopsileri gerekli değildir. Ayırıcı tanıda stafilokok, diğer bakteriler ve diğer mantar cilt enfeksiyonları düşünülmelidir. Umbilikal kord ve plasentanın patolojik incelemesi de tanıya yardımcı olabilir.

Neonatal Kandidemi

Bakteriyel sepsise benzer klinik belirtiler ve semptomlarla kendini gösterir. Belirtiler ve semptomlar, görülme sıklığı ile beraber; $\leq 100,000$ / μ L trombositopeni (% 84), ≥ 0.2 immatür/total nötrofil oranı(% 77), apne veya bradikardi (% 63), oksijen ihtiyacı (% 56), yardımcı ventilasyon (% 52), uyuşukluk veya hipotoni (% 39), gastrointestinal semptomlar (% 30), hipotansiyon (% 15), hiperglisemi (% 13), ≥ 20.000 / μ L beyaz kan hücresi (% 12), metabolik asidoz (% 11) ve ≤ 1500 / μ L mutlak nötrofil sayısı (% 3) olarak sıralanmaktadır (250). Aynı zamanda, kandidemi dissemine hastalık ile ilişkili olabilir. Kardiyak, renal ve oftalmolojik sistemlerin ve SSS'nin değerlendirilmesi gereklidir.

Neonatal İdrar Yolu Enfeksiyonu

İnvazif kandidiyazisli infantlarda, böbrek tutulumu % 40'a kadar olabilir (229). Renal *Candida* enfeksiyonları, izole kandidüri, böbrek toplayıcı sistemi içinde debris ve böbrek parankimal tutulumunu içerir (106). İdrar kültüründe *Candida* üremesi mevcutsa toplayıcı sistemi değerlendirmek için böbrek ultrasonografisi yapılmalıdır.

Neonatal Meningoensefalit

Kandidemisi olan infantların yaklaşık % 15'inde menenjit bulunur (102). Bu oran kandidemisi olan erişkinlerde görülen menenjit insidansından çok daha yüksektir. Bu gerçek, tanısal değerlendirme ve terapötik yaklaşımlar için önemli etkilere sahiptir. SSS kandidiyazisi, meningoensefalit olarak tanımlanmaktadır, çünkü enfeksiyon, sıklıkla granülomlar, parankimal apseler ve vaskülit ile sonuçlanmaktadır. SSS'nin mantar apselerinin mikroskopik boyutta olduğu ve bu nedenle ultrasonografi ile kolayca tespit edilemediği bildirilmiştir. Ayrıca, SSS enfeksiyonu varlığında BOS parametreleri normal olabilir. Preterm infantlarda invazif mantar enfeksiyonu esnasında periventriküler beyaz cevhere zarar verebilecek sitokinlerin salınımının periventriküler lökomalazi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve bununla ilgili çalışmalar mevcuttur (238).

Yenidoğan Endokarditi ve Enfekte Vasküler Trombüs

Candida endokarditi, fungal sepsis vakalarının % 5,5 - % 15,2'sinde bildirilmiştir. *Candida* endokarditi *C. albicans* ve *C. parapsilosis* için prevalansı eşit olup tek başına kandidemi ile gelenlerden daha yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (92,251). Santral

venöz kateterler, valvüler, endokardiyal ve endotel dokuda travmaya neden olarak endokardit ve enfekte vasküler trombus riskini artırır.

Yenidoğan Endoftalmiti ve Prematüre Retinopatisi

Kandidemi nedeniyle retina endoftalmitis insidansı, muhtemelen daha hızlı tanı, tedavi ve sistemik kandideminin daha az gözlenmesi nedeniyle azalmıştır. 1989-1999 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada, fungal sepsisli preterm infantların % 6'sında (67 hastanın dördünde) endoftalmitis saptanmıştır (251).

Retinal apseler veya koryoretinit bulunmasa bile, bazı epidemiyolojik kanıtlar *Candida* sepsisinin prematüre infantları ciddi retinopatiye (ROP) yatkın hale getirebileceğini düşündürmektedir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kandidemi öyküsü olanların % 33'ünde ROP gelişirken, bu oran kandidemisi olmayanlarda % 10 kadar bildirilmiştir (252). Novola ve ark., çok düşük doğum ağırlıklı ve 28 haftanın altındaki infantlarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, kandidemili infantların % 52'sinde, kandidemi olmayan kontrollerin % 24'ünde ROP geliştiğini bulmuşlardır ($P = .008$) (253). Fungal sepsis ve ROP arasındaki ilişkide çelişki olmasına rağmen, kandidemili ve erken doğmuş infantlarda olası retinal hastalık açısından daha erken ve sık olarak tarama önerilmektedir.

Neonatal *Candida* Organ tutulumu

İnvazif kandidiyaziste kan, idrar veya BOS yoluyla doku ve organlara yayılım meydana gelir. *Candida* türleri endokardit, endoftalmit, dermatit, peritonit, osteomyelit ve septik artrite neden olabilir ve SSS, böbrek, karaciğer, dalak, deri, bağırsak ve peritonda apseler oluşturabilir. Düşük doğum ağırlıklı infantta disseminasyon daha sık olabilir. Noyola ve ark. beş günden fazla ve Chapman ve ark. yedi günden fazla enfeksiyon süresi olanlarda enfeksiyon süresi daha kısa olanlara göre oftalmolojik, renal veya kardiyak problemlerin daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Amfoterisin B verildiğinde ve ilk pozitif kan kültüründen sonraki iki gün içinde SVK çıkarıldığında, end-organ yayılımı ve mortalitede artış görülmemiştir (92,253).

2.1.10.4. Tanı

Kan, idrar, BOS ve periton sıvısı veya diğer steril vücut sıvı kültürleri, İK tanısı için en iyi yöntem olmaya devam etmektedir. Sepsis değerlendirilirken kan kültürü, idrar ve BOS kültürlerinin yapılması kritik öneme sahiptir. Kandideminin tanısı konulmadan önce metastatik enfeksiyon ile end-organ tutulumu gelişebilmesi

nedeniyle başlangıçta lomber ponksiyon, ekokardiyografi, abdominal ve kranial ultrasonografi taraması ve oftalmolojik muayene gereklidir.

2.1.10.5.Tedavi ve Önleme

Amfoterisin B Preparatları

AmB-d 1 mg/kg , LFAmB de 5 mg/kg dozunda başlanmalıdır (272). Linder ve ark., 1 mg/kg AmB-d dozunun yapılan çalışmadaki 34 vakada böbrek fonksiyonunu etkilemediğini göstermiştir (153). Lipozomal AmB, böbreğe daha az geçer; bu nedenle renal parankimal tutulumu olmayan ve idrar kültüründe üremesi olmayan hastalarda verilmesi önerilmektedir. *Candida* bağlı meningoensefalit durumunda beyin dokusuna penetrasyonunun iyi olması nedeniyle AmB-d tercih edilebilir. Alternatif olarak LFAmB kullanılabilir.

Azoller

Flukonazol infantlarda kandidiyazis tedavisinde yaygın olarak kullanılır (254). *C. albicans* ve *C. parapsilosis* infantlarda en yaygın iki *Candida* türü olup bunlar flukonazole karşı duyarlıdır. Bununla birlikte, *C. glabrata* izolatlarının % 50'si ve *C. krusei* izolatlarının tamamı, flukonazole karşı dirençlidir (255). Daha büyük çocuklar ve yetişkinlerdekine benzer sonuçları elde etmek için infantlara da günde 12 mg/kg'lık doz gereklidir (256). Yükleme yapılması (25 mg/kg/doz) ile geleneksel dozaj şemasından daha erken kararlı durum konsantrasyonlarının elde edildiği gösterilmiştir (257). Vorikonazol, flukonazole göre daha geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Flukonazole dirençli *C. glabrata* ve *C. krusei*'nin bazı izolatlarına karşı in vitro etkilidir. Bununla birlikte, infantlarda vorikonazolün farmakokinetiği tanımlanmamıştır (258). *Candida* bağlı neonatal meningoensefalit durumunda amfoterisin B sonrası ardışık tedavi olarak flukonazol duyarlı izolata sahip hastalara 12 mg/kg dozunda flukonazol tedavisi verilebilir.

Ekinokandinler

Ekinokandinler, tüm *Candida* türlerine karşı etkili olmasına rağmen, *C. parapsilosis*in mutant suşlarına karşı direnç söz konusudur. Farmakokinetiği infantlarda en yaygın tanımlanmış ajan mikafungindir. Santral sinir sistemi enfeksiyonu olan infantlarda mikafungin tedavisi ile yeterli sistemik yanıt elde etmek için önerilen doz günde 10 mg/kg'dır (259). Bir farmakokinetik çalışmada, prematüre infantlarda mikafungin tedavisinin 15 mg/kg'a kadar iyi tolere edildiği bildirilmiştir (260). Neonatal

kandidiyazis için başlangıç tedavisi olarak ekinokandinler önerilmez. Çünkü, hayvan modelleri beyin parankim penetrasyonunu gösterse de BOS'a geçiş ile ilgili şüpheler mevcuttur (187). Ayrıca, ESCMID' e göre hayvan deneylerinde mikafungin kullanımı ile hepatik tümör insidansının arttığı gösterilmiş olup bu nedenle diğer ajanların kullanılamadığı durumlarda son çare olarak önerilebilmektedir. Anidulafungin sekiz infantta çalışılmıştır, ancak uygun dozun belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Santral Venöz Kateterin Çıkarılması:

Birkaç çalışma, venöz kateterin hızlı bir şekilde çıkarılmasının düşük mortalite oranları, kısa enfeksiyon süresi ve daha az oranda organ tutulumu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (92,251). Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırmaları venöz kateterin erken dönemde çıkarıldığında (<24 saat) mortalitenin kontrol grubuna göre % 37'den % 21'e kadar ($P < .024$) azaldığını göstermiştir (261).

Ampirik Antifungal Tedavi:

Ampirik tedavinin değeri ve neonatal kandidiyazisin prognoza olumlu katkısı araştırılmaya devam etmektedir. Bazı çalışmalar *Candida* sepsisi olan çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda ampirik antifungal tedavinin mortalite oranlarını düşürdüğünü ve klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermektedir (246,262). Klinisyenler daha sonradan kandidiyazis tanısı konulan infantlara ampirik tedavinin uygulanmasında eksiklik olduğunu görmüşlerdir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı 1500'den fazla bebeğin alındığı bir kohort çalışmada, kandidiyazis olan infantların sadece % 29'unun ampirik antifungal tedavi aldığı görülmüştür (229). Ampirik antifungal tedavi başlanan bebeklerde SSS tutulumu olasılığı da göz önünde bulundurarak tedavi süresi en az üç hafta olmalıdır.

Antifungal Profilaksi :

Bugüne kadar yapılmış kanıta dayalı randomize kontrollü çalışmalar sonucunda İK korunmasında antifungal profilaksi tek koruma yöntemidir. Profilaktik antifungal tedavinin yüksek riskli preterm infantlarda hem kolonizasyonu hem de İK'yı azalttığı gösterilmiştir. Antifungal profilaksi yapılmadığı takdirde, aşırı düşük doğum ağırlıklı infantların % 60'a yakın bir kısmı doğumdan sonraki ilk 2-3 hafta içinde kolonize olur (263). Çok düşük doğum ağırlıklı infantların bir çalışmada, kandida kolonizasyonu olan infantlar, kolonizasyonu olmayanlara göre kıyaslandığında % 8 oranında invazif hastalık gelişimi olduğu görülmüştür (264). Endotrakeal kolonizasyon invazif hastalık

gelişimi için altı kat artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (265). Başka bir yenidoğan çalışmasında kandidanın her bir cilt bölgesinde kolonizasyon varlığı invaziv hastalık açısından riski üç kat arttırmaktadır (263). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, yarışan bakteri florasını ortadan kaldırarak *Candida* kolonizasyonunu artırır (242). Gastrik asidite, üst gastrointestinal sistemde *Candida* büyümesini baskılayarak kandidiyaza karşı koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Histamin-2 (H2) - blokörleri ve proton pompa inhibitörleri gibi asit azaltıcı ilaçlar, *Candida*'nın gastrointestinal sistemde çoğalmasını artırır (247).

Yenidoğanda yapılan 20'den fazla çalışma (5000 yenidoğanı içeren), flukonazol profilaksisinin İK'yı % 70-80 oranında azalttığını göstermiştir. Yapılan bir çalışmada plasebo veya kontrol grupları (% 9.1) ile flukonazol profilaksisi alan gruplar (% 1.3) karşılaştırıldığında İK insidansı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (266). Profilakside en yüksek etkinlik; ≤ 1000 g ağırlığında ve gestasyon haftası ≤ 27 olan yenidoğanlarda doğumdan kısa bir süre sonra başlandığında ve tüm yüksek riskli hastalara verildiğinde sağlanmıştır.

Flukonazol, doğumdan sonraki ilk 48 - 72 saat içinde, dört ile altı hafta boyunca haftada iki kez veya bebek intravenöz erişimi gerektirmeyene kadar 3 mg/kg dozda intravenöz başlatılır (267).

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tüm preterm bebekler için rutin olarak antifungal profilaksi önermemektedir. Antifungal profilaksi, sistemik mantar enfeksiyonu $>5 - 10$ gibi yüksek oranlarda olan yenidoğan YBÜ'lerinde aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler (<1000 g) için önerilmektedir (187,267,268).

Flukonazol, doğumdan sonraki ilk 48 - 72 saat içinde, dört-altı hafta boyunca, haftada iki kez veya intravenöz yol gereksinimi olmayana dek 3 mg/kg dozda intravenöz olarak verilir (267,269).

Randomize çalışmalarda flukonazol ile tedavi edilen infantlarda önemli yan etki olmadığı bildirilmiştir. İnvazif kandidiyazis profilaksisi diğer enfeksiyonların insidansında artışa yol açmamıştır. Nörogelişimsel durum ve hayatta kalanların yaşam kalitesi değerlendirilmiş ve flukonazol ile tedavi edilen grupta plaseboya göre farklılık bulunmamıştır (270). Duygusal veya davranış bozuklukları açısından farklılık izlenmemiştir.

Nistatin, prematüre infant profilaksisinde ilk çalışılan antifungal olup enteral veya oral yolla uygulanan emilmeyen bir ajandır. Yapılan çalışmalar, düşük enfeksiyon oranlarına sahip yenidoğan YBÜ'lerinde bile profilaksinin yararlarını göstermiş, profilaksinin erken başladığı zaman (doğumdan sonra 72 saat içinde) daha etkili olduğunu saptamıştır. 1993 - 2006 yılları arasında Avustralya ve Yeni Zelanda'da çok merkezli preterm infantlarla yapılan gözlemsel bir çalışmada antifungal profilaksi almayanlarla, oral nistatin profilaksisi alanlar karşılaştırılmış, profilaksi grubunda 1500 g'dan ve 1000 g'dan daha az infantlarda *Candida* sepsisi veya menenjitte anlamlı bir azalma görülmüştür (271). Birleşik Krallık'ta yapılan 33 haftadan erken doğan prematüre infantların kohort çalışmasında, profilaksinin İK ve özellikle tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (272).

Flukonazol ve nistatin profilaksisi ile ilgili bir çok soru cevaplanmamıştır. Doğum ağırlığı 1500 g'dan az olan infantlarda yapılan randomize kontrollü çalışmada, doğumdan sonraki bir hafta içinde tam enteral beslenmeye geçilene kadar verilen oral nistatin ve oral flukonazol profilaksisi karşılaştırılmıştır (273). Flukonazol ile tedavi edilen 38 infantın ikisinde (% 5,3); nistatin ile tedavi edilen 42 infantın altısında (% 14,3) İK meydana gelmiştir. Flukonazol ile tedavi edilen grupta ölüm olmazken, nistatin ile tedavi edilen grupta tüm nedenlere bağlı mortalite % 7.5 olarak bulunmuştur. Üç vakada NEK, bir vakada bağırsakta perforasyonu ve iki vakada sepsis mortalite nedeni olarak bulunmuştur. Altı ölümden sadece biri İK nedeniyle gerçekleşmiştir. Hastaların üçte biri hemodinamik instabilite ya da gastrointestinal problemler nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Nistatinin oral süspansiyonu çok yüksek ozmolariteye sahiptir (300 mOsm/L) ve hiperosmolar ilaç kullanımının NEK gelişimi ile ilişkisi endişe oluşturmaktadır.

Kanıtlar toplu olarak değerlendirildiğinde, nistatinin yerine profilaksi ajanı olarak flukonazol kullanılması önerilmektedir. 1000 g'dan az infantlarda İK'nın önlenmesinde flukonazolün haftada iki kez uygulanmasının nistatine göre daha etkili olduğu, 1000 g'dan az infantlarda bile güvenli olduğu, hatta gastrointestinal hastalık veya hemodinamik instabilitenin varlığında bile kullanılabileceği önerilmektedir.

Mikonazol neonatal İK'nın önlenmesinde alternatif bir diğer emilmeyen ajandır. Mikonazol'un kullanılabilirliği hakkında yapılan bir çalışmada, kandidanın rektal kolonizasyonunu azalttığı fakat İK gelişimini etkilemediği gösterilmiştir (274).

Neonatal invazif kandidiyazis için enfeksiyon kontrol önlemleri:

1- Annede vajinal kandidiyazisin doğum öncesi tanı ve tedavisi:

Erken doğum ya da uzamış membran rüptürü ile komplike olan gebeliklerde, vajinal kandidiyazisin taranması ve tedavisi, yenidoğanda kolonizasyon ve ardından gelişebilecek olan enfeksiyonun önlenmesinde faydalıdır (275,276).

2- İlaç ve besleme yönetimi:

İlaçları azaltan uygulamalar İK riskinin önlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Geniş spektrumlu antibiyotikler (3. veya 4. jenerasyon sefalosporinler veya karbapenemler), gastrik asit inhibitörleri (H2 blokerleri ve proton pompası inhibitörleri) ve postnatal deksametazon İK riskini arttırmaktadır (266). Yapılan randomize çalışmada 1000 gr ve daha az ağırlığındaki infantlarda verilen postnatal hidrokortizonun İK oranını etkilemediği tespit edilmiştir. Hem hidrokortizon ile tedavi edilen grupta hem de plasebo grubunda % 10'luk *Candida* üremesi olduğu gösterilmiştir. Erken besleme protokollerinin uygulanması ve anne sütü ile beslenmeye teşvik İK riskinde azalmaya yardımcı olabilir.

3- Kateter ile ilişkili sepsisemi:

Santral venöz kateter yerleştirilmesi ve yönetimi için standart protokollerin uygulanması, steril uygulamalara, umbilikal kord bakımına ve ilaçların intravenöz inokülasyona yer vermeden kullanılması sepsisemilerin özellikle *Candida* ile ilgili sepsisemilerin azalmasına katkıda bulunabileceği konusunda çeşitli çalışmalar mevcuttur (11).

4- Laktoferrin:

Randomize kontrollü bir çalışmada sığır laktoferrinin 1500 g'dan az infantlarda kullanıldığında, geç başlangıçlı sepsis ve invazif fungal enfeksiyon insidansının plasebo ile tedavi edilen hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (277). Her grupta sadece 750 g ağırlığında olan 9 - 18 arasında infant olması bu çalışmada kısıtlılık oluşturmaktadır. Bu nedenle çalışmanın aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda da yapılması gerekmektedir.

2.1.10.6.Klinik Sonuçlar

Nörogelişimsel Bozukluk:

İnvazif kandidiyazis, fungal menenjitin olmaması durumunda bile ciddi nörogelişimsel bozukluğa yol açabilir. Çoğu çalışmada nörogelişimsel bozukluğun değerlendirilmesinde, düşük zihinsel ve motor gelişimi ölçen Bayley Ölçeği II kullanılmıştır. Bu ölçekte serebral palsy, sağırılık ve körlük parametreleri kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada İK gelişen infantlarda nörogelişimsel bozukluk insidansı % 57 olup aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda bu oran % 29 olarak saptanmıştır (278). Nörogelişimsel bozukluk insidansının *Candida* menenjitli hastalarda da benzer (% 53) olduğu görülmüştür. *Candida* ile enfekte hastaların % 41'inde ve kontrollerin % 65'inde nörolojik gelişim etkilenmemiştir. Periventriküler lökomalazi sıklığı İK'lı hastalarda artmış olarak bulunmuştur, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu çalışmada nörogelişimsel sonuçlar, antifungal tedavinin başlangıç zamanlaması ile ilişkili bulunmuştur. Antifungal tedavinin kan kültürü alındıktan sonra 5.1 ± 3 günde başlayanlar ile 2.1 ± 1.3 gün başlayanlar karşılaştırıldığında, geç başlayanlarda ciddi nörolojik bulgu ve ölüm görülme olasılığının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir.

Mortalite :

İnvazif kandidiyazisi olan aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda mortalite oranları yüksektir. Çok merkezli bir çalışmada, 1000 g'dan az olan infantlarda, genel olarak mortalite oranı İK olanlarda % 34 iken, olmayanlarda % 14 olarak bulunmuştur (229). Tüm nedenlere bağlı mortalite oranları kandidemili infantlarda % 28, *Candida*ya bağlı idrar yolu enfeksiyonu olanlarda % 26, diğer steril alan enfeksiyonları (menenjit ve peritonit) olanlarda % 50, iki veya daha fazla kültür alınan yerlerde (kan + idrar veya idrar +BOS) enfeksiyon varlığında ise bu oran % 57 olarak saptanmıştır.

1000 g'dan az infantlar, 1000 g üstü veya matür infantlara göre İK için daha büyük risk altındadırlar. Yapılan bir analize göre 1000 g altındaki infantlarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı % 26 olup kandidiyazis olmayan infantlarda %13 olduğu görülmüştür. 1000 g üzerinde doğan infantlarda ise genel ölüm oranı % 2 iken İK gelişmeyenlerde bu oranın % 0,4 olduğu bildirilmiştir (279).

Ölümün *Candida*'ya atfedilmesinin değerlendirilmesi zordur ve çalışmalar arasında farklılık mevcuttur. Yayınlanmış atfedilebilir mortalite oranları çalışma tipine bağlı olarak değişmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.HASTALARIN SEÇİMİ VE TANIMLAR

Araştırmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Eylül 2014 – Eylül 2018 tarihleri arasında yatırılarak izlenen ve steril vücut bölge kültürlerinde *Candida* spp. üremesi olan çocuk hastalar alındı. Hastalar geriye dönük olarak mikoloji laboratuvar kayıtlarından belirlendi. Hastaların demografik özellikleri, primer tanısı, kandida enfeksiyonu açısından risk faktörleri dosyadan kaydedildi. Kandida enfeksiyonundan önceki iki gün içerisinde mekanik ventilasyon varlığı, enfeksiyondan önceki bir hafta içerisinde SVK, umbilikal kateter, üriner kateter, arteriyel kateter, TPN kullanımı, enteral beslenme varlığı; enfeksiyondan önceki iki hafta içerisinde cerrahi girişim uygulanması (abdominal ve non-abdominal), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immun supresif ilaç kullanımı, eş zamanlı bakteriyemi varlığı, nötropeni varlığı, tedavi öncesi antifungal ilaç alımı, enfeksiyondan önceki bir ay içerisinde serebrospinal şant varlığı, kandida ile kolonizasyon ve radyoterapi klinik öykü ile değerlendirildi.

Komorbit ve klinik özellikler (solid tümör varlığı, hematolojik malignite varlığı, prematür doğum öyküsü, yenidoğan, kemik iliği transplantasyonu, solid organ transplantasyonu, diyabet varlığı, diyaliz öyküsü, kandida enfeksiyonu öncesinde üç ay içerisinde hospitalizasyon varlığı, uzamış hospitalizasyon ve GVHD varlığı) sorgulandı.

Kandida izolasyonu esnasında enfeksiyon belirtileri (ateş, lökosit sayısı, CRP düzeyi), izole edilen kandida suşu, kandida suşunun izole edildiği yer, antifungal tedavi ile ilgili detaylar (invazif enfeksiyon öncesi antifungal kullanımı, invazif enfeksiyon esnasında aldığı antifungal ilaç, tedavinin başlanma zamanı), antifungal duyarlılık testleri, eş zamanlı üremeler, tedavi sonrasında alınan ilk steril kültür zamanı, dissemine kandidiyazis varlığı, SVK çıkarılması veya yerinde bırakılması, hastanede yatış süresi ve hastanın prognozu hasta dosyalarından kaydedildi.

İnvazif kandida enfeksiyonu steril vücut bölgelerinde *Candida* spp. üremesi olarak tanımlandı. Nozokomiyal enfeksiyon hastaneye yatışı takiben 48 saat veya daha sonra invazif kandida enfeksiyonunun ortaya çıkması olarak tanımlandı. 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. Eş zamanlı bakteriyemi pozitif kan kültürünün 24 saati içinde bakteri izolasyonu 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. Uzamış hospitalizasyon kandida enfeksiyonundan önce 30 gün ve üstü hastanede yatış olarak tanımlandı. Hastanın prognozu kandida izolasyonu sonrası 30 gün içerisindeki sağkalım olarak değerlendirildi. Prematürite gestasyonel yaşı ≤ 37 hafta olması olarak tanımlandı. CRP ≥ 5 mg/L ise yüksek olarak değerlendirildi. Lökosit sayısının $\geq 15.000/\text{mm}^3$ olması lökositoz, $\leq 4.500/\text{mm}^3$ olması lökopeni, trombosit sayısının $\leq 150.000/\text{mm}^3$ olması trombositopeni olarak tanımlandı.

Kandidemi kanda herhangi bir kandida türünün izolasyonu olarak tanımlandı. Santral venöz kateteri olan ve tanımlanmış enfeksiyon odağı olmayan hastanın herhangi bir kan kültüründen veya kateter ucu kültüründen *Candida* spp. izolasyonu kateter ilişkili kandidemi olarak değerlendirildi. Pozitif kan kültürü esnasında total kateterli gün sayısı kateter günü olarak belirtildi.

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

3.2.CANDIDA TÜRLERİNİN İDENTİFİKASYONU:

Hastalardan alınan kan, BOS ve steril vücut sıvı (plevra, periton) örnekleri, otomatize kan kültür sistemi şişelerine ekildi. Şişeler BACTEC FX 200 (Becton Dickinson) sisteminde enkübe edildi. Üreme belirlenen şişelerden kanlı, “eosine methylene blue” agara pasaj yapıldı. Maya üremesi belirlenen koloniler identifikasyon ve duyarlılık çalışılması için mikoloji laboratuvarına devredildi. Burada “Sabouraud dextrose agar”a (SDA) pasaj yapıldı ve suşların saf oldukları belirlendikten sonra identifikasyon işlemine geçildi. Üreyen maya suşları, çimlenme borusu testi, mısır unu tween 80 agar ve CHROMagar Candida (CHROMagar, Fransa) besiyerlerindeki morfolojileri ve API 20C AUX (Biomérieux, Fransa) otomatik sistem ile tanımlandı.

3.3.ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTİ:

Candida suşlarının antifungal duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) tarafından önerilen M27-A3 standartlarına göre mikrodilasyon yöntemi ile çalışıldı. Kalite kontrol amacıyla *C. albicans* ATCC 90028 ile *C. krusei* 6258 suşları kullanıldı. CLSI önerisi olan L-glutaminli, sodyum bikarbonatsız, renk indikatörü olarak fenol kırmızısı içeren RPMI 1640 besiyeri (Sigma R 6504), son konsantrasyonu 0.165 mol/L olacak şekilde 3-N-morfolinopropan sulfonik asit (MOPS) (Sigma) ile 25°C'de pH 7.0'ye tamponlandı. Daha sonra 0.45 µm'lik filtreden süzülerek steril hale getirildi ve +4°C'de saklandı. Duyarlılık çalışması için flukonazol, amfoterisin B (AmB) ve kaspofungin kullanıldı. Kuyucuklardaki son antifungal konsantrasyonları CLSI'nın önerisi doğrultusunda flukonazol için 64-0.125 µg/ml ve AmB için 16-0.03 µg/ml, kaspofungin için ise 0.015- 8 µg/ml konsantrasyonlarında olacak şekilde ayarlandı. Plaklar 24-48 saat 35°C'de inkübe edildi. Tüm suşların 24. ve 48. saatlerde gözle ve azoller ile kaspofungin için ek olarak spektrofotometrik olarak değerlendirmeleri yapıldı. Amfoterisin B ve flukonazol değerleri 48 saat sonra, kaspofungin MİK değeri ise 24 saat sonra belirlendi. Gözle okumada M27-A3 önerisi doğrultusunda AmB için üremenin tam inhibe olduğu yani bulanıklığın izlenmediği kuyucuktaki konsantrasyon MİK değeri olarak kabul edildi. Flukonazol ve kaspofungin için MİK değeri gözle okumada bulanıklığın belirgin azaldığı kuyucuktaki konsantrasyon olarak belirlendi. Azoller ve kaspofungin için plaklar beş dakika çalkalandıktan sonra spektrofotometrik olarak 492 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçüldü ve üreme kontrole göre % 50 oranında inhibisyon gerçekleşen kuyucuktaki değer MİK değeri olarak kabul edildi (174).

CLSI önerileri doğrultusunda flukonazol için suş *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* ise MİK değeri ≤ 2 µg/ml ise duyarlı, 4 µg/ml doza bağımlı duyarlı, ≥ 8 µg/ml ise dirençli kabul edilirken; suş *C. glabrata* ise MİK değeri ≤ 32 µg/ml ise doza bağımlı duyarlı, ≥ 64 µg/ml ise dirençli olarak belirlendi. AmB için MİK değeri ≤ 1 µg/ml ise duyarlı, > 1 µg/ml ise dirençli; kaspofungin için ise suş *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* veya *C. glabrata* ise bu değer $> 0,5$ µg/ml olduğunda, suş *C. parapsilosis* ise > 4 µg/ml olduğunda dirençli kabul edildi (305) (Tablo 2).

Tablo 2: Flukonazol, amfoterisin B ve kaspofungin için kandida türlerine göre duyarlı, doza bağımlı duyarlı ve dirençli MİK değerleri (CLSI, M27-A3)

	Candida Türleri	Hassas (µg/ml)	Orta (µg/ml)	Doza bağımlı duyarlı (µg/ml)	Dirençli (µg/ml)
Flukonazol	<i>C. albicans</i>	≤2	-	4	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤2	-	4	≥8
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	-	4	≥8
	<i>C. glabrata</i>	-	-	≤ 32	≥64
	<i>C. krusei</i> *	-	-	-	-
Amfoterisin B	<i>C. spp</i>	≤1	-	-	>1
Kaspofungin	<i>C. albicans</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. glabrata</i>	≤0.12	0.25	-	≥0,5
	<i>C. krusei</i>	≤0.25	0.5	-	≥1

*Orta, antimikrobiyal duyarlılık testinde tampon bölgeyi içerir ve güncel bilgilerle orta aralıktaki MİK değerlerinde kesin hassas ya da dirençli olarak bildirmek olası değildir.

C. krusei: Doğal dirençli

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmaya kandida üremesi olan 25'i erkek (% 55) ve 20'si (% 45) kız olmak üzere toplam 45 hasta alındı. Dört hastada kandideminin tekrarladığı görüldü. Hastaların toplam kandidemi atak sayısı 49'du. Ataklarda üremiş toplam 52 kandida suşunun antifungal duyarlılık test sonuçları değerlendirildi.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20 (SPSS, Inc, Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak belirtildi. Normal dağılmayan sürekli değişkenler gruplar arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası sıklıklar Ki-Kare veya Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Sağkalımdaki farklılıklar Kaplan-Meier ile analiz edildi ve sonuçlar log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kandidemi sebebiyle kaybedilen hastaların zaman değişkeni, enfeksiyon bulguları olup üreme olan kültürün alındığı tarihten hastanede ölüme kadar geçen gün sayısı olarak hesaplandı. Üreme olan kültürün alındığı tarihten 30 gün sonra hayatta olanlar sansürlü veri olarak değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Eylül 2014 - Eylül 2018 tarihleri arasında 45 hastada 49 kandida epizodu tespit edildi. Dört hastada iki kandida epizodu gelişti, her ikisi de çalışmaya dahil edildi. Bir hastada iki, bir hastada üç *Candida* suşu aynı epizotta üredi (Tablo 3).

Tablo 3: Kandidemi ataklarında hastaların demografik özellikler

	Sayı (%)
Medyan Yaş (ay Median-IR)	11.1 (4.07-56.83)
Yaş Min-Max (ay)	0-200.97
Boy (cm Median-IR)	68 (55.5-98.5)
Kilo (kg Median-IR)	8 (4-13.5)
Hastanede yatış süresi (gün Median-IR)	48 (32-109)
Kandidemi öncesi yatış (gün Median-IR)	19 (8.5-32.5)
Altta yatan hastalık	
Prematürite	8 (% 17,8)
Konjenital kalp hastalığı	8 (% 17,5)
Solid organ tümörü	7 (% 15,6)
Nörolojik hastalık	4 (% 8,9)
Travma	4 (% 8,9)
Nörometabolik hastalık	3 (% 6,7)
Primer immün yetmezlik	3 (% 4,4)
Kronik ishal	2 (% 4,4)
Kistik fibrozis	1 (% 2,2)
Kronik Böbrek yetmezliği	1 (% 2,2)
Bronkopnömoni	1 (% 2,2)
Diğer*	4 (% 8,9)
Yattığı Servis	
Prematüre YBÜ	7 (% 14,3)
Çocuk YBÜ	14 (% 28,6)
Çocuk Enfeksiyon Servisi	8 (% 16,3)
Genel Çocuk Servisi	12 (% 24,5)
Çocuk Hematoloji&Onkoloji Servisi	3 (% 6,1)
Göğüs-Kalp-Damar Cerrahi YBÜ	2 (% 4,1)
Çocuk Cerrahisi Servisi	3 (% 4,1)

*Candle Sendromu, Langerhans hücreli histiyositozis, herpetik dolama, Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis sendromu

Kandida enfeksiyonlu hastaların ortanca yaşı 11.1 aydı. (0 - 200.97 ay). Çalışmaya dahil edilen hastaların 20'si (% 45) kız, 25'i erkek (% 55)'di. Kandidemi görülme sıklığı dahili çocuk servislerinde 2,6/1000, çocuk cerrahi servisinde 0,5/1000, çocuk YBÜ'de 19,3/1000, yenidoğan YBÜ için 6,2 /1000 hastane yatışı olarak belirlendi. Hastaların çoğu yoğun bakım servislerinde (% 47) yatmaktaydı. Hastaların sekizi prematürite (% 17,5), sekizi konjenital kalp hastalığı (% 17,5), yedisi solid organ

tümörü (% 15,5) tanıları ile izlenmekteydi. Kandidemi öncesi hastanede ortalama yatış süresi 19 gündü (0-182 gün).

4.2 KANDİDA ENFEKSİYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Hastaların tümünün kandida enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı (Tablo 4). En sık rastlanan risk faktörleri altta yatan hastalık (% 100), öncesinde antibiyotik kullanımı 47 (% 96), santral venöz kateter 35 (% 71), parenteral beslenme 23 (% 47), kandida enfeksiyonu esnasında yoğun bakım ünitelerinde yatış 23 (% 44), son üç ay içerisinde hastane yatış öyküsü 29 (% 59) ve mekanik ventilasyon 24 (% 49) idi. Uzamış hastane yatışı 14 (% 29) hastada mevcuttu. Bunların kandida üremesi öncesi yatış günü ortalama değeri 19 gündü (0-182 gün).

Tablo 4: Kandidemi ataklarında risk faktörlerinin dağılımı (N=49 atak)

Risk Faktörleri	Sayı %
Prematur doğum	17 (% 35)
Altta yatan hastalık	49 (% 100)
SVK	35 (% 71)
Umbilikal Kateter	2 (% 4)
Üriner Kateter	19 (% 39)
Arteriyel Kateter	11 (% 22)
Mekanik Ventilasyon	24 (% 49)
TPN	23 (% 47)
Öncesinde antifungal kullanımı	13 (% 27)
Öncesinde antibiyotik kullanımı	47 (% 96)
3. kuşak sefalosporin kullanımı	14 (% 29)
Karbapenem kullanımı	18 (% 37)
Glikopeptit kullanımı	28 (% 57)
Metronidazol kullanımı	5 (% 10)
Eşlik eden bakteriyemi	15 (% 31)
Son üç ay içinde hospitalizasyon	29 (% 59)
Uzamış hospitalizasyon	14 (% 29)
Kandida kolonizasyonu	7 (% 14)
Nozokomiyal enfeksiyon	44 (% 90)
Cerrahi Öyküsü	16 (% 33)
Abdominal cerrahi	6 (% 12)
Malignite	7 (% 14)
Nötropeni	7 (% 14)
Diyaliz öyküsü	7 (% 14)
Kolonizasyon	7 (% 14)
İmmünesupresif kullanımı	11 (% 22.4)
Kemoterapi öyküsü	7 (% 14)
Kortikosteroid kullanımı	5 (% 10)
Serebrospinal şant	2 (% 4)
Kemik iliği transplantasyonu	1 (% 2)
Radyoterapi	3 (% 6)
Yetersiz başlangıç tedavisi	7 (% 14)

Hastaların 35'inde santral venöz kateter vardı, kandida üremesini takiben 32'sinin kateteri çıkartıldı. Ortanca kateter günü 15 gündü [IR: 6-25]. Kateterde üreme olan ve olmayan hastaların kateter günü arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.32$). Ortanca kateter çıkarılma süresi 3.5 gündü [IR:1.25 – 6.75]. Hastaların 16'sının kateteri ilk 72 saat içinde çıkartılmıştı. Kateteri ilk 72 saatte çekilenler ve çekilmeyenler arasında sağkalım açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.6$)

Şekil 1: Kandidemi epizodlarının kateter ile ilişkisi



Cerrahi uygulanan 16 (% 33) hastanın altısına gastrointestinal, 10'una gastrointestinal sistem dışı girişim yapılmıştı.

Eşzamanlı bakteriyemi 15 (% 31) hastada tespit edildi ve bu hastalarda *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Mikrococcus*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterococcus faecium* üremesi saptandı.

İmmün supresif tedavi alan 11 (% 22.4) hasta vardı. Bunların altı tanesi solid organ tümörü nedeniyle kemoterapi almaktaydı. Candle Sendromu, panhipopituitarizm, kronik ishal, bronkopulmoner displazi tanıları ile izlenen ve sistemik steroid tedavisi alan birer hasta mevcuttu.

Yenidoğan YBÜ' de yatan yedi (% 13) hastanın beş (% 9)' i prematüre, bir hasta büyük arter transpozisyonu nedeni ile kardiyak opere olup yoğun bakım ünitesinde yatmaktaydı. Bir hasta da Bartter Sendromu olup hidrosefalisi ve ventriküloperitoneal şanti mevcuttu. Prematüre olan hastalardan birinin annesinde ateş yüksekliği ve koryoamnionit nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almaktaydı. Uzamış erken membran rüptürü olması nedeniyle doğum esnasında alınan kord kanı kültüründe

C.albicans üremesi oldu. Hastada hipoglisemi, sarılık ve sepsis bulguları mevcuttu.

Kandida endokarditi iki hastada (% 4) gelişmişti. Hastalardan birinde Fallot nedeni ile düzeltme ameliyatı ardından *C. albicans*'a bağlı endokardit, diğerinde ise B hücreli santral sinir sistemi lenfoma tanısı olup *C. parapsilosis*'e bağlı endokardit gelişmişti. Yenidoğan YBÜ'de yatan bilateral renal agenezisi olup periton diyalizi uygulanmakta olan bir hastada *C. parapsilosis*'e bağlı peritonit (% 2) gelişmişti.

4.3 TÜR DAĞILIMI

İnvazif kandida enfeksiyonu gelişen 45 hastada 49 epizod, toplam 52 kandida suşu ve yedi farklı kandida türü izole edildi. Bunların 20 (% 38,46)'si *C. albicans*, 32 (% 61,53)' si ise non- albicans *Candida* türlerine bağlıydı (Tablo 5).

Candida türlerinin izole edildiği servislere göre dağılımına bakıldığında en fazla kandida izolasyonunun görüldüğü servisler çocuk YBÜ (% 27) ve genel çocuk servisi (% 27) idi. Her iki serviste de en sık etken *C. parapsilosis* idi (Tablo 6).

Malignite hastalarında toplam yedi kandida suşu üredi ve dominant tür % 71,4 *C. parapsilosis* idi. Kateter ile ilişkili 34 kandidemi episodunda olan toplam 37 suş üredi. En sık *C. albicans* 15 (% 40) ve *C. parapsilosis* 14 (% 41) üremesi oldu.

Tablo 5: Steril bölge kültürlerinden elde edilen *Candida* türleri

Candida spp.	Sıklık: N (%)
<i>C. albicans</i>	20 (% 38,46)
Non-albicans <i>Candida</i> spp.	32 (% 61,53)
<i>C. parapsilosis</i>	23 (%44,23)
<i>C. tropicalis</i>	3 (% 5,76)
<i>C. lusitaniae</i>	2 (% 3,84)
<i>C. krusei</i>	2 (% 3,84)
<i>C. glabrata</i>	1 (% 1,92)
<i>C. pelliculosa</i>	1 (% 1,92)

Tablo 6: *Candida* türlerinin izole edildiği servise göre dağılımı

Yattığı Servis	<i>C. albicans</i> (N=20)	<i>C. parapsilosis</i> (N=23)	<i>C. crusei</i> (N=2)	<i>C. glabrata</i> (N=1)	<i>C. lusitaniae</i> (N=2)	<i>C. Tropicalis</i> (N=3)	<i>C. pelliculosa</i> (N=1)	Toplam N (%) (N=52)
Yenidoğan YBÜ	5	2	0	0	0	0	0	7 (% 13)
Çocuk YBÜ	6	7	1	0	0	0	0	14 (% 27)
Çocuk Enfeksiyon Servisi	2	4	0	0	2	1	0	9 (% 17)
Genel Çocuk Servisi	4	7	1	0	0	1	1	14 (% 27)
Çocuk Hematoloji& Onkoloji Servisi	1	2	0	0	0	0	0	3 (% 6)
Göğüs-Kalp-Damar YBÜ	2	0	0	0	0	0	0	2 (% 4)
Çocuk Cerrahisi Servisi	0	1	0	1	0	1	0	3 (% 6)

Tablo 7: İzole edilen kandida türleri ve izolasyon yerleri

<i>Candida</i> spp.	Kan	Kateter	Periton
<i>C. albicans</i>	19	5	
<i>C. parapsilosis</i>	21	5	1
<i>C. tropicalis</i>	3	1	
<i>C. lusitaniae</i>	2	1	
<i>C. krusei</i>	2	1	
<i>C. glabrata</i>	1		
<i>C. pelliculosa</i>	1		
Toplam*	49	13	1

*Bazı hastalarda birden fazla lokalizasyonda birden fazla *Candida* üremesi saptandı.

Öncesinde üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı olan hastalarda baskın tür % 42,9 *C. albicans*, karbapenem kullanımı olanlarda % 45 *C. parapsilosis*, glikopeptid kullanımı olanlarda % 50 *C. parapsilosis*, metronidazol kullanımı olanlarda % 57,1 *C. parapsilosis* tespit edildi.

4.4 KLİNİK BULGULAR

İnvazif kandida enfeksiyonu gelişen hastaların klinik bulgularında en sık ateş 39 (% 79,6) hastada saptandı. Bunun dışında solunum problemleri 17 (% 34,7) olguda, sarılık ve hipoglisemi iki (% 4,1) olguda saptandı, üç (% 6,1) hasta ise asemptomatik idi. Bazı hastalara ateşle birlikte hipotansiyon, solunum problemleri, dolaşım bozukluğu eşlik etmekteydi.

Hastaların laboratuvar bulgularında 37 (% 75,5) hastada CRP yüksekliği, 16 (% 32,7) hastada lökositoz, dört (% 8,2) hastada lökopeni, 14 (% 28,6) hastada

trombositopeni saptandı. Üç hastada CRP düzeyine bakılmamıştı.

4.5 ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTİ

Hastanemizde kandida üremesi saptanan hastalarda antifungal duyarlılık testleri mikrodilüsyon yöntemiyle çalışıldı. Tespit edilen 52 suşun 15'inde duyarlılık testi çalışılmadı. Antifungal duyarlılık testi çalışılan 37 suşun 14 (% 37,8)'ü flukonazol dirençli olarak saptandı. *C. krusei* MİK değerine bakılmaksızın flukonazole doğal dirençli kabul edildi. Bir suшта amfoterisin direnci, bir suшта da kaspofungin direnci mevcuttu. İzole edilen *C. parapsilosis* suşlarının % 70'i flukonazole dirençli idi (Tablo 8).

Flukonazol direnci olan 14 hastanın altısı çocuk yoğun bakım ünitesinde (bronkopnömoni, solid organ tümörü, konjenital diyafragma hernisi, konjenital kalp hastalığı, travma), dördü genel çocuk servisinde (intestinal lenfanjiyektazi, PHACE sendromu, konjenital kalp hastalığı), biri pediatrik cerrahi servisinde (Megastistik-mikrokolon-intestinal hipoperistaltizm sendromu), biri yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (prematürite), ikisi enfeksiyon servisinde (Konjenital kalp hastalığı, nöromotor hastalık) takip edilmekteydi.

Flukonazola doza bağlı duyarlı olan bir hasta genel çocuk servisinde, nörometabolik hastalık ön tanısıyla takip edilmekteydi ve izole edilen suş *C. parapsilosis* idi.

Tablo 8: Kandida türlerinin direnç paterni

Toplam suş (N=37)	Flukonazol		Kaspofungin		Amfoterisin B	
	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)
<i>C. albicans</i> (N=13)	0.25-1	0	0.015-3	1	0.25-1	0
<i>C. parapsilosis</i> (N=17)	0.5-32	12	0.2-1	0	0.25-1	0
<i>C. tropicalis</i> (N=2)	1-32	1	0.02-0.06	0	0.5-1	0
<i>C. lusitanae</i> (N=2)	0.5-2	0	0.13	0	0.5-1	0
<i>C. glabrata</i> (N=1)	8	0			0.5	0
<i>C. pelluculosa</i> (N=1)	0.5	0	0.02	0	0.25	0
<i>C. krusei</i> (N=1)	*	*	0.13	0	2	1

*Doğal dirençli

Otuz dört kateter ile ilişkili kandidemi epizodunda toplam 37 suş üredi. Üreyen suşlar arasında en sık *C. albicans* 15 (% 40) ve *C. parapsilosis* 14 (% 34) saptandı. Bunların 26'sında AFDT çalışılmıştı, flukonazol direnci % 38 olarak tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9: Kateter ilişkili kandidemi enfeksiyonunda direnç paterni

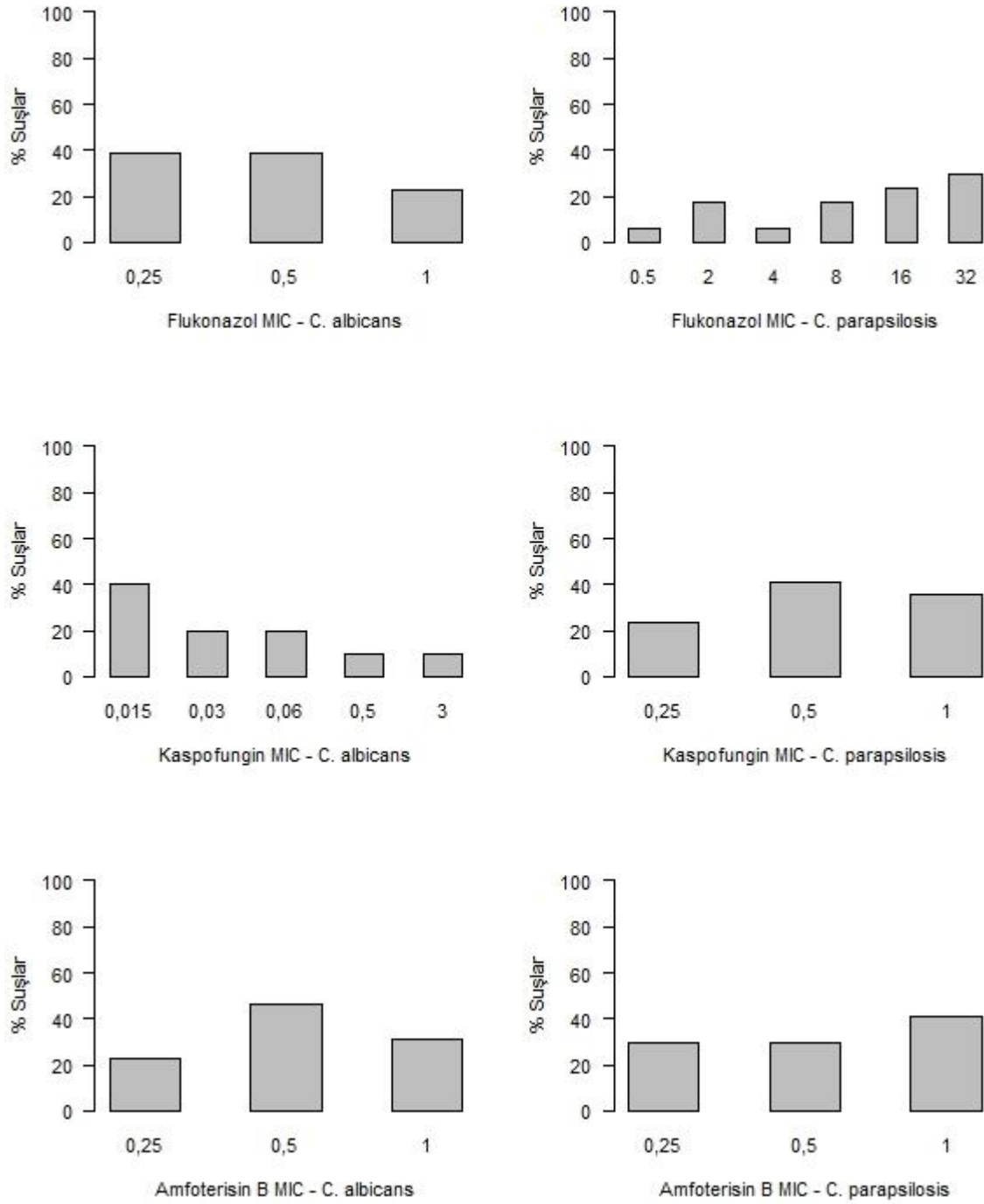
Toplam suş (N=26)	Flukonazol		Kaspofungin		Amfoterisin B	
	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)
<i>C. albicans</i> (N=10)	0.25-1	0	0.015-3	1	0.25-1	0
<i>C. parapsilosis</i> (N=10)	0.5-32	8	0.25-1	0	0.25-1	0
<i>C. tropicalis</i> (N=2)	1-32	1	0.02-0.06	0	0.5-1	0
<i>C. lusitaniae</i> (N=2)	0.5-2	0	0.13	0	0.5-1	0
<i>C. pelluculosa</i> (N=1)	0.5	0	0.02	0	0.25	0
<i>C. krusei</i> (N=1)	*	*	0.13	0	2	1

Malignite nedeniyle kemoterapi alan yedi hastada üreyen yedi *Candida* suşunun dördünde AFDT çalışılmıştı (Tablo 10).

Tablo 10: Malignite hastalarında üreyen suşların direnç paterni

Toplam sus (N=4)	Flukonazol		Kaspofungin		Amfoterisin B	
	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)
<i>C. albicans</i> (N=1)	0.5	0	0.015	0	1	0
<i>C. parapsilosis</i> (N=2)	2-16	1	0.5	0	0.5	0
<i>C. pelluculosa</i> (N=1)	0.5	0	0.02	0	0.25	0

Şekil 2: *C. albicans* ve *C. parapsilosis* suşlarının MİK değerlerine göre dağılımı



İnvazif kandidiyazis gelişen 49 hastanın 46 (% 93)'sına antifungal tedavi verilmişti. Üç hasta üreme olmasına rağmen tedavi almamıştı. Tedavi başlanan hastaların 10 (% 20,4)'una kültür üremesi olmadan önce, dördüne (% 8,2) kan kültürünün alındığı gün, 18 (% 36,7)'ine kan kültürü alındıktan sonra üç gün içerisinde, 14 (% 28,6)'üne ise kültür örneği alındıktan 72 saat sonra antifungal tedavi başlanmıştı.

İnvazif kandida enfeksiyonu saptanmadan önce 13 (% 27) hasta antifungal ajan almakta idi. Bu hastaların dördünde *C. albicans* (% 30,8), sekizinde *C. parapsilosis* (% 61,5), birinde de *C. krusei* (% 7,7) tespit edildi. Bu hastalardan 10'u tek başına flukonazol, bir tanesi vorikonazol ve ikisi amfoterisin B almakta idi.

İnvazif kandida enfeksiyonu öncesinde antifungal alan ve klinik izleminde *C. parapsilosis*' e bağlı invazif enfeksiyon gelişen sekiz hastadan biri yenidoğan YBÜ'de prematürite ve RDS tanılarıyla, biri hematoloji-onkoloji servisinde nöroblastom tanısıyla, üçü ise YBÜ'de primer immün yetmezlik ve multipl travma tanılarıyla izlenmekteydi. Bunların arasında ADFT çalışılan yedi suş vardı. İnvazif kandida enfeksiyonu gelişmeden önce antifungal tedavi alanlarda flukonazol direnci % 37,5 iken antifungal tedavi almayan hastalarda % 40 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 1$) (Tablo 11).

Tablo 11: İnvazif kandida enfeksiyonu öncesinde antifungal tedavi alan hastalardan izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları

Toplam suş (N=7)	Flukonazol		Kaspofungin		Amfoterisin B	
	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)	MİK değer aralığı (µg/ml)	Dirençli (N)
<i>C. albicans</i> (N=4)	0.25-1	0	0.015-3	1	0.5-1	0
<i>C. parapsilosis</i> (N=3)	2-32	2	0.5-1	0	0.25-1	0

Antifungal tedavi rejimleri monoterapi (tek antifungal ajan) ve ardışık tedavi (antifungal ajanların ardı ardına kullanılması) şeklinde uygulandı. Antifungal tedavi başlanan 46 hastanın 18 (% 39,1)'ine monoterapi, 28 (% 60,9)'ine ardışık tedavi verilmişti (Tablo 12).

Tablo 12: Antifungal tedavi şekilleri

Tedavi	Sıklık: N (%)
Monoterapi	
<i>Flukonazol</i>	11(% 22,4)
<i>Amfoterisin B</i>	3 (% 6,1)
<i>Kaspofungin</i>	4 (% 8,2)
Ardışık tedavi	28 (% 60)
<i>Flukonazol, Amfoterisin B</i>	10
<i>Flukonazol, Kaspofungin</i>	5
<i>Flukonazol, Mikafungin</i>	2
<i>Amfoterisin B , Kaspofungin</i>	2
<i>Mikafungin, Amfoterisin B</i>	2
<i>Kaspofungin, Mikafungin</i>	1
<i>Kaspofungin, Flukonazol, Amfoterisin B</i>	4
<i>Flukonazol, Mikafungin, Amfoterisin B</i>	1
<i>Vorikonazol, Kaspofungin, Flukonazol</i>	1

Tedavi verilen hastaların 25'ine başlangıç tedavisi olarak flukonazol tedavisi başlanmış (% 54), klinik iyileşme olmadığı veya dirençli ateşlerin devam etmesi durumunda ardışık tedaviye geçilmiştir.

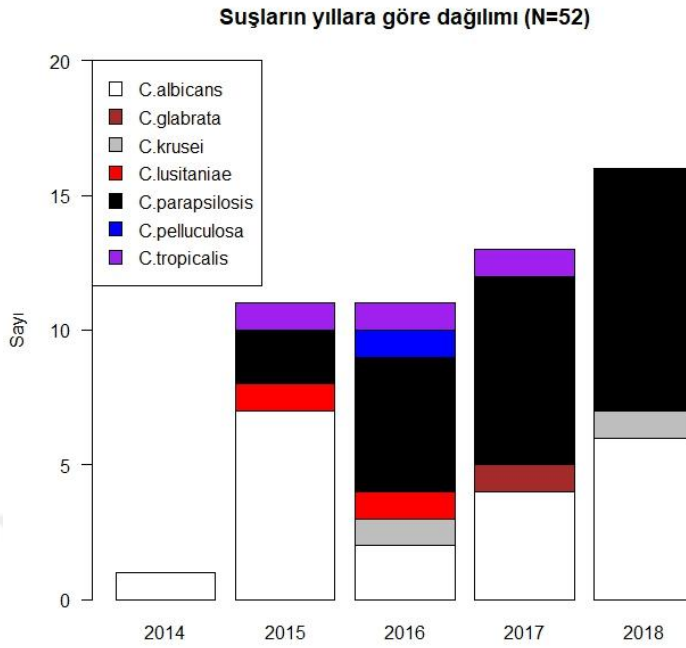
Yetersiz başlangıç tedavisi yedi (% 14,3) hastada saptandı, bu hastalara kültür üremesinden üç gün sonra antifungal tedavi başlanmıştı. Bu hastalardan üçü yenidoğan YBÜ'de prematurite, ikisi çocuk YBÜ'de serebral palsy, bronkopnömoni, biri hematoloji- onkoloji servisinde adrenokortikal tümör, biri enfeksiyon servisinde herpetik dolama hastalığı tanılarıyla izlenmekteydi. Hastaların dördünde *C. albicans*, üçünde *C. parapsilosis* üremesi tespit edildi. Bu hastaların ikisinde antifungal duyarlılık testi çalışılmamıştı, *C. parapsilosis* üreyen bir hastada flukonazol direnci, *C. albicans* üreyen bir hastada ise kaspofungin direnci mevcuttu.

Kandida üremelerinin yıllara göre dağılımına bakıldığında *C.parapsilosis*'e bağlı invazif kandidiyazis insidansındaki artış dikkat çekmektedir (Tablo 13- Şekil 3).

Tablo 13: Kandida üremelerinin yıllara göre dağılımı

	2014	2015	2016	2017	2018
<i>C.albicans</i>	1	7	2	4	6
<i>C.glabrata</i>	0	0	0	1	0
<i>C.krusei</i>	0	1	1	0	0
<i>C.lusitaniae</i>	0	1	1	0	0
<i>C.parapsilosis</i>	0	2	5	7	9
<i>C.pelluculosa</i>	0	0	1	0	0
<i>C.tropicalis</i>	0	1	1	1	0

Şekil 3: *Candida* suşlarının yıllara göre dağılım tablosu



4.6 KLİNİK SONUÇ

Kandida enfeksiyonu gelişen 49 hastadan yedisi (% 14) ilk 30 gün içerisinde kaybedildi. *C. albicans* üremesi olan 20 hastanın ikisi (% 10), non-*albicans* üremesi olan 29 hastanın beşi (% 17), *C. parapsilosis* üremesi olan 23 hastanın dördü (% 17) kaybedildi. Kaybedilen hastaların hastane yatış günleri ortalama 31 (9 - 48) gün, üreme olana kadar hastanede yatış süresi 24 (3 - 43) gündü.

İnvazif kandida enfeksiyonlu hastalar mortalite açısından demografik özellikleri ve risk faktörleri karşılaştırıldı (Tablo 14).

Tablo 14: Yaşayanlar ve mortal seyredenler arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Sağ kalan (N=42)	Ölen (N=7)	Toplam	p
Erkek	22	4	26	1
Yaş (ay-median-IR)	11.3 (5.3-64.8)	1.4 (0.8-20.3)		0.14
Boy (cm-median-IR)	69 (61.75-105.75)	55 (44.5-85)		0.08
Kilo (kg-median-IR)	8.75 (5.525-15.5)	4 (2.9-12)		0.16
Doğum ağırlığı (kg-median-IR)	3 (2.365-3.225)	3 (1.98-3.5)		0.76
Hastanede yatış süresi (gün)	52 (37-113)	31 (9-48)		0.1
Pozitif kültür öncesi hastanede yatış (gün)	19 (8.75-31.75)	24 (3-43)		0.86
Prematür doğum öyküsü	13	4	17	0.22
Cerrahi öykü	13	3	16	0.67
Abdominal cerrahi öyküsü	4	2	6	0.21
SVK varlığı	29	6	35	0.66
Umbilikal kateter	1	1	2	0.27
Uriner kateter	15	4	19	0.41
Arteriyel kateter	8	3	11	0.18
Malignite öyküsü	6	1	7	1
Nozokomial enfeksiyon	38	6	44	0.55
MV	19	5	24	0.25
TPN	17	6	23	0.04**
Enteral beslenme	39	5	44	0.14
Nötropeni	4	3	7	0.05
Diyaliz	3	4	7	0.005**
İmmunsupresyon	9	2	11	0.65
Öncesinde antifungal kullanımı	9	4	13	0.07
<i>Candida</i> kolonizasyonu	7	0	7	0.57
Son üç ay içinde hastane yatışı	26	3	29	0.42
Uzamış hastane yatışı	12	2	14	1
Eşlik eden bakteriyemi	13	2	15	1
Öncesinde antibiyotik kullanımı	40	7	47	1
<i>C. albicans</i> üremesi	18	2	20	0.68
<i>C. parapsilosis</i> üremesi	19	4	23	0.7
Yetersiz başlangıç tedavisi	7	0	7	0.57
Çocuk ve yenidoğan YBÜ'de yatıyor olmak	16	5	21	0.12

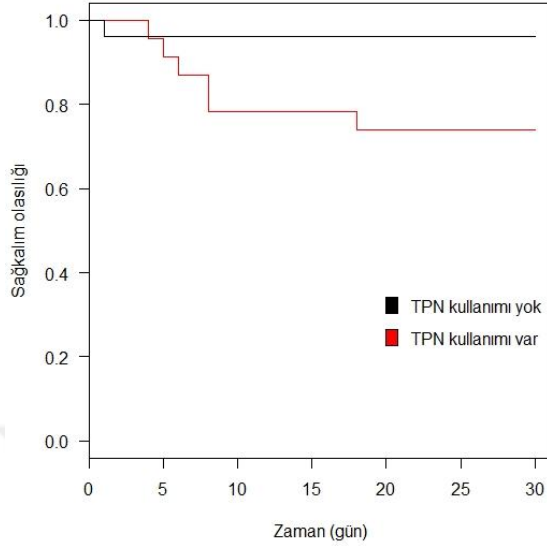
Tek değişkenli analizler değerlendirildiğinde invazif kandida enfeksiyonlu hastalarda total parenteral nutrisyon ve diyaliz mortaliteyi anlamlı olarak artıran etkenlerdi. Total parenteral nutrisyon alan 23 hastanın altısı (% 26) kaybedildi ve TPN mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü idi ($p=0.04$). Diyaliz alan yedi hastanın dördü (% 57) kaybedildi, mortalite açısından anlamlı fark mevcuttu ($p=0.005$).

Nötropenisi olan yedi hastanın üçü (% 42) kaybedildi ve nötropeni olan hastalarda mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0.05$). Yoğun bakım ünitesinde (yenidoğan YBÜ ve çocuk YBÜ) yatan 21 hastanın beşi (% 23,8), diğer servislerde yatan 28 hastanın ikisi (% 7) kaybedildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.12$). Preterm 17 hastanın dördü (% 23) kaybedildi ve invazif kandidiyazisli prematürite bebeklerde mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Mekanik ventilasyon uygulanan 24 hastanın beşi (% 20) kaybedildi ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Kandida enfeksiyonu esnasında üç hastanın CRP değerine bakılmamıştı, 46 atakta yapılan analizde CRP ortanca değerleri kaybedilen hastalarda yaşıyanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.25$). Hastanede yatış süresi yaşıyanlarda kaybedilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0.05$).

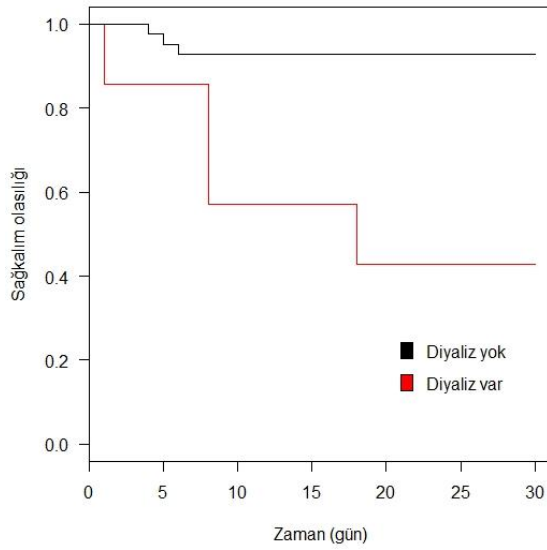
Tek değişkenli analizlerle anlamlı ęıkan parametreler multivariate regresyon analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi.

Total parenteral nutrisyon alan ve almayan hastalar Kaplan-Meier yaşam eğrisi ile değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.03$) (şekil 4). Diyaliz uygulanan ve uygulanmayan hastalar Kaplan-Meier yaşam eğrisi ile değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) (şekil 5). Nötropenisi olan ve olmayan hastalar Kaplan-Meier yaşam eğrisi ile değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.01$) (şekil 6). Öncesinde antifungal kullanımı olan ve olmayan hastalar Kaplan-Meier yaşam eğrisi ile değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.03$) (şekil 7).

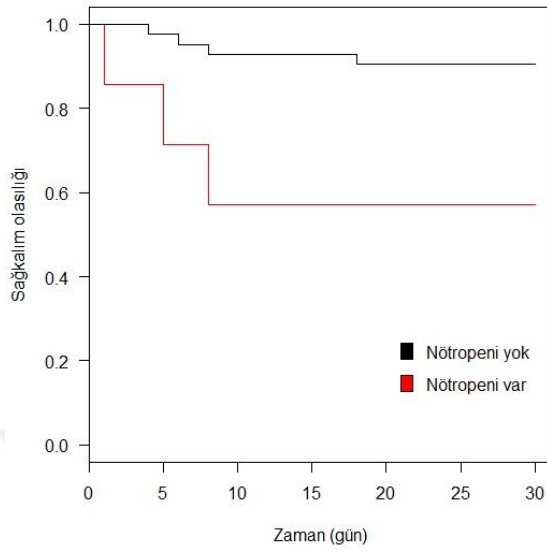
Şekil 4: TPN alan ve almayan hastaların Kaplan-Meier yaşam eğrisi (Log-rank, $p=0.03$)



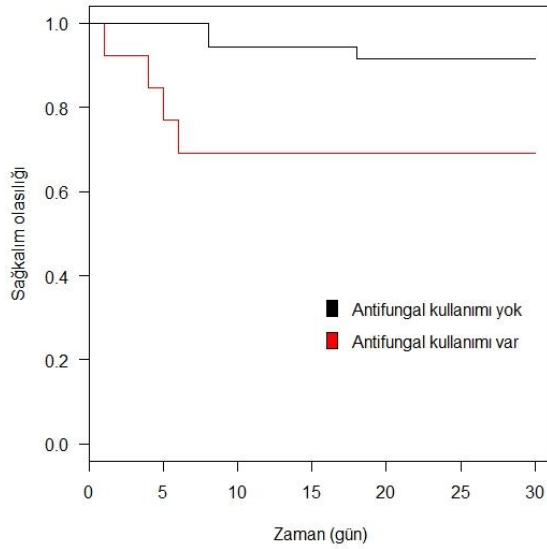
Şekil 5: Diyalize giren ve girmeyen hastaların Kaplan-Meier yaşam eğrisi (Log-rank, $p<0.001$)



Şekil 6: Nötropenik olan ve almayan hastaların Kaplan-Meier yaşam eğrisi (Log-rank, $p=0.01$)



Şekil 7: Öncesinde antifungal kullanımı olan ve olmayan hastaların Kaplan-Meier yaşam eğrisi (Log-rank, $p=0.03$)



C. albicans ve non-*albicans Candida* suşlarına bağlı invazif kandidiyazis gelişen hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 15). *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 15: *C. albicans* ve non-*albicans Candida* türlerinin demografik ve klinik özellikleri

	<i>C. albicans</i> (N=20)	Non- <i>Albicans</i> (N=29)	Toplam	p
Hastanede yatış süresi (gün)	46.5 (37-83.75)	48 (30.5-116)		0.83
Pozitif kültür öncesi hastanede yatış (gün)	18 (11.25-26.75)	25 (6.5-42.5)		0.38
Prematür doğum öyküsü	8	9	17	0.52
Cerrahi öykü	8	8	16	0.36
Abdominal cerrahi öyküsü	2	4	6	1
SVK varlığı	15	20	35	0.65
Umbilikal kateter	1	1	2	1
Üriner kateter	8	11	19	0.88
Arteriyel kateter	6	5	11	0.32
Malignite öyküsü	1	6	7	0.22
Nozokomial enfeksiyon	18	26	44	0.97
MV	12	12	24	0.25
TPN	12	11	23	0.16
Enteral beslenme	18	26	44	1
Nötropeni	4	3	7	0.42
Diyaliz	3	4	7	1
İmmunsupresyon	4	7	11	1
Öncesinde antifungal kullanımı	4	9	13	0.52
<i>Candida</i> kolonizasyonu	2	5	7	0.68
Son üç ay içinde hastane yatışı	9	20	29	0.09
Uzamış hastane yatışı	3	11	14	0.08
Eşlik eden bakteriyemi	7	8	15	0.58
Öncesinde antibiyotik kullanımı	19	28	47	1
3. kuşak sefalosporin kullanımı	7	7	14	0.4
Karbepenem kullanımı	7	11	18	0.83
Glikopeptit kullanımı	12	16	28	0.74
Metronidazol kullanımı	2	3	5	1

C. parapsilosis ve parapsilosis olmayan *Candida* türleri arasındaki demografik ve klinik özellikleri, tedavi şekilleri, mortalite oranları karşılaştırıldı (Tablo 16). *C. parapsilosis* ve parapsilosis olmayan *Candida* türleri arasında cinsiyet, yaş, yattığı servis, risk faktörleri, tedavi şekilleri, mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Uzamış hastane yatışı olan 14 hastanın 10 (% 26)'u *C. parapsilosis*'e bağlı olup istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü idi ($p<0.05$).

Tablo 16: *C. parapsilosis* ve non-parapsilosis *Candida* türlerinin demografik ve klinik özellikleri

	<i>C. parapsilosis</i> (N=23)	Parapsilosis dışı kandida (N=26)	Toplam	p
Hastanede yatış süresi (gün)	48 (30-123)	46.5 (37-68)		0.51
Pozitif kültür öncesi hastanede yatış (gün)	27 (7-71)	18 (10.5-27.25)		0.1
Prematür doğum öyküsü	6	11	17	0.23
Cerrahi öykü	5	11	16	0.14
Abdominal cerrahi öyküsü	1	5	6	0.19
SVK varlığı	15	20	35	0.36
Umbilikal kateter	1	1	2	1
Üriner kateter	9	10	19	0.96
Arteriyel kateter	4	7	11	0.42
Malignite öyküsü	5	2	7	0.23
Nozokomial enfeksiyon	21	23	44	1
MV	11	13	24	0.88
TPN	9	14	23	0.3
Enteral beslenme	22	22	44	0.35
Nötropeni	3	4	7	1
Diyaliz	3	4	7	1
İmmunsupresyon	7	4	11	0.21
Öncesinde antifungal kullanımı	8	5	13	0.22
<i>Candida</i> kolonizasyonu	4	3	7	0.69
Son üç ay içinde hastane yatışı	15	14	29	0.42
Uzamış hastane yatışı	10	4	14	0.03**
Eşlik eden bakteriyemi	8	7	15	0.55
Öncesinde antibiyotik kullanımı	22	25	47	1
3. kuşak sefalosporin kullanımı	4	10	14	0.1
Karbepenem kullanımı	9	9	18	0.74
Glikopeptit kullanımı	15	13	28	0.28
Metronidazol kullanımı	4	1	5	0.17

**Uzamış hastane yatışında fark var.

5.TARTIŞMA

Candida, invazif fungal hastalığın en sık nedenidir. Son yıllarda invazif kandidiyazis vakalarında artış görülmektedir. Geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavinin artmış kullanımı, parenteral beslenmenin uygulanması ve invazif cihazların kullanılması İK riskini arttırmaktadır (1). Çocuklarda kandidemi yüksek morbidite ve mortaliteye, uzamış hospitalizasyon süresi ile sağlık bakım masraflarında artışa neden olmaktadır.

İnvazif kandida enfeksiyonlarında bölgesel risk faktörleri, tür dağılımı ve antifungal duyarlılıkları etkili tedavi ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi için önemlidir.

Kandidemiye neden olan risk faktörlerinin bilinmesi ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. İnvazif kandida enfeksiyonlarının büyük kısmı hastane enfeksiyonu ile ilişkilidir ve başlıca risk faktörleri, yoğun bakım ünitesinde yatış, TPN kullanımı, immunsupresyon, bakteriyel enfeksiyon varlığı, yakın zamanda cerrahi işlem uygulanması, SVK, mekanik ventilasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kullanımıdır.

Ülkemizde yakın zamanlarda pediatrik invazif kandida enfeksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Belet ve ark. çocuklarda invazif kandidiyazisli hastaların tümünde altta yatan hastalık olduğunu, antimikrobiyal tedavi (% 94), YBÜ yatış (% 57) ve parenteral beslenmenin (% 42) başlıca risk faktörleri olduğunu bulmuşlardır (280). Ağın ve ark. çocuk yoğun bakım ünitesinde kandidemili hastalarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında risk faktörleri olarak altta yatan hastalık (% 92,3), mekanik ventilatör (% 80,8), SVK (% 59,6) , TPN (% 76,9) ve üriner kateter kullanımı (% 45) tespit etmişlerdir (281). Çocuk ve erişkin hastaların dahil edildiği 104 kandida epizodunun değerlendirildiği bir diğer çalışmada risk faktörleri olarak antibiyotik kullanımı (% 76,9), üriner kateter (% 73,1), SVK (% 71,2), TPN (% 55,8) olarak bulmuşlardır (282). 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 (283).

Bizim çalışmamızda da hastaların tümünün kandida enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri altta yatan hastalık (% 100), öncesinde antibiyotik kullanımı 47 (% 96), santral venöz kateter 35 (% 71), parenteral

beslenme 23 (% 47), kandida enfeksiyonu esnasında yoğun bakım ünitelerinde yatış 23 (% 44), son üç ay içerisinde hastane yatış öyküsü 29 (% 59), glikopeptit antibiyotik kullanımı 28 (% 57) ve mekanik ventilasyon 24 (% 49) idi. Uzamış hastane yatışı 14 (% 29) hastada mevcuttu.

Zaoutis ve ark. kandidemili çocuklarda en sık altta yatan hastalıkların onkolojik (% 24), gastrointestinal (% 15) ve kardiyak olduğunu, hastaların % 53'ünün yoğun bakım ünitesinde bulunduğu, % 27 hastanın genel çocuk veya cerrahi serviste ve % 20'sinin onkoloji servisinde izlendiğini bildirmiştir (14).

Çalışmamızda prematürite, konjenital kalp hastalığı ve solid organ tümörü en sık altta yatan hastalıklar olarak belirlendi. Hastalarımızın % 42,9'u tanı anında yoğun bakım ünitesinde (çocuk ve yenidoğan), % 40,8'i çocuk servislerinde (enfeksiyon ve genel) yatmakta idi. Çalışmamızda invazif kandidiyazis gelişimi açısından tanımlanan demografik özellikler ve risk faktörleri literatürde bildirilenlere benzerdi.

Yapılan çalışmalarda daha önce 3. kuşak sefalosporin, vankomisin, karbapenem gibi antibiyotiklerin özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda kandida enfeksiyonlarına yatkınlık sağladığı belirtilmiştir (284–286). Hastalarımızın çoğu kandida enfeksiyonu gelişmeden önce geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almaktaydı.

Çalışmamızda bu veriler invazif kandida enfeksiyonlarının antibiyotik tedavisi kullanan, santral venöz kateteri olan, parenteral beslenme uygulanan, yoğun bakım ünitesine yatırılan, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaları etkilediğini göstermektedir. Altta yatan hastalıkların varlığında hastanede yatışın uzaması durumunda bu işlemlere sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Bu risk faktörlerinin varlığı da kandida enfeksiyonunu arttırmaktadır.

C. albicans, çocuklarda invazif mantar hastalığının en yaygın nedenidir. Ancak son zamanlardaki çalışmalara göre non-albicans *Candida* türleri çocuklarda İK'in yarısından fazlasını oluşturmaktadır (20). Çocuklarda en sık izole edilen kandida türü *C. albicans*'tır. Neonatal kandidiyazis vakaların % 66' sında etken olarak *C. albicans* tespit edilmiştir (287). *C. parapsilosis*, İK'lı çocuklardan izole edilen ikinci en yaygın türdür. *C. glabrata* ve *C. krusei* daha az izole edilen türlerdir, fakat flukonazole dirençli olmaları nedeni ile önemli etkenlerdir (288). Çocuklarda yapılan bir çalışmada invazif kandida enfeksiyonlarının % 10'undan *C. tropicalis*, % 3'ünden *C. glabrata* ve *C. krusei*

sorumlu tutulmaktadır. *C. krusei* ve *C. tropicalis* nötropeni ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan olgularda daha sık görülmekte olup *C. glabrata* ise cerrahi ve vasküler kateterler ile ilişkili bulunmuştur (289).

Dutta ve ark. Ocak 2000-Aralık 2009 arasında Teksas'ta kandidemili 6 ay - 18 yaş arasındaki 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 (290). Philadelphia Çocuk Hastanesi'nde 406 kandida kan yayımı enfeksiyonunun *C. albicans* % 49, *C. parapsilosis* % 24 ve diğer türler % 27'sinden sorumlu idi. *C. parapsilosis* iki yaş ve altı çocuklarda daha sıklıkla ve diğer kandida türlerine göre daha fazla mekanik ventilasyonla ilişkili bulundu (291).

C. parapsilosis Kuzey Amerika (% 15.5), Avrupa (% 16.3), Asya-Pasifik bölgesi (% 17) ve Avustralya'da (% 18.8) bildirilen kandidemi enfeksiyonlarının ikinci en yaygın türü olarak rapor edilmiştir. Latin Amerika'da son on yılda *C. parapsilosis* sıklığının % 14'ten % 23.4'e yükseldiği bildirilmiştir (18, 292–294). Son çalışmalarda, rapor edilen *C. parapsilosis* kan yayımı enfeksiyonlarının genel insidansı % 7 - % 24 arasındadır (18, 295).

Kazak ve ark.'nın yetişkin ve çocuk hastalarda 1996 - 2012 yılları arasında yaptığı bir çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen 1062 kandida tür dağılımı, *C. albicans* (n:465) % 43,8, *C. parapsilosis* (n:281) % 26,5, *C. tropicalis* (n:89) % 8,4, *C. krusei* (n:62) % 5,8, *C. glabrata* (n:58) % 5,5 ve diğerleri (n:107) % 10 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada erişkin ve çocuk hastalardan izole edilen suşlar karşılaştırıldığında *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. pelliculosa* çocuklarda erişkinlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çocuk hastalarda % 40'ında *C. albicans* ve % 31,7'sinde *C. parapsilosis* saptanan en yaygın iki tür olarak belirtilmiştir (296). Ağın ve ark. çocuk yoğun bakım ünitesinde 57 kandidemili hastada yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında *C. albicans* (% 57,7), *C. parapsilosis* (% 32,7), *C. famata* (% 3,8), *C. dublinensis* (% 1,9), *C. lusitaniae* (% 1,9), *C. kefry* (% 1,9) tespit etmişlerdir (281). Çelebi ve ark. Ocak 1997-Aralık 2005 yılları arasında dokuz yıl boyunca 102 pediatrik kandidemi vakasında *C. albicans* (% 39,2), *C. parapsilosis* (% 21,6), *C. tropicalis* (% 15,7) ve *C. glabrata* (% 6,9) tespit etmişlerdir (297). Belet ve ark. yaptığı çalışmada ise *C. albicans* (% 65,7), *C. parapsilosis* (% 11,4), *C. tropicalis* (% 8,5) ve *C. glabrata* (% 5,7) olarak belirtilmiştir (280). Ülkemizde yapılan çalışmaların çoğu *albicans* suşlarının baskın tür olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda invazif kandida enfeksiyonu epizotlarında üreyen suşların % 38,4' ü *C. albicans*'a, % 61,5' i ise non-albicans kandida türlerine bağlıydı. En sık izole edilen tür *C. parapsilosis* (% 44,23) idi. Sonra sırasıyla *C. albicans* (% 38,4), *C. tropicalis* (% 5,7), *C. lusitaniae* (% 3,8), *C. krusei* (% 3,8), *C. glabrata* (% 1,9), *C. pelliculosa* (% 1,9) izlenmekteydi.

Levy ve ark. 1989-1996 arasında çocuk hastanesinde 81 kandidemi epizodunda en sık izolatan *C. parapsilosis* olduğunu, bu epizodların % 43'ünün yenidoğanlarda görüldüğünü ve *C. parapsilosis* ile enfekte olan hastalarda prematürite, SVK ve TPN özellikle daha sık birlikte olduğunu göstermişlerdir (298). Ülkemizden Kuzucu ve ark. yaptığı bir çalışmada bir yıllık sürede 20 kandidemili vakaların % 40'ından *C. albicans*, % 60'ından non-albicans suşları sorumlu tutulduğu bildirilmiştir (299). İspanya'daki çocuk hastalarda Ocak 2009-Şubat 2010'a kadar 13 aylık bir süre boyunca 30 hastaneden 203 kandidemi atağında tespit edilen izolatlarla ilişkin yapılan bir çalışmada, izolatların çoğunun yoğun bakım ünitelerinden izole edildiğini ve *C. parapsilosis* (% 46.8), *C. albicans* (% 36.5), *C. tropicalis* (% 5.9), *C. glabrata* (% 3.9) ve *C. guilliermondii* (% 2.5)'nin önde gelen türler olduğunu bulmuşlardır. *C. parapsilosis*, İspanya'daki en yaygın tür olup, bunu *C. albicans* ve *C. tropicalis* takip etmektedir (300). Neu ve ark. 2002-2006 yılları arasında yaptıkları çalışmada, 203 pediatrik kandidemi epizotunda etkenlerin % 74'ünü non-albicans türleri (% 43 *C. parapsilosis*) oluşturmaktaydı. Bu çalışmadaki *C. parapsilosis* oranındaki yüksekliğin, hastaların yaklaşık üçte birinin gastrointestinal hastalıkları olmasına ve bu hastaların invazif fungal enfeksiyonlar açısından riskli olmasına bağlı olabileceğini bildirdiler (301). Bizim çalışmamızda da *C. parapsilosis* baskın tür olup önceki çalışmalar gibi albicans dışı *Candida* türlerinin invaziv fungal enfeksiyonlar için son yıllardaki artışı doğrular niteliktedir. *C. parapsilosis* ve non-*parapsilosis Candida* suşlarını karşılaştırdığımızda *C. parapsilosis* için başlıca risk faktörünün uzamış hastane yatışı olduğunu saptadık ($p < 0.05$).

Devrim ve ark. 2007-2013 yılları arasında maligniteli hastalarda invazif kandidiazis olgularında en sık *C. parapsilosis*'in etken olduğunu ve *C. parapsilosis* izole edilen olguların yaklaşık yarısının kateter ilişkili kan yayımı enfeksiyonu olduğunu tespit ettiler (302). Çelebi ve ark. yaptığı çalışmada kateter ilişkili beş kandidemi vakasında % 75 *C. parapsilosis* üremesi tespit ettiler (297). Yapar ve ark. Ocak 2000 - Aralık 2003 yılları arasında erişkin ve çocuk hastalarda yaptığı çalışmada ise SVK'sı

olan ve TPN alanlarda *C. parapsilosis* olgularında diğer kandida türlerine oranla anlamlı bir artış saptamamışlardı (282). TPN ve SVK genellikle YBÜ'lerinde yatan veya komorbid hastalıkları olanlarda ihtiyaç duyulmaktadır. Buna rağmen ev ortamlarında TPN almanın bile *C. parapsilosis* enfeksiyonlarını arttırdığına dair bir çalışma mevcuttur (303). Bizim çalışmamızda kateter ile ilişkili 34 kandidemi episodunda en sık *C. parapsilosis* % 41 ve *C. albicans* % 40 üremesi oldu. Daha önceki çalışmalar SVK ve TPN kullanımının *C. parapsilosis*'e bağlı kandida enfeksiyonlarını anlamlı olarak arttırdığını göstermiş olsalar da bizim çalışmamızda anlamlı bir fark bulamadık. Fakat hasta sayımızın az olması nedeniyle istatistiksel fark bulunmamış olabilir.

Çalışmamızda kandidemi öncesinde hastanede yatış süresi non-parapsilosis türlerinde ortalama 18 gün iken *C. parapsilosis*'e bağlı kandidemi olgularında 27 gün olarak bulunmuştur. Üreme olana kadar yatış süresinin uzaması sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu durum non- parapsilosis suşları ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da *C. parapsilosis* insidansını yüksek bulmamıza katkıda bulunmuş olabilir. Bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde sağlık çalışanı ellerinden, santral venöz kateter yerleştirme bölgelerinden ve tıbbi cihazlardan kültür örnekleri alınmış olup sağlık çalışanlarının % 26'sının *C. parapsilosis* ile kolonize olduğu gösterilmiştir (304). Sağlık çalışanlarının ellerinde *C. parapsilosis* sıklıkla kolonize olup taşındığı için, yenidoğanlara ve çocuklara geçerek enfeksiyona neden olmaktadır. El hijyeni uyumunu iyileştirmeye yönelik enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması *C. parapsilosis*'e bağlı kandidiazis enfeksiyonlarını azaltmada önemli bir rol oynayacaktır. Dotis ve ark. yaptığı bir çalışmada *C. parapsilosis*'in etken olduğu kandidemi oranı % 14 -% 34 arasında olup bu hastaların çoğunda kalıcı kateter ve parenteral nutrisyon kullanımı tespit edilmiştir. Parenteral beslenme ve yüksek glukoz konsantrasyonu biyofilm gelişimini tetiklemekte ve *C. parapsilosis* fungemisi ile parenteral nutrisyon kullanımı arasında kuvvetli bir ilişki oluşturmaktadır. Ayrıca yüksek riskli hastalarda profilaktik antifungal tedavi kullanımının artması *C. parapsilosis* izolasyon sıklığında değişikliklere neden olmuş olabilir. Aynı çalışmada, *C. parapsilosis* ve non-parapsilosis enfeksiyonlarının risk faktörleri de değerlendirilmiş, kandida enfeksiyonundan önceki iki gün içerisinde mekanik ventilatör kullanımı olanlarda *C. parapsilosis* enfeksiyonu açısından diğer suşlara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (291,298,304). Çalışmamızda *C. parapsilosis* ve non-parapsilosis suşlarının risk faktörlerini karşılaştırdığımızda *C. parapsilosis*'e bağlı invazif kandida

enfeksiyonlarında uzamış hastane yatışı varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$). Uzamış hastane yatışı varlığında TPN kullanımı ve SVK gibi invazif girişim olasılığının artması da *C. parapsilosis*'in en sık izole edilen tür olmasını destekler niteliktedir. *C. parapsilosis*'e bağlı risk faktörlerinin değerlendirildiği yeterli çalışma bulunmamaktadır, bu nedenle çalışmamız sonraki yapılacak olan çalışmalara öncülük edecektir.

Pediyatrik onkoloji hastalarında profilaktik veya ampirik tedavi olarak antifungal azoller ve amfoterisin B kullanımının sık olması nedeniyle non-albicans *Candida* türleri en sık görülen izolatlar olarak bildirilmektedir (25,305). Albicans dışı türlerin neden olduğu enfeksiyonlardaki artışın bazı yazarlar tarafından azollerin kullanımının artmasıyla ilişkili olduğu kabul edilmiştir (306). Bizim hastalarımızın % 27' sinde kandida enfeksiyonu öncesinde antifungal kullanımı vardı. Öncesinde antifungal kullanan hastaların % 69'unda non-albicans türleri bunların içinde de en sık *C. parapsilosis* (% 61,5) izole edilmişti. Bu çalışma yüksek riskli hastalarda fungal enfeksiyonlara yönelik profilaktik olarak antifungal ajanların artan kullanımının non-albicans *Candida* türlerinin izolasyon sıklığındaki artışı destekler niteliktedir. Bununla birlikte, Fakat bazı çalışmalarda flukonazol profilaksi ve tedavisinin nadiren kullanılmasına rağmen yüksek non-albicans kandidemi oranları (% 60,8) bildirilmiş ve yaygın flukonazol kullanımı dışında immunsuprese hasta popülasyonunun artması ve invazif tıbbi işlemlerin kullanılmasının bu duruma katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (17,297,307).

Çelebi ve ark. Ocak 1997-Aralık 2005 yılları arasında kandidemisi olan çocuk hastaların değerlendirildiği çalışmada malignitesi olanlarda non-albicans *Candida* türleri (% 71.3) en sık izole edilen tür olmuştur (297). Erişkin onkoloji merkezinde hematolojik malignitesi olan kandidemili hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, albicans dışı türlerin insidansının arttığı bildirilmiştir (308). Malignite hastalarında kullanılan kemoterapiler immun sistemin baskılanması ile septik tabloların daha sık görülmesine neden olur. Ayrıca, geniş spektrumlu antibiyotik, SVK, TPN ihtiyacı artmakta ve hospitalizasyon süresi de uzamaktadır. Tüm bu faktörler *C.parapsilosis* enfeksiyonu için risk faktörleridir. Çalışmamızdaki malignite hastalarında dominant tür, literatürdeki çalışmalara benzer şekilde *C. parapsilosis* (% 71,4) olarak bulunmuştur.

Non-albicans *Candida* spp.'e bağlı enfeksiyonlar arttıkça invazif kandidiyazisli hastaların ampirik tedavi seçiminde sorunlar yaşanmaktadır. Yapılan çalışmalar non-

albicans kandida türlerine karşı antifungal direncinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (301). *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşları'nın demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve lokal epidemiyolojinin bilinmesi bu hastaların tedavisinde yol gösterici olması açısından önem taşımaktadır.

Ülkemizde Çelebi ve ark. Ocak 1997-Aralık 2005 tarihleri arasında 102 pediatrik kandidemili olguda *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşları demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılmış ve *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 (297). Dutta ve ark. Ocak 2000-Aralık 2009 arasında Teksas'ta 6 ay - 18 yaş arasındaki kandidemili hastalarda etken olarak *C. albicans* % 44.2, non-*albicans* % 55,8 oranında tespit edilmiş ve aralarında demografik, altta yatan tanı, risk faktörleri, klinik özellikler, diseminasyon veya 30 günlük mortalite açısından fark bulunmamıştır (290). 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 (280). 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.

Ülkemizde yapılan Arslankoylu ve ark. Nisan 2007- Haziran 2009 tarihleri arasında kandida enfeksiyonu saptanan (kan, kateter, idrar, feçes, BOS, yara, farinks) 67 erişkin ve çocuk hastalarda semptomu olanlar ve asemptomatik olan hastaları karşılaştırmışlar, kalıcı kateter, TPN kullanımının, cerrahi öykünün ve mortalitenin semptomatik hastalarda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Asemptomatik hastalarda *C. albicans* daha sık izole edilmiş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (309).

Antifungal duyarlılık testleri, tedavi olasılığını tahmin etmek, normalde duyarlı popülasyondaki direnç gelişimini izlemek, yeni geliştirilmiş antifungal ajanların etki spektrumlarını ve tedavi edici potansiyellerini saptamak amacıyla yapılır. Klinik Laboratuvar ve Standartları Enstitüsü (CLSI), çeşitli *Candida* türleri için duyarlılık ve

direnç açısından eşik değerler belirlemiştir. Bu değerler 2012'de güncellenmiştir ve türe özgüdür (310).

Ülkemizde yapılan Ocak 1996-Aralık 2012 yılları arasında 17 yıl boyunca yetişkin ve çocuk hastalardan izole edilen 453 *Candida* izolatının revize edilmiş CLSI M27-A3 kriterlerine göre duyarlılıkları değerlendirildi. Flukonazol direnci *C. albicans*'ta % 1,4, *C. parapsilosis*'te % 18,2, *C. tropicalis*'te % 2,6, *C. glabrata*'da % 14,3 olarak bulundu. Bu çalışmada amfoterisin B'ye dirençli izolat saptanmadı. Flukonazol ve itrokonazole en yüksek direnç *C. parapsilosis* ve *C. albicans* izolatlarında görüldü (296). Belet ve ark. çalışmasında *C. albicans* suşları arasında ETEST yöntemi ile flukonazol direnci % 4,3 iken, non-albicans *Candida* suşları arasında % 16,6 olarak bulundu. Non-albicans *Candida* suşları arasında flukonazol direnci daha yüksek oranda olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dizbay ve ark. Türkiye'de nötropenik olmayan hastalarda *C. parapsilosis* izolatları arasında flukonazole % 7,4 oranında direnç saptamıştır, revize edilmiş kriterler kullanıldığında daha yüksek direnç oranlarının elde edilebileceğini öne sürmüştür (311). Bu nedenle *C. parapsilosis* izolatları için daha kapsamlı duyarlılık çalışması gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda *Candida* suşlarının antifungal duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) tarafından önerilen M27-A3 standartlarına göre mikrodilasyon yöntemi ile tespit edilen 53 suşun 37'sinde antifungal duyarlılık testi çalışıldı. Antifungal duyarlılık testi çalışılan 37 suşun 14 (% 37,8)'ü flukonazol dirençli olarak saptandı. *C. krusei* MİK değerine bakılmaksızın flukonazole doğal dirençli kabul edildi. Bir suшта amfoterisin direnci, bir suшта da kaspofungin direnci mevcuttu. İzole edilen *C. parapsilosis* suşlarının % 70'i flukonazol'e dirençli idi. Çalışmamıza benzer şekilde, Devrim ve ark., 2010 - 2012 yılları arasında kateter ilişkili *C. parapsilosis* kan yayımı enfeksiyonu olan 12 hematoloji ve onkoloji hastasında, flukonazol direncini % 58,4 olarak bulmuştur (312). Bu direnç oranları daha önceki çalışmalara göre yüksek olup ampirik tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Ülkemizde, Ocak 2007 - Ocak 2016 yılları arasında yaptığı bir çalışmada kandidaya bağlı kan yayımı enfeksiyonu olan çocuklarda, 221 kandidemi atağında infektif endokardit sıklığını % 0,9 olarak bulmuştur (313). Bizim çalışmamızda iki hastada kandida endokarditi (% 4) gelişti. Hastalardan biri Fallot nedeni ile düzeltme ameliyatından sonraki beşinci gününde *C. albicans*'a bağlı endokardit gelişti. Diğerisi ise B hücreli santral sinir sistemi lenfoma tanısı olup izleminde *C. parapsilosis*'e bağlı

endokardit gelişti. Her iki hastada da başlangıç tedavisi olarak Amfotesin B tercih edildi ve ardışık olarak flukonazol tedavisi ile devam edildi, kür sağlandı. Kandida endokarditi nadir, fakat sıklıkla ölümcül bir enfeksiyondur. Kan veya kateter kültüründen *Candida spp.* izole edilen hastalar için ekokardiyografi rutin olarak yapılmalıdır.

Antifungal ilaç seçiminde hastalık durumu, neden olan organizma, antifungal direnç paternleri ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar, daha önce antifungal tedavi kullanma, böbrek ve karaciğer fonksiyonları gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Antifungal tedavi konusunda güçlü randomize kontrollü çalışmalar yapılmış olsa da kandidemi ve diğer invazif kandidiyazis tedavisinde bir terapötik ajanın bir diğeri üzerine belirgin üstünlüğünü gösterilmemiştir (281,285,298). Çalışmamızda invazif kandidiyazisli hastalarda monoterapi (tek antifungal ajan) ve ardışık (antifungal ajanların ardı ardına kullanılması) tedavi uygulandı. Antifungal tedavi başlanan hastaların % 39,1'ine monoterapi, % 60,9'ine ardışık tedavi verildi. Tedavi verilen hastaların % 54'üne başlangıç tedavisi olarak flukonazol tedavisi başlanmış, klinik yanıt alınamadığında ardışık tedaviye geçilmişti. Yetersiz başlangıç tedavisi % 14,3 hastada saptandı, bu hastalara kültür üremesinden üç gün sonra antifungal tedavi başlanmıştı. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) nötropenik olmayan çocuklarda başlangıç tedavisi olarak ekinokandin tedavisini önermekte olup kritik olmayan ve flukonazol direnci düşünölmeyen hastalarda flukonazol tedavisini ekinokandine iyi bir alternatif olarak önermektedir. İntravenöz uygulama gereksinimlerine rağmen, mükemmel etkinliği, uygun güvenlik profili, sınırlı ilaç etkileşimleri ve flukonazol direnci ile ilgili endişeler kandidemi hastalarında başlangıç tedavisi olarak ekinokandin, hasta klinik olarak stabil olduğunda bir oral azole (tipik olarak flukonazol) geçilmesi şeklinde tedavi yaklaşımı yaygın olarak tercih edilmektedir. Flukonazol direnci, ekinokandin dirençli izolatlar arasında sık görölen bir bulgudur. Daha fazla veri elde edilinceye kadar kanıtlanmış veya şüphelenilen flukonazol ve ekinokandine dirençli (oklu ilaç dirençli) suşlar nedeniyle kandidemisi olan hastaların tedavisinde AmB'yi tercih edilmesini önermektedir. Aynı klavuzda nötropenik hastalar için lipozomal AmB veya ekinokandin birinci basamak ajan olarak önerilmektedir. Önerilen tedavi süresi non-nötropenik hastalara benzer şekilde, nötropeniden iyileşme olması koşuluyla, *Candida* türlerinin kandan temizlenmesinden sonraki 14 gün boyunca devam edilmesi şeklinde-dir. Bu güncel veriler ışığında, bizim hastanemizdeki non-albicans suşlarının baskınlığı ve flukonazol direnç oranları da göz

önünde bulundurulduğunda başlangıç tedavisi olarak ekinokandin veya AmB tedavisi iyi bir seçenek gibi görülmektedir.

Ölümün *Candida*'ya atfedilmesinin değerlendirilmesi zordur ve çalışmalar arasında farklılık mevcuttur. Yayınlanmış atfedilebilir mortalite oranları çalışma tipine bağlı olarak değişmektedir. Kandidemisi olan çocuklarda kabaca mortalite oranları % 10 - % 26 arasında değişmektedir (18–21). *C. albicans*, diğer *Candida* türlerine göre artmış end-organ hasarı oranları ve daha yüksek mortalite oranı ile ilişkili olmaya devam etmektedir (261).

Çelebi ve ark. dokuz yıllık süre içerisinde 102 pediatrik kandidemili hastada yaptıkları retrospektif çalışmada, genel mortalite oranı % 25,5, *C. albicans* ilişkili mortalite % 37,5 olup non-albicans türlerine bağlı mortalite % 17,7 olarak bulunmuştur. Kandidemiye bağlı mortaliteye neden olan predispozan faktörler arasında dissemine kandidiyazis, yoğun bakım ünitesinde bulunma, uzamış antibiyotik tedavisi, TPN kullanımı ve mekanik ventilasyon bulunmuştur (297). Belet ve ark. Ocak 2004 - Ocak 2008 tarihleri arasında invazif kandida enfeksiyonlarına bağlı genel mortalite oranını % 22,8 olarak bulunmuştur. Neonatal dönem dışında 1108 pediatrik olguda kandidemiye bağlı mortalite oranı % 16 olarak bulunmuştur (16). Çocuk YBÜ'de yatan 64 hastada yapılan bir kohort çalışmasında ise mortalite % 28 olarak bulunmuştur (bunların da % 70'i non-albicans) (17). 1997-2009 arasında Philadelphia Çocuk Hastanesi'nde 406 kandida kan yayımı enfeksiyonunu değerlendiren çalışmada *C. parapsilosis*'in mortalitesi % 12 ve diğer kandida türlerinin mortalitesi % 14 olup *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis*'e bağlı olmayan kandidemili olgularda mortalite açısından anlamlı farklı bulunmadı (291).

Karadağ ve ark. 2004 - 2012 yılları arasında pediatrik 248 kandidemi epizodunda genel mortalite oranının % 28,6, *C. albicans*'a bağlı mortalitenin % 34,1 olduğunu bildirmişlerdir. *C. albicans* ile non-albicans kandida türlerinin neden olduğu kandidemili olgularda mortalite açısından anlamlı fark bulunmuştur (p:0,042) (314). 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 (298).

Bizim çalışmamızdaki genel mortalite oranı da % 14 idi, *C. albicans* izole edilen hastalarda % 10, non-*albicans Candida spp.* izole edilenlerde % 17, *C. parapsilosis* izole edilenlerde % 17 olarak tesbit edildi. Çocuklarda kandidemi ile ilişkili genel mortalite oranı daha önce bildirilenden daha düşüktür ve bu durum yüksek oranda *C. parapsilosis* izolasyonu ve antifungal tedavinin erken başlaması ile ilişkili olabilir. Daha önce belirtilen yayınlarda da *C. parapsilosis*'in diğer *Candida* türlerine göre daha düşük mortalite oranları nedeniyle daha az virulan olduğu düşünülmektedir (261).

Çoğu çalışmada nötropeni, steroid tedavisi, antifungal tedavinin yetersizliği, immünsüpresif durumlar, dissemine kandidiazis, yoğun bakımda bulunma ve *C. albicans* izolasyonu kandidemiye bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (14,315–318). Zaoutis ve ark. da kandidemili çocuklarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak enfeksiyon esnasında yoğun bakım ünitesinde bulunma, arteriyel kateter varlığını tanımlamışlardır (14). Bizim çalışmamızda TPN alan hastaların % 26'sı, diyaliz uygulanan hastaların % 57'ü kaybedildi. Tek değişkenli analizler değerlendirildiğinde invazif *Candida* enfeksiyonlu hastalarda TPN kullanma ($p:0.04$) ve diyaliz uygulanması mortaliteyi anlamlı olarak artıran etkenlerdi ($p: 0.005$). Nötropenisi olan ve olmayan hastalar Kaplan-Meier yaşam eğrisi ile değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.01$). Başlangıç tedavisinin yetersiz olması mortalite üzerine etkili değildi ($p>0.05$).

Birkaç çalışma, venöz kateterin hızlı bir şekilde çıkarılmasının düşük mortalite oranları, kısa enfeksiyon süresi ve daha az oranda organ tutulumu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (92,251). Karadağ ve ark. 2004-2012 yılları arasında pediatrik 248 kandidemi epizodunda SVK'nın geç çıkarılmasının mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı bulunmuştur (314). Yenidoğanlarda yapılan bir çalışmaya göre venöz kateter enfeksiyon saptandıktan sonraki ilk 24 saatte çıkarıldığı takdirde mortaliteyi kontrol grubuna göre % 37' den % 21'e kadar ($P <0.024$) azaltmaktadır (26). Pasqualotto ve ark. kandidemili pediatrik hastalarda erken mortalite için bağımsız risk faktörü olarak SVK çekilmemesini bildirmişlerdir (319). Bizim çalışmamızda ortanca kateter çıkarılma süresi 3.5 gündü [IR:1.25 – 6.75]. Kateteri ilk 72 saatte çekilenler ve çekilmeyenler arasında sağkalım açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.6$).

Akut myeloid lösemisi olan çocuklarda randomize kontrollü bir çalışma profilaksi almayanlara kıyasla antifungal profilaksinin mortaliteyi azalttığını ortaya koymuştur

(222). Bizim çalışmamızda bu çalışmanın aksine öncesinde antifungal ajan kullanımı olan hastalarda Kaplan-Meier yaşam eğrisi ile değerlendirildiğinde antifungal ajan kullanmayanlara göre mortalite daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.03$).

Çalışmamızda *C. parapsilosis* ve parapsilosis olmayan *Candida* türleri arasındaki demografik ve klinik özellikleri, tedavi şekilleri, mortalite oranları karşılaştırıldı. *C. parapsilosis* ve parapsilosis olmayan *Candida* türleri arasında cinsiyet, yaş, yattığı servis, risk faktörleri, tedavi şekilleri, mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Uzamış hastane yatışı olan 14 hastanın 10 (% 26)'u *C. parapsilosis*'e bağlı olup istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü idi ($p<0.05$).

Çalışmamızda kandida üremelerinin yıllara göre dağılımına bakıldığında kandida vaka sayısında artış ve tür olarak da *C.parapsilosis*'e bağlı invazif kandidiazis insidansındaki artış dikkat çekmektedir. Bu nedenle sağlık çalışanları enfeksiyon kontrol önlemleri hakkında bilgilendirilmeli ve bu konuda daha duyarlı olunması gerekmektedir. Kateter giriş bölgelerindeki cilt antisepsisi ve sıkı el yıkama uygulaması gibi enfeksiyon kontrol önlemleri enfeksiyonun kontrol edilmesine yardımcı olabilir.

6.SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada 2014 - 2018 yılları arasında invazif kandida enfeksiyonlu çocuklarda risk faktörleri, etken olan kandida türleri ve bunların antifungal duyarlılıkları ve klinik sonuçları değerlendirilmiştir. İnvazif kandidiyazisli çocuklarda non-albicans *Candida* suşları baskın türlerdi ve en sık izole edilen suş *C. parapsilosis* idi. İnvazif kandidiyazis gelişimi açısından başlıca risk faktörleri altta yatan hastalık varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, SVK, TPN, son üç ay içerisinde hastanede yatış öyküsü varlığı ve mekanik ventilasyon uygulanması idi. *C. parapsilosis*'li suşlarda parapsilosis olmayan *Candida* suşlarına göre uzamış hastane yatışı anlamlı bir risk faktörü idi. Olgularımızın % 69'unu kateter ilişkili kandidemi vakaları oluşturmaktaydı ve kateter ilişkili enfeksiyonun yüksek olması enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve kateter bakımının özenle yapılmasının önemini vurgulamaktadır. Antifungal duyarlılık testi çalışılan suşlarda flukonazol direnci % 37,8, kaspofungin direnci % 2 ve amfoterisin B direnci % 2 olarak saptandı. Antifungal duyarlılık testlerine göre en etkili ilaçlar kaspofungin ve amfoterisin B idi. Ampirik tedavi planlanırken non albicans *Candida* suşlarının ve özellikle *C. parapsilosis*'in daha sık görüldüğü ve bu suşların flukonazole % 70 dirençli olduğu özellikle göz önüne

alınmalıdır. Çalışmamızda invazif kandidiyazisli çocuklarda mortalite oranı % 14 idi ve total parenteral nutrisyon, diyaliz, nötropeni, öncesinde antifungal ajan kullanımı mortaliteyi arttıran risk faktörleri idi. Bu veriler hastanemizde invazif kandidiyazis açısından riskli olan hastaları tanımlamamızı sağlayarak ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olacaktır. Uygun tedavinin başlanması hospitalizasyon süresinde kısalma ile sağlık bakım masraflarının azalmasına da katkı sağlayabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Fisher BT, Ross RK, Localio AR, *et al.* Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States. *Clin Infect Dis* 2014;58:74–7.
2. Smith PB, Morgan J, Benjamin JDK, *et al.* Excess costs of hospital care associated with neonatal candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:197–200.
3. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, *et al.* Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309–317.
4. Candidiasis. Centers for Disease Control and Prevention web site, 2016. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/>. Updated October 6. Accessed 28 February 2017.
5. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic Diagnosis of Fungal Infections in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:247–280.
6. Lim CS-Y, Rosli R, Seow HF, *et al.* Candida and invasive candidiasis: back to basics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:21–31.
7. Sheppard DC, Locas M-C, Restieri C, *et al.* Utility of the Germ Tube Test for Direct Identification of Candida albicans from Positive Blood Culture Bottles. *J Clin Microbiol* 2008;46:3508–3509.
8. Ellepola ANB, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol* 2005;43 Spec No:65–84.
9. Powell HL, Sand CA, Rennie RP. Evaluation of CHROMagar Candida for presumptive identification of clinically important Candida species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;32:201–4.
10. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, *et al.* Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91:86S–89S.
11. Chitnis AS, Magill SS, Edwards JR, *et al.* Trends in Candida Central Line-Associated Bloodstream Infections Among NICUs, 1999-2009. *Pediatrics* 2012;130:e46–e52.
12. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, *et al.* Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:1–14.
13. Dutta A, Palazzi DL. Candida non-albicans versus Candida albicans fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:664–8.
14. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, *et al.* Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:635–41.

15. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, *et al.* Risk Factors and Predictors for Candidemia in Pediatric Intensive Care Unit Patients: Implications for Prevention. *Clin Infect Dis* 2010;51:e38–e45.
16. Young GA, Bosly A, Gibbs DL, *et al.* A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Antifungal Prophylaxis Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1208–13.
17. Singhi SC, Reddy TCS, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:369–74.
18. Blyth CC, Chen SCA, Slavin MA, *et al.* Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009;123:1360–8.
19. Pappas PG, Rex JH, Lee J, *et al.* A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634–43.
20. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, *et al.* Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1252–7.
21. Zaoutis TE, Coffin SE, Chu JH, *et al.* Risk factors for mortality in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:736–9.
22. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, *et al.* Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:745–750.
23. Benjamin DK, Miller WC, Bayliff S, *et al.* Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:227–34.
24. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, *et al.* Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics* 2001;107:61–6.
25. Mullen CA, Abd El-Baki H, Samir H, *et al.* Non-albicans *Candida* is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2003;11:321–5.
26. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, *et al.* Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months. *Pediatrics* 2006;117:84–92.
27. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, *et al.* National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29:253–8.
28. Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, *et al.* Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:39–43.
29. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, *et al.* *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008;46:515–21.
30. Palazzi DL, Arrieta A, Castagnola E, *et al.* *Candida* speciation, antifungal treatment and adverse events in pediatric invasive candidiasis: results from 441 infections in a prospective, multi-national study. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:1294–6.
31. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002;50:243–260.
32. Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, *et al.* *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic

- and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 1995;141 (Pt 7):1507–21.
33. Mardani M, Hanna HA, Girgawy E, *et al.* Nosocomial *Candida guilliermondii* fungemia in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:336–7.
 34. Listemann H, Schulz KD, Wasmuth R, *et al.* Oesophagitis caused by *Candida kefyr*. *Mycoses* 41:343–4.
 35. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis* 1998;26:642–5.
 36. Filioti J, Spiroglou K, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. *Intensive Care Med* 2007;33:1272–1283.
 37. Fisher BT, Ross RK, Roilides E, *et al.* Failure to Validate a Multivariable Clinical Prediction Model to Identify Pediatric Intensive Care Unit Patients at High Risk for Candidemia. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5:458–461.
 38. Festekjian A, Neely M. Incidence and predictors of invasive candidiasis associated with candidaemia in children. *Mycoses* 2011;54:146–153.
 39. Prasad PA, Fisher BT, Coffin SE, *et al.* Pediatric Risk Factors for Candidemia Secondary to *Candida glabrata* and *Candida krusei* Species. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2013;2:263–6.
 40. Silva S, Negri M, Henriques M, *et al.* *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2012;36:288–305.
 41. Rotrosen D, Calderone RA, Edwards JE. Adherence of *Candida* species to host tissues and plastic surfaces. *Rev Infect Dis* 8:73–85.
 42. Tronchin G, Pihet M, Lopes-Bezerra LM, *et al.* Adherence mechanisms in human pathogenic fungi. *Med Mycol* 2008;46:749–772.
 43. Staab JF, Bradway SD, Fidel PL, *et al.* Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1. *Science* 1999;283:1535–8.
 44. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:255–67.
 45. Mukherjee PK, Zhou G, Munyon R, *et al.* *Candida* biofilm: a well-designed protected environment. *Med Mycol* 2005;43:191–208.
 46. Kumamoto CA. *Candida* biofilms. *Curr Opin Microbiol* 2002;5:608–11.
 47. Tobudic S, Kratzer C, Lassnigg A, *et al.* Antifungal susceptibility of *Candida albicans* in biofilms. *Mycoses* 2012;55:199–204.
 48. Al-Fattani MA, Douglas LJ. Penetration of *Candida* Biofilms by Antifungal Agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3291–3297.
 49. Mukherjee PK, Chandra J, Kuhn DM, *et al.* Mechanism of fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms: phase-specific role of efflux pumps and membrane sterols. *Infect Immun* 2003;71:4333–40.
 50. Ramage G, Bachmann S, Patterson TF, *et al.* Investigation of multidrug efflux pumps in relation to fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:973–80.
 51. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003;67:400–28, table of contents.
 52. Chen J, Zhou S, Wang Q, *et al.* Crk1, a novel Cdc2-related protein kinase, is required for hyphal development and virulence in *Candida albicans*. *Mol Cell Biol* 2000;20:8696–

- 708.
53. Braun BR, Head WS, Wang MX, *et al.* Identification and characterization of TUP1-regulated genes in *Candida albicans*. *Genetics* 2000;156:31–44.
 54. van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, van der Meer JW, *et al.* Host–microbe interactions: innate pattern recognition of fungal pathogens. *Curr Opin Microbiol* 2008;11:305–312.
 55. Gow NAR, van de Veerdonk FL, Brown AJP, *et al.* *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol* 2011;10:112–22.
 56. d’Ostiani CF, Del Sero G, Bacci A, *et al.* Dendritic cells discriminate between yeasts and hyphae of the fungus *Candida albicans*. Implications for initiation of T helper cell immunity in vitro and in vivo. *J Exp Med* 2000;191:1661–74.
 57. van der Graaf CAA, Netea MG, Verschueren I, *et al.* Differential cytokine production and Toll-like receptor signaling pathways by *Candida albicans* blastoconidia and hyphae. *Infect Immun* 2005;73:7458–64.
 58. van de Veerdonk FL, Joosten LAB, Shaw PJ, *et al.* The inflammasome drives protective Th1 and Th17 cellular responses in disseminated candidiasis. *Eur J Immunol* 2011;41:2260–8.
 59. Urban CF, Ermert D, Schmid M, *et al.* Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. In: Levitz SM, editor. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000639.
 60. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, *et al.* Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6:1123–32.
 61. Park H, Li Z, Yang XO, *et al.* A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6:1133–41.
 62. Conti HR, Gaffen SL. Host responses to *Candida albicans*: Th17 cells and mucosal candidiasis. *Microbes Infect* 2010;12:518–527.
 63. Kisand K, Bøe Wolff AS, Podkrajšek KT, *et al.* Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010;207:299–308.
 64. Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet (London, England)* 1969;1:598–9.
 65. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the Source of Candidemia: Skin or Gut? *Clin Infect Dis* 2001;33:1959–1967.
 66. Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, *et al.* Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:51–3.
 67. Krupova Y, Sejnova D, Dzatková J, *et al.* Prospective study on fungemia in children with cancer: analysis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults. *Support Care Cancer* 2000;8:427–30.
 68. Malloy PJ, Zhao X, Madani ND, *et al.* Cloning and expression of the gene from *Candida albicans* that encodes a high-affinity corticosteroid-binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1902–6.
 69. Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol* 2003;27:414–24.
 70. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, *et al.* Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients: The NEMIS Prospective Multicenter

- Study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177–186.
71. Mokaddas EM, Ramadan SA, Maaty SHA El, *et al.* Candidemia in Pediatric Surgery Patients. *J Chemother* 2000;12:332–338.
 72. Vazquez JA, Sobel JD. Mucosal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:793–820, v.
 73. Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *J Oral Microbiol* 2011;3:5771.
 74. Melo NR, Taguchi H, Culhari VP, *et al.* Oral candidiasis of HIV-infected children undergoing sequential HIV therapies. *Med Mycol* 2009;47:149–56.
 75. Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Garczewska B, *et al.* Oral candidiasis in immunosuppressed children and young adults after liver or kidney transplantation. *Pediatr Dent* 32:189–94.
 76. Aun MV, Ribeiro MR, Costa Garcia CL, *et al.* Esophageal Candidiasis—An Adverse Effect of Inhaled Corticosteroids Therapy. *J Asthma* 2009;46:399–401.
 77. Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, *et al.* Fungal infections in solid organ recipients. *Exp Clin Transplant* 2005;3:385–9.
 78. Hachiya KA, Kobayashi RH, Antonson DL. Candida esophagitis following antibiotic usage. *Pediatr Infect Dis* 1:168–70.
 79. Schwartz RH, Knerr RJ. Candida esophagitis during tetracycline treatment for adolescent acne vulgaris. *Pediatr Infect Dis* 1:374.
 80. Chiou CC, Groll AH, Mavrogiorgos N, *et al.* Esophageal candidiasis in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:388–92.
 81. Chiou CC, Groll AH, Gonzalez CE, *et al.* Esophageal candidiasis in pediatric acquired immunodeficiency syndrome: clinical manifestations and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:729–34.
 82. Levine MS. Radiology of esophagitis: a pattern approach. *Radiology* 1991;179:1–7.
 83. Sobel JD, Faro S, Force RW, *et al.* Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:203–11.
 84. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol* 2016;42:905–927.
 85. Anderson MR, Klink K, Cohrsen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004;291:1368–79.
 86. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med* 1997;337:1896–1903.
 87. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis and candidal diaper dermatitis in neonates and infants: review and reappraisal. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:885–94.
 88. Rebora A, Leyden JJ. Napkin (diaper) dermatitis and gastrointestinal carriage of *Candida albicans*. *Br J Dermatol* 1981;105:551–5.
 89. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:197–206.
 90. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. In: Champion EW, editor. *N Engl J Med* 2015;373:1445–1456.
 91. Benjamin DK, Ross K, McKinney RE, *et al.* When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000;106:712–8.
 92. Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:822–7.

93. Millar BC, Jugo J, Moore JE. Fungal endocarditis in neonates and children. *Pediatr Cardiol* 2005;26:517–36.
94. San Miguel LG, Cobo J, Otheo E, *et al.* Candidemia in pediatric patients with congenital heart disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55:203–207.
95. Marom D, Levy I, Gutwein O, *et al.* Healthcare-associated versus community-associated infective endocarditis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:585–8.
96. Tissières P, Jaeggi ET, Beghetti M, *et al.* Increase of Fungal Endocarditis in Children. *Infection* 2005;33:267–272.
97. Walsh TJ, Hutchins GM. Postoperative Candida infections of the heart in children: clinicopathologic study of a continuing problem of diagnosis and therapy. *J Pediatr Surg* 1980;15:325–31.
98. Schrank JH, Dooley DP. Purulent pericarditis caused by Candida species: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;21:182–7.
99. Pasqualotto AC. Candida and the paediatric lung. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:186–191.
100. Wood GC, Mueller EW, Croce MA, *et al.* Candida sp. isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive Care Med* 2006;32:599–603.
101. Schnabel RM, Linssen CF, Guion N, *et al.* Candida Pneumonia in Intensive Care Unit? *Open Forum Infect Dis* 2014;1:ofu026-ofu026.
102. Benjamin DK, Poole C, Steinbach WJ, *et al.* Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112:634–40.
103. Kassner EG, Kauffman SL, Yoon JJ, *et al.* Pulmonary candidiasis in infants: clinical, radiologic, and pathologic features. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137:707–16.
104. Raaijmakers R, Schröder C, Monnens L, *et al.* Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2006;22:288–293.
105. Warady BA, Bashir M, Donaldson LA. Fungal peritonitis in children receiving peritoneal dialysis: a report of the NAPRTCS. *Kidney Int* 2000;58:384–9.
106. Karlowicz MG. Candidal renal and urinary tract infection in neonates. *Semin Perinatol* 2003;27:393–400.
107. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:959–63.
108. Rebhandl W, Saadi S, Herneth AM, *et al.* Successful conservative treatment of severe renal candidosis with fungus balls. *Pediatr Nephrol* 1999;13:688–692.
109. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, *et al.* Candida Urinary Tract Infections—Diagnosis. *Clin Infect Dis* 2011;52:S452–S456.
110. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas N V, *et al.* Candida osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970–2011). *Clin Infect Dis* 2012;55:1338–51.
111. Slenker AK, Keith SW, Horn DL. Two hundred and eleven cases of Candida osteomyelitis: 17 case reports and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:89–93.
112. Swanson H, Hughes PA, Messer SA, *et al.* Candida albicans arthritis one year after successful treatment of fungemia in a healthy infant. *J Pediatr* 1996;129:688–94.
113. Harris MC, Pereira GR, Myers MD, *et al.* Candidal arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: report of three cases. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:249–51.
114. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, *et al.* Brain abscess following marrow

- transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. *Clin Infect Dis* 1994;19:402–8.
115. McCullers JA, Vargas SL, Flynn PM, *et al.* Candidal Meningitis in Children with Cancer. *Clin Infect Dis* 2000;31:451–457.
 116. Coker SB, Beltran RS. Candida meningitis: clinical and radiographic diagnosis. *Pediatr Neurol* 4:317–9.
 117. Arisoy ES, Arisoy AE, Dunne WM. Clinical significance of fungi isolated from cerebrospinal fluid in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:128–33.
 118. McCullers JA, Vargas SL, Flynn PM, *et al.* Candidal Meningitis in Children with Cancer. *Clin Infect Dis* 2000;31:451–457.
 119. Fierro JL, Prasad PA, Fisher BT, *et al.* Ocular manifestations of candidemia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:84–6.
 120. Shah CP, McKey J, Spirn MJ, *et al.* Ocular candidiasis: a review. *Br J Ophthalmol* 2008;92:466–468.
 121. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, *et al.* Analysis of factors related to the occurrence of chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia in a non-bone marrow transplant setting: a follow-up study. *Cancer* 2001;92:1349–53.
 122. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, *et al.* Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988;108:88–100.
 123. Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment. *Leuk Res* 2005;29:493–501.
 124. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, *et al.* Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 17:103–9.
 125. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013;56:1284–92.
 126. Horvath LL, Hospenthal DR, Murray CK, *et al.* Detection of simulated candidemia by the BACTEC 9240 system with plus aerobic/F and anaerobic/F blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2003;41:4714–7.
 127. Horvath LL, George BJ, Murray CK, *et al.* Direct comparison of the BACTEC 9240 and BacT/ALERT 3D automated blood culture systems for candida growth detection. *J Clin Microbiol* 2004;42:115–8.
 128. George BJ, Horvath LL, Hospenthal DR. Effect of inoculum size on detection of Candida growth by the BACTEC 9240 automated blood culture system using aerobic and anaerobic media. *J Clin Microbiol* 2005;43:433–5.
 129. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, *et al.* Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813–1821.
 130. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, *et al.* -D-Glucan Assay for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52:750–770.
 131. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, *et al.* β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on

- Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 2012;54:633–43.
132. Smith PB, Benjamin DK, Alexander BD, *et al.* Quantification of 1,3-beta-D-glucan levels in children: preliminary data for diagnostic use of the beta-glucan assay in a pediatric setting. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14:924–5.
 133. Mokaddas E, Burhamah MHA, Khan ZU, *et al.* Levels of (1→3)-β-D-glucan, Candida mannan and Candida DNA in serum samples of pediatric cancer patients colonized with Candida species. *BMC Infect Dis* 2010;10:292.
 134. Kato A, Takita T, Furuhashi M, *et al.* Elevation of blood (1→3)-beta-D-glucan concentrations in hemodialysis patients. *Nephron* 2001;89:15–9.
 135. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, *et al.* The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14:R222.
 136. Persat F, Topenot R, Piens MA, *et al.* Evaluation of different commercial ELISA methods for the serodiagnosis of systemic candidosis. *Mycoses* 2002;45:455–60.
 137. Kourkoumpetis TK, Fuchs BB, Coleman JJ, *et al.* Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:1322–1331.
 138. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, *et al.* Performance of Candida Real-time Polymerase Chain Reaction, -D-Glucan Assay, and Blood Cultures in the Diagnosis of Invasive Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012;54:1240–1248.
 139. Fricke S, Fricke C, Schimmelpfennig C, *et al.* A real-time PCR assay for the differentiation of Candida species. *J Appl Microbiol* 2010;109:1150–1158.
 140. Hamula CL, Hughes K, Fisher BT, *et al.* T2Candida Provides Rapid and Accurate Species Identification in Pediatric Cases of Candidemia. *Am J Clin Pathol* 2016;145:858–61.
 141. Sigmundsdóttir G, Christensson B, Björklund LJ, *et al.* Urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio in diagnosis of invasive candidiasis in newborn infants. *J Clin Microbiol* 2000;38:3039–42.
 142. Walsh TJ, Merz WG, Lee JW, *et al.* Diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis by rapid enzymatic detection of serum D-arabinitol. *Am J Med* 1995;99:164–72.
 143. Christensson B, Wiebe T, Pehrson C, *et al.* Diagnosis of invasive candidiasis in neutropenic children with cancer by determination of D-arabinitol/L-arabinitol ratios in urine. *J Clin Microbiol* 1997;35:636–40.
 144. Wells CL, Sirany MS, Blazevic DJ. Evaluation of serum arabinitol as a diagnostic test for candidiasis. *J Clin Microbiol* 1983;18:353–7.
 145. Wiederhold NP, Tam VH, Chi J, *et al.* Pharmacodynamic activity of amphotericin B deoxycholate is associated with peak plasma concentrations in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:469–73.
 146. Wasan KM, Rosenblum MG, Cheung L, *et al.* Influence of lipoproteins on renal cytotoxicity and antifungal activity of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:223–7.
 147. Proffitt RT, Satorius A, Chiang SM, *et al.* Pharmacology and toxicology of a liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in rodents. *J Antimicrob Chemother* 1991;28 Suppl B:49–61.
 148. Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I, *et al.* Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 22:242–6.

149. Adler-Shohet F, Waskin H, Lieberman JM. Amphotericin B lipid complex for neonatal invasive candidiasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F131-3.
150. Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E, *et al.* New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Med Mycol* 2000;38 Suppl 1:335–47.
151. Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:325–9.
152. Wildfeuer A, Laufen H, Schmalreck AF, *et al.* Fluconazole: comparison of pharmacokinetics, therapy and in vitro susceptibility. *Mycoses* 1997;40:259–65.
153. Linder N, Klinger G, Shalit I, *et al.* Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:663–7.
154. De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. *Drugs* 2001;61 Suppl 1:27–37.
155. Manavathu EK, Cutright JL, Chandrasekar PH. Organism-dependent fungicidal activities of azoles. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3018–21.
156. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population Pharmacokinetic Analysis of Voriconazole Plasma Concentration Data from Pediatric Studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:935–944.
157. Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, *et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Voriconazole in Immunocompromised Children. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4116–4123.
158. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, *et al.* Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005;106:2641–2645.
159. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, *et al.* Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:218–22.
160. Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:658–66.
161. Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infect Drug Resist* 2013;6:163–74.
162. A Phase 3 Randomized, Double-Blind Trial Evaluating Isavuconazole vs. Voriconazole for the Primary Treatment of Invasive Fungal Disease Caused by *Aspergillus* SPP. or other Filamentous Fungi (SECURE) | *Aspergillus & Aspergillosis* Website. at <<https://www.aspergillus.org.uk/content/phase-3-randomized-double-blind-trial-evaluating-isavuconazole-vs-voriconazole-primary>>.
163. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:739–45.
164. Franklin JA, McCormick J, Flynn PM. Retrospective study of the safety of caspofungin in immunocompromised pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:747–9.
165. Mikamo H, Sato Y, Tamaya T. In vitro antifungal activity of FK463, a new water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:485–7.
166. Benjamin DK, Deville JG, Azie N, *et al.* Safety and pharmacokinetic profiles of repeated-dose micafungin in children and adolescents treated for invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e419-25.
167. Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, *et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519–1527.

168. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, *et al.* Anidulafungin Does Not Require Dosage Adjustment in Subjects With Varying Degrees of Hepatic or Renal Impairment. *J Clin Pharmacol* 2007;47:461–470.
169. Eraxis Monograph for Professionals - Drugs.com. at <<https://www.drugs.com/monograph/eraxis.html>>.
170. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, *et al.* Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472–2482.
171. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, *et al.* A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;39:770–5.
172. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:171–9.
173. Warnock DW. Amphotericin B: an introduction. *J Antimicrob Chemother* 1991;28 Suppl B:27–38.
174. *M27-A3 Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Third Edition*. 2008. at <www.clsi.org>.
175. Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, *et al.* Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:330–43.
176. Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, *et al.* Triazole and Echinocandin MIC Distributions with Epidemiological Cutoff Values for Differentiation of Wild-Type Strains from Non-Wild-Type Strains of Six Uncommon Species of *Candida*. *J Clin Microbiol* 2011;49:3800–3804.
177. Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E, *et al.* Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B, flucytosine, and itraconazole and *Candida* spp. as determined by CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol* 2012;50:2040–6.
178. Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, *et al.* Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat* 2011;14:164–76.
179. 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;19:435–47.
180. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, *et al.* Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011;49:396–9.
181. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, *et al.* Frequency of Decreased Susceptibility and Resistance to Echinocandins among Fluconazole-Resistant Bloodstream Isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012;50:1199–1203.
182. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, *et al.* Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:278–83.
183. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, *et al.* Increasing echinocandin resistance in

- Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013;56:1724–32.
184. Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, *et al.* *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004-2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18:86–90.
 185. Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, *et al.* Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2518–23.
 186. Oxman DA, Chow JK, Frendl G, *et al.* Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1460–1465.
 187. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2015;62:civ933.
 188. Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, *et al.* Initial Use of Echinocandins Does Not Negatively Influence Outcome in *Candida parapsilosis* Bloodstream Infection: A Propensity Score Analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58:1413–1421.
 189. Chiotos K, Vendetti N, Zaoutis TE, *et al.* Comparative effectiveness of echinocandins versus fluconazole therapy for the treatment of adult candidaemia due to *Candida parapsilosis*: a retrospective observational cohort study of the Mycoses Study Group (MSG-12). *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3536–3539.
 190. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, *et al.* High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:603–7.
 191. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, *et al.* Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996;32A:814–20.
 192. Groll AH, Tragiannidis A. Update on antifungal agents for paediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1343–1353.
 193. Summary | Pediatric Opportunistic Infection | AIDSinfo. at <<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/5/pediatric-opportunistic-infection/393/summary>>.
 194. Dovnik A, Golle A, Novak D, *et al.* Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, Adriat* 2015;24:5–7.
 195. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, *et al.* Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993. *Clin Infect Dis* 1995;20 Suppl 1:S80-90.
 196. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, *et al.* Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002845.doi:10.1002/14651858.CD002845.pub2.
 197. Fan S, Liu X, Wu C, *et al.* Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia* 2015;179:95–101.
 198. Achkar JM, Fries BC. *Candida* Infections of the Genitourinary Tract. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:253–273.
 199. Vendetti N, Bryan M, Zaoutis TE, *et al.* Comparative effectiveness of fungicidal vs. fungistatic therapies for the treatment of paediatric candidaemia. *Mycoses* 2016;59:173–8.
 200. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, *et al.* ESCMID* *This guideline was presented in

- part at ECCMID 2011. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:19–37.
201. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, *et al.* ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102:433–444.
 202. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, *et al.* Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2014;93:13–32.
 203. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, *et al.* Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3032–42.
 204. Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, *et al.* *Candida* infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:2365–73.
 205. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, *et al.* A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J Infect* 2005;51:230–247.
 206. Kleinpeter MA, Butt AA. Non *Candida albicans* fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2001;17:176–9.
 207. Li PK-T, Szeto CC, Piraino B, *et al.* PERITONEAL DIALYSIS-RELATED INFECTIONS RECOMMENDATIONS: 2010 UPDATE. *Perit Dial Int* 2010;30:393–423.
 208. Chang TI, Kim HW, Park JT, *et al.* Early catheter removal improves patient survival in peritoneal dialysis patients with fungal peritonitis: results of ninety-four episodes of fungal peritonitis at a single center. *Perit Dial Int* 2011;31:60–6.
 209. Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. *Perit Dial Int* 2009;29 Suppl 2:S161–5.
 210. Montane BS, Mazza I, Abitbol C, *et al.* Fungal peritonitis in pediatric patients. *Adv Perit Dial* 1998;14:251–4.
 211. Arfania D, Everett ED, Nolph KD, *et al.* Uncommon causes of peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* 1981;141:61–4.
 212. Tobudic S, Forstner C, Schranz H, *et al.* Comparative in vitro fungicidal activity of echinocandins against *Candida albicans* in peritoneal dialysis fluids. *Mycoses* 2013;56:623–30.
 213. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, *et al.* *Candida* Urinary Tract Infections—Treatment. *Clin Infect Dis* 2011;52:S457–S466.
 214. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362:1142–1151.
 215. Riddell J, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of Endogenous Fungal Endophthalmitis: Focus on New Antifungal Agents. *Clin Infect Dis* 2011;52:648–653.
 216. Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis—a contraindication to marrow transplantation? *Blood* 1994;84:2811–4.
 217. Chaussade H, Bastides F, Lissandre S, *et al.* Usefulness of corticosteroid therapy during chronic disseminated candidiasis: case reports and literature review. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1493–5.
 218. Dvorak CC, Fisher BT, Sung L, *et al.* Antifungal prophylaxis in pediatric hematology/oncology: New choices & new data. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:21–26.
 219. Torres HA, Bodey GP, Rolston KVI, *et al.* Infections in patients with aplastic anemia:

- experience at a tertiary care cancer center. *Cancer* 2003;98:86–93.
220. Tragiannidis A, Dokos C, Lehrnbecher T, *et al.* Antifungal Chemoprophylaxis in Children and Adolescents with Haematological Malignancies and Following Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Drugs* 2012;72:685–704.
 221. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, *et al.* Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2007;25:5471–5489.
 222. Fisher BT, Kavcic M, Li Y, *et al.* Antifungal prophylaxis associated with decreased induction mortality rates and resources utilized in children with new-onset acute myeloid leukemia. *Clin Infect Dis* 2014;58:502–8.
 223. Science M, Robinson PD, MacDonald T, *et al.* Guideline for primary antifungal prophylaxis for pediatric patients with cancer or hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:393–400.
 224. Gladdy RA, Richardson SE, Davies HD, *et al.* Candida infection in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg* 1999;5:16–24.
 225. De Luca M, Green M, Symmonds J, *et al.* Invasive candidiasis in liver transplant patients: Incidence and risk factors in a pediatric cohort. *Pediatr Transplant* 2016;20:235–40.
 226. Florescu DF, Islam KM, Grant W, *et al.* Incidence and outcome of fungal infections in pediatric small bowel transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;12:497–504.
 227. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, *et al.* Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319–24.
 228. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, *et al.* Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2014;133:236–42.
 229. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, *et al.* Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics* 2010;126:e865–e873.
 230. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, *et al.* Changing Incidence of Candida Bloodstream Infections Among NICU Patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics* 2006;117:1680–1687.
 231. Feja KN, Wu F, Roberts K, *et al.* Risk Factors for Candidemia in Critically Ill Infants: A Matched Case-control Study. *J Pediatr* 2005;147:156–161.
 232. Ascher SB, Smith PB, Clark RH, *et al.* Sepsis in young infants with congenital heart disease. *Early Hum Dev* 2012;88:S92–S97.
 233. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, *et al.* Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults*. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:277–281.
 234. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, *et al.* Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285–91.
 235. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, *et al.* Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:63–71.
 236. Lee BE, Cheung PY, Robinson JL, *et al.* Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight, < 1,250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:559–65.
 237. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101:654–7.

238. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, *et al.* Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:499–504.
239. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638–680.
240. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, *et al.* Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119–24.
241. COHEN B, SAIMAN L, CIMIOTTI J, *et al.* Factors associated with hand hygiene practices in two neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:494–498.
242. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638–680.
243. Cox F. Candida albicans adherence in newborn infants. *J Med Vet Mycol* 1986;24:121–5.
244. Kennedy MJ, Volz PA. Ecology of Candida albicans gut colonization: inhibition of Candida adhesion, colonization, and dissemination from the gastrointestinal tract by bacterial antagonism. *Infect Immun* 1985;49:654–63.
245. Kaufman DA, Gurka MJ, Hazen KC, *et al.* Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:733–7.
246. Benjamin DK, DeLong ER, Steinbach WJ, *et al.* Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:543–7.
247. Goenka MK, Kochhar R, Chakrabarti A, *et al.* Candida overgrowth after treatment of duodenal ulcer. A comparison of cimetidine, famotidine, and omeprazole. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:7–10.
248. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. *Pediatrics* 2000;105:438–44.
249. Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, *et al.* Invasive fungal dermatitis in the < or = 1000-gram neonate. *Pediatrics* 1995;95:682–7.
250. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, *et al.* A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1994;330:1107–13.
251. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, *et al.* Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1018–23.
252. Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, *et al.* Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (. *Pediatrics* 2000;105:1036–40.
253. Noyola DE, Bohra L, Paysse EA, *et al.* Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *Ophthalmology* 2002;109:80–4.
254. Wenzl TG, Schefels J, Hörnchen H, *et al.* Pharmacokinetics of oral fluconazole in premature infants. *Eur J Pediatr* 1998;157:661–2.
255. Rowen JL, Tate JM, Nordoff N, *et al.* Candida isolates from neonates: frequency of misidentification and reduced fluconazole susceptibility. *J Clin Microbiol* 1999;37:3735–7.
256. Wade KC, Wu D, Kaufman DA, *et al.* Population Pharmacokinetics of Fluconazole in Young Infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4043–4049.
257. Wade KC, Benjamin DK, Kaufman DA, *et al.* Fluconazole Dosing for the Prevention or Treatment of Invasive Candidiasis in Young Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:717–

- 723.
258. Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, *et al.* Comparison of Pharmacokinetics and Safety of Voriconazole Intravenous-to-Oral Switch in Immunocompromised Children and Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5770–5779.
 259. Hope WW, Smith PB, Arrieta A, *et al.* Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2633–7.
 260. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, *et al.* Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:412–5.
 261. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, *et al.* Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117:84–92.
 262. Greenberg RG, Benjamin DK, Gantz MG, *et al.* Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight infants with invasive candidiasis. *J Pediatr* 2012;161:264–9.e2.
 263. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, *et al.* Fluconazole Prophylaxis against Fungal Colonization and Infection in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2001;345:1660–1666.
 264. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, *et al.* Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986;78:225–32.
 265. Rowen JL, Rench MA, Kozinetz CA, *et al.* Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1994;124:789–94.
 266. Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. *Clin Perinatol* 2010;37:611–28.
 267. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases RED BOOK ®. 2015. at <<https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/Red Book 2015 1.pdf>>.
 268. Healy CM, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:49–52.
 269. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, *et al.* Fluconazole Doses Used for Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Units: A Network Meta-Analysis. *J Pediatr* 2017;185:129–135.e6.
 270. Kaufman DA, Cuff AL, Wamstad JB, *et al.* Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes and quality of life at 8 to 10 years of age. *J Pediatr* 2011;158:759–765.e1.
 271. Howell A, Isaacs D, Halliday R, *et al.* Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F429–F433.
 272. Ganesan K, Harigopal S, Neal T, *et al.* Prophylactic oral nystatin for preterm babies under 33 weeks' gestation decreases fungal colonisation and invasive fungaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F275-8.
 273. Violaris K, Carbone T, Bateman D, *et al.* Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* 2010;27:73–8.
 274. Wainer S, Cooper PA, Funk E, *et al.* Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:713–6.
 275. Bliss JM, Basavegowda KP, Watson WJ, *et al.* Vertical and horizontal transmission of *Candida albicans* in very low birth weight infants using DNA fingerprinting techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:231–5.

276. Waggoner-Fountain LA, Walker MW, Hollis RJ, *et al.* Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis* 1996;22:803–8.
277. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, *et al.* Bovine Lactoferrin Supplementation for Prevention of Late-Onset Sepsis in Very Low-Birth-Weight Neonates_{title>A Randomized Trial} JAMA 2009;302:1421.
278. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, *et al.* Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA* 2004;292:2357.
279. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, *et al.* Outcomes Attributable to Neonatal Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1187–1193.
280. Belet N, Ciftçi E, Aysev D, *et al.* Invasive *Candida* infections in children: the clinical characteristics and species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* spp. *Turk J Pediatr* 53:489–98.
281. Ağin H, Devrim I, İsgüder R, *et al.* Risk Factors for Candidemia in Pediatric Intensive Care Unit Patients. *Indian J Pediatr* 2014;81:1158–1162.
282. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, *et al.* Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses* 2006;49:134–138.
283. Conde-Rosa A, Amador R, Pérez-Torres D, *et al.* Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center. *P R Health Sci J* 2010;29:26–9.
284. Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, *et al.* Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:51–3.
285. Park SY, Parker RH. Review of imipenem. *Infect Control* 1986;7:333–7.
286. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995;20:1526–30.
287. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, *et al.* Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:745–750.
288. Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, *et al.* Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:39–43.
289. Filioti J, Spiroglou K, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. *Intensive Care Med* 2007;33:1272–1283.
290. Dutta A, Palazzi DL. *Candida* non-albicans versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:664–8.
291. Dotis J, Prasad PA, Zaoutis T, *et al.* Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida parapsilosis* bloodstream infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:557–60.
292. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, *et al.* Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:317–22.
293. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International Surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol* 2006;44:1782–1787.
294. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, *et al.* Results from the ARTEMIS DISK Global

- Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: an 8.5-Year Analysis of Susceptibilities of Candida Species and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion Testing. *J Clin Microbiol* 2007;45:1735–1745.
295. 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;48:1695–703.
 296. Kazak E, Akin H, Ener B, *et al.* An investigation of Candida species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. *Mycoses* 2014;57:623–9.
 297. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, *et al.* Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses* 2008;51:248–257.
 298. Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, *et al.* Emergence of Candida parapsilosis as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis* 1998;26:1086–8.
 299. Kuzucu C, Durmaz R, Otlu B, *et al.* 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 Microbiol* 2008;31:401–8.
 300. Peman J, Canton E, Linares-Sicilia MJ, *et al.* Epidemiology and Antifungal Susceptibility of Bloodstream Fungal Isolates in Pediatric Patients: a Spanish Multicenter Prospective Survey. *J Clin Microbiol* 2011;49:4158–4163.
 301. Neu N, Malik M, Lunding A, *et al.* Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:806–9.
 302. Devrim İ, Demirağ B, Yaman Y, *et al.* A 7-year study of the distribution of nosocomial candidemia in children with cancer. *Turk J Pediatr* 57:225–9.
 303. Cano M V, Perz JF, Craig AS, *et al.* Candidemia in pediatric outpatients receiving home total parenteral nutrition. *Med Mycol* 2005;43:219–25.
 304. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, *et al.* Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of Candida parapsilosis bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:4468–72.
 305. Kersun LS, Reilly AF, Ingram ME, *et al.* Antifungal susceptibility against yeasts isolated from pediatric oncology patients. *Med Mycol* 2008;46:337–343.
 306. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, *et al.* The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122–8.
 307. Colombo AL, Nucci M, Salomão R, *et al.* High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:281–6.
 308. Pagano L, Antinori A, Ammassari A, *et al.* Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol* 1999;63:77–85.
 309. Arslankoylu AE, Kuyucu N, Yilmaz B, *et al.* Symptomatic and asymptomatic candidiasis in a pediatric intensive care unit. *Ital J Pediatr* 2011;37:56.
 310. *M27 Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts.* at <www.clsi.org>.
 311. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, *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.
 312. Devrim İ, Yaman Y, Demirağ B, *et al.* A single center's experience with Candida parapsilosis related long-term central venous access device infections: the port removal decision and its outcomes. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31:435–41.
 313. Kara A, Devrim İ, Meşe T, *et al.* The Frequency of Infective Endocarditis in Candida

- Bloodstream Infections: a Retrospective Study in a Child Hospital. *Brazilian J Cardiovasc Surg* 2018;33:54–58.
314. Karadag-Oncel E, Kara A, Ozsurekci Y, *et al.* Candidaemia in a paediatric centre and importance of central venous catheter removal. *Mycoses* 2015;58:140–8.
315. Paganini H, Rodriguez Brieschcke T, Santos P, *et al.* Risk factors for nosocomial candidaemia: a case-control study in children. *J Hosp Infect* 2002;50:304–8.
316. Weinberger M, Leibovici L, Perez S, *et al.* Characteristics of candidaemia with *Candida albicans* compared with non-*albicans* *Candida* species and predictors of mortality. *J Hosp Infect* 2005;61:146–154.
317. Abelson JA, Moore T, Bruckner D, *et al.* Frequency of Fungemia in Hospitalized Pediatric Inpatients Over 11 Years at a Tertiary Care Institution. *Pediatrics* 2005;116:61–67.
318. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, *et al.* Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002;113:480–5.
319. 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.

8.EKLER

8.1.ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI			
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR		
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58		
FAKS	0 232 412 22 43		
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr		

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2707-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda İnvazif Kandida Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Klinik Özellikleri	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Nurşen BELET Çocuk Hastalıkları Enfeksiyon Hastalıkları A.B.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/13-23	Tarih:12.05.2016
	Prof.Dr.Nurşen BELET'in sorumlusu olduğu "Çocuklarda İnvazif Kandida Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Klinik Özellikleri" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

8.2.OLGU RAPOR - VERİ KAYIT FORMU

ÇALIŞMA PROTOKOLU

Demografik özellikler

Ad-soyad:

Doğum tarihi:

Dosya no:

Yaş:

Cinsiyet:

Boy:

Kilo:

Yenidoğanlarda gestasyonel yaş: hf

Doğum ağırlığı: g (yenidoğan için)

Primer tanı:

Kandida enfeksiyonu saptandığında yattığı servis:

Üreme tarihi:

Nozokomiyal enfeksiyon (yatiştan 48 saat sonra kandida enf saptanması): Evet veya hayır

Nozokomiyal enfeksiyon yatiştan ne kadar süre sonra saptandı?: gün

Altta yatan hastalığın olması:

Kandida enfeksiyonundan önceki iki gün içinde olanlar

Mekanik ventilasyon:

Kandida enfeksiyonundan önceki bir hafta içinde olanlar

Santral venöz kateter ve tipi:

Umbilikal kateter varlığı:

Üriner kateter:

Parenteral nutrisyon:

Arteriyel kateter:

Enteral beslenme:

Kandida enfeksiyonundan önceki iki hafta içinde olanlar

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavi (pip-tazo, sulperazon, metranidazol, klindamisin, karbapenemler, 3-4. jenerasyon sefalosporinler, quinolonlar, b-laktamaz-rezistan penisilinler-ampisilin-sulbaktam, vankomisin)

Cerrahi:

a. Abdominal

b. Nonabdominal

Kandida dışı kan yayımı enfeksiyonu:

İmmunosupresif ilaçların kullanımı (sistemik steroid tedavisi, kemoterapi, posttransplant immunosupresanlar):

Nötropeni (absolut nötrofil sayısı<500/mm³):

Antifungal ajan kullanımı:

Ne alıyor: (başlangıç ve bitiş tarihi) :

Antifungal ilaç ile yan etki:+/-

Kandida enfeksiyonundan önceki bir ay içinde olanlar

Serebrospinal şant:

Candida ile kolonizasyon: idrar veya trakeal aspiratta *Candida* spp izolasyonu (son bir ayda)

Radyoterapi:

Komorbit ve klinik özellikler

Solid tümör:

Hematolojik malignite:

Prematür doğum:

Yenidoğan:

Kemik iliği transplantasyonu:

Solid organ transplantasyonu:

Diabet:

Diyaliz (peritoneal veya hemodiyaliz):

Kandida enfeksiyonu öncesi üç ay içinde hospitalizasyon:

Uzamış hospitalizasyon (30 gün ve üstü):

GVHD varlığı:

Diğer:

Klinik bulgular

Kandida enfeksiyonu saptandığında bulgular ve semptomlar (ateş, apne, solunum problemleri,...):

Kandida enfeksiyonu saptandığında laboratuvar bulguları :

BK: PLT: ANS: CRP:

Dissemine kandidiyazis bulguları var mı?:

Endoftalmitis veya koriyoretinit:

Endokardit:

Solid organ tutulumu:

Solunum sistemi tutulumu:

Kandida menenjitisi var mı?:

Mikrobiyolojik veriler

İzole edilen *Candida* suşu:

Tarih:

Antifungal duyarlılık

Amfoterisin B:

Flukonazol:

Kaspofungin:

Antifungale eşlik eden antibiyotik kullanımı:

Eş zamanlı üreme :

İlk steril kültür (tedavinin kaçınıcı gününde?):

Candida suşunun izole edildiği yer:

Santral venöz kateter replasmanı yapıldı mı?

Pozitif kan kültüründen ne kadar süre sonra SVK replasmanı:

Kateter günü (pozitif kan kültürü esnasında total kateterli gün sayısı):

Kandida üremesini takiben tedavide seçilen antifungal ajan, dozu ve süresi:

Antifungal tedavi başlama zamanı: 1. Pozitif kültürü öncesi:

2. Pozitif kültürün alındığı gün:

3. Pozitif kültürden 1-2 gün sonra:

4. Pozitif kültürden 3 günden sonra:

Yetersiz başlangıç tedavisi:

Klinik seyir

Hastanede total kalış süresi:

Sonuç (30 gün)

Kür:

Ölüm:

