

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN NEONATAL
KANDİDEMİ VAKALARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Ayşe Teralı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TRABZON 2021

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN NEONATAL
KANDİDEMİ VAKALARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Ayşe Teralı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Mutlu

TRABZON 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren başta tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Mutlu, tez bölümüm olan Yenidoğan Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Yakup Aslan ve Yenidoğan Dr. Öğr. Üy. Şebnem Kader olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım ve tüm yardımcı sağlık personeline,

Beni şekillendiren ve bu günlere getiren başta ailem olmak üzere eğitimimde payı olan tüm kurum ve kişilere,

Beni her zaman destekleyen, bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, sevgi ile büyüyüp yetişmeme zemin hazırlayan sevgili aileme ve ailem gibi olan can dostlarıma, içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde İzlenen Neonatal Kandidemi Vakalarının Retrospektif Değerlendirilmesi ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Giriş: Yenidoğan yoğunbakım alanında yaşanan gelişmeler sayesinde özellikle ciddi prematüre ve doğum ağırlığı <1500 gram olan bebeklerin yaşam sürelerinin artması, mantar sepsisi görülme sıklığında artışa yol açmıştır. Bu çalışma; neonatal mantar sepsisi vakalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile gerçekleştirilmiştir.

Materyal metod: Çalışma 2003-2016 yılları arasında KTÜ Farabi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde yatırılarak tedavi edilen 79'u mantar sepsisli (çalışma grubu) ve 80'i kanıtlanmış bakteriyel sepsisli (kontrol grubu) olan toplam 159 hastanın dosya verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Ciddi prematüre, doğum ağırlığı <1000 gram, SGA, APGAR skoru düşük ve canlandırma gereksinimi olan, solunum uyarıcısı, intravenöz steroid, mide koruyucusu ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, surfaktan verilen ve uzun süre invaziv mekanik ventilasyon uygulanan, geç enteral beslenmek zorunda kalınan ve uzun süre total parenteral beslenme (TPB) uygulanan bebeklerde mantar sepsisi daha sık gözlemlendi ($p<0.05$). Kandida sepsisli vakaların klinik seyirlerinin bakteriyel sepsislere göre daha sinsi seyirli olduğu, ciddi trombositopeni ve normal beyaz küre sayısı görülme oranlarının daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Hastaların kan kültüründe en sık olarak üreyen mantar türleri sırası ile *C. guilliermondii* (%41.7) ve *C. parapsilosis* (%24) idi. Yapılan lojistik regresyon analizinde beş günün üzerinde uygulanan mekanik ventilasyonun (OR 3.062), karbapenem+vankomisin kullanımının (OR 3.565) ve mide koruyucu kullanımının (OR 2.738) fungal enfeksiyon gelişimini anlamlı derecede artırdığı saptandı. İnvaziv kandida enfeksiyonlu hastalarda mortalite oranı %16.5 olarak belirlendi.

Öneriler: Prematüre doğumların önlenmesi, prematüre eyleme girip endikasyonu olan gebelere antenatal steroid uygulanması, riskli gebelerin ileri düzey canlandırma ve yoğunbakı hizmeti yapılabilecek merkezlerde doğurtulması, erken enteral beslenme başlanılarak en kısa sürede tam enteral beslenmeye geçilmesinin hedeflenmesi, steroid, mide koruyucu ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması mantar sepsis riskini azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Neonatal kandidemi, *Candida*, yenidoğan

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Neonatal Candidemia Cases monitored in Neonatal Intensive Care Unit and Determination of Risk Factors

Introduction: Fungal infections are a major cause of mortality and morbidity in infants with severe prematurity and birth weight of <1500 grams. The improvements in the field of neonatology have increased the life expectancy of the babies with serious prematurity and birth weight of <1500 grams, has also increased the incidence of fungal infections. This study was done with the aim of retrospective evaluation of neonatal fungal sepsis cases and determining the risk factors.

Material method: This study was carried out by retrospective examination of file data of a total number of 159 patients hospitalized in KTU Farabi Hospital Neonatal Intensive Care Unit between 2003 and 2016, 79 of whom had fungal sepsis (study group) and 80 with proven bacterial sepsis (control group).

Results: Fungal sepsis is observed more frequently in infants with severe prematurity and birth weight of <1000 grams, SGA, low APGAR score, resuscitation, usage of respiratory stimulants, intravenous steroids, stomach protectors and broad-spectrum antibiotics, in infants who were given surfactant and applied invasive mechanical ventilation for a long time, late onstart of enteral nutrition and long duration of total parenteral nutrition (TPN) ($p<0.05$). It was found that their clinical course of fungal sepsis was more insidious than bacterial sepsis, also severe thrombocytopenia and a higher incidence of normal white blood cell count are more common ($p<0.05$). *C. guilliermondii* (41.7%) and *C. parapsilosis* (24%) were the most common types of fungi isolated in the blood culture of the patients. Multiple regression analysis found that mechanical ventilation over five days (OR 3,062), carbapenem+vancomycin use (OR 3,565) and stomach protector use (OR 2,738) significantly increased the incidence of fungal infection. Mortality rate was 16.5% in patients with invasive candida infection.

Recommendations: Preventing premature births, applying antenatal steroids to pregnant women with premature labor whom indicated, delivering risky pregnancies in centers where advanced resuscitation and intensive care can be performed, aiming to onstart and achieve to full dose of enteral nutrition as soon as possible, avoiding long-term wide-spectrum antibiotic use, avoiding long-term use of steroids and stomach protectors as much as possible may reduce the risk of fungal sepsis.

Keywords: Neonatal candidemia, *Candida*, newborn

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	3
ÖZET.....	4
ABSTRACT.....	5
İÇİNDEKİLER.....	6
KISALTMALAR DİZİNİ.....	7
TABLolar DİZİNİ.....	9
1.GİRİŞ.....	10
2.GENEL BİLGİLER.....	12
2.1 Yenidoğan Sepsis.....	12
2.1.1.Tanı.....	12
2.1.2. Patogenez	12
2.1.3. Epidemiyoloji.....	13
2.1.4 Etiyoloji.....	14
2.2 Yenidoğan Fungal Enfeksiyonu.....	15
2.2.1. Epidemiyoloji.....	16
2.2.2. Patogenez ve Risk Faktörleri.....	17
2.2.3. Mikrobiyoloji.....	19
2.2.4. Klinik Tipler.....	19
2.2.5. Tanı.....	21
2.2.6. Antifungal Ajanlar ve Tedavi.....	22
2.2.7. Kandida Enfeksiyonunun Önlenmesi.....	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7.KAYNAKÇA.....	55

KISALTMALAR DİZİNİ

- ABD Amerika Birleşik Devletleri
AGA Appropriate for gestasyonel age (Gestasyonel yaş ile uygun)
AmB Amfoterisin B
AmB-d Amfoterisin B deoksilat
BOS Beyin omurilik sıvısı
BPD Bronkopulmoner displazi
BT Bilgisayarlı tomografi
CRP C- reaktif protein
ÇDDA Çok düşük doğum ağırlıklı
DDA Düşük doğum ağırlıklı
EKO Ekokardiyografi
EMA European Medicines Agency
EMR Erken membran rüptürü
GBS Grup B streptokok
GMK Germinal Matriks kanaması
GİS Gastrointestinal sistem
Ig İmmüoglobulin
İV İntavenöz
İYE İdrar yolu enfeksiyonu
KVS Kardiyovasküler sistem
LGA Large for gestasyonel age (Gestasyonel yaşa göre büyük)
LP Lumbal ponksiyon
Max Maksimum
Min Minimum
MİK Minimum inhibitör konsantrasyon
MRG Manyetik Rezonans görüntüleme
NEK Nekrotizan enterokolit
PPI Proton pompa inhibitörü

PCT prokalsitonin

RDS Respiratuar distres sendromu

ROP Prematüre retinopatisi

SGA Small for gestasyonel age (Gestasyonel yaşa göre küçük)

SSS Santral sinir sistemi

TPB Total parenteral beslenme

USG Ultrasonografi

VP şant Ventriküloperitoneal şant

YBÜ Yoğun bakım ünitesi



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
4.1. Vakaların demografik özellikler.....	30
4.2. Annelerin demografik özellikleri, hastalıkları ve antibiyotik kullanım durumları.....	31
4.3. Vakalarda sık görülen primer problemler ve eşlik eden morbiditeler.....	32
4.4. Yatış süreleri içinde vakalara uygulanan ve mantar sepsisi için risk oluşturabilecek medikal tedaviler.....	34
4.5. Yatış süreleri içinde vakalara uygulanan ve mantar sepsisi için risk oluşturabilecek invaziv girişimler.....	35
4.6. Vakaların beslenme durumları.....	36
4.7. Her iki grupta yer alan vakaların antifungal profilaksi ve probiyotik kullanım durumu.....	36
4.8. Vakaların klinik özellikleri.....	37
4.9. Vakaların laboratuvar özellikleri.....	38
4.10. Sepsise eşlik eden komplikasyonlar veya ikincil enfeksiyonlar.....	39
4.11. Mantar sepsislerinde belirlenen mantar türleri ve antifungal duyarlılıkları.....	40
4.12 Lojistik regresyon analizi ile belirlenen mantar sepsisi için risk faktörleri.....	42

1. GİRİŞ

Neonatal Sepsis (NS), yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik bulguların olduğu ve/veya kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur. Neonatoloji alanında yaşanan gelişmelere rağmen neonatal sepsis hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. NS'e ait özgül bulguların olmaması ve yenidoğan döneminde sık karşılaşılan enfeksiyon dışı klinik durumların da benzer bulgulara sahip olması nedeniyle tanının erken konulması ve hızlı bir şekilde tedaviye başlanmasında güçlükler vardır.

Gelişmiş ülkelerde daha düşük olmak üzere yenidoğan sepsisi insidansı 1000 canlı doğumda 1-8.1 arasında bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise yenidoğan sepsisi görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 5.5-170 olarak bildirilmiştir (1). İlk 3 gün içerisinde görülen sepsisler erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS) olarak tanımlanmaktadır ve etkenler genellikle maternal kaynaklı *Eshericia coli* (*E. Coli*) gibi gram (-) mikroorganizmalar ve grup B streptokoklardır (GBS). Geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS) ise ilk 72 saatten sonra gelişen sepsisler olup etkenleri maternal veya toplum kaynaklı olabilir. Bu etkenler maternal kaynaklı gram negatif etkenler ve GBS'ye ek olarak *stafilokoklardır*. Hastane kaynaklı (Nozokomiyal) sepsislerde ise etkenler daha çok dirençli gram negatif mikroorganizmalar, gram pozitif etkenler ve mantarlardır (2).

Yenidoğanlarda görülen nozokomiyal enfeksiyonlar arasında fungal enfeksiyonların görülme sıklığı yıllar içinde giderek artmaktadır. Fungal enfeksiyonlar nosokomial yenidoğan enfeksiyonlarında üçüncü sırada sorumlu etkenler olup aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %4-8'ini etkilerler ve mortalite oranı %30'a kadar ulaşmaktadır. Yenidoğanlarda mantar enfeksiyonları; mukokütanöz kandidiyazis, sistemik kandidiyazis, multiorgan tutulumu olmadan katater ilişkili enfeksiyon ve invaziv fokal enfeksiyon şeklinde görülebilir. Riskli yenidoğanlarda genellikle yaygın kandida sepsisi şeklinde seyreder ve erken tedavi edilmeyenlerde ölümle sonuçlanabilir (3,4).

Yenidoğanlar hem immün sistemlerinin tam gelişmemiş olması hem de yattıkları süreçte çeşitli medikal ve invaziv girişimlere [kateterizasyon, cerrahi girişimler, mekanik ventilasyon, total parenteral beslenme (TPB), oral beslenememe, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı] maruz kalmaları nedeniyle fungal enfeksiyonlar açısından risk altındadırlar (5).

Nozokomiyal enfeksiyonların sıklığı, hastane enfeksiyon kontrol önlemleri ve risk faktörlerinin erken belirlenmesi ile azaltılabilir (6). Yenidoğan kandida sepsisinde risk faktörleri olarak; prematürite, doğum asfiksisi, invaziv girişimler (entübasyon, santral venöz katater, cerrahi işlemler gibi), geniş spektrumlu ve uzun süre antibiyotik kullanımı, hiperalbuminasyon ve intravenöz yağ emülsiyonlarının kullanımı, H2 reseptör blokleri, teofilin ve kortizon kullanımı ve 7 günden uzun süre hastanede kalma olduğu rapor edilmiştir (7). Farklı çalışmalarda kandida sepsislerinin görülme sıklığı %3-19 ve mortalite oranları %25-60 olarak bildirilmiştir (5). Ayrıca yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) kandida salgınları da görülebilmektedir (5,7).

Kandida sepsisli vakaların %45-55'inde *Candida albicans* (*C. albicans*) sorumlu etken iken, diğer etkenler non-albicans kandida türlerinden olan *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. Glabrata*'dır (1). Flukanazol hem oral hem de parenteral kullanılabilirlik imkanı ile yaygın neonatal fungal enfeksiyonların %95'inde etkindir. Ancak flukanazol profilaksisi almakta iken invaziv fungal enfeksiyon gelişen bir yenidoğanda farklı sınıftan bir antifungal tedavi seçilmelidir. İnvaziv kandidiaziste geleneksel olarak Amfoterisin B (AmB) deoksilat, Lipozomal ve Lipit Amfoterisin B preparatlarını da içine alacak şekilde polien grubu antifungaller tercih edilmektedir (8). Kandida türleri arasında epidemiyolojik ve antifungal duyarlılıktaki değişiklikleri izlemek için sürveyans çalışmaları yapmak gerekir.

Dünyada ve ülkemizde yenidoğanlarda invaziv fungal enfeksiyonların önlenmesi, tanınması ve etkin tedavi edilebilmesi için yön gösterici olabilecek çalışmalara ve analizlere ihtiyaç devam etmektedir.

Bu çalışmada; yenidoğan yoğunbakım ünitemizde takip ve tedavi edilen neonatal kandidemi vakalarının retrospektif olarak demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri incelenip gram (-) ve gram (+) sepsislerle karşılaştırarak neonatal kandideminin klinik ve laboratuvar özellikleri ve risk faktörlerini belirlemek ve bu şekilde yenidoğanlarda invaziv fungal enfeksiyonların önlenmesi, tanınması ve etkin tedavisine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Yenidoğan Sepsisi

2.1.1 Tanım:

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik klinik ve laboratuvar bulguların olduğu ve bazen kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur. Neonatoloji alanında yaşanan gelişmelere rağmen neonatal sepsis hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Neonatal sepsis tanısında, vücudun steril bir bölgesinden alınan örnekte etkenin üretilmesi her ne kadar “**altın standart**” olarak kabul edilse de kültürde etkeni üretmenin her zaman mümkün olmaması ve yenidoğan döneminde sepsis benzeri semptomların sepsis dışında birçok durumda da görülebiliyor olması nedeniyle zorluklar yaşanmaktadır. Bu yüzden ayrıntılı bir anamnez, risk faktörlerinin belirlenmesi, klinik ve yardımcı tanı testlerinin birlikte kullanılması ile tanıya gidilmektedir (8).

Yenidoğan sepsisi belirti ve bulguların başlama zamanı ve hastanede yatma süresine göre; erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve nozokomiyal sepsis olarak üçe ayrılmaktadır. Kanıt düzeyine göre ise kanıtlanmış sepsis, klinik sepsis ve şüpheli sepsis olarak sınıflanmaktadır. EBNS’te belirti ve bulgular yaşamın ilk 72 saati içinde, GBNS’te ise yaşamın ilk 72 saatinden sonra (4-30. günler arasında) başlar. Nozokomiyal sepsis hastaneye yatıştan 48 saat sonra veya taburculuktan sonraki 7-10 gün içinde ortaya çıkan sepsis olarak tanımlanır (63,64). Yatışın 30. gününden taburcu olana kadar geçen sürede tanı konulan sepsisler ise çok geç başlangıçlı sepsis olarak tanımlanır ki bu tablo aslında bir nozokomiyal sepsis türüdür.

2.1.2 Patogenez:

Fetüs ve yenidoğan enfeksiyonlara duyarlıdır. Yenidoğanda enfeksiyona duyarlılık, doğal ve kazanılmış immün sistemin immatüritesi ile ilişkilidir. Bu durum özellikle prematür yenidoğanlarda belirgindir. Bazı organizmalara karşı pasif koruma, özellikle gebeliğin son üç ayında plasentadan geçen İmmunglobulin G (İgG) transferi ile

sağlanmaktadır. Preterm bebekler (özellikle 30. gebelik haftasından önce doğanlar) bu dönemi tamamlamadan doğdukları için pasif olarak kazanılmış antikör miktarları düşüktür (9). İgG dışındaki immünglobülinlerin düzeyleri de oldukça düşüktür. Sekretuar İmmünglobulin A (IgA) düzeylerinin düşüklüğü ve spesifik patojenlere karşı yeterli immünglobülin bulunmaması patojen mikroorganizmaların mukozal kolonizasyonunu kolaylaştırır. Yenidoğanda kompleman aktivitesi sağlıklı bir erişkinin yarısı kadardır, kemotaktik faktör yapımı ve mikroorganizmanın opsonizasyonu yetersizdir. Yenidoğanlarda polimorfonükleer lökositlerin kemotaksis, fagositoz ve bakterileri öldürme kapasiteleri zayıftır. Yenidoğanların, kan damarlarında endotel yüzeylerine tutunma, damar içinden dokulara geçebilme ve kemotaktik faktörlere bağlanabilme yetenekleri, nötrofil depo havuzları ve kemik iliğinden nötrofil yapımı kapasiteleri azdır (10). Bu durum prematürite derecesi arttıkça ve doğum ağırlığı azaldıkça daha belirgin hale gelmektedir. Bu nedenle özellikle düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde sepsis riski daha fazladır. Yenidoğan sepsisine neden olan etkenler bebeğe; enfekte annenin kanında var olan bakteri veya virüslerin kan yolu ile, doğum esnasında doğum kanalından, doğumdan sonra ise çevreden veya hastane ortamından bulaşır (10,11).

Yenidoğan bebeğin sepsis açısından risk grubunu belirlemek için klinisyenin ayrıntılı bir perinatal öykü alması ve dikkatli olması gerekir. EBNS riskini artıran başlıca faktörler; prematürelilik, düşük veya çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA), erken membran rüptürü (EMR), koryoamnionit ve annenin doğum kanalının *GBS* ile kolonizasyonudur (12,13).

Geç başlangıçlı neonatal sepsis iki mekanizma ile gelişebilir. Birincisi maternal vertikal bulaşma ile bebekte önce kolonizasyon (deri, solunum yolu, konjonktivalar, sindirim sistemi, göbek) olur ve sonrasında geç enfeksiyon gelişebilir. İkincisi ise bebeğin bulunduğu çevreden doğrudan temas yolu ile enfekte olmasıdır.

Bebeğin YYBÜ’de yatması, uygulanan invaziv girişimler (vasküler kateterizasyon, mekanik ventilasyon gibi) ve medikal tedaviler (steroid, mide koryucusu kullanma, uzun süreli TPB, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması gibi) nozokomiyal sepsis riskini artırabilir (12,13).

2.1.3 Epidemiyoloji:

Neonatal sepsisin insidansı gelişmiş ülkelerde daha düşük olmak üzere 1000 canlı doğumda 1-8.1 arasında ve gelişmekte olan ülkelerde 1000 canlı doğumda 5.5-170 olarak rapor edilmiştir. YYBÜ’de yatan bebeklerin yaklaşık %10 u sepsis şüphesi nedeni ile antibiyotik almaktadır. Ancak bu bebeklerin çoğunda etken mikroorganizma gösterilememektedir (1,11).

Neonatal sepsis sıklığı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı azaldıkça artış göstermektedir. **Neonatal Araştırma Ağı**’nda yayınlanan çalışmalara göre 3 günden uzun hayatta kalabilen ÇDDA’lı yenidoğanların %21’inde nozokomiyal sepsis geliştiği gösterilirken, daha güncel çalışmalarda aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerin daha fazla yaşatılabilmesiyle birlikte bu oranın %36’ya kadar çıktığı rapor edilmiştir (14). Ülkemizde neonatal sepsis sıklığının %6.4 (%2.1-17), sepsis ile ilişkili mortalite oranının %24.4 (%0-75) olduğu bildirilmiştir (14). Doğum ağırlıklarına göre sepsis sıklıkları ise 1500 gramın altında %22, 1500-2500 g arasında %6, 2500 gramın üzerinde %3 olarak saptanmıştır (15).

2.1.4 Etiyoloji:

Erken başlangıçlı sepsis’te en sık rastlanan etkenler *GBS* ve *E. coli*’dir. Vakaların %43-58’inde *GBS*, %18-29’unda *E. coli* etkindir (1). *GBS* ya da diğer bir adı ile *Streptococcus agalactiae* yenidoğan bakteriyel sepsislerinin Amerika’da görülen en sık sebebidir. 1990 ların başından itibaren Amerika’da yaygın olarak uygulanmakta olan maternal intrapartum kemoprofilaksiye rağmen *GBS* halen yenidoğan sepsislerinin majör patojeni olarak tespit edilmektedir (16). Daha az sıklıkla *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), diğer gram negatif enterik basiller ve stafilokoklar etkindir. Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve/veya rektal florastan kazanılır. Term bebeklerde *GBS* (%73), preterm bebeklerde ise *E. coli* (%81) daha sıktır (1,16).

Geç başlangıçlı sepsiste gelişmiş ülkelerde başta *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) olmak üzere koagülaz negatif stafilokoklar (%53.2-77.9) en sık görülen etken iken, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* türleri gibi gram negatif basillerdir (17). *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve kandida türleri diğer etkenler arasındadır (1). Bazı

durumlarda birden fazla etken de saptanabilmektedir. ÇDDA bebeklerde uzun süre santral venöz kateterlerin kullanılması zorunluluğu, çoğu kez koagülaz negatif stafilkoklara bağı olan kateter ilişkili bakteriyemi riskini artırmaktadır. *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas* ve *Enterobakter* türleri gibi gram negatif bakteriler, *GBS*, *L. Monocytogenes*, *Candida* ve *Aspergillus* da geç sepsise neden olabilir (1,8,13,17).

Ünitemizde 2003-2016 yılları arasında nozokomial sepsis tanısı ile izlenen yenidoğanlarda yapılmış olan çalışmada (19); sepsis etkeni olan gram pozitif bakteriler sırası ile *S. Epidermidis*, *S. Haemolyticus* ve *S. aureus*, gram negatif bakteriler ise sırası ile *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada Gram pozitif, Gram negatif ve Fungal mikroorganizmaların insidansı sırası ile %61.6 (n = 570), %27.1 (n = 251) ve % 11.3 (n = 104) olarak saptanmıştır (19).

Yenidoğanlarda görülen nozokomiyal enfeksiyonlar arasında fungal enfeksiyonların görülme sıklığı yıllar içinde artmaktadır. Fungal enfeksiyonlar gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalardan sonra üçüncü sıklıkta görülen nozokomial neonatal sepsis etkenidir ve yüksek mortalite ve morbidite oranına sahiptir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %4-8'ini etkilerken mortalite oranı %30'dur (3,4).

2.2 Yenidoğanlarda Fungal Enfeksiyonlar

Sistemik fungal enfeksiyonlar, özellikle ADDA prematürlerde yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Son yirmi yılda gelişen teknoloji ile ciddi prematüre bebeklerin yaşam oranlarının artması, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde invaziv girişimlerin (mekanik ventilasyon, santral kateter uygulamaları v.s), uzun süre parenteral beslenme ve uzun süreli antibiyotik kullanımı gibi faktörler fungal enfeksiyonların sıklığında artışı yol açmıştır (1,4). Merkezlere göre sistemik mantar enfeksiyonu sıklığı değişken olmakla birlikte kandida türleri ÇDDA bebeklerde kan akımı enfeksiyonunun nedenleri içinde sıklık sırasına göre üçüncü sıradadır (9). ÇDDA bebeklerde antifungal tedavilere rağmen kandidaya bağı mortalite %30 ve yaşayanlarda nörogelişimsel bozukluk %59-73 gibi yüksek oranlarda rapor edilmiştir (4). İnvaziv kandidiyaziste patolojik olayın gelişiminin ilk basamağı kandidanın kolonizasyonudur. Bu durum anneden vertikal yol ile doğum sırasında, anne cildindeki veya memesindeki kandida enfeksiyonunun bebeğe geçişi veya bebeğe bakım veren ve kandida taşıyanların teması ile gerçekleşir.

Kolonizasyon gelişen bebeklerde invaziv kandidiyazis gelişme olasılığı mikroorganizmanın virulansına, konağın savunma gücüne ve risk faktörlerine bağlıdır (4).

Yenidoğanların immunitelerinin yeterince gelişmemiş olması, özellikle gebelik yaşının 32 haftanın altında olması, ÇDDA, düşük Apgar puanı, entübasyon, enteral beslenmeye geç başlanması, kateterizasyon, TPB, steroid ve üçüncü kuşak sefalosporin gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı fungal enfeksiyonlar için başlıca risk faktörleridir (5,11). Yenidoğanda kandida enfeksiyonu mukokütanöz, kutanöz ve sistemik kandida enfeksiyonu şeklinde görülebilir.

2.2.1. Epidemiyoloji

İnvaziv kandidiasis gelişiminde *C. albicans* vakaların %45-55'inden sorumlu iken *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. Glabrata* gibi non-albicans kandida türleri diğer etkenlerdir. (21,22).

Kandida türleri normal floranın bir parçasıdır. İnsanların %40-50'sinde gastrointestinal kanalda geçici ya da kalıcı flora olarak bulunur (25). *C. albicans* florada en sık bulunan kandida türüdür. Hastanede yatan bebeklerde kolonizasyon sıklığı sağlıklı bireylere göre fazladır (25). Doğum ağırlığı 1000-1500 g olan bebeklerde %2.6 -10, 1000 g altındakilerde ise %5.5-20 oranında sepsis etkeni olarak saptanmıştır (26).

Dünya genelindeki çalışmalarda, mantar sepsisi oranı 3 günden uzun yaşayan ADDA'lı bebeklerde %1.2-20, term bebeklerde ise %0.1 oranında bildirilmiştir (23). Antifungal profilaksinin yaygın kullanılmadığı kliniklerde fungal enfeksiyon oranları %12.2 ve %29.2 gibi yüksek oranlara ulaşırken (23), antifungal profilaksinin yaygın kullanılması sonucu mantar sepsisi riski %1.1'e kadar düşürülmüştür (23,24).

Kandidaların 200'den fazla türü saptanmış olmasına rağmen, yalnızca 12'si çocukluk döneminde hastalığa neden olmaktadır. Bu türler *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. stellatoidea*, *C. kefyr*, *C. pseudotropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. intermedia* ve *C. guilliermondii*'dir. İnvazif enfeksiyonların %90'dan fazlası başlıca beş türe (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*) bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (27,28).

Son 20 yıl içerisinde yapılmış olan pek çok kohort çalışması kandida kaynaklı kan akımı enfeksiyonlarının etkenlerinde *C. Albicans*'dan non-albicans türlerine doğru bir sapma olduğunu göstermektedir (29). Antifungal tedavi olarak Azol grubunun yaygın bir şekilde kullanılması, özellikle Flukanazol tedavisi ve profilaksisini yaygınlaşması, kandidemilerde izole edilen etken olarak non-albicans türlerindeki artışı açıklayan nedenlerden biridir (30). Çin'de yapılan ve 5075 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada (31) bebeklerin %1.4'ünde kandidemi tespit edildiği ve bu vakaların %43.5'inde *C. Albicans* ve % 56.5'inde ise non-albicans kandida türlerinin etken olduğu rapor edilmiştir. Non-albicans türlerinin ise *C. glabrata* (%33.3), *C. tropicalis* (%20.3), *C. parapsilosis* ve *C. kefyr* (%1.4) olduğu tespit edilmiştir (31).

2.2.2 Patogenez ve Risk Faktörleri

Sağlıklı bireylerin mukozal yüzeylerinde *C. albicans* %2-37 oranında kolonize olurken, hastanede yatmakta olan kişilerde tüm yaş gruplarında bu oran %80'e kadar artış gösterebilir (32). Her ne kadar bir bölgede kolonize olan ve izole edilen etken, hastalığın kanıtı olarak kabul edilmesede, etkenin mukozal yüzeyde tutunması ve kolonize olması kandidemi gelişiminin ilk basamağıdır. Kandida türleri içinde en virülan türler arasında yer alan *C. albicans* ve *C. Tropicalis* en güçlü adezyon kapasitesine sahiptir (32).

Kandida enfeksiyonu adezyon, kolonizasyon ve invazyonu içeren olaylar zinciri sonucunda gelişir. Çoğu vakada enfeksiyona neden olan kandida türlerinde kaynağın endojen flora olduğu bildirilmektedir. Orofarinks, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemde epitelyal hücrelerde bulunan karbonhidratlar ve proteinler mayanın dokuya adezyonunu kolaylaştırır. Maya yapıştığı konakta saprofitik olarak kolonize olur. Konakçı savunmaları bozulduğunda, kolonize olan mayalar gastrointestinal sistemden endojen olarak yayılarak dissemine hastalığa neden olabilirler. Dissemine kandidiyazis olgularının %90'ında kanda üretilen kandida izolatlarının kolonize suşa çok benzediği veya aynı olduğu saptanmıştır (25,28,33).

Kolonizasyon geliştiği zaman invaziv kandidiyazis gelişme olasılığı mikroorganizmanın virulansı ve konağa ait risk faktörlerine bağlıdır (4). Lunel ve arkadaşları (32) intravasküler tedavi için açılan damar yollarının kandidemi gelişimde tek başına en sık görülen (%39) risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir.

Kandida enfeksiyonları yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeysel enfeksiyonlar cilt ve mukoza enfeksiyonlarıdır. Kandidemi, kan kültüründen kandida türlerinin izolasyonu olarak tanımlanır. İnvazif kandidiyazis ciddi progresiv, tedavi edilmezse ölümcül sonuçlar doğuran fungemi ve/veya erken tanı ile hafif seyirli klinik tablolar şeklinde karşımıza çıkabilir. Göz, kalp, beyin ve kemik gibi organlarda tutulumlar görülebilir. İnvazif kandidiyazis immun sistemi normal olan çocuklarda nadirdir. Sıklıkla prematür bebekler, hematolojik maligniteli, transplantasyon yapılan, primer veya sekonder immun yetmezliği olan çocuklarda görülür. Bu hastalar immun supresyon dışında, kandidiyazis açısından çok sayıda diğer risk faktörlerine de sahiptirler (34). İnvazif hastalık gelişimi ve prognozu kandida türünün virulansına, kolonizasyon yüküne ve konakçının immun durumu gibi parametrelere de bağlıdır.

Yenidoğan döneminde invaziv kandidiasise zemin hazırlayan risk faktörleri arasında prematürite, ÇDDA, düşük APGAR skoru, santral venöz kateter, entübasyon, TPB, enteral beslenmeye geç başlanması, geniş spektrumlu antibiyotik uygulanması (özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler), uzun süreli hastane yatışı, steroid tedavisi, kardiyak veya abdominal cerrahi, nötropeni, NEK, H2 blokör kullanımı ve kandida türleri ile kolonizasyon yer almaktadır (11,32,35,38).

Geniş spektrumlu antibiyotikler, disbiyozise neden olarak kandida kolonizasyon yükünü ve dissemine kandidiyazis riskini arttırmaktadır. Yedi günden fazla geniş spektrumlu antibiyotik alanlarda (sefalosporin veya karbapenem) kandidiyazis gelişiminin arttırdığı gösterilmiştir (21). Üç veya daha fazla antibiyotik alanlarda, iki veya daha az antibiyotik alanlara göre 12.5 kat daha fazla kandidiyazis geliştiği gösterilmiştir (36). Bu iki çalışmada üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı en güçlü ve değiştirilebilir risk faktörü olarak belirlenmiştir (21,36).

Gastrik asidite doğal savunma sistemlerinden biridir. Antiasitlerin, H2 reseptör antagonistlerinin ve/veya proton pompa inhibitörlerinin kullanımı gastrik pH'yı arttırarak gastrointestinal sistemde patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna zemin hazırlamaktadır. Mekanik ventilasyon sürecinde endotrakeal tüpün mukosilyer aktiviteyi azaltması kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır. Santral vasküler kateter (SVK) varlığı ve kalış süresi de kandidiyazis gelişiminde ve tedavi yönetiminde önemlidir. Kandidalar kateter etrafında biofilm tabakası oluşturarak verilen antifungalden korunmakta ve tekrarlayan üremelere neden olmaktadır (4,37).

Yenidoğanlarda özellikle prematürite invazif hastalık için en önemli risk faktörüdür. Prematüre bebeklerde T hücre ve nötrofil sayıları ve işlevleri düşüktür. Deri immatürdür ve bütünlüğü kolayca bozulabilir. Preterm bebeklerin immun sistemi kemotaksis, sitokin ve antikor üretimi ve fagositoz açısından da defektiftir. Preterm bebeklerde dolaşımdaki maternal IgG oranı da çok düşüktür. Prematüreler kendilerine has bu özellikleri nedeni ile invaziv kandidiazise karşı oldukça yatkındır (4,5,39,40).

Hidrokortizon veya deksametazon gibi kortikosteroidlerin kullanımı bebeklerde yüksek kandidiyazis riski ile birliktekilik gösterir. Kortikosteroidler immun sistem supresyonu yanında kandida virulans gen düzenlemesinde değişikliklere neden olabilirler, ayrıca kortikosteroidlere bağlı gelişen hiperglisemi de mantar enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır (27,40).

2.2.3 Mikrobiyoloji

Kandidalar 3-5 mikrometre çapında, yuvarlak veya oval, tomurcuklanarak çoğalan, parlak kremi beyaz renkli koloniler oluşturan canlılardır. *Fungi imperfecti* sınıfı içerisinde *Cryptococcosea* ailesinin bir üyesidir. Kandidaların görünüşleri göz kamaştırıcı beyaz şeklinde olduğu için latince “candidus” kelimesinden türetilmiştir. Kandida dimorfik bir mayadır, uygun koşullarda maya şeklinde (blastospor) veya psödohifa şeklinde bulunabilir. Bazı kandida türleri septalı silindirik uzantılar oluşturabilir (germ tüp). *C.albicans* suşlarının çoğu germ tüp oluşturur ve bu mikrobiyolojik olarak hızlı ve kolay tanınmasında yardımcıdır (20). Mantarların hücre duvarlarının kitin içermesi ve hücre zarında kolesterol yerine ergosterol bulunması diğer mikroorganizmalardan ayırımındaki en önemli özellikleridir. Hücre duvarı yapısında bulunan karbonhidratlar (mannan, selüloz, glukan, galaktan) etkenin tanısında yardımcıdır (20).

2.2.4 Klinik Enfeksiyon Tipleri

Yenidoğanda kandida enfeksiyonları, lokalize deri ve mukoz membran enfeksiyonundan yaşamı tehdit eden sistemik enfeksiyon veya çoklu organ yetmezliğine kadar değişen geniş bir spektrum göstermektedir. Bunlar; mukokütanöz kandidiyazis (orofaringeal tutulum, diaper dermatit), sistemik kandidiyazis (katater ilişkili veya lokalize enfeksiyonun çoklu organ tutulumu ve dissemine enfeksiyona ilerlemesi), multiorgan

tutulumu olmadan katater ilişkili enfeksiyon ve invaziv fokal enfeksiyon (menenjit, üriner sistem enfeksiyonu, peritonit, endoftalmit, osteomyelit, septik artrit, endokardit, omfalit vs.) olarak sınıflanabilir (4).

Mukokütanöz kandidiazis, deri ve müköz membranların kandida enfeksiyonudur. Mukokütanöz kandidiyazis kan akımı yoluyla organlara yayılma potansiyeline sahiptir. Prematürite ve epitel bütünlüğünde bozulma, mukokütanöz hastalığın sistemik yayılımı için en önemli risk faktörleridir (4,41). Mukokütanöz kandidiyaz yaşamın ilk birkaç ayında oral mukozada genellikle pamukçuk şeklinde görülür ve çoğunlukla diyaper dermatit ile birlikte. Sağlıklı term bebeklerde bu durum kendi kendini sınırlayan bir süreçtir ve sistemik hastalık ile ilişkili değildir. Ancak ÇDDA bebeklerde mukokütanöz kandidiyazis sistemik hastalıkla ilişki olabilir (42).

İnvaziv kandidiyazis; kan kültüründe kandida türlerinin üremesi ile birlikte seyreden, pek çok organ tutulumu olabilen ve tedavi edilmediğinde ölümlü sonuçlanabilen bir klinik durumdur. En sık tutulan organlar; göz, üriner sistem, kalp ve santral sinir sistemi olup invaziv kandidiyazis tanısı vey şüphesinde her bir organ ve sistem muayene edilmelidir. Tek bir kan kültürü pozitifliği varlığında bile yaygın enfeksiyon gelişmiş olabilir. Sistemik kandida enfeksiyonları öncelikle ÇDDA'lı bebeklerde ve tipik olarak yaşamın ikinci ve altıncı haftaları arasında ortaya çıkar. Sistemik kandidiyaz izole kandidemi olarak ortaya çıkabileceği gibi, menenjit veya idrar yolu enfeksiyonu sepsise eşlik edebilir. Birden fazla sistemi etkileyen yaygın invaziv hastalık yenidoğanlarda sık olarak görülebilmektedir (4,42,43).

Kateter ilişkili kandida enfeksiyonları kateterin sadece varlığı veya uzun süre kullanılmasıyla ilişkili olabilir. Enfekte kateter dissemine hastalık gelişiminde major neden ve risk faktörüdür. Yedi günden uzun süreli kateter varlığı kateter ilişkili kandida enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleridir. Enfekte trombüs, kateter ucuna yerleşip trombosit tüketimine ve septik emboliye neden olabilmektedir (4,5,44).

Yenidoğanda invaziv fokal kandida enfeksiyonu, genelde hematojen yayılımın organ veya organlara invaze olması sonucu olmaktadır. Bu nedenle kandida enfeksiyonu tanımlanınca kan, idrar ve BOS kültürleri alınmalı, fundoskopik göz muayenesi yapılmalı, ekokardiyografi ile kardiyak trombüs ve/veya vejetasyon taranmalı, karaciğer, böbrekler ve dalak tanısal görüntüleme işlemleri ile incelenmelidir. Kan kültüründe kandida üreyen olgularda, kültür pozitifliğinin tedaviye rağmen devam etmesi invaziv fokal enfeksiyon

varlığını düşündürmelidir. Alınan seri kültürlerde tekrarlayan üremeler olması ile invaziv fokal enfeksiyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak tek bir pozitif kültürde de invaziv fokal enfeksiyon söz konusu olabilir (4,42,45).

2.2.5 Tanı

Kandida enfeksiyonlarında kesin tanı kan kültüründe mikroorganizmanın üretilmesi ile konulur. Ancak vakaların yalnızca %50-80 kadarında kültürde üreme tespit edilebilmektedir. Kandidiyaziste, anormal beyaz küre sayısı ve anormal (>0.20) immatür/total beyaz küre oranı hastaların sadece %60'ında görülebilmektedir. Kandidemi olmaksızın da organ tutulumu olabilmektedir. Organ tutulumu sayısı arttıkça kan kültürü pozitiflik oranı da artmaktadır. Kan kültüründe kandida üremesi, kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir. Kültürde etkenin üretilmesi 48-72 saat uzayabilir ve bu da tanı ve tedavide gecikmelere yol açar (4,42,46).

Fungal ajanı belirlemek için çeşitli kültür ortamlarına ve inkübasyon yöntemlerine gerek duyulmaktadır. Sıklıkla Sabouraud dekstroz agar ve kanlı agar kullanılmaktadır. Bu vasatlarda nemli, krem veya beyaz renkli koloniler oluştururlar. *C. albicans* 1-4 saat içinde germ tüp oluşturarak hızlı tanınabilir. Bazı vakalarda biyopsi ile tutulan dokuda organizma gösterilebilir. Yüzeysel lezyonlardan sürüntü veya kazıntı şeklinde alınan örneklerin %20' lik potasyum hidrosit veya calcofluor ile muamele edilmesi ile 3-7 mm çaplı oval maya hücreleri veya psödohifalar görülebilmektedir. Kandidiyazis tanısı için klinik bulgularla birlikte enfeksiyonu gösteren laboratuvar bulgularının varlığı da gereklidir. Kandidiyazisli hastalarda nötrofil sayısı veya immatür/total nötrofil oranı normal olabilir (1,4). Trombositopeni daha duyarlı bir parametredir ve kandidemili ÇDDA bebeklerin %84'ünde tespit edilmiştir (1,4). Beslenme intoleransı, letarji, apne, ateş gibi bulguların yanı sıra trombositopeni, hipo/hiperglisemi, lökopeni veya lökositoz, CRP ve PCT yüksekliği saptanabilir (1,4,46)

Sistemik hastalık veya invaziv fokal enfeksiyondan kuşkulanan hastalarda tanı için kan, idrar, BOS veya diğer steril vücut sıvılarından kültür yapılmalıdır. Her ne kadar tüm sepsislerin tanısında en az 1 ml örnek ile yapılmış kan kültürü altın standart olsa da yapılan bir çalışmada %38 oranında kan kültüründe üretilmeyen etkenin BOS da üretilmiş olması, BOS incelemesinin de önemini vurgulamaktadır (4). Tek kan kültürünün duyarlılığı düşük olup birden çok sayıda veya tekrarlayan kan kültür örnekleri tanıyı güçlendirir. Santral

vasküler kateter varlığında kateterden ve periferik damardan ayrı ayrı kan kültürü alınıp kateter ilişkili kandida enfeksiyonu açısından değerlendirme yapılmalıdır. Fungal enfeksiyon düşünülen vakalarda kültür sonucu beklenirken ampirik antifungal tedavi başlanması önerilmektedir (4,8).

2.2.6 Antifungal Ajanlar ve Tedavi

Yenidoğanlarda kandidiazis tedavisinin başarılı yönetimi; uygun antifungal tedavi, destek tedavisi ve sistemik kandida enfeksiyonu riskini azaltıcı önlemlerin alınması ile mümkündür (47).

Kullanımda olan antifungal ajanlar; azoller, polienler, ekinokandinler ve pirimidinlerdir. Zaman içerisinde fungal enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların cins ve türleri değişmiştir. Kullanılan ajanların sınırlı sayıda olması ve kullanımda olan antifungallere karşı giderek artan direnç önemli bir sorundur (44,48).

Yenidoğanlarda kandida enfeksiyonunun tedavisi, enfeksiyonun klinik tipine bağlıdır. Mukokütanöz kandidiyazis, orofaringeal kandidiazis ve diaper dermatit için çoğu hastada tek başına topikal antifungal ajan yeterlidir. Kandidemi ve invaziv fokal enfeksiyonda tedavi, sistemik antifungal ajanların intravenöz kullanımı ile yapılmalıdır. Kandida sepsislerinde santral venöz kateter veya mesane kateteri gibi potansiyel kontamine tıbbi donanımların kaldırılması gerekir, bu şekilde mortalite oranı azaltılabilir (47,48,49).

Polienler sistemik kullanılan antifungaller içerisinde yer alırlar. Bu grup içerisinde günümüzde Amfoterisin B (AmB), Nistatin ve Pimarisin kullanılmaktadır. Sistemik kandidiyazis tedavisinde **Amfoterisin B deoksilat** (AmB-d) ilk tercihtir. Oral absorpsiyonu iyi olmadığı için intravenöz (iv) yoldan kullanılmaktadır. Yaklaşık %30 hastada tedavi esnasında renal fonksiyon bozukluğu gelişir ve %5 hastada toksisite nedeni ile tedavi kesilmek zorunda kalır. Ancak, yenidoğanları çoğunda ya geçici nefrotoksisite görülür ya da hiç görülmez. Tedavi esnasında böbrek yetmezliği, hipokalemi, karaciğer enzim yüksekliği veya kemik iliği depresyonu gelişirse **Lipozomal AmB veya AmB Lipid Kompleks** ile tedaviye geçilmelidir. Bu yan etkilerden dolayı AmB alırken serum K, Mg, kreatinin, karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı seri izlemleri yapılmalıdır. Son yıllarda sistemik kandidiyazis tedavisinde geniş spektrumu ve tolerabilitesi ile ekinokandinlerden **Mikafungin** tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Santral sinir sistemi tutulumunda

AmB'ye **Flusitozin** (bulunamazsa flukonazol) eklenmelidir. Renal kandidiyazis tedavisinde böbrek penetrasyonu iyi olmayan **Lipid Formülasyonlu AmB** preparatları kullanılmamalıdır (1,11). Optimal tedavi süresi için fikir birliği olmamakla beraber çoğu ünite de tedavi; ya kültür negatif olduktan sonra en az 14 gün olacak şekilde, ya da tanı anından itibaren 21 gün süre ile yapılmaktadır (1). Santral sinir sistemi tutulumunda tedavi kültür negatifleşmesi dışında BOS incelemeleri normalleşene kadar, endokardit veya osteomyelitte ise en az altı hafta olmalıdır (1,11,44).

Fokal komplike enfeksiyonların tedavi süresi belirsizdir. Böbrek, kalp veya beyindeki fungal abseleri tanımlamak ve takibini yapmak için görüntüleme yöntemleri kullanmak gerekir. Görüntüleme yöntemlerinde fungal abselerde tamamen düzelme olana kadar tedaviye devam edilmelidir (50).

Azoller sık kullanılan antifungal ajanlardır. İmidazoller (ketakonazol, mikonazol) ve triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) olarak iki grupta incelenir. İmidazollerin kullanımı yüzeysel mantar enfeksiyonları ile sınırlı iken, Triazoller hem yüzeysel hem de sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılırlar. Yan etkileri diğer antifungallere göre azdır, fakat sık kullanılıyor olması nedeniyle direnç gelişimi fazladır (51). Birinci kuşak triazol türevidir. **Flukonazol** neonatal kandida enfeksiyonlarında en sık kullanılan triazol türevidir. Flukonazol *C. krusei* (intrensek direnç) ve bazı *C. glabrata* suşları dışında birçok kandida türüne karşı etkilidir. Sistemik kandida enfeksiyonlu yenidoğanlarda AmB ye alternatif olarak flukonazol yaygın kullanılmaktadır. Flukonazol, %90'dan fazla biyoyararlanımı ile kolayca emilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) dahil olmak üzere vücutta yaygın olarak dağılır ve serum seviyelerinin %60-80 nine yaklaşır. %80 oranla böbrekten atılır, bu yüzden böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Flukonazolun nadir yan etkileri arasında agranülositoz, lökopeni, trombositopeni, QT uzaması, döküntü ve uzun süreli kullanımda reversibl alopesi bulunur. Yenidoğanlarda invazif kandida enfeksiyonlarının tedavisinde, kandidaya bağlı üriner sistem enfeksiyonları, peritonit, endokardit, osteomyelit, menenjit ve endoftalmit tedavisinde de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (51,52). Bu ajanın major dezavantajı flukonazole dirençli kandida suşlarının bulunmasıdır. Kandida enfeksiyon sıklığını azaltmak için kullanılan flukonazol profilaksisi flukonazol direncine katkıda bulunan bir faktör olabilir. Bu nedenle kandidemi olan ya da şüphelenilen yenidoğanlarda başlangıç tedavide tek başına kullanılmamalıdır. Sadece kandida türü tanımlandıktan ve flukonazol duyarlı olduğu belirlendikten sonra tek başına verilebilir (53).

Vorikonazol'ün hem oral hem de parenteral formu bulunmaktadır. Oral formun biyoyararlanımı %90' ın üzerindedir. Flukonazolden türetilmiş bir triazoldür. Flukonazol ve itrakonazole göre daha geniş spektrumludur. Vorikonazolun %2' den azı, değişmeden idrarla atılır, bu nedenle üriner fungal enfeksiyonlarda kullanımı uygun değildir. Döküntü, geçici görme bozukluğu, hepatotoksisite, nörotoksisiteye yol açabilir (54).

Kasprofungin, Mikafungin ve Anidulafungin'i içeren **Ekinokandinler** kimyasal olarak modifiye edilmiş molekülleridir. Yenidoğanlarda ekinokandinlerin kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Fakat küçük olgu serilerinde ekinokandinlerin yenidoğanlarda iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Azollere dirençli olanlar dahil *Candida* türlerinin çoğuna fungusidal, *Aspergillus* türlerine karşı fungustatik etki gösterirler (55,56). İnvazif kandidiyazisli hastalarda mikafungin ve lipozomal AmB daha önce karşılaştırılmış ve her iki ilacın etkinliği benzer bulunmuştur (%72,9-%76). Ayrıca AmB ile gelişen ve tedaviye ara verilmesi gereken yan etkiler görülmemiştir. Mikafungin ile herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir (57,58).

Riskli yenidoğanlarda ampirik antifungal tedavinin başlanması gerekir. Yenidoğal fungal sepsislerinin klinik özelliklerinin ve risk faktörlerinin belirlenmesi bu anlamda önem taşımaktadır. Riskli yenidoğanlarda ampirik antifungal tedavi mortalite oranını önemli ölçüde azaltır (59).

2.2.7 Kandida Enfeksiyonunun Önlenmesi

Yenidoğanlarda kandida enfeksiyonunun tanınması ve uygun tedavi edilmesinden daha öncelikli olan risk faktörlerinin en aza indirilmesi ve uygun profilasisinin verilmesidir. Genel enfeksiyon kontrol önlemlerine ilave olarak kandida ile infekte olmuş infantların tek kişilik odada izolasyonu ve sağlık çalışanlarının sadece bu bebeklere bakım verecek şekilde ayarlanması önemlidir (1,60).

Uygun antifungal ilacın zamanında başlanması, tedavi için önemli olmakla birlikte yeterli değildir. Gereksiz kateterlerin çekilmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında seçici davranılması, H2 reseptör antagonistlerinin kullanımının azaltılması, enteral beslenmeye bir an önce geçilmesi, mekanik ventilasyonda invaziv olmayan tekniklerin kullanılmaya çalışılması, uzamış hastane yatışından kaçınılmaya çalışılması, el hijyenine uyumun artırılması, personelin sürekli eğitim programlarıyla bilgilendirilmesi ve

unitelerin antifungal direnci açısından sürveyans çalışmalarını düzenli yapması en az antifungal tedavi kadar önemli olan enfeksiyon kontrol önlemleridir. Neonatal kandidiasizin önlenmesinde antifungal profilaksinin de rolü büyüktür. Kandidiyazis profilaksisinde flukonazol ve nistatin sıklıkla kullanılmaktadır (4,61,62).

Flukonazol profilaksisi kandidiyazisi önlemede etkin ve güvenli görünmektedir. Profilaksi, kandidiyazis sıklığı yüksek olan unitelerde ve yüksek riski olan bebeklere uygulanmalıdır. Flukonazol profilaksisi için haftada iki gün 3 mg/kg doz rejimi yeterlidir (63).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; neonatal mantar sepsisi vakalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde (YYBÜ) 2003-2016 yılları arasında tedavi edilen 79'u mantar sepsisi (Grup 1) ve 80'i kanıtlanmış bakteriyel sepsis (Grup 2) olan hastaların dosya verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 16 Mayıs 2019 tarih ve E.5336 sayılı karar ile onay alındı.

3.1 Tanımlamalar

Kanıtlanmış sepsis klinik ve/veya laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve kan kültüründe etken mikroorganizmanın üretildiği durum olarak tanımlandı (1).

Nozokomiyal sepsis vakanın hastaneye yatışından 48 saat sonra veya taburculuktan sonraki 7-10 gün içinde ortaya çıkan sepsis olarak tanımlandı (64,65). Eğer hasta başka bir hastaneden nakledilmiş ise, hastanın ilk hastaneye yatış tarihi esas alındı.

Kan kültüründe Koagülaz Negatif Stafilokok'ların ürediği vakalarda; aynı anda iki farklı yerden alınan kültürlerde aynı mikroorganizma üremiş ise, bir pozitif kültür ile birlikte klinik ve AFR pozitifliği mevcut ise veya bir pozitif kan kültürü ile birlikte steril bir alanda (idrar, BOS, trakeal aspirat, periton sıvısı) aynı mikroorganizma üremiş ise etken olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi (66,67).

İnvazif mantar sepsisi; kan kültüründe mantar türlerinden herhangi birinin üremesi olarak tanımlandı.

Çoklu organ/sistem tutulumu ve/veya komplikasyon; kan kültüründe üreme ile birlikte normalde steril olan diğer vücut bölgelerinde (idrar, BOS, trakeal aspirat, periton) mantar türlerinin üremesi olarak kabul edildi.

İdrar yolu enfeksiyonu uygun temizlik yapıldıktan sonra mesane kateterizasyon yöntemi ile alınan idrar kültüründe ≥ 10.000 koloni/mm³ mikroorganizma üremesi olarak tanımlandı.

Prematürelilik dereceleri: Doğum haftası <28 hafta olan bebekler ciddi prematüre, 28^{0/7}–31^{6/7} hafta olanlar orta prematüre, 32^{0/7} – 33^{6/7} hafta olanlar hafif prematüre, 34-36^{6/7} hafta olanlar ise geç prematüre olarak tanımlandı (68).

Doğum ağırlığına göre tanımlama: Doğum ağırlığı <1000 gr olanlar aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA), 1000-1499 gr olanlar çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) ve 1500-2499 gr olanlar düşük doğum ağırlığı (DDA), 2500-3999 gr olanlar normal doğum ağırlığı, ≥4000 gr olanlar ise iri bebek olarak tanımlandı (68).

Gebelik haftasına ve doğum ağırlığına göre tanımlama: Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10. persentilin altında olanlar gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA), 10-90. persentil arasında olanlar gebelik yaşına uygun bebek (AGA) ve 90. persentilin üzerinde olanlar gebelik yaşına göre iri bebek (LGA) olarak adlandırıldı (69).

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (gebelik yaşı, postnatal yaş, doğum şekli, cinsiyet, doğum ağırlığı) ve varsa annelerin gebelikleri sırasında var olan hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar (diyabet, preeklampsi/eklampsi, koryoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), antibiyotik kullanım öyküsü vb) kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 1. ve 5. dk APGAR skorları, EMR durumu, doğumda canlandırma gereksinimi, hastaların primer yatış nedenleri ve yatışları esnasında gelişen sorunları [bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), prematür retinopatisi (ROP)], ROP gelişmiş ise tedavi gereksinimi olup olmadığı, germinal matriks kanaması vb), respiratuar distress sendromu (RDS) nedeni ile surfaktan kullanımı, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon (MV) gereksinimi ve süresi, solunum uyarıcısı kullanımı ve süresi, sistemik steroid kullanımı ve süresi, uygulanan invaziv girişimler (periferik ve/ve ya santral venöz kateter, umbilikal ven kateterizasyonu, mesane kateterizasyonu, entübasyon vb) geçirdiği cerrahi girişimler (trakeostomi, intraabdominal cerrahi, nöral tüp defekti kapama ve şant operasyonu vb) enteral beslenme başlanma zamanı ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi, TPB süresi ve verilen lipid miktarı, mide koruyucu kullanımı, sepsise eşlik eden pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, endokardit, osteomyelit gibi komplikasyon varlığı, çoklu ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kullanılan antibiyotiklerin türleri ve kullanım süreleri, sepsis tanısı konulmadan önce hastanede yatış süresi ve tanı anındaki postnatal yaşı, antifungal profilaksisi, probiyotik kullanımı, mantar sepsislerinde uygulanan antifungal tedavi ve antifungallerin yan etkileri, sepsis tanısı konulduğu andaki vital bulguları ve laboratuvar özellikleri, prognoz ve mortalite durumları

kaydedildi. Prognoz için sepsis tanısı konulup tedavi başlandığı andan tedavi tamamlanana kadar geçen süre göz önünde bulunduruldu. Bu sürede vital değerleri stabil olan ve laboratuvar değerlerinde belirgin patoloji saptanmayan hastaların kliniği sinsi seyirli, vital değerleri unstabil ve laboratuvar değerlerinde belirgin patoloji olan hastaların kliniği ise progresif seyirli olarak kabul edildi.

Bizim ünitemizde kandida üremesi bildirildikten hemen sonra hastadaki kateter, entübasyon tüpü gibi hastaya uygulanan invaziv girişimler yenisi ile değiştirildi. 48-72 saatte kontrol kültürü alındı. Üreme devam ediyorsa merkezi sinir sistemi (MSS), kardiyak, göz, renal tutulum ve hepatosplenik kandidiazis açısından incelemeler yapıldı. Tedavi süresi komplikasyonsuz vakalarda üremenin olmadığı kontrol kültüründen sonra 2 hafta veya total 3 haftaya tamamlandı. Komplikasyon gelişen vakalarda tedavi süresi komplikasyon tamamen düzeline kadar devam edildi.

Kalp atım hızının >180 atm/dk olması taşikardi, solunum hızının >60 /dk olması takipne, vücut ısısının $>37.4^{\circ}\text{C}$ olması hipertermi ve $<36.5^{\circ}\text{C}$ olması hipotermi olarak kabul edildi. Kan basıncının alt ve üst sınırlarını belirlemek için yenidoğanlar için gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve postnatal yaşa göre hazırlanmış olan tablolar kullanıldı (70).

Tam kan sayımında beyaz küre sayısı $<5.000/\text{mm}^3$ ise lökopeni, $>20.000/\text{mm}^3$ ise lökositoz olarak tanımlandı (86). Trombosit sayısı $100.000-150.000/\text{mm}^3$ arasında ise hafif, $50.000-100.000/\text{mm}^3$ arasında ise orta ve $<50.000/\text{mm}^3$ ise ağır trombositopeni olarak kabul edildi. Trombosit sayısının >450.000 olması trombositoz olarak kabul edildi. Akut faz reaktanı olarak C-reaktif proteinin (CRP) >10 mg/L ve prokalsitonin ilk iki gün >2 ng/mL ve daha sonraki günlerde >0.5 ng/mL ölçülmesi pozitif olarak değerlendirildi. Kan şekeri >180 mg/dl ölçülmesi hiperglisemi (71), <50 mg/dl ölçülmesi hipoglisemi olarak tanımlandı (72).

3.2 İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS for Windows 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve normal dağılanlarda yüzde (%); ölçümsel veriler ortalama, dağılımı normal olmayanlarda standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ya da Fisher testi kullanıldı. Ölçümsel değişkenler için normal dağılım kişi sayısı 50'den fazla olan değişkenler için Kolmogorov-Smirnov testi ve 50'den az olan değişkenler için Shapiro-

Wilk testi ile değerlendirildi. Parametrik veriler Student T, non-parametrik veriler Mann Whitney U testleri kullanılarak değerlendirildi. Çok değişkenli analizlerde Binary Lojistik Regresyon testi kullanıldı. Ki-kare testi sonucunda anlamlı çıkan değişkenler modele eklendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Lojistik regresyon testi sonuçları OR ve %95 güven aralığı değerleri ile sunuldu. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışma; neonatal mantar sepsisi vakalarının değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile 79'u mantar sepsisi (Grup 1) ve 80'i bakteriyel sepsis (Grup 2) olan toplam 159 yenidoğanda retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan vakaların demografik verileri Tablo 1'de, annelerinin özellikleri ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Grup 1'de yer alan vakaların tanı aldığı andaki ortalama postnatal yaşı grup 2'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktü ($p<0,01$) (Tablo 1). Mantar sepsisi gelişen ÇDDA hastalardan 22 tanesinin (%45,8) postnatal yaşı 2.-6. hafta aralığındayken tanı almış olduğu görüldü. Grup 1'de Grup 2'ye kıyasla ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0,01$) (Tablo 1). Doğum ağırlığı <2500 gr olan bebeklerde ağırlık düzeyi azaldıkça mantar sepsisi görülme oranının arttığı (DDA: %18,6, ÇDDA: %28,8, ADDA: %53,1) ve özellikle ADDA grubunda mantar sepsisi gelişme sıklığının diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Buna karşılık bakteriyel sepsislerin DDA bebeklerde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek sıklıkta görüldüğü belirlendi ($p<0,01$). Ayrıca bakteriyel sepsisler AGA bebeklerde, mantar sepsisleri ise SGA bebeklerde istatistiksel olarak daha fazla gözlemlendi ($p<0,05$). Ciddi prematüre bebeklerde diğer prematüre gruplarına göre mantar sepsislerinin istatistiksel olarak daha sık görüldüğü saptandı ($p<0,05$).

Annelerin demografik özellikleri, hastalıkları ve antibiyotik kullanım sıklıkları açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2). Preeklampitik annelerden doğan ve SGA olan bebeklerin izleminde %87'inde (13/15 vaka) mantar sepsisi, %50'inde (6/12 vaka) ise bakteriyel sepsis tespit edildi. Mantar sepsis gelişme oranı bu grupta daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca preeklampitik anneden doğup SGA olan ve mantar sepsisi gelişen 12 bebeğin doğum anındaki tam kan sayımları değerlendirildiğinde; üçünde trombositopeni ve birinde lökopeni olduğu görüldü.

Tablo 1. Vakaların demografik özellikleri

Demografik özellik	Grup 1 n=79	Grup 2 n=80	p
Cinsiyet (E/K) [n (%)]	46 (58.2) /33 (41.8)	49 (61.2) /31 (38.8)	p>0.05
Tanı aldığı postnatal yaş (gün) [ort./SD (min-max)]	14±44 (8-290)	9±12 (2-68)	p<0.01
Gestasyon haftası [ort./SD (min-max)]	30±5 (22-42)	35±4 (24-41)	p<0.01
Doğum şekli			
NSVY [n (%)]	28 (35.4)	24 (30)	p>0.05
C/S [n (%)]	51 (64.6)	56 (70)	p>0.05
Doğum ağırlığı (gr) [ort./SD (min-max)]	1300±1077 (470-4470)	2125±1036 (570-5450)	p<0.01
DDA [n (%)]	11 (18.6)	20 (44.4)	p<0.01
ÇDDA [n (%)]	17 (28.8)	11 (24.4)	p>0.05
ADDA [n (%)]	31 (53.1)	14 (31.1)	p<0.01
AGA [n (%)]	25 (31.6)	45 (56.3)	p<0.05
SGA [n (%)]	48 (60.8)	29 (36.2)	p<0.05
LGA [n (%)]	6 (7.6)	6 (7.5)	p>0.05
Prematürite ve derecesi [n (%)]	62 (78.5)	51 (63.7)	p>0.05
Ciddi [n (%)]	30 (48.4)	11 ((21.6)	p<0.05
Orta [n (%)]	19 (30.6)	19 (37.3)	p>0.05
Geç [n (%)]	8 (12.9)	11 (21.6)	p>0.05
Sınırdan [n (%)]	5 (8.1)	10 (19.6)	p>0.05

NSVY: Normal spontan vaginal yol, C/S: Sezaryen seksiyon, DDA: Düşük doğum ağırlığı, ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlığı, ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlığı, AGA: Appropriate for gestational age, SGA: Small for gestational age, LGA: Large for gestational age

Tablo 2. Annelerin demografik özellikleri, hastalıkları ve antibiyotik kullanım durumları

	Grup 1 n=79	Grup 2 n=80	p
Yaş	30± 6 (17-48)	29± 6 (17-43)	p>0.05
Çoğul gebelik [n (%)]	10 (12.7)	6 (7.5)	p>0.05
Diyabet [n (%)]	3 (3,8)	5(6,3)	p>0.05
Preeklampsi [n (%)]	15(19)	12(15)	p>0.05
İdrar yolu enfeksiyonu [n (%)]	1(1,3)	6(7,5)	p>0.05
Koryoamniyonit [n (%)]	-	-	
Antibiyotik kullanımı [n (%)]	7(8,9)	8(10)	p>0.05

Vakaların canlandırma ihtiyaçları, Apgar skorları, sık görülen problemler ve eşlik eden morbiditeleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Mantar sepsisi gelişen bebeklerin bakteriyel sepsis gelişenlere kıyasla 1. ve 5. dakika APGAR skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ve canlandırma gereksinimleri yüksek idi ($p<0.05$), (Tablo 3). 5. dakika APGAR skoru 5 ve altında olan hasta sayıları kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Mantar sepsisi gelişen vakalarda primer problemler incelendiğinde RDS tablosunun, morbiditeler incelendiğinde BPD, ROP, NEK, GMK oranlarının bakteriyel sepsis gelişen vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.01$), (Tablo 3). Mantar sepsisi gelişen 3 (%3,8) vakaya ROP nedeniyle intraoküler anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) tedavisi yapıldı.

Tablo 3. Vakalarda sık görülen primer problemler ve eşlik eden morbiditeler

	Grup 1 n=79	Grup 2 n=80	p
APGAR skoru			
1.dk	5 ± 2 (0-9)	7± 2 (0-9)	p<0.05
5.dk	7± 2 (3-10)	8± 2 (3-10)	p<0.05
BPD [n (%)]	22 (28.8)	6 (7.5)	p<0.01
Canlandırma uygulaması [n (%)]	54 (68.4)	42 (52.4)	p<0.05
Doğumda [n (%)]	51 (94.4)	39 (92.9)	$p>0.05$
Yatış sürecinde [n (%)]	3 (5.6)	3 (7.1)	$p>0.05$
EMR	6 (7.6)	9 (11.3)	$p>0.05$
GMK [n (%)]	25 (31.6)	11(13.8)	p<0.01
Mekonyumlu doğum [n (%)]	5 (6.3)	7 (8.8)	$p>0.05$
NEK [n (%)]	26 (39.2)	14 (17.5)	p<0.01
RDS [n (%)]	54 (68.4)	36 (45)	p<0.01
ROP [n (%)]	35 (44.3)	18 (22.5)	p<0.01

BPD: Bronkopulmoner Displazi, **GMK:** Germinal Matriks Kanaması, **NEK:** Nekrotizan Enterokolit, **ROP:** Prematüre retinopatisi, **RDS:** Respiratuar Distres Sendromu

Vakalara yatış süreleri içinde uygulanmış ve mantar sepsisi için risk oluşturabilecek medikal tedaviler Tablo 4'te gösterilmiştir. Mantar sepsisli vakalarda bakteriyel sepsisli vakalara göre solunum uyarıcısı olarak kafein ve aminofilin kullanım sıklığı daha fazla ve kullanım süreleri daha uzun idi ($p<0,05$). İntravenöz steroid ve mide koruyucu (Proton pompa inhibitörü ve H2 reseptör blokeri toplam kullanım sayısına göre) kullanım sıklığı mantar sepsisli vakalarda bakteriyel sepsislilere göre anlamlı derecede yüksek iken ($p<0,05$) proton pompa inhibitörü ve H2 reseptör blokeri kullanma sıklığı ayrı ayrı kıyaslandığında gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Sepsis gelişmeden önceki periyotta çoklu antibiyotik kullanım sıklığı ve süresi ve Vankomisin+Meropenem ve Kinolon grubu antibiyotik kullanım sıklığı mantar sepsisli vaka grubunda bakteriyel sepsis grubuna göre anlamlı şekilde yüksek idi ($p<0,01$).

Tablo 4: Yatış süreleri içinde vakalara uygulanan ve mantar sepsisi için risk oluşturabilecek medikal tedaviler

	Grup 1 n=79	Grup 2 n=80	p
Solunum uyarıcısı [n (%)]	48 (60.8)	24(30)	p<0.01
Kullanım süresi (gün)	15±46 (1-270)	8±48 (1-150)	p<0.01
Kafein [n (%)]	20 (41.7)	16 (66.7)	p<0.05
Aminofilin [n (%)]	28 (58.3)	8 (33.3)	p<0.01
IV Steroid tedavisi [n (%)]	27 (34.2)	13(16.3)	p<0.05
Antenatal steroid [n (%)]	19 (24.1)	19 (23.8)	p>0.05
Mide koruyucu [n (%)]	46 (58.2)	20 (25)	p<0.01
Proton pompa inhibitörü [n (%)]	30 (65.2)	15 (75)	p>0.05
H2 reseptör blokeri [n (%)]	16 (34.8)	5 (25)	p>0.05
Antibiyotik kullanım süresi	13±9 (5-30)	10±6 (5-28)	p<0.01
Kullanılan antibiyotik	71 (89.9)	47(58.8)	p<0.01
Ampisilin+Gentamisin [n (%)]	23 (29.1)	19 (23.8)	p>0.05
Ampisilin+Sefotaksim [n (%)]	13 (16.5)	12 (15)	p>0.05
Vankomisin+Meropenem [n (%)]	53 (67.1)	20 (25)	p<0.01
Piperasilin/ Tazobaktam [n (%)]	10 (12.7)	2 (2.5)	p>0.05
Ko-trimaksazol [n (%)]	4 (5.1)	-	p>0.05
Metronidazol	6 (7.5)	2 (2.5)	p>0.05
Kinolon grubu antibiyotik	8 (10.1)	-	p<0.01

Vakalara yatış süreleri içinde uygulanmış ve mantar sepsisi için risk oluşturabilecek invaziv girişimler Tablo 5'te gösterilmiştir. Mantar sepsisli vaka grubunda surfaktan uygulama sıklığı, invaziv MV uygulama sıklığı ve süresi, bakteriyel sepsisli vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen ($p<0.01$), santral venöz kateter, mesane kateterizasyonu ve cerrahi girişimler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 5: Yatış süreleri içinde vakalara uygulanan ve mantar sepsisi için risk oluşturabilecek invaziv girişimler

	Grup 1 n=79	Grup 2 n=80	p
Surfaktan uygulaması [n (%)]	55 (69.6)	37 (46.3)	p<0.01
MV [n (%)]	67 (84.8)	51 (64.6)	p<0.01
Total MV süresi (gün)	10±35 (1-200)	5±10 (1-46)	p<0.01
İnvaziv MV [n (%)]	34 (50)	20 (38.5)	p<0.01
İnvaziv MV süresi (gün)	10±29 (1-170)	4± 9 (1-45)	p<0.01
Santral venöz kateter [n (%)]	50 (89.2)	40 (81.3)	p>0.05
Mesane kateterizasyonu [n (%)]	3 (5.6)	6(13)	p>0.05
Cerrahi operasyon [n (%)]	17 (17.7)	9 (11.3)	p>0.05
İntrakranial [n (%)]	2 (11.8)	3 (33.3)	p>0.05
İntraabdominal [n (%)]	8 (47.0)	6 (66.7)	p>0.05
İntratorasik [n (%)]	4 (23.6)	-	p>0.05
Trakeostomi [n (%)]	3 (17.6)	-	p>0.05

MV: Mekanik Ventilasyon

Vakaların yatış süreleri içindeki beslenme durumları Tablo 6’da gösterilmiştir. Mantar sepsisi gelişen vakalarda ilk enteral beslenmeye başlanma zamanı, tam enteral beslenmeye geçiş zamanı ve TPB uygulanma süresinin daha uzun olduğu ve TPB uygulama sürecinde verilen total kümülatif lipid miktarının daha fazla olduğu tespit edildi ($p < 0.05$).

Tablo 6: Vakaların beslenme durumları

	Grup 1 n=79	Grup 2 n=80	p
İlk enteral beslenme zamanı	7±9 (0-35)	1±4 (1-14)	p<0.01
Tam enteral beslenme (gün)	33±32 (1-92)	9±13 (1-52)	p<0.05
TPB (gün)	14±29 (4-200)	8±11 (1-50)	p<0.01
Total kümülatif Lipid içeriği (gr)	40.5±139 (2-650)	28±161 (1-230)	p<0.05

TPB: Total parenteral beslenme

Her iki grupta yer alan vakaların antifungal profilaksi ve probiyotik kullanım durumu Tablo 7’de gösterilmiştir. Grup 1’de antifungal profilaksi alan vaka sayısı ve profilaksi süresi Grup 2’ye göre anlamlı şekilde yüksek olmasına rağmen ($p < 0.05$), probiyotik kullanımı açısından gruplar arasında fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Grup 1 de doğum ağırlığı <1000 gr olan 31 bebeğin 24’ünün (%77.4) flukanazol profilaksisi aldığı bilinirken, grup 2 de doğum ağırlığı <1000 gr olan 14 bebeğin hepsinin (%100) flukanazol profilaksisi almış olduğu tespit edildi.

Tablo 7: Her iki grupta yer alan vakaların antifungal profilaksi ve probiyotik kullanım durumu

	Grup 1 n=79	Grup 2 n=80	p
Antifungal profilaksi	57 (72.2)	44(55)	p<0.05
Kullanım süresi (gün)	13±33 (3-200)	9±7 (2-33)	p<0.05
Flukanazol [n (%)]	56 (98.3)	43(97.8)	$p > 0.05$
Oral Nistatin [n (%)]	1 (1,7)	1 (2.2)	$p > 0.05$
Probiyotik kullanımı [n (%)]	4 (5.1)	5 (6.3)	$p > 0.05$

Her iki grupta yer alan vakaların klinik özellikleri Tablo 8’de ve laboratuvar özellikleri Tablo 9’de gösterilmiştir. Mantar sepsisli vaka grubunda klinik kötüleşmenin daha yavaş veya daha sinsi seyirli olduğu, bakteriyel sepsisli vaka grubunda ise kötüleşmenin daha hızlı ve progresif seyirli olduğu gözlemlendi ($p<0.01$) (Tablo 8). Gruplar arasında vital bulgularda patolojik değişim, AFR pozitiflik oranları, serum glukoz düzeyleri ve metabolik asidoz gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), Mantar sepsisli vaka grubunda normal beyaz küre sayısı ve ağır trombositopeni gelişim sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla iken ($p<0.05$), bakteriyel sepsisli vaka grubunda lökositoz, lökopeni ve trombositoz gibi kan sayımı patolojileri daha fazla oranda gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 8. Vakaların klinik özellikleri

	Grup 1 n=79	Grup 2 n=80	p
Klinik gidiş			
Sinsi seyir [n (%)]	54 (68.4)	25 (31.6)	p<0.01
Progresif seyir [n (%)]	21 (26.3)	59 (73.7)	p<0.01
Vital değerleri			
Hipotansiyon [n (%)]	11 (13.9)	10 (12.5)	p>0.05
Taşikardi [n (%)]	26 (32.9)	29 (36.3)	p>0.05
Takipne [n (%)]	39 (49,4)	44 (55)	p>0.05
Ateş [n (%)]	14 (17.7)	24 (30)	p>0.05
Hipotermi [n (%)]	2 (2.5)	1 (1.25)	p>0.05

Tablo 9. Vakaların laboratuvar özellikleri

	Grup 1 n=79	Grup 2 n=80	p
AFR pozitifliği	70 (88.6)	71 (88.8)	p>0.05
C-reaktif protein [n (%)]	33 (47.1)	41 (57.7)	p>0.05
Prokalsitonin [n (%)]	11 (15.7)	5 (7)	p>0.05
Her ikisi [n (%)]	26 (37.1)	25 (35.2)	p>0.05
Kan şekeri	71 (88.9)	67 (83.6)	p>0.05
Hiperglisemi [n (%)]	7 (8.9)	6 (7.5)	p>0.05
Hipoglisemi [n (%)]	0	0	-
Hemogram			
Normal lökosit sayısı [n (%)]	58 (73.4)	31 (38,8)	p<0.01
Lökositoz [n (%)]	17 (21.5)	39 (48.8)	p<0.01
Lökopeni [n (%)]	4 (5.1)	10 (12.5)	p<0.01
Trombositoz [n (%)]	47 (59.,5)	33 (41.3)	p<0.05
Trombositopeni [n (%)]	6 (12.8)	10 (30.3)	p>0.05
Hafif [n (%)]	15 (31.9)	11 (33.3)	p>0.05
Orta [n (%)]	26 (55.3)	12 (36.4)	p<0.01
Ağır [n (%)]			
Metabolik asidoz [n (%)]	47(59.4)	52 (65)	p>0.05

Her iki grupta sepsis geliştiği dönemde görülen ikincil enfeksiyonlar veya komplikasyonlar Tablo 10'da gösterilmiştir. Sepsise eşlik eden komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 10. Sepsise eşlik eden komplikasyonlar veya ikincil enfeksiyonlar

Komplikasyon veya ikincil enfeksiyon	Grup1 n=79	Grup2 n=80	p
Menenjit [n (%)]	4 (5.1)	1(1.2)	$p>0.05$
Hepatosplenik kandidiasiz [n (%)]	1 (1,3)	0	$p>0.05$
Endofthalmi [n (%)]	0	0	$p>0.05$
Endokardit [n (%)]	0	0	$p>0.05$
Osteomyelit [n (%)]	0	0	$p>0.05$
Omfalit [n (%)]	0	2 (2.5)	$p>0.05$
Ürosepsis [n (%)]	1 (1.3)	3 (3.8)	$p>0.05$
Pnömoni [n (%)]	1 (1.3)	1 (1.2)	$p>0.05$

Mantar sepsisli vakalarda üreyen mantar türleri ve antifungal duyarlılıkları Tablo 11’da gösterilmiştir. Hastaların kan kültüründe en sık olarak üreyen mantar türleri sırası ile *C. guilliermondii* (%41.7) ve *C. parapsilosis* (%24) idi. Mantar sepsisi gelişen vakaların %57’si (45 vaka) tekli antifungal tedavi almış iken, %43 ‘ü (34 vaka) çoklu antifungal tedaviye ihtiyaç duymuştur. İlaç yan etkisi olarak 10 vakada hipokalemi 4 vakada nefrotoksisite ve 3 vakada hepatotoksisite olmak üzere toplam 17 vakada konvansiyonel AmB (Fungisome) tedavisine bağlı komplikasyon geliştiği görülmüştür. Bu vakalarda tedavi değişikliğine gidilmiş ve konvansiyonel AmB (Fungisome) yerine AmB lipid kompleks (Ambisome) tedavisine geçilmiş olup, izlemlerinde yeni komplikasyon gözlenmemiştir.

Tablo 11. Mantar sepsislerinde belirlenen mantar türleri ve antifungal duyarlılıkları

Kültürde üreyen Mantar türleri	Grup 1 [n (%)]	Flukanazol S/SDD/R	AmB S/R	Vorikanazol S/R	Kaspofungin S/R
<i>C. guilliermondii</i>	33(41.7)	25/2/0	27/0	27/0	17/0
<i>C. parapsilosis</i>	19 (24)	8/1/3	11/0	10/2	10/1
<i>C. albicans</i>	14(17.7)	7/0/1	7/0	6/0	1/0
<i>C. lusitaniae</i>	5 (6.3)	4/1/0	5/0	3/0	2/0
Non-albicans <i>C.</i>	4 (5)	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	2 (2.5)	1/0/0	1/0	-	-
<i>Rhodotorula rubra</i>	2 (2.5)	2/0/0	2/0	2/0	1/0

S: Duyarlı, SDD: Doz bağımlı duyarlılık, R: Dirençli

Çalışmaya alınan mantar sepsisli vakaların sadece 4'ünün antibiyogramında flukonazol direnci bildirilmiştir. Flukonazol direnci bildirilen vakaların 3'ünde etkenin *C. parapsilosis* olduğu gözleidi. Her ne kadar çalışmamızda yer alan mantar sepsislerinde üretilen mikroorganizmaların antifungal ilaçlara karşı saptanan invitro dirençleri sık olmasada, vakaların %30.2'sinde (13 vaka) klinik yanıtızsızlık ve %30.2'sinde (13 vaka) tedaviye rağmen aynı etken ile tekrarlayan dirençli üremeler olmak üzere toplam 26 vakada (%43) invivo direnç saptanmıştır. Antifungal tedavisi tamamlanabilen hastalarda ortalama tedavi süresi 25±9 gün (16-70) olarak belirlenmiştir.

Mantar sepsisi gelişimini artıran risk faktörlerini belirlemek amacı ile yapılan lojistik resgresyon analizlerinde mantar sepsisi gelişim riskinin; 5 günden uzun süreli MV uygulaması ile 3 kat, Karbapenem + Vankomisin kombinasyonu kullanımı ile 3.5 kat ve mide koruyucu kullanımı ile 2.7 kat arttığı saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Lojistik regresyon analizi ile belirlenen mantar sepsisi için risk faktörleri

Risk faktörleri	95% C.I.for EXP(B)			p' değeri
	OR	Lower	Upper	
1.dk APGAR skoru <5	,889	,368	2,148	,795
Doğum ağırlığı <1000g	,647	,173	2,427	,519
Ciddi prematürite	1,957	,515	7,435	,324
Surfaktan kullanımı	,524	,181	1,518	,234
Solunum uyarıcısı kullanımı	1,920	,678	5,439	,220
MV kullanım süresi >5 gün	3,062	1,015	9,234	,047
Parenteral beslenme süresi >7 gün	,848	,292	2,463	,762
Çoklu antibiyoterapi kullanımı	1,304	,389	4,368	,667
Karbapenem+vankomisin kullanımı	3,565	1,234	10,304	,019
Mide koruyucu kullanımı	2,738	1,205	6,221	,016
Steroid kullanımı	,806	,292	2,230	,678

Nagelkerke R Square: 0,396, Hosmer and Lemeshow Test: 0,545

Grup 1'de 13 (%16,5), grup 2'de 21 (%26,3) vakada mortalite gözlemlendi. Gruplar arasında mortalite açısından fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, mantar sepsislerindeki risk faktörlerinin belirlenmesinde kontrol grubu olarak kanıtlanmış bakteriyel sepsisli vakaların kullanıldığı ilk çalışma olması bakımından önem arz etmektedir.

Neonatal sepsis, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu ve/ veya kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur. Neonatal sepsis bulgularının özgül olmaması ve sepsiste görülen bulguların yenidoğan döneminde sık karşılaşılan enfeksiyon dışı birçok durumda da görülebiliyor olması nedeni ile tanısında güçlükler yaşanmaktadır. Sepsisin kesin tanısı etken mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesi ile konulabilmektedir. Ancak her vakada mikroorganizmanın üretilmesi mümkün olamamaktadır (76). Ayrıca kültür sonucu için 48-72 saatlik bir süreye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden neonatal sepsisten şüphelenilen bebeklerde kan kültürü alındıktan sonra hemen ampirik antibiyoterapi başlanması hayati önem arz etmektedir (77). Sepsis türünün tahmin edilmesi ve doğru ampirik tedavinin başlanması için sepsis açısından risk faktörlerinin bilinmesi ve bebeğin klinik ve laboratuvar özellikleri ile birlikte değerlendirilmesi son derece önemlidir.

Gestasyonel yaşın ve doğum ağırlığının küçük olması (özellikle <28 hafta ve <1000 gr) mantar sepsisi için bildirilmiş en önemli risk faktörleridir (74,75,82). Prematüre bebeklerin immün sistemlerinin yeterince olgunlaşmamış olması, epitel bariyerlerinin immatüritesi, primer hastalıklarına yönelik çeşitli medikal ve girişimsel işlemlere maruz kalmaları gibi nedenlerle sepsis insidansı term bebeklere göre 3-10 kat daha fazladır (1). Prematüre bebeklerdeki olgunlaşmamış lenfosit ve antikor sistemi, deri ve mukoza bariyerlerinin ince ve hassas olması mantarların deri ve mukozal adezyonu ve kolonizasyonuna yatkınlık yaratmaktadır (82). Prematüre bebeklerin immün sistemi kemotaksis, sitokin ve antikor üretimi ve fagositoz açısından da defektiftir. Maternal IgG tipi antikorların transplental geçişleri büyük oranda gebeliğin son üç ayı içinde gerçekleşmektedir. Prematüre bebekler bu dönemi tamamlamadan doğdukları için immunglobulin düzeyleri de düşük seviyelerdedir. Ayrıca nötrofil fonksiyonu ve sayısındaki defektler de mantar enfeksiyonlarına zemin

hazırlamaktadır. Prematürelere kendilerine has bu özellikleri onları invaziv kandidiazise karşı hassas kılmaktadır (4,39,40). Saiman L. ve ark. (7) yaptığı ve altı farklı YYBÜ'den 2847 hastanın incelendiği bir çalışmada, 36 bebekte invaziv kandidiazis tespit edilmiş, bunların doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşı ortanca değerleri sırası ile 1187 gr ve 27.9 hafta olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda mantar sepsisi gelişen hastaların doğum haftası ortanca değeri 30 hafta, doğum ağırlığı ortanca değerleri ise 1300 gr idi. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak prematürite derecesi arttıkça (Ciddi prematüre %48.4, orta prematüre %30.6, hafif ve/veya geç prematürelere %12.9) ve doğum ağırlığı azaldıkça (DDA: %18.6, ÇDDA: %28.8, ADDA: %53.1) mantar sepsisi görülme oranlarının arttığı tespit edildi.

Yenidoğan döneminde özellikle ÇDDA bebeklerde, invaziv mantar enfeksiyonu insidansının ikinci ve altıncı haftalar arasında pik yaptığı gösterilmiştir (35). Bizim çalışmamızda mantar sepsisi gelişen ÇDDA hastalardan 22'sinin (%45.8) tanı alma anındaki postnatal yaşının 2 ile 6 hafta aralığında olması literatür verileri ile uyumludur. Mantar sepsisi gelişen tüm hastaların ortalama tanı konulma zamanı ise 14 gün olarak bulunmuştur.

Sağlıklı bireylerin mukozal yüzeylelerinde *C. albicans*'ın kolonize olma oranı %2-37 iken hastanede yatmakta olan bireylerde bu oran %80'e kadar artış gösterebilir (32). Hastanede yatış süresinin artması ile hastane florasından edinilen patojen mikroorganizmalar ile kolonizasyon oranı artar. Bu da invaziv kandidiazisin ilk basamağı olan adezyon ve kolonizasyonun zeminini oluşturur. Bu durum postnatal yaş ve hastane etkenlerine maruz kalma süresi uzadıkça kandida enfeksiyonlarının oranlarının artmasını yol açar. Bu nedenlerden dolayı bakteriyel sepsislere göre mantar sepsislerinin postnatal yaşlarının daha büyük olması beklenir. Bizim çalışmamızda da mantar sepsisli vakaların tanı anındaki postnatal yaşları bakteriyel sepsisli vakalara göre anlamlı derecede yüksek idi.

Daha önce yayınlanmış olan bazı çalışmalarda annede preeklampsi varlığının mantar sepsisi yönünden risk faktörü olduğu, ancak gebelikte antibiyotik kullanımı, doğum şekli ve antenatal steroid kullanımı gibi maternal özelliklerin risk faktörü olmadığı rapor edilmiştir (7,24). Literatürdeki başka bir çalışmada ise preeklampsi anneden doğan ve özellikle lökopeni ve trombositopenisi olan yenidoğanlarda

neonatal sepsis riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiş olmasına rağmen, hangi tür mikroorganizmanın neden olduğu belirtilmemiştir (94). Bizim çalışmamızda dahil edilen vakalarda maternal preeklampsi görülme oranları bakteriyel sepsisli vakalarda %15 ve mantar sepsisli vakalarda %19 saptanmış olup aralarında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Preeklamptik annelerden prematüre olarak doğan, lökopeni ve trombositopenisi bulunan vakalarda mantar sepsisi gelişiminin incelendiği yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bizim çalışmamıza dahil edilen vakalarda preeklamptik annelerden doğan ve SGA olan bebeklerin %87'inde (13/15 vaka) mantar sepsisi ve %50'sinde (6/12 vaka) bakteriyel sepsis gelişti. Mantar sepsisi gelişme oranı daha yüksek olmasına rağmen vaka sayısının azlığı nedeni ile gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Preeklamptik anneden SGA olarak kendi hastanemizde doğurtulan ve mantar sepsisi gelişen 12 bebekten doğum anında yapılan tam kan sayımında, 3 vakada trombositopeni ve 1 vakada lökopeni saptandı. Preeklamptik anneden SGA olarak diğer hastanelerde doğurtulup bize sevk edilen ve mantar sepsisi gelişen vakaların doğum sonrası tam kan sayımı değerleri bilinemediği için de bu konuda değerlendirilebilen vaka sayısı azdı ve bu konuda karşılaştırma yapılamadı.

Mantar sepsisi gelişimine zemin hazırlayan birçok postnatal risk faktörü mevcuttur. Literatürde rapor edilmiş çalışmalarda doğum esnasında canlandırma uygulanması, 1. ve 5. dakika APGAR skorlarının 5'ten düşük olmasının neonatal sepsis gelişmesi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (78,79). Neonatal kandidemi vakalarının incelendiği bir çalışmada 5. dakika APGAR skorunun 5'ten düşük olması kandidemi açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda mantar sepsisi gelişmiş olan bebeklerin APGAR skorlarının bakteriyel sepsislere göre anlamlı derecede daha düşük olduğu ve canlandırma gereksinimlerinin daha yüksek olduğu, ancak 5. dakika APGAR skorunun 5'ten düşük olması durumunun gruplar arasında anlamlı derecede farklı olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen vakalarda RDS (%68.4), BPD (%28.8), ROP (%44.3), GMK (%31.6) ve NEK (%39.2) gibi primer hastalığı veya morbiditesi olan hastalarda mantar sepsisinin daha sık görüldüğü belirlenmiştir ($p<0.05$). Hem mantar sepsisi hem de bakteriyel sepsis gelişen prematüre yenidoğanlarda ciddi ROP gelişme

riski mevcuttur (84,89). Bizim çalışmamızda mantar sepsisi gelişmiş olan 35 (%44.3) hastada ROP tespit edilmiş ve bunlardan üçüne intraokuler anti-VEGF tedavisi uygulanmıştır. Literatürdeki bir çalışmada (89) NEK'in de dahil olduğu gastrointestinal sistem patolojisi gelişen 15 (%33) hastada mantar sepsisi gelişiminin kontrol grubuna göre belirgin fazla olduğu tespit edilmiştir. Bilindiği kadarı ile literatürde RDS, BPD ve GMK durumlarında neonatal kandidemi insidansı inceleyen bir çalışma yoktur. RDS, BPD, ROP, GMK ve NEK gibi primer hastalığı veya morbiditesi olan hastalarda mantar sepsisleri için risk oluşturabilecek medikal tedaviler ve girişimsel işlemlerin daha fazla uygulanmış olmasının bu vaka gruplarında daha fazla mantar sepsisi görülmesine neden olduğu düşünülmüştür. Ayrıca NEK ya da cilt bozukluğu yapan durumlar konak epitel bariyerini bozarak kandidiyazis riskini arttırabilir.

Solunum uyarıcısı kullanımının mantar sepsisi gelişimi için risk oluşturduğu rapor edilmiştir (80,81). Bizim çalışmamızda da mantar sepsisi gelişen hastalarda daha fazla oranda ve sürede solunum uyarıcısı (Kafein veya Aminofilin) kullanılmış olduğu saptanmıştır.

Pera A ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada 1250 gr altındaki prematüre yenidoğanlarda deksametazon ve uzun süreli antibiyotik kullanımının kandida sepsisi gelişimi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (81). Erken doğmuş olmaları nedeni ile immünitesi yeterince gelişmemiş olan prematürelere steroid tedavi verilmesi immun sistemi daha da baskılayarak mantar sepsislerine zemin hazırlamaktadır. Steroidlerin nötrofillerin fagositik aktivitesini ve mononükleer hücrelerden sitokin üretimini baskılaması, ayrıca kortikosteroide bağlı gelişen hiperglisemi mantar enfeksiyonlarına yatkınlığı artırmaktadır (27,40,81). Özellikle doğum ağırlığı <1500 gram olan yenidoğanlarda sistemik steroid kullanımını kısıtlamanın kandideminin önlenmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır (8). Bizim çalışmamızda da mantar sepsisi gelişen bebeklerdeki sistemik steroid kullanımının bakteriyel sepsis gelişen bebeklere oranla daha sık olduğu görülmüştür.

Mide asiditesi doğal savunma sistemlerinden biridir. H2 reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanımı ile bu bariyerin ortadan kaldırılması gastrointestinal sistemde patojen *Candida* türlerinin aşırı kolonizasyonuna neden olarak kandidemiye zemin hazırlamaktadır (7,24,35,82).

Bizim çalışmamızda da mide asit salgılanmasını baskılayan ilaç kullanımının anlamlı bir risk faktörü olduğu ve mantar sepsisi gelişme riskini 2.7 kat artırdığı belirlenmiştir.

İmmunitesi ve doğal bariyerleri tam gelişmemiş olan yenidoğanlarda antibiyotik kullanımı, disbiyozise yol açarak fırsatçı organizmaların kolonizasyonuna zemin hazırlar. Özellikle 3. ve 4. kuşak sefalosporin gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımının kandida kolonizasyonunu ve dolayısı ile invaziv kandidiyazis riskini artırdığı bildirilmiştir (8,35,42,83,84). Benjamin ve ark.larının (36) doğum ağırlığı ≤ 1250 gramdan 6172 premature infantta yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada, kültürde mantar üremesinden önceki 7 gün içinde karbapenem veya 3. kuşak sefalosporin kullanımının kandidiyazis riskini artırdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da mantar üreyen vakalarda mantar üremesi olmadan önceki dönemde nozokomiyal sepsis nedeni ile vankomisin ve meropenem tedavisi alanlar (%67.1) ile klinik olarak karbapenemlere cevap vermeyen ya da kültürde sadece kinolona hassas olduğu için kinolon verilmek zorunda kalınan vakalarda (%10.1) ilerleyen süreçte mantar sepsisi gelişim sıklığının arttığı vankomisin ve meropenem tedavisi kullanımının mantar sepsisi gelişimini 3.56 kat artırdığı belirlenmiştir.

Fungal enfeksiyonlarda kolonizasyon alanı ne kadar fazla ise sistemik enfeksiyon gelişme ihtimali o kadar artar (8,42,87). Mantar kolonizasyonları sıklıkla cilt ve gastrointestinal sistem (GİS) olmakla birlikte endotrakeal kolonizasyonun enfeksiyon riskini daha çok artırdığı gösterilmiştir (87). MV sürecinde endotrakeal tüp mukosilyer temizleme sistemini atladığı için aşırı mantar kolonizasyonuna zemin hazırlar (4). Bu da MV'nin kandidemi riskini belirgin şekilde artırdığını destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızda entübe edilerek surfaktan tedavisi alanlarda, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı duyanlarda ve uzun süre MV uygulanan yenidoğanlarda mantar sepsisi anlamlı derecede daha fazla görülmüştür. Beş günden uzun MV kullanım süresinin mantar sepsisi riskini bakteriyel sepsislere kıyasla 3.06 kat artırdığı belirlenmiştir. Gruplardan bağımsız olarak tüm hastalar incelendiğinde MV kullanım oranı ve süresi arttıkça literatürle uyumlu olarak sepsis oranının da arttığı görülmüştür. (35,66,69).

Mantar tarafından kateter cidarında biofilm oluşturulması hem konağın savunma mekanizmasından mikroorganizmanın korunmasına hem de uygun antifungal tedaviye rağmen tekrarlayan üremelere neden olmaktadır (4). Literatürde özellikle santral venöz kateter kullanımı başta olmak üzere kateterizasyon varlığının mantar sepsisi gelişimi açısından risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olsa da bizim çalışmamızda gruplar kateterizasyon bir risk faktörü olarak bulunamamıştır (7,24,35). Bu durumun ünitemizde kateterlerin uzun süreli kullanılmaması ve enfeksiyon bulguları geliştiğinde kateterlerin çıkarılması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Takılan invaziv aparatlar (entübasyon, kateterizasyon, cerrahi girişimler) deri ve mukoza bütünlüğünü bozarak kolonize olmuş patojenlerin sistemik dolaşıma geçmesine ve sepsis oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Yenidoğanlarda mantar türlerinin en sık ve erken dönemde GİS’de kolonize olduğu, bununla uyumlu olarak da özellikle GİS bütünlüğünün bozulduğu abdominal cerrahilerde mantar sepsisi insidansının arttığı rapor edilmiştir (7,42,80,87,89). Feja KN ve ark.ları (89), mantar sepsis insidansının trakeoözofageal fistül, gastroşizis, omfalosel, Hirschsprung hastalığı, intestinal atrezi ve postnatal NEK geçirme gibi gastrointestinal patolojisi olanlarda daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda cerrahi işlem oranı ve cerrahi işlem uygulanan bölgeler (intrakranial, intratorasik, intraabdominal) arasında fark bulunamamış, ancak NEK tanısı konulanlarda mantar sepsisi daha fazla görülmüştür.

Yenidoğanlarda enteral beslenmenin geciktirilmesi, bebeğin mikrobiyotasının ve immun sisteminin oluşması ve güçlenmesinde gecikmelere yol açarak neonatal sepsise zemin hazırlamaktadır (82). Enteral beslenmenin gecikmesiyle uzayan parenteral beslenme ve lipid desteğinin hem kateterizasyon ihtiyacı doğurarak hem de GİS mikroflorasının oluşmasını engelleyerek fırsatçı mikroorganizmaların üremesine zemin hazırladığı, böylece de neonatal sepsis insidansını artırdığı öngörülebilir. Pek çok çalışmada özellikle TPB’deki lipid içeriği arttıkça mantar sepsisi gelişme insidansının arttığı gösterilmiştir (7,8,24,35,83). Spiliopoulou ve ark.ları (90) mantar sepsisi gelişen hastalarının %95’inin paranteral beslendiği ve TPB’nin önemli bir risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, mantar sepsislerinde ilk enteral beslenmeye başlamanın ve tam enteral beslenmeye

geçişin daha geç, TPB'nin daha uzun ve dolayısıyla kümülatif lipid kullanımının de daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Neonatal sepsisin, tanısı için özgül belirti ve bulgularının olmaması, tanı koyduracak mükemmel bir belirtecin bulunmaması ve yenidoğan dönemine ait enfeksiyon dışı klinik tablolar ile karışabilmesi nedeni ile tanıda zorluklar yaşanmaktadır (1). Chaurasia ve ark.ları (91) neonatal kandidemi vakalarında klinik bulguların nonspesifik olduğunu ve klinik bulgularla bakteriyel sepsislerden ayırmanın zor olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle klinik ve laboratuvar bulguların ve risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Chapman R.L. (42) tarafından yapılan bir derlemede mantar sepsislerinde en sık görülen klinik bulguların; apne, solunum desteğinde artma, abdominal distansiyon, ısı düzensizliği, letarji ve hipotansiyon olduğu, en sık görülen laboratuvar bulgularının ise; hiperglisemi, lökopeni/lökositoz ve periferik yaymada immatür/total nötrofil oranında artma olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu bakteriyel sepsisli vakalardan seçilmiş olup mantar sepsislerinin bakteriyel sepsislere göre daha yavaş seyirli olduğu, beyaz küre sayısının daha yüksek oranda normal sınırlarda olduğu ve trombositopeninin özellikle de ağır trombositopeninin daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Guida ve ark.ları (92) ÇDDA'lı yenidoğanlarda yeni başlayan ve 2 günden uzun süre ile 100,000/mL altında seyreden trombositopeni sıklığının mantar sepsisli vakalarda %85, gram negatif bakteriyel sepsislerde %75 ve gram pozitif olanlarda %45 olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda trombosit sayısının <100,000/mL olma durumu mantar sepsislerinde %52, bakteriyel sepsislerde ise %29 olarak tespit edilmiştir.

İnvaziv kandidasis multisistemik olarak değerlendirilmesi gereken bir klinik durumdur. İnvaziv kandidazisten şüphelenildiği anda enfeksiyonun kaynağı ve eşlik etmesi muhtemel komplikasyonlar açısından çoklu organ ve sistem değerlendirmeleri yapılmalıdır. Yenidoğanda kandida enfeksiyonunun klinik olarak ortaya çıkış şekli, lokalize deri ve müköz membran enfeksiyonundan yaşamı tehdit eden sistemik enfeksiyon veya çoklu organ yetmezliğine kadar gidebilen geniş bir çeşitlilik göstermektedir (4). Yenidoğanlarda görülebilecek bazı kandidal enfeksiyonlar; üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, endokardit, deri enfeksiyonu, endoftalmit, solid organ abseleri ve osteomyelitir (93). Üreme yeri izole ya da sistemik olabilir. İdrar yolu enfeksiyonu steril mesane kateterizasyonu ile alınan idrar örneklemeyle ve menenjit

steril şartlar sağlanarak yapılan lomber ponksiyon ile alınan BOS örneklemeyle ekarte edilmelidir. Hepatosplenik kandidasiz açısından batın USG, fungal endoftalmi açısından göz muayenesi, fungal endokardit açısından EKO yapılması tedavi protokolü ve süresini değiştireceğinden elzemdir (8,41). Bizim çalışmamızda tüm hastalar eşlik edebilecek komplikasyonlar açısından taranmış ancak eşlik eden komplikasyon türleri ve oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Mantar sepsislerine %5.1 (n=4) oranında menenjit, %1.3 oranında hepatosplenik kandidasiz (n=1), ürosepsis (n=1) ve pnömoni (n=1) eşlik ettiği belirlenmiştir. Literatürde mantar sepsisleri ile bakteriyel sepsisleri eşlik eden komplikasyonlar açısından kıyaslayan bir çalışma olmadığından bizim çalışmamız ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Son yıllarda yenidoğan kandidemilerinde bildirilen etkenlerde non-albicans candida türlerinde artış olduğu bildirilmiştir (30,93). Caggiano ve ark.ları (96) tarafından yapılan bir çalışmada neonatal kandidemili 41 yenidoğanda etken olarak %65.7 oranında *non-albicans candida* türleri saptandığı ve bunların içerisinde en sık izole edilen etkenin de *C. parapsilosis* olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da neonatal kandidemi vakalarında saptanan etkenler sıklık sırasına göre *C. Guilliermondii* (%41.7) ve *Candida parapsilosis* (%24) idi. Çalışmamızda *C. guilliermondii* en sık görülme nedeni çalışmamıza dahil edilen süre içerisinde yenidoğan yoğunbakım ünitemizde TPN ilişkili *C. guilliermondii* salgını yaşanmış olmasıdır. Flukanazol profilaksisinin candida türlerinin epidemiyolojisindeki değişimde önemli bir rolü vardır ve daha virülan olan *C. albicans* enfeksiyonlarını elimine ederek non-albicans candida türlerinin artmasına sebep olmuştur (82).

Sistemik kandidiyazis tedavisinde AmB deoksilat ilk sırada tercih edilen antifungaldir (99). Literatürdeki derlemelerde neonatal kandidiasizin birinci basamak tedavi yaklaşımı seçenekleri; nötropenik olmayan ve daha önce azol tedavisine maruz kalmamış olan hastalarda 12 mg/kg/g Flukanazol, daha önce azol tedavisine maruz kalanlarda 1 mg/kg/g AmB deoksilat, AmB deoksilata komplikasyon gelişen hastalarda 5 mg/kg/g AmB lipid kompleks (eğer idrar kültüründe mantar üremesi yoksa) veya 10 mg/kg/g mikafungin (eğer göz tutulumu dışlandıysa) olarak özetlenmiştir (103,104). Komplike olmayan kandidemi ve kandidüri durumlarında tedavinin 21 güne kadar uzatılması ve tedavinin 7.-10. gününde kültürlerde hala üreme olması, hayatı tehdit eden ciddi kritik hastalık durumu olması, kan ve idrarda

eş zamanlı üreme olması ve üremelere abse eşlik etmesi durumunda tedaviye mutlaka 2. antifungalın eklenmesi önerilmiştir (102,103,104). Literatürdeki çalışmalarda AmB deoksilat kullanan hastalarda ek potasyum ve sodyum takviyesine ihtiyaç duyulduğu ve özellikle 1 mg/kg'ın üzerinde verilen dozlarda nefrotoksisite ve hepatotoksisitenin görüldüğü belirtilmiştir (82). Bizim çalışmamızda da 17 hastada AmB B deoksilata bağlı hipokalemi, nefrotoksisite ve hepatotoksisite yan etkileri gözlenerek tedaviye AmB lipid kompleks ile devam edildi.

Kandidemi, gram (+) ve gram (-) bakteriyel sepsislere kıyasla enfeksiyöz komplikasyonların, persistan kan akımı enfeksiyonlarının ve sepsis ilişkili mortalitenin belirgin olarak daha yüksek olduğu bir klinik durumdur (99). Literatürde rapor edilen çalışmalarda neonatal kandidemi vakalarında ölüm oranı %20 civarında (100, 101, 103) ve ciddi nörogelişimsel hasar gelişim oranı yaklaşık %50 olarak bildirilmiştir (103). Bizim vakalarımızın uzun süreli izlem ve nörogelişimsel morbidite sonuçlarının daha sonra belirlenip yayınlanması planlanmaktadır. Bizim çalışmamızda mortalite oranları mantar sepsisli vakalarda %16.5, bakteriye sepsisli vakalarda ise %26.3 olup aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Mantar sepsisli vakalarımızdaki mortalite oranı literatür verilerine oranla hafif düşük idi. Ancak, fungal ve bakteriyel sepsis vakalarındaki mortalite oranlarının aynı anda karşılaştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanılmadığı için literatür kıyaslaması yapılamadı.

Sonuç olarak; kandidiyazis için risk faktörlerinin belirlenmesi erken tanı ve tedavinin yapılması ve bu şekilde mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önem arz etmektedir.

6- SONUÇ VE ÖNERİLER

Yenidoğan yoğunbakım ünitesinde izlenen neonatal kandidemi vakalarının retrospektif değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile yapılan bu çalışmada; 79'u mantar sepsisi (Grup 1) ve 80'i kanıtlanmış bakteriyel sepsis (Grup 2) olan hastaların dosya verileri retrospektif olarak incelendi ve risk faktörü olabileceği öngörülen klinik özellikler ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar özetle şunlardır:

1. Grup 1'de yer alan vakaların tanı aldığı andaki ortalama postnatal yaşı grup 2'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük iken, ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0,01$). Ciddi prematüre bebeklerde diğer prematüre gruplarına göre mantar sepsislerinin istatistiksel olarak daha sık görüldüğü saptandı ($p<0.05$).
2. Doğum ağırlığı <2500 gr olan bebeklerde ağırlık düzeyi azaldıkça mantar sepsisi görülme oranının arttığı (DDA: %18,6, ÇDDA: %28,8, ADDA: %53,1) ve özellikle ADDA grubunda mantar sepsisi gelişme sıklığının diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).
3. Bakteriyel sepsisler AGA bebeklerde, mantar sepsisleri ise SGA bebeklerde istatistiksel olarak daha sık gözlemlendi ($p<0.05$).
4. Mantar sepsisi gelişen bebeklerde 1. ve 5. dakika APGAR skorlarının anlamlı derecede düşük ve canlandırma gereksinimlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. ($p<0.05$).
5. Mantar sepsisi gelişen vakalarda RDS, BPD, ROP, NEK, GMK görülme oranlarının bakteriyel sepsis gelişen vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.01$).
6. Mantar sepsisli vakalarda bakteriyel sepsisli vakalara göre solunum uyarıcısı olarak kafein ve aminofilin kullanım sıklığı ve kullanım süreleri daha uzun idi ($p<0.05$).
7. İntravenöz steroid ve mide koruyucu kullanım sıklığı mantar sepsisli vakalarda bakteriyel sepsisli vakalara göre anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$).

8. Sepsis gelişmeden önceki periyotta çoklu antibiyotik kullanım sıklığı ve süresi ve Vankomisin + Meropenem ve Kinolon grubu antibiyotik kullanım sıklığı mantar sepsisli vaka grubunda anlamlı şekilde yüksek idi ($p<0.01$).
9. Mantar sepsisli vaka grubunda surfaktan gereksinimi, invaziv MV uygulama sıklığı ve süresi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.01$).
10. Mantar sepsisi gelişen vakalarda ilk enteral beslenmeye başlanma zamanı, tam enteral beslenmeye geçiş zamanı ve TPB uygulanma süresi daha uzun ve TPB uygulama sürecinde verilen kümülatif lipid miktarı daha fazla idi ($p <0.05$).
11. Mantar sepsisli vaka grubunda klinik kötüleşmenin daha yavaş veya daha sinsi seyirli olduğu, bakteriyel sepsisli vaka grubunda ise kötüleşmenin daha hızlı ve progresif seyirli olduğu gözlemlendi ($p<0.01$).
12. Mantar sepsisli vaka grubunda normal beyaz küre sayısı ve ağır trombositopeni gelişim sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla iken ($p<0.05$), bakteriyel sepsisli vaka grubunda lökositoz, lökopeni ve trombositoz gibi kan sayımı patolojileri daha fazla idi ($p<0.05$).
13. Mantar sepsisli vakaların kan kültüründe non-albicans kandidaların belirgin olarak daha fazla ürediği ve kandidalar içinde en sık üreyen türlerin sırası ile *C. guilliermondii* (%41.7) ve *C. parapsilosis* (%24) olduğu saptandı.
14. Mantar sepsisi gelişimini artıran risk faktörlerini belirlemek amacı ile yapılan lojistik regresyon analizlerinde mantar sepsisi gelişim riskinin; 5 günden uzun süreli MV uygulaması ile 3 kat, Karbapenem + Vankomisin kombinasyonu kullanımı ile 3.5 kat ve mide koruyucu kullanımı ile 2.7 kat arttığı belirlendi.
15. Mortalite oranı mantar sepsislerinde %16.5 ve bakteriyel sepsislerde %26.3 olarak saptanmış olmasına rağmen, bu açıdan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak;

Bu çalışmada kandida sepsisi için belirlenen risk faktörleri sırası ile; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%89.9), TPB (%86.1), mekanik ventilasyon uygulanması (%84.8), surfaktan tedavisi (%69.6), canlandırma uygulanması (%68.4), RDS (%68.4), vankomisin-meropenem antibiyoterapi kombinasyonunun kullanımı (%67.1), solunum uyarıcısı kullanımı (%60.8), mide koruyucu kullanımı (%58.2), MV gereksinimde invaziv MV yöntemlerinin kullanılması (%50), ROP durumu (%44.3), NEK geçirmiş olma (%39.2), intravenöz steroid kullanımı (%34.2), GMK geçirmiş olma (%31.6) BPD durumu (%28.8), kinolon grubu antibiyotik kullanımı (%10.1) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca antibiyotik kullanım süresinin ve mekanik ventilasyon uygulama süresinin uzaması, ilk enteral beslenmeye başlamanın ve tam enterel beslenmeye geçişin gecikmesi, TPB süresinin uzun olması ve içerisindeki kümülatif lipid miktarının artması, solunum uyarıcısı olarak kafein yerine aminofilin tercih edilmesinin de mantar sepsisi gelişimini belirgin olarak artırdığı görülmüştür. Lojistik regresyon analizlerinde mantar sepsisi gelişim riskinin; 5 günden uzun süreli MV uygulaması ile 3 kat, Karbapenem + Vankomisin kombinasyonu kullanımı ile 3.5 kat ve mide koruyucu kullanımı ile 2.7 kat arttığı tespit edilmiştir.

Yenidoğan döneminde invazif kandidiyazis açısından riskli olan vakaların belirlenmesi ve sepsisin erken döneminde tanınması, doğru ve hızlı ampirik tedaviye yol göstermesi açısından önemlidir. Risk faktörlerini ortadan kaldırmak veya onlardan kaçınmak yenidoğan döneminde gelişecek invaziv kandidiyazis insidansını ve buna bağlı gelişecek morbidite ve mortalitenin azaltılmasının en önemli ögelerindedir.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz risk faktörleri ışığında; riskli gebelerin ileri düzey canlandırma ve yoğunbakı hizmeti yapılabilecek merkezlerde doğurtulması, prematüre eylemin önlenmesi, bu mümkün değil ise prematür bebeğin akciğer gelişimini desteklemek amacı ile antenatal steroid uygulanarak RDS, GMK, NEK durumları ve MV ihtiyacında azalma sağlanması, gereğinden uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyoterapi, solunum uyarıcı, steroid ve mide koruyucu kullanımdan kaçınılması, mümkün olan en kısa sürede enteral beslenmeye başlanması ve böylelikle TPB süresinin kısaltılması ile yenidoğan döneminde gelişecek invaziv kandidiyazis insidansının azalacağı öngörülebilir. Kandida enfeksiyonu açısından riske sahip, antibiyotik tedavisine rağmen kliniği düzelmeyen, enfeksiyon bulguları agresif olmayan ve trombositopenisi olan vakalara ampirik antifungal

tedavi uygulanmasının mantar sepsisine bağlı mortalite ve morbiditelerin önlenmesi açısından son derece önemli olduğu düşünölmektedir.



6. KAYNAKÇA:

- 1- Satar M., Arısoy A.E., Çelik I.H., Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment; Turk Pediatri Ars. 2018; 53 (Suppl 1): 88-100.
- 2- Stoll B.J., Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., Infections of neonatal infant. Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2005; 623-640.
- 3- Benjamin D.K. Jr, Poole C., Steinbach W.J., Rowen J., Walsh T., Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. Pediatrics 2003;112 :634-40.
- 4- Gülaşı S., Çelik Ü., Funfal İnfections, Pediatric Infectious Diseases Journal 2016;10: 143-50.
- 5- Benjamin D.K., Jr, Stoll B.J., Marie G., Michele C., Walsh, M.S., Sánchez P.J., Abhik D., et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. Pediatrics 2010; 126: e865–e873.
- 6- Manzoni P., Stolfi I., Pugni L., Decembrino L., Magnani C., Vetrano G. et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. N Engl J Med 2007; 356: 248395.
- 7- Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Pfaller M., Rangel-Frausto S., Wıblın R.T. et al. Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1119-24.
- 8- Adli L. Shane, MD, MPH, Division of Infectious Disease; Recent Developments and Current Issues in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Bacterial and Fungal Neonatal Sepsis. Perinatol 2013; 30:131-142.
- 9- Thilo E.H., Rosenberg A.A., Newborn Baby in Lange, Current Diagnosis and Treatment Pediatrics 2013; S52.
- 10- Wynn J.L., Wong H.R., Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. Clin Perinatol. 2010; 37: 439-479.
- 11- Satar M., Engin Arısoy A.; Yenidoğan Enfeksiyonları: Pediatrinin Esasları, Türk Pediatri Kurumu 2016; S243-253.
- 12- Probability of Neonatal Early-Onset Infection. Available from: <http://newbornsepsiscalculator.org/>.
- 13- Gerdes J.S., Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatr Clin North Am. 2004; 51: 939-959.
- 14- Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Shankaran S., Laptook A.R., Walsh M.C., et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010; 126: 443-456.
- 15- Turkish Neonatal Society; Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. Turk J Pediatr. 2010; 52: 50-57.
- 16- Nelson Textbook of Pediatrics, 21st Edition, April 2019; Authors: Robert Kliegman Joseph St. Geme Hardcover; ISBN: 9780323568906, eBook ISBN: 9780323568890.
- 17- Dong Y., Speer C.P., Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100(3): F257-263.

- 18- Gül H.C., Dede M., Avcı İ.Y., Eyigün C.P., Pasha A., Üçüncü trimester hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. *Klimik Derg* 2005; 18: 27-9.
- 19- Mutlu M., Aslan Y., Aktürk Acar F., Kader Ş., Bayramoğlu G.Ü., Yılmaz G.; Changing trend of microbiologic profile and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated in the neonatal nosocomial sepsis: a 14 years analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicin* 2019; 1-181.
- 20- Willke Topçu A, Çerikçioğlu N. *Candida* türleri. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1797-1809.
- 21- Kelly M.S., Benjamin D.K., Jr., Smith P.B., The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol* 2015; 42(1):105-117, viii-ix.
- 22- Steinbach W.J., Roilides E., Berman D., Hoffman J.H., Groll A.H., Bin-Hussain I. et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(12):1252-1257.
- 23- Belet N, Küçüködük Ş, Sezer T. Yenidoğan ünitesinde nozokomiyal sepsis olguları. 1. Ulusal Pediatrik Enfeksiyon Kongresi, Özet kitabı 1999; s. 257.
- 24- Celebi S., Hacimustafaoglu M., Koksall N., Ozkan H., Cetinkaya M., Ene B.; Neonatal candidiasis: Results of an 8 year study; *Pediatrics International* 2012; 54, 341–349.
- 25- Pfaller M.A., Dikema D.J., Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microb Rev.* 2007; 20: 133-163.
- 26- Acunaş B., Uslu S., Baş Y.A. Turkish Neonatal Society guideline on the follow-up of high-risk newborn infants. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53(Suppl 1): S180-S195.
- 27- Smith P.B., Steinbach W.J. *Candida* species. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone 2008; 1172-1178.
- 28- Perlroth J., Cho B., Spellberg B., Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007; 45: 321-346 42.
- 29- Dzierzanowska-Fangrat K, Romanowska E, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Migdal M., Candidemia in a polish tertiary paediatric hospital, 2000 to 2010. *Mycoses.* 2014; 57:105–9.
- 30- Sendid B., Cotteau A., Francois N., D'Haveloose A, Standaert, A., Poulain D., Candidemia and antifungal therapy in a French university hospital: rough trends over a decade and possible links. *BMC Infect Dis.* 2006; 6:80–8.
- 31- Fu J., Ding Y., Wei B., Wang L., Xu S., Qui P., Epidemiology of *Candida albicans* and *non-C.albicans* of neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China; *BMC Infectious Diseases* 2017; 17:329 DOI 10.1186/s12879-017-2423-8.
- 32- Lunel F.M., Meis F., Voss A.; Nosocomial Fungal Infections: Candidemia; *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34:213–220.
- 33- Hughes W.T., Flynn P.M., Candidiasis. In: Feigin RD, Demmler GJ, Cherry JD, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004; 2569-2579.
- 34- Smith P.B., Steinbach W.J., *Candida* species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2008; 1172-1178.

- 35- Leibovitz E., Strategies for the Prevention of Neonatal Candidiasis; *Pediatrics and Neonatology* 2012; 53,83-89.
- 36- Benjamin D.K., DeLong E.R., Steinbach W.J., Cotton C.M., Walsh T.J., Clark L.H., Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112: 543-547.
- 37- Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol* 2003; 27: 414–24.
- 38- Bendel C.M., Nosocomial neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 831-2.
- 39- Ali G.Y., Algohary E.H., Rashed K.A., Almoqhanum M., Khalifa A.A., Prevalence of *Candida* colonization in preterm newborns and VLBW in neonatal intensive care unit: role of maternal colonization as a risk factor in transmission of disease. *J Matern Fetal Neonatal* 2012; 25: 789-795.
- 40- Saiman L., Ludington E., Pfaller M., Wiblin R.T., Dawson J., Blumberg H.M., 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.
- 41- Rowen J.L., Mucocutaneous candidiasis. *Semin Perinatol* 2003; 27: 406-13.
- 42- Chapman R.L., MD; *Candida* infections in the neonate; *Current Opinion in Pediatrics* 2003; 15:97–102.
- 43- Barton M., O'Brien K., Robinson J.I., Davies D.H., Simpson K., Asztalos E. et al., Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in prospective multicenter study of cases and their matched controls. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 327.
- 44- Bendel C.M., *Candidiasis*. In: *Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington J.S. (Ed), Elsevier Saunders, Philadelphia 2010; p.1055.
- 45- Chapman R.L., Faix R.G., Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:822–827.
- 46- Long S.S., *Classification of Fungi*. In: *Text Book of Pediatric Infectious Disease*, Pickering LK, Prober CG (editors). 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc; 2008; p.1170-225.
- 47- Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., Benjamin D.K., Calandra T.F., Edwards J.E., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-35.
- 48- Prasad P.A., Coffin S.E., Leckerman K.H., Walsh T.J., Zaoutis T.E., Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1083-1088.
- 49- Mermel L.A., Allon M., Bouza E., Craven D.E., Flynn P., O'Grady N.P., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
- 50- Benjamin D.K., Fisher R.G., McKinney R.E., Candidal mycetoma in the neonatal kidney. *Pediatrics* 1999; 104: 1126-9.
- 51- Arnold T.M., Dotson E., Sarosi G.A., Hage C.A., Traditional and Emerging Antifungal Therapies *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 222–8.
- 52- Driessen M., Ellis J.B., Cooper P.A., Wainer S., Muwazi F., Hahn D. Et al., Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 1107- 1112.

- 53- Ascher S.B., Smith P.B., Watt K., Benjamin D.K., Cohen-Wolkowicz M., Clark R.H. et al., Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:439-43.
- 54- Jeu L., Piacenti F.J., Lyakhovetskiy A.G., Fung H.B., Voriconazole. *Clin Ther* 2003; 25:1321-1381.
- 55- Thompson G.R., Cadena J., Patterson T.F., Overview of antifungal agents. *Clin Chest Med* 2009; 30: 203-215.
- 56- Smith P.B., Steinbach W.J., Cotten C.M., Schell A.W., Perfect J.R., Walsh T.J. et al., Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinatol* 2007; 27:127-9.
- 57- Wiederhold N.P., Lewis J.S., The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1155-1166.
- 58- Hope W.W., Smith P.B., Arrieta A., Buell D.N., Roy M., Kaibara A., et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2633-7.
- 59- Procianoy, R.S., Enéas M.V., Silveira R.C., Empiric guidelines for treatment of *Candida* infection in high-risk neonates. *European journal of pediatrics*, 2006; 165: 422-3.
- 60- Mohan P., Eddama O., Weisman L.E., Patient isolation measures for infants with *Candida* colonization or infection for preventing or reducing transmission of *Candida* in neonatal units. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006068.
- 61- Leibovitz E., Strategies for the Prevention of Neonatal Candidiasis, *Pediatrics and Neonatology* 2012;53, 83-89.
- 62- Kaufman D.A., Manzoni P, Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. *Clin Perinatol* 2010; 37: 611-28.
- 63- Ericson J.E, Benjamin D.K., Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candidiasis in infants. *Current Opin. Pediatrics* 2014; 26: 151-6.
- 64- Collins A.S., Preventing health care-associated infections in: Hughes RG, editor. *Patient safety and quality: an evidence-based handbook for nurses*. Rockville: Agency for Health Care Research and Quality (US): 2008; p. 547–575.
- 65- Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G., Horan T.C., Hughes J.M., CDC definitions or nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*.1988;16(3):128–140.
- 66- Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff A.A., Wright L.A., Carlo W.A., Ehrenkranz R.A., et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*.2002;110(2 Pt 1):285–291.
- 67- Sutter D, Stagliano D, Braun L, Williams F., Arnold J., Ottolini M., et al. Polymicrobial bloodstream infection in pediatric patients: risk factors, microbiology, and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(5):400–405.
- 68- Kimberly V., Jain P., Jain L., The Late Preterm Infant in: Richard J. Martin, Avroy A. Fanaroff; Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant; 11th ed., Philadelphia: Elsevier Mosby; 2020; 654-669.
- 69- Lubchenco L.O., Hansman C., Dressler M., Boyd H., Intrauterin growth as estimated from liveborn birthweight data at 24-42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
- 70- Dilli D., Soylu H., Tekin N., Turkish Neonatal Society guideline on the neonatal hemodynamics and management of hypotension in newborns. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53(Suppl 1): S65-S75.

- 71- Hay W.W., Rozance P.J., Neonatal Hyperglycemia-Causes, Treatments, and Cautions. *J Pediatr.* 2018; 200:6-8.
- 72- Harris D.L., Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of neonatal hypoglycemia. *J Pediatr.* 2010;157: 198–202.
- 73- Parikh T.B., Nanavati R.N., Patankar V.C., Rao S., Bisure K., Udani R.H., Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and invasive fungal infection in very low birth weight infants; *Indian Pediatr.* 2007; 44(11):830-7.
- 74- Benedict S., Roy M., Kabbani S., Anderson E.J., Farley M.M., Harb S., et al. Neonatal and Pediatric Candidemia: Results From Population-Based Active Laboratory Surveillance in Four US Locations, 2009–2015 in Neonatal and Pediatric Candidemia • *JPIDS* 2018;7.
- 75- Caparó Ingram E.; Risk factors and lethality associated with Neonatal Candidemia in a neonatal unit. *Rev Chil Pediatr* 2019;90(2):186-193.
- 76- Türkmen M.K., Telli M., Erişen S., Güzünler M., Eyigör M., et al. Type and antibiotic sensitivity of pathogens leading sepsis in neonatal intensive care units (NICU) change over years. *ADU Medical School Magazine* 2010; 11(3): 15 – 20.
- 77- Köksal N., Manegement of Neonatal Sepsis; *Journal of Current Pediatrics* 2005;3.
- 78- Dawodu A., Umran K., Twum-Danso K., A Case Control Study of Neonatal Sepsis: Experience from Saudi Arabia; *Journal of Tropical Pediatrics* 1997; 43.
- 79- MurthyID S., Guddattu V., Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis; *PLOS ONE* April 25, 2019.
- 80- Rao S, Ali U; Systemic fungal infections in neonates; *J Postgrad Med* 2005 Vol 51 Suppl 1,27-29.
- 81- Pera A, Byun A, Gribar S, Schwartz R., Kumar D., Parimi R., Dexamethasone therapy and Candida sepsis in neonates less than 1250 gr. *J Perinatol* 2002; 22:204–208.
- 82- Kaufman D.A., Manzoni P.; Fungal and Protozoal Infections of the Neonate in: Richard J. Martin, Avroy A. Fanaroff; Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant; 11th ed., Philadelphia: Elsevier Mosby; 2020: 809-843.
- 83- Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg R.N., Poole K., Benjamin D.K., The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006; 118:717-22.
- 84- Wang X, Tang K, Chen L, Cheng S, Xu H. Association between sepsis and retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(5): e025440.
- 85- Kaufman D.A, Gurka M.J., Hazen K.C., Boyle R., Robinson M., Grossman L.B., Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25:733–737.
- 86- Edwards MS. Postnatal Bacterial Infections In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2006:791-882.
- 87- Mahieu L.M., Gasse N.V., Wildemeersch D., Jansens H., Ieven M., Number of sites of perinatal Candida colonization and neutropenia are associated with nosocomial candidemia in the neonatal intensive care unit patient; *Pediatr Crit Care Med* 2010; Vol. 11:2.
- 88- Huang J, Tang Y, Zhu T, Li Y, Chun H, Qu Y, Mu D. Cumulative evidence for association of sepsis and retinopathy of prematurity. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(42): e17512.

- 89- Feja K.N., Wu F., Roberts K., Loughrey M., Nesin M., Larson E., et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr.* 2005; 147:156–161.
- 90- Spiliopoulou A., Dimitriou G., Jelastopulu E.; Neonatal Intensive Care Unit Candidemia: Epidemiology, Risk Factors, Outcome, and Critical Review of Published Case Series; *Mycopathologia* 2012; 173:219–228.
- 91- Chaurasia D., Goel M., Dhruw S., Dubey D., Dwivedi R., Changing Pattern of Neonatal Fungal Sepsis: A Matched Case – Control Study, *National Journal of Medical and Allied Sciences* 2015; 4:1.
- 92- Guida J.D., Kunig A.M., Leef K.H., McKenzie S.E., Paul D.A. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003; 111:1411-15.
- 93- López Sastre J.B., Coto Cotallo G.D., Fernández Colomer B., Gupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003; 20: 153-63.
- 94- Harrison RK, Palatnik A. The association between preeclampsia and ICD diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol.* 2021; 41(3):460-467.
- 95- Sardana V., Pandey A., *Indian Journal of Pathology and Microbiology*; Jan-Mar 2012; 55(1):132-3.
- 96- Caggiano G., Lovero G., Giglio O., Montagna M.T. Latta R, Laforgia N., Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data: *BioMed Research International* Volume 2017; Article ID 7901763, p1-12.
- 97- Bendel C.M., Candidiasis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J eds. *Infectious Disease of the Newborn and Fetus.* 9 ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 1058- 1079.
- 98- Bertini G., Perugi S., Dani C., Filippi L., Pratesi S., Rubaltelli F.F., Fluconazole Prophylaxis Prevents Invasive Fungal Infection In High-Risk, Very Low Birth Weight Infants; *J Pediatr* 2005;147:162-5.
- 99- Tsai M.-H., Hsu J.-F., Chu S.-M., Lien R., Huang H.-R., Chiang M.-C. et al., Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis, *Pediatric Infectious Disease Journal* 2014;33:1, pp.7–13.
- 100- Khan E.A., Choudhry S.; Clinical spectrum, management and outcome of neonatal candidiasis, *JPM* 2015; 65: 1206.
- 101- Rodriguez D., Almirante B., Park B.J., Cuenca-Estrella M., Planes A. M., Sanchez F., et al., Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain, *Pediatric Infectious Disease Journal* 2006; 25:3, pp. 224–229.
- 102- Kaufman D.A., Challenging issues in neonatal candidiasis, *Current Medical Research and Opinion*: 2010; 26:7, 1769-1778.
- 103- Greenberg R.G., Benjamin D.K.; Neonatal Candidiasis: Diagnosis, prevention and treatment: *J Infect.* 2014; 69 (01): S19-22.
- 104- Vasileiou E., Apsemidou A., Vyzantiadis T.A., Tragiannidis A.; Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines: *Current Medical Mycology* 2018; 4(3): 28-33.
- 105- Guida J.D., Kunig A.M., Leef K.H., McKenzie S.E., Paul D.A. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003; 111:1411-15.