

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

**KANDİDEMİLİ HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN,
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eda Karadağ Öncel

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Ankara 2013

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

**KANDİDEMİLİ HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN,
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eda Karadağ Öncel

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Danışman

Prof. Dr. Ateş Kara

Ankara 2013

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Sayın Prof. Dr. Mehmet Ceyhan ve Prof. Dr. Ali Bülent Cengiz'e;

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında emek harcayan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ateş Kara'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca daima yanımda olan, iyi ve kötü birçok anı paylaştığım ve her zaman desteklerini hissettiğim tüm uzman, asistan, hemşire, biyolog ve klinik personeli arkadaşlarıma;

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde büyük katkıları olan sevgili annem ve babama; beni her zaman destekleyerek zor anlarımda hep yanımda olan eşim Dr. Mehmet Yekta Öncel'e;

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Eda Karadağ Öncel

Ankara 2013

ÖZET

KARADAĞ ÖNCEL Eda, Kandidemili hastalarda risk faktörlerinin, demografik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, 2013. Kandida türleri hastanede yatan çocuklarda önde gelen invazif fungal enfeksiyon nedenlerindedir ve bir çok ülkede sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının üçüncü en sık nedenidir. Hastalarda önemli klinik etkileri bulunmasına rağmen, ülkemizde yenidoğan ve çocuklarda invazif kandida enfeksiyonları ilgili çalışma çok azdır. Bu çalışmada dokuz yıllık sürede merkezimizdeki pediatrik kandidemili hastaların demografik ve klinik bulgularının tanımlanması ve bu yolla enfeksiyon sıklığındaki değişikliğin belirlenmesi ve risk faktörlerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2004-2012 yılları arasında kandidaya bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları, tedavi ve prognozu retrospektif olarak analiz edildi. Çalışma süresince 236 hastada 248 atak saptandı. *Candida albicans* en sık görülen türdü (%53.2), bunu sırasıyla *C. parapsilosis* (%26.2), *C. tropicalis* (%8.1), *C. sake* (%4.4), *C. famata* (%2.8) izledi, diğer kandida türleri çok nadir görüldü. Antifungal direnci 17 (%6.8) izolatta görüldü ve 14 (%5.7) izolatta flukonazole direnç görüldü. Genel 30 günlük mortalite mortalite oranı %28.6 idi. Mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri; üç ayın altındaki hastalarda santral venöz kateterin çıkarılmaması (Odds oranı [OR], 20.5; %95 güven aralığı [CI], 3.9-106.5), hipoalbuminemi (OR, 5.9; %95 CI, 1.03-34.1), yoğun bakımda yatış (OR, 4.6; %95 CI, 0.92-23.9) ve üç ay ve üzerindeki hastalarda santral venöz kateterin çıkarılmaması (OR, 23; %95 CI, 7.48-70.77), mekanik ventilasyon (OR, 7.4; %95 CI, 2.64-21.08), hipoalbuminemi (OR, 4.4; %95 CI, 1.56-12.56), nötropeni (OR, 3.1; %95 CI, 1.31-7.69), erkek cinsiyet (OR, 2.2; %95 CI, 1.02-4.71), trombositopeni (OR, 2.1; %95 CI, 0.97-4.52) idi. Epidemiyolojik çalışmalar kandidemide klinik ve mikrobiyolojik bulguların belirlenmesi ve yüksek riskli popülasyonlarda ampirik tedaviye rehber olması açısından çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: kandidemi, çocuk, mortalite, risk faktörleri, tedavi

ABSTRACT

KARADAG ONCEL Eda, Evaluation of risk factors, demographic and laboratory findings in patients with candidemia. Hacettepe University, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, Thesis in Pediatric Infectious Diseases, 2013.

Candida species are the leading cause of invasive fungal infections in hospitalized children and the third most common isolates recovered from patients with healthcare-associated bloodstream infection in many countries. There are few studies on the epidemiology neonatal and pediatric invasive candida infections in our country, despite their significant clinical impact on patients. This study aimed to describe the demographic and laboratory findings of pediatric candidemia in our center during 9-year period as a means of quantifying the changing frequency of infection and identifying risk factors. We conducted a retrospective analysis of demographic data, laboratory findings, treatment and outcomes associated with *Candida* bloodstream infections that occurred at the Hacettepe University İhsan Doğramacı Children Hospital between 2004-2012. There were 248 candidemia episodes in 236 patients during the study period. *Candida albicans* was the most common species (53.2%), followed by *C. parapsilosis* (26.2%), *C. tropicalis* (8.1%), *C. sake* (4.4%), *C. famata* (2.8%), and other *Candida* species were seen very rarely. Antifungal resistance were seen in 17 (6.8%) isolates and 14 (5.7%) isolates were resistance to fluconazole. The overall crude 30 day mortality rate was 28.6%. Factors independently associated with mortality included; not removing central venous catheter (odds ratio [OR], 20.5; 95%-confidence interval [CI], 3.9-106.5), hypoalbuminemia (OR, 5.9; 95% CI, 1.03-34.1), stay in intensive care unit (OR, 4.6; 95% CI, 0.92-23.9) in <3 months old patients and not removing central venous catheter (OR, 23; 95% CI, 7.48-70.77), mechanical ventilation (OR, 7.4; 95% CI, 2.64-21.08), hypoalbuminemia (OR, 4.4; 95% CI, 1.56-12.56), neutropenia (OR, 3.1; 95% CI, 1.31-7.69), male gender (OR, 2.2; 95% CI, 1.02-4.71), thrombocytopenia (OR, 2.1; 95% CI, 0.97-4.52) in ≥3 months patients. Epidemiological studies are important to define clinical and microbiological candidemia characteristics and to guide empirical treatment in high-risk population.

Key words: candidemia, children, mortality, risk factors, treatment

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hücre Yapısı ve Mikrobiyoloji	3
2.2. Virülans Faktörleri ve Patogenez	7
2.3. Epidemiyoloji ve Ekoloji	10
2.4. Klinik Tipler	13
2.4.1. Yüzeysel ve Mukozal Enfeksiyonlar	13
2.4.1.1. Orofaringeal Kandidiyazis	13
2.4.1.2. Özofageal Kandidiyazis	14
2.4.1.3. Gastrointestinal Kandidiyazis	14
2.4.1.4. Diaper Dermatit	14
2.4.1.5. Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis	15
2.4.1.6. Vajinal Kandidiyazis	15
2.4.2. İnvazif Kandida Enfeksiyonları	15
2.4.2.1. Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi	16
2.4.2.2. Solunum Sistemi Kandidiyazisi	16
2.4.2.3. Kardiyovasküler Sistem Kandidiyazisi	17
2.4.2.4. Üriner Sistem Kandidiyazisi	18
2.4.2.5. Kandida Artriti, Osteoartriti, Kostokondriti ve Miyoziti	18
2.4.2.6. Peritoneal Kandidiyazis	19
2.4.2.7. Okuler Kandidiyazis	19
2.4.2.8. Dissemine Sistemik Kandidiyazis	20

2.5. Tanı	22
2.5.1. Direk Mikroskopi	22
2.5.2. Kültür	23
2.5.3. Seroloji	23
2.5.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	24
2.6. Antifungal İlaçlar	25
2.6.1. Polienler	27
2.6.2. Azoller	27
2.6.3. Ekinokandinler	29
2.6.4. Pirimidin Analogları	30
2.7. Tedavi ve Profilaksi	31
2.7.1. Kandidemi Tedavisi	31
2.7.2. Dissemine Kandidiyazis Tedavisi	32
2.7.3. Ampirik Tedavi	33
2.7.4. Profilaksi	34
3. MATERYAL VE METOD	35
3.1. Çalışma Planı	35
3.2. Tanımlar ve Çalışma Değişkenleri	35
3.3. Mikrobiyolojik Tetkikler	36
3.4. İstatistiksel Yöntem	36
3.5. Etik Kurul	37
4. BULGULAR	38
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	38
4.2. Kandidemi için Risk Faktörleri	41
4.3. Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular	41
4.4. Tür Dağılımı	42
4.5. Antifungal Tedavi ve Duyarlılık Testleri	45
4.6. Prognoz	47
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	59
7. ÖNERİLER	62
8. KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Edinilmiş immun yetmezlik sendromu
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut miyeloid lösemi
AmB	Amfoterisin B
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
C3	Kompleman 3
C. albicans	Candida albicans
CRP	C-reaktif protein
DTA	Derin trakeal aspirasyon
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESCMID	Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GIS	Gastrointestinal sistem
HFS	Hemofagositik sendrom
HIV	İnsan immun yetmezlik virüsü
HSCT	Hematopoetik kök hücre nakli
KKH	Konjenital kalp hastalığı
KOH	Potasyum hidroksit
MİK	Minimal inhibitör konsantrasyonu
MNS	Mutlak nötrofil sayısı

NK	Doğal öldürücü
PAS	Periodik asit-schiff
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PLB	Fosfolipaz B
SAP	Sekretuvar asperitil proteaz
S.aureus	Staphylococcus aureus
SDA	Sabouraud-dekstroz agar
SSS	Santral sinir sistemi
SVK	Santral venöz kateter
TPN	Total parenteral nutrisyon
USG	Ultrasonografi
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

TABLOLAR

Tablo	Sayfa No.
Tablo 2.1. Bazı kandida türlerinin biyokimyasal özellikleri	5
Tablo 2.2. Kandida türlerinin antifungal hassasiyetleri	31
Tablo 2.3. Kandidiyazis tedavisinde kullanılan antifungallerin dozları	33
Tablo 4.1. Kandidemili hastaların demografik özellikleri	38
Tablo 4.2. Kandidemili hastaların yaş gruplarına göre altta yatan hastalıkları ve izlendiği servisler	40
Tablo 4.3. Kandidemi için yaş gruplarına göre risk faktörleri	41
Tablo 4.4. Kan kültüründe üreyen kandida türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	43
Tablo 4.5. Kandida alt türlerinin yaş gruplarına göre demografik ve laboratuvar bulguları	44
Tablo 4.6. Kandida alt türlerine göre risk faktörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	45
Tablo 4.7. 2004-2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi'nde çocuk hastalarda saptanan, herhangi bir antifungale direnç gösteren kandida izolatlarının dağılımı	46
Tablo 4.8. Kaybedilen ve yaşayan hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının yaş gruplarına göre dağılımı	48
Tablo 4.9. Yaşayan ve kaybedilen hastaların risk faktörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	49
Tablo 4.10. Yaş gruplarında ölüm riskini artıran nedenler	50

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa No.
Şekil 2.1. Canlıların Sınıflaması	4
Şekil 2.2. Mantar hücre yapısı	5
Şekil 2.3. <i>Candida</i> kolonilerinin görünümü	6
Şekil 2.4. <i>Candida albicans</i> 'ın dimorfik görünümü	6
Şekil 2.5. Antifungal ilaçların etki mekanizmaları	26
Şekil 2.6. Antifungallerin etkili olduğu mantar türleri	26
Şekil 4.1. Kandidemi atakları sırasındaki yaş dağılımı	38
Şekil 4.2. Kandidemi atakları sırasındaki cinsiyet dağılımı	39
Şekil 4.3. <i>Candida</i> türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	42
Şekil 4.4. Albikans ve albikans dışı <i>kandida</i> türlerinin yıllara göre dağılımı	43
Şekil 4.5. <i>Candida</i> türlerine göre mortalite oranları	47
Şekil 4.6. Yıllara göre mortalite oranları	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tanı ve tedavi amaçlı yapılan invazif girişimler, gelişen cerrahi teknikler, immünyetmezlikli hastaların sayısal artışı ve yaşam süresinde uzamaya paralel olarak sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon sıklığının arttığı bilinen bir gerçektir. Özellikle büyük cerrahi girişimlerin yapıldığı, organ transplantasyonu ve kanser tedavilerinin yoğun olarak uygulandığı üçüncü basamak hastanelerle, büyük yoğun bakım ünitelerine sahip hastanelerde bu enfeksiyonlar önemli sorun yaratmaktadır. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanımı hastaneye başvuru sırasında enfeksiyonu bulunmayan bir hastanın hastaneye kabulünden ≥ 48 saat sonrasında veya taburculuktan sonraki ≤ 48 saat içinde enfeksiyon gelişmesidir (1). Dağılımı çocuklarda erişkinlere göre farklılık göstermektedir. Çocuklarda ve yenidoğanlarda kan dolaşımı enfeksiyonları daha sık görülürken, erişkinlerde idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni ve cerrahi yara enfeksiyonları daha sıktır. Hastane ilişkili enfeksiyon oranları çocuk yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) başvuru ve taburculukların %2 ile %13'ü arasında değişmektedir. Yenidoğan YBÜ'nde ise %7 ile %25 oranında olup, özellikle de doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak daha sık görülmektedir. Uzamış yatış öyküsü olan ve komplikasyon gelişen, altta yatan hastalığı bulunan çocuklar yüksek risk altındadır (1, 2).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık görülen etkenler *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), koagülaz negatif stafilokoklar, enterokok türleri, çeşitli gram negatif basiller ve kandida türleridir (2). Kandida türlerinin sıklığı son birkaç dekattır giderek artış göstermekte ve önemli mortalite ve morbidite nedeni haline gelmektedir. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanan kritik hastalarda, immünyetmezlikli çocuklarda ve prematüre bebeklerde sık görülmektedir (3-5).

Candida albicans en sık kandidemi etkeni olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda kandidemilerde albicans dışı kandida türlerinin dağılım içerisinde arttığı gösterilmektedir (6, 7). Bu durumun en önemli nedenlerini profilaktik ve ampirik tedavide antifungallerin özellikle de azol grubu antifungallerin kullanılmasıdır (8,9). Azol grubu antifungallerin yoğun olarak kullanımı hem *C. albicans* türlerinde dirençli suşların ortaya çıkmasına hem de intrinsik olarak azollere göreceli olarak daha az duyarlı (*C. glabrata*) veya dirençli (*C. krusei*) suşlarının artışına neden olmaktadır (10-12). Yapılan çalışmalarda kandidemi etkenleri yıllara, ülkelere, merkezlere göre değişmektedir. Bu enfeksiyonların doğru tanınması ve iyi tedavi edilmesi için merkezlerin sürveyans çalışmalarının belirli

aralıklarla yapması ve verilen tedavi ve profilaksi tercihlerinin gözden geçirilmesi gereklidir.

Bu çalışmada Ocak 2004-Aralık 2012 yılları arasında hastanemiz yataklı servislerinde izlenen hastalarda kandidemi sıklığı, türlerin dağılımı, antifungal duyarlılık paternleri ve klinik bulgularının yıllara göre dağılım özellikleri ve değişimlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

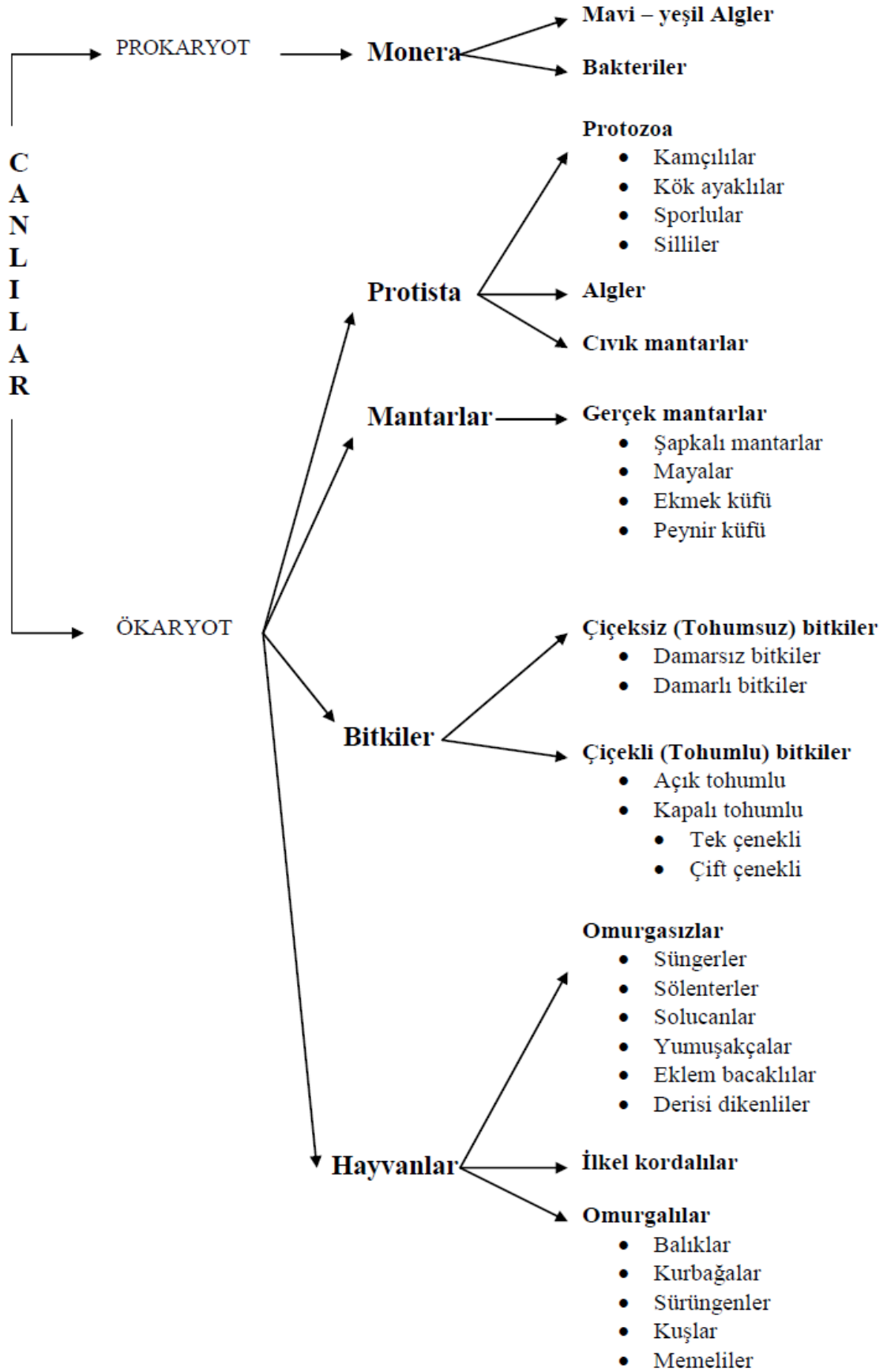
2.1. HÜCRE YAPISI VE MİKROBİYOLOJİ

Mantarlar ökaryotik canlılar sınıfındadır (Şekil 2.1). Kandida çok katlı hücre duvarına ve hücre membranına sahiptir. Hücre duvarı hücreye şeklini verir ve osmotik basınca bağlı patlamaya karşı korur, moleküllerin hücre içine ve dışına geçişinde rol oynar. Hücre duvarını temel olarak (%80-90) karbonhidratlar, (%5-15) proteinler ve (%2-5) lipidler oluşturur. Karbonhidratların %20-30'u mannoproteinlerden, %50-60'ı beta glukanlardan ve %0.6-2.7'si kitinden oluşur (Şekil 2.2). Mannoproteinlerdeki farklılıklar kandida alt türlerinin ayrılması için kullanılır. Kandidaların hücre duvarında bulunan lipidler ise sterol esterleri (zimosterol), serbest sterol (ergosterol), trigliseridler ve fosfolipidlerden oluşmaktadır (11).

Kandida hücreleri ökaryotik olduklarından membranla çevrili bir çekirdek içerirler. Çekirdek içerisinde; çekirdekçik ve lineer kromozomlar bulunur. Sitoplazmada; mitokondri, golgi aygıtı, vakuoller, çeşitli veziküller ve 80-S ribozomlar yer alır. Hücre sitoplazmasında, mantarın yaşamında önemli yer tutan ve turgor basıncına karşı koyan hücre iskeleti vardır. Mikrotübül, aktin ve miyozin komponentlerini içerir. Hücre duvarı ve hücre membranı ile ilişkidir (13).

Kandida türlerinin çoğu yaygın kullanılan mikolojik ve bakteriyolojik kültürlerde iyi ürerler. Koloniler genellikle 24 saatte oluşmasına rağmen, belirgin üreme genellikle 48-72 saat arasında gerçekleşir. Kandida türleri 4-6 µm boyutlarında, ince duvarlı, tomurcuklanarak üreyen oval veya yuvarlağımsı hücrelerdir (Şekil 2.3). Organizmada genellikle tek hücreli olarak bulunurlar ancak bazı durumlarda yalancı hif (psödohif) oluştururlar. Bunlar arasında; *C.albicans*, blastokonidyum ve yalancı hif yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellik gösterir (Şekil 2.4) (12, 13).

Kandida türleri, Sabouraud-dekstroza-agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde, oda sıcaklığında ve 37 °C'de 24 saatte üreyip genellikle kirli-beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı, kokulu koloniler yaparlar. Özellikle patojen olan türler 25-37 °C'de, saprofit özellik gösteren türler ise daha düşük ısıda üreyebilirler. Ancak kesin tür tanımlaması ilk üreme tesbiti sonrası yapılan şeker fermentasyonu ve biyokimyasal deneyler ile yapılır (Tablo 2.1) (13).

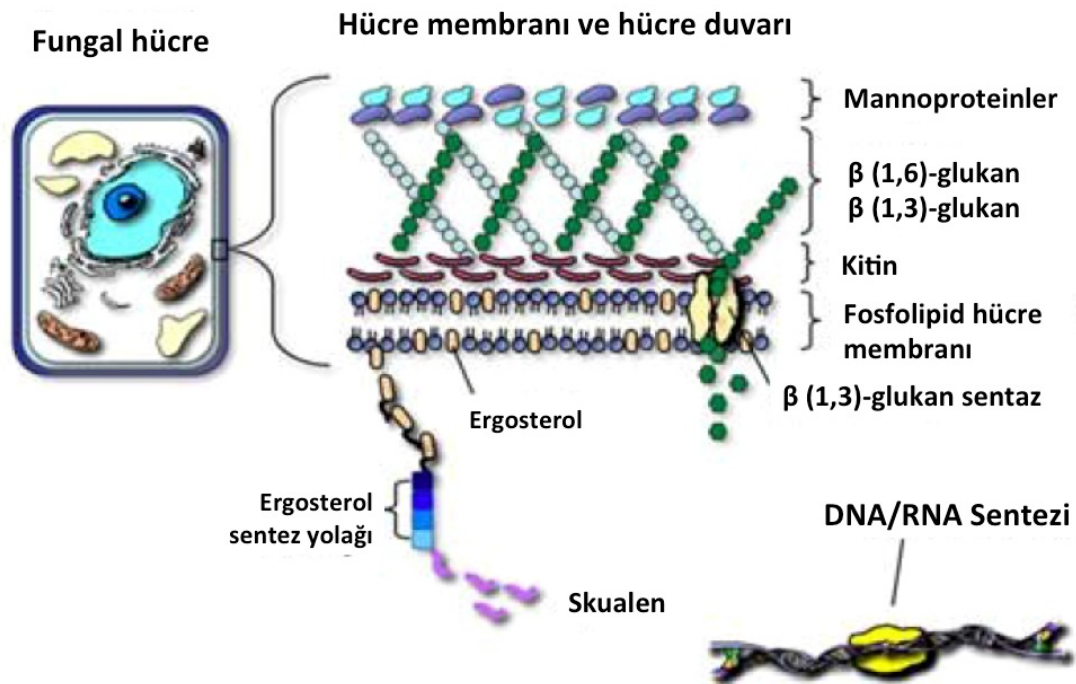


Şekil 2.1. Canlıların sınıflandırılması

Tablo 2.1. Bazı kandida türlerinin biyokimyasal özellikleri

	G	MA	SU	TR	GA	SE	KS	R	L	D	ME	U	NO ₃	NO ₂
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. guilliermondii</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. kefyri</i>	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
<i>C. glabrata</i>	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

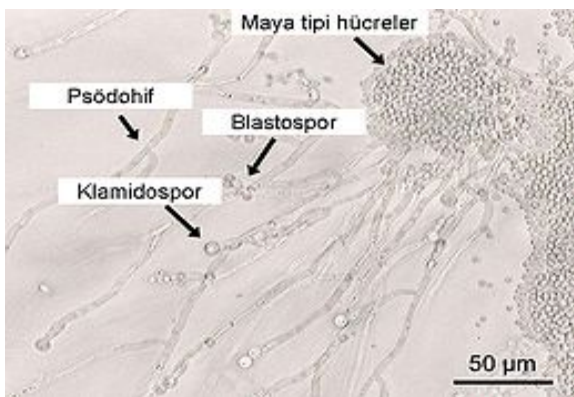
G; glukoz, MA; maltoz, SU; sukroz, TR; trehaloz, GA; galaktoz, SE; sellobiyoz, KS; ksiloz, R; rafinoz, L; laktoz, D; dulcitol, ME; melibiyoz, U; üreaz, NO₃; nitrat, NO₂; nitrit

**Şekil 2.2.** Mantar hücre yapısı



Şekil 2.3. Kandida kolonilerinin görünümü

Candida albicans iki morfolojik test ile diğer kandida türlerinden ayrılır. Serum içinde 37 °C’de iki saat inkübe edildiğinde *C. albicans* türleri gerçek hif oluşturmakta olup, ana hücreden boğum oluşturmadan borucuk olarak uzar ve “germ-tüp” adı verilen yapıyı oluşturur. *C. tropicalis* gerçek hif oluşturabilir, nadiren klamidospor yapar, sü krozu asimile eder ve bu özelliği ile kendisine çok benzeyen ancak sü krozu asimile etmeyen *C. paratropicalis*’ten ayrılır. *C. glabrata*’nın en önemli karakteristik özelliği mısır unlu agarda hifa veya psöдохifa görülmemesidir. *C. parapsilosis* eğri ve göreceli olarak kısa psöдохife ve nadiren dev hücreleri çağrıştıran geniş hifa elementleri içeren bir türdür. *C. lusitaniae* morfolojik olarak *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*’e benzer, sellobiyozu fermente etme ve ramnozu asimile etme özelliği ile bu mantarlardan ayırt edilir. *C. krusei* sikloheksimide duyarlıdır, dekstrozu fermente eder ve galaktozu asimile etmez. *C. guilliermondi* kolonileri bekledikçe pembeleşme özelliğine sahiptir ve göreceli olarak kısa psöдохiflere sahiptir (14).



Şekil 2.4. *Candida albicans*’ın dimorfik görünümü

2.2. VİRÜLANS FAKTÖRLERİ VE PATOGENEZ

Kandida türlerinin virülans faktörleri; germ tüp oluşurması, “slime” faktörü, ekstrasellüler matriks proteinlerine adezyonu sağlayan yüzey integrin benzeri moleküller, sideroforları kullanabilme özelliği, proteaz, fosfolipaz, hyalüronidaz, kondroitin fosfataz, kitinaz, esteraz ve lipaz enzimleri, endotoksin benzeri aktivite, morfolojik dimorfizm, antijenik çeşitlilik, fenotipik değişim ve hücre duvar bileşenleridir (13, 14). Bu virülans faktörleri kandida enfeksiyonlarının meydana gelmesinde önemli rol oynar. Ancak fırsatçı mantar enfeksiyonlarında konağa ait faktörler daha ön plana çıkmaktadır (11-13).

Kandidaların oral ve vaginal epitel hücrelerine, fibronektine, endotele, trombosit fibrin pıhtılarına ve plastik materyale adezyonu patogeneizde önemlidir (13-15). Kandidaların mukozal epitel ve endotel hücrelerine yapışması kolonizasyonun da ilk aşamasıdır. Kandidalar içerisinde en sık görülen tür olan *C. albicans*'ın önemli özelliklerinin başında da mukozal yüzeylere yapışmayı sağlayan adezyon yeteneği gelmektedir (15).

Yabancı cisimlerin implantasyonundan sonra tükürük, mukus, serum veya kan gibi cismi çevreleyen farklı vücut sıvılarındaki çeşitli makromoleküller (fibrinojen, fibronektin, kollojen ve laminin vb.) yüzey üzerinde birikerek hazırlayıcı biyofilm (conditioning film) tabakası oluştururlar. Mikroorganizmalar, genellikle çıplak cismin yüzeyine değil, bu film tabakasına tutunurlar. İlk adezyon, geri dönüşümlü, gevşek bir tutunma tarzındadır. Bu ekzopolimer üretimi ile sıkı bir tutunmaya dönüşebilir. Ekzopolimerler, makromoleküllerin oluşturduğu film tabakasını sararak glikokaliks (slime) denen tabakayı oluşturur. Stafilokoklar ve bazı kandida türleri ‘slime’ benzeri yapılar oluşturabilmektedir (14, 15). Mikroorganizmalar, bu slime tabakası içinde çoğalarak, ikincil kalın bir film tabakasına yol açarlar. Kandida türlerinin yabancı cisimlere ‘slime’ faktörü aracılığı ile tutunması sonucunda hem sürekli bir enfeksiyon odağı gibi rol oynaması hem de vücudun savunma mekanizmalarından ve antifungal tedavinin etkisinden kurtulabilmesini sağlar, bu özellikler mantar enfeksiyonları açısından ve klinik açıdan da sorun yaratan önemli bir durumdur (15)

Kandida biyofilminin antifungal direnç gelişimine de katkıları olduğu düşünülmektedir. Direnç gelişimi ekstrasellüler matriks miktarı, yavaş üreme hızı ve besin kısıtlaması, membran lokalize efluks pompalarının fazla ekspresyonu (MDR1, CDR1 ve CDR2 genleri) ve biyofilmdeki sterol miktarı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Kandida biyofilminin santral venöz kateterler, üriner kateterler, eklem protezleri, arteriyovenöz fistül veya greftler, periton diyaliz kateterleri, yapay kalp kapakçıkları,

ventriküloperitoneal şantlarda enfeksiyon tedavisinde güçlülere neden olduğu gösterilmiştir (16).

Kandida türlerinin bir diğer virülans faktörü sideroforları kullanma yeteneğidir. Mantarlar, diğer mikroorganizmalar gibi üremeleri için demire ihtiyaç duyarlar. Demir eksikliği durumunda, demir şelatörü olarak bilinen düşük molekül ağırlıklı sideroforları üretirler. Bu onlara, diğer olası etkenler arasında avantaj sağlar ve patojenik özelliklerini arttırmış olurlar (15, 16).

Kandida türleri, dokulara yayılmalarını kolaylaştıran enzimler salgırlar. Bu enzimlerden en önemlileri proteinaz ve fosfolipazdır. İlk olarak Staib ve arkadaşları, tarafından saptanan hücre dışı proteazı, moleküler yöntemlerin kullanılmaya başlanması ile araştırılmış ve sekretuar aspartil proteinazı (SAP) salgılanmasının on üyeden oluşan SAP adı verilen bir gen ailesi tarafından kontrol edildiği belirlenmiştir. Fosfolipaz B (PLB) ve SAP genleri insanlarda farklı olarak eksprese edilmektedir (18). Naglik ve arkadaşları oral veya vajinal kandida kolonizasyonu veya hastalığı olan 137 hastada gen analizi yapmışlardır (18). Hem kolonizasyon hem de hastalık durumunda en sık SAP2 ve SAP5'in sıklıkla eksprese olduğunu göstermişlerdir. Diğer genlerin ekspresyonunun hastalık ile korele olduğu ancak taşıyıcılıkla korele olmadığı gösterilmiştir. SAP1, SAP3 ve SAP 8 hem oral hem de vajinal kandidiaziste eksprese edildiği fakat vajinal enfeksiyonlarda daha fazla saptandığı görülmüştür. PLB1'in oral kandidiazis ile ilişkisi saptanırken, vajinal kandidiazis ile ilişkisi gösterilmemiştir (11). SAP gen ailesinin *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. dubliniensis* gibi patojen türlerde bulunması, *Saccharomyces cerevisiae* gibi patojen olmayan mayalarda bulunmaması patojenite ile ilişkisini göstermektedir (19). Edinilmiş immünyetmezlik sendromu (AIDS) hastalarının tedavisinde kullanılan insan immün yetmezlik virüsü (HIV)-proteaz inhibitörlerinin, SAP enzimlerini inhibe ederek, *C. albicans*'ın adezyonunu azalttığının gösterilmesi ve bu tedaviyi alan AIDS hastalarında orofaringeal kandidiazise daha az rastlanması SAP enzimlerinin önemini vurgulamaktadır. SAP enziminin temel işlevlerinden biri, konak proteinlerini parçalayarak serbest nitrojen açığa çıkışını sağlamaktır (15, 19). Bu enzimler konak hücre yüzey yapılarını ve hücreler arası yapıları parçalayarak mikroorganizmanın adezyon ile invazyonunda ve konak immün sistem hücrelerini parçalayarak konak savunmasının bozulmasında rol oynamaktadır (19, 20). Keratin, kollajen, laminin, fibronektin, müsin gibi hücre dışı ve hücre yüzey proteinlerinin; laktoferrin, α -makroglobulin makrofaj enzimleri gibi konak savunma proteinlerinin ve immünglobulinlerin özellikle SAP enzimi tarafından parçalandığı da belirtilmektedir (19, 20).

Dokulara yayılmayı kolaylaştıran bir diğer enzim olan fosfolipaz, konak hücre zarındaki fosfolipitleri hidrolize ederek hücreye zarar verir. Fosfolipaz aktivitesi en çok *C. albicans*'ta görülmekle birlikte, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* ve *C. krusei* türlerinde de saptanmıştır (21).

Enfekte dokularda, *C. albicans*'ın hem maya hem de miçelli şekli bulunsa da, hif şeklinin aktif semptomlu enfeksiyonlarla ilişkili olduğu, saprofit *C. albicans*'ın hemen daima maya şeklinde olduğu, çimlenmekte olan miçelli hücrelerin daha virülanslı oldukları da belirtilmiştir. Germ tüp oluşturan hücrelerin dokuya blastosporlardan 50 kat daha fazla yapışıkları gösterilmiştir (14, 15). Bu morfolojik değişim yeteneği kandida türlerine avantaj sağlamaktadır. *C. albicans*'ın hücre yüzey antijenlerinde değişiklik oluşması da virülansta önemli rol oynar (22).

Kandida türlerinin hücre duvarında bulunan mannan, adezyonu kolaylaştırmakta ve hücreyel yanıtı bozarak immün sistemi baskılamaktadır (22, 23).

Kandida türleri, normal mikrobiotanın önemli bir parçasıdır. Normalde yenidoğan döneminde ve doğumdan kısa bir süre sonra ağız, boğaz, bağırsaklar ve genitoüriner bölgeye kolonize olurlar. Sağlık çalışanlarının cildinde bulunabilirler. Mikrobiotanın dış faktörlere bağlı değişimi ile, cilt ve mukoza yüzeylerinde daha yüksek oranlara ulaşabilirler. Kandida enfeksiyonları genellikle endojen kaynaklı olsa da, insandan insana geçiş ile de kazanılabilir. Hastanede yatan hastalarda, kolonizasyon sıklığı, sağlıklı bireylere göre daha fazladır. Kolonizasyon, kandidiyazis gelişiminin ilk basamağı olabilir. Ancak, kandida suşlarının genotiplendirmesi esas alınarak yapılan çalışmalarda, pek çok ciddi kandidiyazis olgusundan endojen kolonizasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir (24). Kandida türlerinin invazyonunda, sağlam deri ve mukozalar en etkili bariyerdir. Cildin bütünlüğünü bozan herhangi bir durum, örneğin intravasküler kateterler, yanık ve ülserasyonlar, sağlıklı bireylerde bile, cildin bu mantarlara karşı geçirgen olmasına yol açar. Antimikrobiyal ajanlar, gastrointestinal kanaldaki mikrobiotanın dağılımını etkileyerek, bakteri sayı ve çeşitliliğinde azalmaya neden olurlar ve mantarların seçilip oransal olarak artışına ve sonuçta, hastanede yatan hastada invazif hastalık riskinin artışına neden olurlar. Konağın hücre aracılı immünitesi, invazyona karşı oldukça etkili ikinci bir yoldur. Organizma bariyerleri aşp kan dolaşımına geçtiğinde, savunmada psödohiplere hasar verme, blastosporları fagosite etme ve öldürme kapasitesine sahip polimorfonükleer lökositler rol oynarlar (25, 26). Ciddi granülositopenisi olan hastalarda, invazif kandidiyazis gelişmesi, savunmada granülositlerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Nötrofil ve monositlerin, miyeloperoksidazının ya da hidrojen peroksit ve süperoksit

anyon yapım kapasitesinin olmaması, *C. albicans*'ın etkili bir şekilde öldürülmesini engeller. Bu durum miyeloperoksidaz, hidrojen peroksit ve süperoksit anyon sisteminin intrasellüler öldürmede ana mekanizmayı oluşturduklarını göstermektedir. Ayrıca monosit, eozinofil ve trombositlerinde kandida türlerini öldürme kapasiteleri vardır (27, 28). Makrofaj ve diğer retiküloendotelyal hücrelerin rolü de araştırılmıştır. Taschdian ve arkadaşları, immünofloresan tekniklerle, organizmayı dissemine kandidiyazisli hastaların doku makrofajları ve retiküloendotelyal hücreleri içinde göstermişlerdir (29). Aynı zamanda, doğal öldürücü (NK) hücrelerin de karşı aktiviteleri olduğu belirlenmiştir (30). Lenfositlerin savunmadaki rolünün önemi klinik gözlemlere dayanmaktadır. Kronik mukokütanöz kandidiyazis ve HIV enfeksiyonu gibi hücrel immünite bozukluklarında kandida türlerine bağlı mukozit ve mukozal invazyon sık görülmektedir (31, 32). Nadir bir hastalık olan kronik mukokütanöz kandidiyaziste kandida antijenine özgü eksiklik tanımlanmıştır. Deneysel kanıtlar mannanın, lenfositleri indükleyen en önemli antijen olduğunu ortaya koymaktadır (33).

Kandida türleri ile enfeksiyonlara karşı, savunmada humoral immünitinin rolü iyi tanımlanamamıştır. Immunglobulin A defekti ve hipogamaglobulinemide ciddi mantar enfeksiyonu gözlenmemiştir. Serum opsoninleri nötrofillerin fagositozunu artırır. Immunglobulin G ve opsonizasyonu arttıran diğer serum bileşenleri dissemine kandidiyazide yüksek titrede saptanmıştır. Komplemanlar, *in vitro* ortamda blastosporların optimal opsonizasyonu için gereklidir (34). Kompleman 3 (C3) ve makrofaj üzerindeki C3 reseptörü, mantarların fagositozunda rol oynar (35).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ VE EKOLOJİ

C. albicans toprakta, pek çok türde kolonize olarak canlılarda, hastane çevresinde, cansız cisimlerde ve yiyeceklerde bulunabilir. Albicans dışı suşlar ise hayvanlarda ve çevrede bulunabilir. Kandida türleri laboratuvar kontaminantı olarak nadiren saptanır. Ancak bu durumun iyi anlaşılabilmesi hastaların kültür sonuçlarının yorumlanmasında ve tedavi yönetiminde yanlışlıklara neden olabilmektedir (13).

Organizmalar insanlarda normal kommensal olarak yaşar ve ciltte, gastrointestinal sistem boyunca, çıkarılan balgamda, kadınlarda genital yolda, Foley kateteri bulunanlarda idrarda sıklıkla bulunurlar. Özellikle sağlık çalışanlarında ciltte taşıyıcılık oranı oldukça yüksektir. Kandida türlerinin bazıları, insan vücudunda belirli bölgelerde yerleşme eğilimi gösterirler. *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. kefyr* ve *C. tropicalis*'in deri; *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. glabrata*'nın ağız; *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'nın dış

kulak; *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'nın bağırsak; *C. tropicalis*'in anogenital bölge, ağız çevresi ve turnaktan daha sık elde edildiği bildirilmiştir (12, 13).

Kandida enfeksiyonlarının büyük kısmı endojen kaynaklı olsa da insandan insana geçiş de olasıdır. Örneğin yenidoğanlarda, maternal vajinal kaynaklı geçiş veya kandida balaniti bulunan sünnetsiz erkeklerle cinsel ilişki öyküsü bulunan kadınlarda kandida vajiniti gelişebilmektedir. Kandida enfeksiyonlarının en önemli ve ciddi nedenlerinden biri de hastane çevresinden etkenin kazanılmasıdır (36, 37).

Kandida türleri içerisinde, yenidoğanlarda en sık enfeksiyona neden olan tür *C. albicans*'dır (38, 39). Neonatal kandidiyazis tanısı ile izlenen hastaların dahil edildiği prospektif bir çalışmada *C. albicans* oranı %66 (38/58) olarak saptanmıştır (38). Benzer şekilde hematopoetik kök hücre naklinden (HSCT) sonraki ilk bir yılda kandidiyazis görülen hastalarda en sık izole edilen etken %54 (31/57) oranında *C. albicans* olarak belirlenmiştir (40). Ancak zaman içerisinde kandidiyazisin epidemiyolojisi de değişmiştir, %80'lerde olan *C. albicans* oranı bazı merkezlerde %29'lara kadar gerilemiştir (41). Bu azalma eğilimine rağmen *C. albicans* yüksek organ hasarı gelişimi ve yüksek mortalite oranı ile önemini devam ettirmektedir (42). Azol grubu ilaçların artmış kullanımı hem non-albikan türdeki kandida enfeksiyonlarına hem de azol-dirençli kandida türlerinde artışa neden olmaktadır.

C. parapsilosis hem yenidoğan hem de pediatrik hastalarda giderek daha önemli hale gelen bir kandida türüdür (38, 43); 1981-1990 yıllarında neonatal kandidiazis etkenleri içinde sıklığı %5 iken, bu oranın 1991-1995 yıllarında %60'a kadar çıkmış olduğunu gösteren çalışma bulunmaktadır (44). *C. parapsilosis* sağlık çalışanlarının elinde en sık kolonize olan türdür (45). Hayvan modellerinde bu şekilde taşınan *C. parapsilosis*'in diğer kandida türlerine göre daha az virülan olduğu ve düşük mortalite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38, 46).

C. glabrata ve *C. krusei* daha az sıklıkta görülen ancak yüksek flukonazol direnci nedeniyle önemli kandida türleridir (47). Flukonazol profilaksisinin daha yaygın kullanıldığı erişkin hastalarda, *C. glabrata*'nın insidansı giderek artmaktadır ve tüm kandidiyazis etkenleri arasında ikinci veya üçüncü sıklıkta görülmektedir (48).

C. tropicalis, *C. albicans*'dan sonraki en sık ikinci virulan türdür ve son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır (41). Amfoterisin B'ye (AmB) dirençli *C. lusitaniae*, daha nadir görülmektedir ancak kendine özgü direnç paterni nedeniyle önemli patojenler arasında yer almaktadır. Daha önceden atipik *C. albicans* izolatu olarak bilinen *C. dubliniensis* ayrı bir türdür ve özellikle insan immünyetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda sıklıkla saptanır

(49). *C. guilliermondii*'nin kanserli hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonuna ve *C. kefyr*'in özofajite neden olduğu bildirilmiştir (50, 51).

Kandida türleri prematüre infantlarda nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak üçüncü sıklıkta gösterilmiştir (52). Altı yenidoğan yoğun bakım servisinden 2847 bebeğin dahil edildiği prospektif bir çalışmada; kümülatif insidans vücut ağırlığı >2500 gram olanlarda %0.3 (3/1139), <1500 gram olanlarda %3 ve <1000 gram olanlarda %7 olarak saptanmıştır (53, 54). Prematüre infantlarda kandida türlerine bağlı mortalite geniş katılımlı çalışmalarda yaklaşık %20 olarak bildirilmiştir (46, 52, 53). Yüksek mortalite oranına ek olarak infantlarda yaşam kalitesini etkileyecek nörogelişimsel gecikme, periventriküler lökomalazi, kronik akciğer hastalığı ve ağır prematüre retinopatisi gibi ciddi morbiditelere de neden olabilmektedir (55, 56).

Kandida türleri yenidoğanlara benzer şekilde hastanede yatan pediatrik hastalarda da sık olarak izole edilmektedir. Kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı konulan 16 yaş ve altındaki 3400'den fazla vakada üçüncü en sık izole edilen mikroorganizma kandida türleri olmuştur (57). Çok merkezli 35 çocuk yoğun bakım merkezinin katıldığı ve 500'den fazla hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; kandida türleri ikinci en sık nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak saptanmıştır (58) ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir. Kandidemi ilişkili mortalite 1108 pediatrik hastanın dahil edildiği bir çalışmada; %16 oranında saptanırken (59), bir başka kohort çalışmasında kandidemiye bağlı mortalite oranı %28 bulunmuştur (60).

Ülkemizde 2000-2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada yaşları 3 ay-91 yıl arası olan hastalarda genel kandidemi insidansı 0.56/1000 hastane yatışı olarak saptanmıştır. *C. albicans* (%57.7) en sık izole edilen tür olup, ikinci sıklıkta *C. tropicalis* (%20.2) saptanmıştır (61). Aynı çalışma grubunun 2008-2009 yıllarında yaptıkları çalışmada en sık izole edilen türler sırasıyla *C. albicans* (%45.8), *C. tropicalis* (%24.1), *C. parapsilosis* (%14.5) olarak tesbit edilmiştir (62). Uludağ Üniversitesi'nden bildirilen bir çalışmada, 1996-2007 yılları arasındaki 743 epizodun %45'inde *C. albicans*, %26'sında *C. parapsilosis*, %7'sinde *C. tropicalis*, %7'sinde *C. krusei*, %3.5'inde *C. glabrata* saptanmıştır. Bu 12 yıllık çalışma periyodunu iki 6 yıllık periyoda ayırmışlar ve türlerin dağılımını incelemişlerdir. Erişkinlerde *C. albicans*'ın ikinci 6 yıllık sürede arttığı, *C. parapsilosis*'in azaldığı, çocuklarda ise *C. krusei*'nin arttığı bildirilmiştir (63). Latin Amerika ülkelerinden bildirilen ve 672 kandidemi atağının incelendiği çalışmada ise; atakların %44.2'sinin çocuklarda (%23.7'si <1 yaş), %36.2'sinin 19-60 yaş arasında, %19.6'sının ise çok yaşlı hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (64). Kandidemili

hastalarda saptanan 1239 kandida izolatının yaş gruplarına göre sıklığının incelendiği bir yayında; *C. albicans*'ın en sık 60-79 yaş arasında, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'in en sık 0-19 yaş arasında, *C. krusei*'nin ise en sık 20-39 yaş arasında görüldüğü bildirilmiştir (65).

2.4. KLİNİK TİPLER

Kandida türleri vücudun birçok bölgesinde enfeksiyona neden olabilir ancak kandida enfeksiyonu bazı bölgelerde immun sistemin durumuna da bağlı olarak daha sık ve ciddi seyredebilir. Örneğin genellikle sağlıklı infantlarda kandidiyazis ağız ve diaper bölgede sık görülürken, altta yatan immünyetmezliği olanlarda kronik mukokutanöz kandidiyazis veya dissemine hastalık daha sık görülmektedir (11).

2.4.1. Yüzeysel ve Mukozal Enfeksiyonlar

2.4.1.1. Orofaringeal Kandidiazis

Pamukçuk (Akut Psödomembranöz Kandidiyazis, Moniliazis)

Pamukçuk infantlarda ve çocuklarda en yaygın görülen klinik tiptir ve genellikle sadece *C. albicans* tarafından meydana gelir. Sıklıkla dilde, farinkste, gingiva ve bukkal mukozada görülen inci beyazı renginde, süt kesiği görünümünde, yüzeye yapışık ve ağrısız lezyonlardır. Tanı genellikle klinik olarak konur ancak potasyum hidrosit ile sürüntü veya hifa, psödohifa veya mantar formlarının gram boyamada gösterilmesi de tanıyı destekler. Basit kültür alınması tanı için gerekli değildir, çünkü kandida türleri normal ağız mukozasından alınan sürüntüde üreyebilmektedir (13).

Akut Atrofik Kandidiyazis (Glossit)

Dil dorsumunun, papillaların erozyonuna bağlı olarak düz ve eritematöz bir görünüm almasıdır. Genellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrasında oral mikrobiotanın değişmesine bağlı olarak glossit gelişebilir. Tipik olarak pamukçukta görülen beyaz psödomembranöz lezyonlar yoktur veya minimaldir. Glossodini (ağrılı dil) yaygın şikayetlerdendir ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kesildikten sonra semptomlar ve lezyonlar düzelir (11).

Angular şelozis, lökoplaki, kronik atrofik kandidiyazis kandida enfeksiyonlarının diğer orofaringeal tipleridir.

2.4.1.2. Özofageal Kandidiyazis

Genellikle altta yatan hastalığı olanlarda özellikle hematolojik malignensili, solid tümörlü veya AIDS vakalarında görülür, sağlıklı çocuklarda çok nadir bildirilmiştir (12, 13). Özofageal kandidiazisin klasik bulgusu disfajidir ancak bazı vakalar asemptomatiktir. Ağrı yutma sırasında oluşabilir ya da sürekli olarak devam edebilir; retrosternal, paravertebral, intraskapular veya subskapular bölgede görülebilir. Genellikle özofagusun distal 1/3'ü tutulur, endoskopide eritematöz ve frajil mukoza üzerinde beyaz membranlar görülür. Geniş lezyonlar, striktür, fistüller veya özofageal perforasyon gelişebilir (11, 66).

2.4.1.3. Gastrointestinal Kandidiyazis

Gastrointestinal kandidiyazisin gerçek insidansı bilinmemektedir. Bildirilen vakaların büyük kısmında altta yatan bir hastalık vardır. Lezyonlar daha sıklıkla midede peptik ülser üzerinde veya tümör bölgesinde lokalizedir. Bununla birlikte daha nadiren kronik gastrik ülser ve gastrik perforasyon ile birlikte görülebilir. İmmun yetmezliği olan hastalarda gastrointestinal bulgular çeşitli olabilir. Kanser veya derin organ kandidiyazisi olan 109 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada; antemortem ya da otopsi çalışmalarında 49 hastada özofagusta, 40'ında mide, 37'sinde ince bağırsak, 48'inde kolonda kandida lezyonları saptanmış (67). Ayrıca kandida enfeksiyonları safra kesesinde ve biliyer sistemde de gösterilmiştir (11).

İshal ve karın ağrısı olan hastaların gaitalarında kandida türleri gösterilmiştir ancak kandida ilişkili semptomlar net değildir. Bir literatür derlemesinde bu hastalara antifungal tedavi verildiğinde ishalin düzeldiği belirtilmiştir (68).

2.4.1.4. Diaper Dermatit

Kandidaya bağlı diaper dermatit infantlarda yaygın olarak görülür (13). Birleşik eritematöz döküntü çevresinde satellit püstüler lezyonlar ile karakterizedir (69). Genellikle perianal bölgeden başlar ve bezin temas ettiği perine bölgesine kadar yayılır. Islak bezlerin neden olduğu maserasyonlar lezyonların gelişimini kolaylaştırır. Olası kaynak gastrointestinal yoldur. Tanı lezyon bölgesinden alınan kazıntı örneğinde potasyum hidroksitli preparatta organizmanın gösterilmesi ile konur (13). Term infantlarda en sık 7-9. aylarda görülür ancak prematüre infantlarda daha erken dönemde de meydana gelebilir. Ağızda pamukçuk ile birlikte diaper dermatit bulunması sistemik hastalıkla çok nadir olarak ilişkilidir.

2.4.1.5. Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis

Ciltte, müköz membranlarda ve tırnaklarda kandida enfeksiyonlarının tekrarlanması ve dirençli bir şekilde devam etmesi durumuna kronik mukokutanöz kandidiyazis adı verilmektedir (70). Bir hastalık grubu kabul edilen bu durum genellikle çeşitli derecelerde T-hücre bozukluğu ve kandida türlerine karşı düşük immun yanıt ile ilişkilidir. Lezyonların görünümü sıklıkla benzerdir ve HIV, inhale kortikosteroid kullanımı, otoimmun poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi ve Job sendromu gibi alta yatan bir hastalık vardır (71, 72).

2.4.1.6. Vajinal Kandidiyazis

Puberte öncesi ve sonrasında değişmekle birlikte vajinitin yaklaşık %80'inden fazlası *C. albicans*'a bağlı olarak meydana gelir ve her zaman alta yatan ciddi bir hastalık yoktur. Sağlıklı kadınların %75'i hayatlarının herhangi bir döneminde bu enfeksiyona maruz kalır. Ancak HIV enfeksiyonu, gebelik, diyabet ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı enfeksiyon gelişme riskini artırmaktadır (73). Sıklıkla kaşıntı ile birlikte beyaz-kıvamlı bir vajinal akıntı görülür, dizüri de eşlik edebilir. Perine bölgesindeki cilt etkilenebilir ve papüler ve ülseratif lezyonlara neden olabilir (11).

2.4.2. İnvazif Kandida Enfeksiyonları

Kandidemi, kan kültürlerinden kandida izole edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Kandidiyazis, kandideminin de içinde bulunduğu tüm derin dokulardaki kandida enfeksiyonlarını açıklar (12). Bu derin doku enfeksiyonları karaciğer, dalak, beyin gibi organlarda gelişen kandida enfeksiyonlarıdır. Kandidiyazis immun sistemi normal kişilerde nadir görülen bir durumdur. Kandidiyazis gelişen infantların büyük kısmı prematüre olup, çocuklarda genellikle alta yatan primer veya sekonder immünyetmezlik, hematolojik malignensi, transplantasyon öyküsü durumu vardır.

Kandideminin bulgu ve semptomları nonspesifiktir, küçük bebeklerde vücut ısısı instabilitesi, letarji, apne, hipotansiyon, respiratuvar stres, abdominal distansiyon, hiperglisemi ve beslenme intoleransıdır (43, 74). Hastalık prezentasyonu genellikle bakteriyemiden ayırt edilemez. İmmünyetmezlik pediatrik hastalarda sıklıkla antibiyotik tedavisi altında ateşin devam etmesi kandidemi tanısını düşündürmelidir. Kandideminin diğer organlara dağılarak (santral sinir sistemi, renal, hepatik) son-organ hasarına neden olmasına bağlı olarak da farklı klinik bulgu ve semptomlar görülebilir. Kandidemi

durumunun uzun süre devam etmesi artmış disseminasyon riski ile ilişkilidir ve disseminasyon için tek pozitif kültür yeterli olabilmektedir (43, 75).

2.4.2.1. Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi

Kandida türleri, hem beyin parankiminde hem de meninkslerde enfeksiyona neden olabilir ve genellikle hematogen dissemine kandidiyazisin komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Kandida menenjitli saptanan hastaların yaklaşık %50'sinde diğer organlarda dissemine hastalık görülmektedir (13). Kandidemi saptanan hastaların yaklaşık %15'inde menenjit saptanmaktadır, son 30 yılda bu oran azalmasına rağmen erişkinlere göre menenjit insidansı infantlarda hala daha yüksektir (42). Bu azalma ampirik antifungal kullanımındaki artışa bağlanmıştır.

Santral sinir sistemi (SSS) kandidiyazisi meningoensefalit şeklinde karşımıza çıkabilmektedir, sıklıkla granülomlar, parankimal abseler ve vaskülit ile sonuçlanır. Kandida menenjitli saptanan hastalarda serebrospinal sıvıda pleositoz saptanabilir, hastaların yarısında lenfositik pleositoz vardır ve ortalama 600 hücre/mm³ görülür. Beyin omurilik sıvısı (BOS) glukozunda azalma ve proteininde artış vakaların %60'ında saptanırken, gram boyamada kandida yaklaşık %40'ında görülür (13). *C. albicans* enfeksiyonun büyük kısmının nedeni iken (%90), *C. tropicalis* bazı olgularda bildirilmiştir (13).

Klinik bulgular enfeksiyon lokalizasyonuna bağlı olarak değişir. Menenjit meydana geldiğinde meningeal irritasyon bulguları saptanabilir. Ancak yenidoğanlarda klinik bulgular siliktir ve tanı oldukça zordur, kalıcı nörolojik sekellere neden olabilir. Kan kültüründe kandida izole edilen hastalarda lumbal ponksiyon yapılmalıdır (13). Hastalığa bağlı obstruktif hidrosefali, kalsifikasyon ve tromboz gibi çeşitli komplikasyonlar görülebilir (77). SSS enfeksiyonundan şüphelenildiğinde veya gösterildiğinde mutlaka kranial görüntüleme (kranial ultrasonografi veya tomografi) yapılması önerilir.

2.4.2.2. Solunum Sistemi Kandidiyazisi

Genel olarak kandida pnömonisi iki farklı formda karşımıza çıkar. Lokal veya yaygın bronkopnömoni tablosuna endobronşial inokulasyon veya hematogen yayılımla neden olmaktadır. Başlangıçta nodüler ve yaygın infiltrasyon görünümünü konjestif kalp yetmezliği ve *Pneumocystis* pnömonisinden ayırmak oldukça güçtür. Daha nadir olarak kandida pnömonisi geçici infiltrasyon, nekrotizan pnömoni, pulmoner miçetoma veya ampiyeme neden olabilir (78, 79). Radyolojik bulguları nonspesifik olduğundan kesin tanı

akciğer dokusunda fungal invazyonun gösterilmesi ile konulur. Solunum yollarında kolonizasyon oranının yüksek olması nedeniyle tanı sadece radyolojik bulgular, balgam ya da derin trakeal aspirasyon (DTA) kültüründe üreme olması ile konulamaz (80, 81). *Kandida* türleri bronşial enfeksiyona, larenjite, epiglottite ve laringeal protezlerde enfeksiyona neden olabilirler (13).

2.4.2.3. Kardiovasküler Sistem Kandidiyazisi

Kandida türleri kalbin tüm katmanlarını tutabilir ancak sıklıkla endokard tutulumu olur, nadir görülür, fakat mortalite ve morbiditesi yüksektir. Prematüre bebekler (sepsis, umbilikal kateteri olan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullananlar) ve major kardiyak anomalisi olan ve buna bağlı operasyon geçiren hastalar risk altındadır. *Kandida* endokarditi ile ilişkili 6 klinik risk faktörü belirlenmiştir. Bunlar; altta yatan kapak hastalığı, madde bağımlılığı, kanserli hastalarda kemoterapi verilmesi, prostetik kapak bulunması, uzamış intravenöz kateter kullanımı (endokardit, sağ atrial fungal kitle, atriyal miksuma enfeksiyonu bildirilmiş), altta yatan bakteriyel endokardit varlığıdır. Olguların yaklaşık yarısı kardiyak cerrahi sonrasında görülmektedir (13). Klinik belirtileri subakut bakteriyel endokardite benzer. Ancak bakteriyel endokarditin aksine kan kültürleri steril olabilir. Sistemik kandidiyazis veya santral venöz kateteri olanlarda sıktır. Sistemik kandidiyazisli 109 hastanın 28' inde kardiyak lezyon izlenmiştir. Fungal endokarditin en sık nedeni *kandida* türleridir. Bir çalışmada 319 fungal endokarditli vakalar taranmış ve % 67' sinde etken olarak *kandida* türleri saptanmıştır, *C. albicans* en sık etkindir. Başka bir çalışmada pediatrik infektif endokarditli vakaların % 12'si fungal nedeni ve bunların % 63' ünün yoğun bakımda yatan bir yaş altı çocuklar olduğu saptanmıştır. Sıklıkla aortik ve mitral kapak ile prostetik kapaklar tutulmaktadır. Valvuler tutulum nadiren iki boyutlu ekokardiyografi ile görülebilir. Tanısı güçtür, cerrahi olarak çıkarılan trombüsün incelenmesiyle veya postmortem otopsi ile tanı konulabilir. Endokard tutulumu sonucu embolizasyon, büyük arter tıkanıklıkları, nekroz ve mikroapseler oluşabilir. Tedavide cerrahi yöntemler kullanılmıyorken mortalite %90'larda iken, günümüzde cerrahi tedavinin kullanılması ve gelişmiş antifungal tedavi ile bu oran %45'lere gerilemiştir (13). *Kandida* miyokarditi normal miyokardiyal doku içerisinde yaygın mikroabselerin bulunması ile karakterizedir. En sık endokard tutulumu görülmesine rağmen Frankin ve arkadaşlarını çalışmasında dissemine kandidiyazisi olanların %62'sinde miyokard tutulumu gösterilmiştir (82). Diğer retrospektif otopsi çalışmalarında bu oran %8.4 ile %93 arasında bulunmuştur (13). Miyokard tutulumu sonrası nonspesifik elektrokardiogram

değişiklikleri (supraventriküler ritim bozukluğu, QRS ve T değişiklikleri) görülebilir. Perikard tutulumu nadir olarak bildirilse de pürülan perikarditli olguların % 15'inde etken kandidadır (13).

2.4.2.4. Üriner Sistem Kandidiyazisi

Kandida türleri, üriner sistemin herhangi bir yerinde enfeksiyon oluşturabilir. Sağlıklı bireylerde kandidüri görülmesi nadirdir. Hastanede yatan hastalarda ise daha sıktır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatanlarda, kalıcı üriner kateteri olanlarda, diyabetli hastalarda ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda sık görülmektedir. Kandidürili hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, % 50-70'inde etken *C.albicans* bulunmuştur.

Üst üriner sistem kandida enfeksiyonları iki formda görülmektedir. Asendan yolla kazanılan primer form ve hematojen yolla kazanılan sekonder formdur. Altta yatan hastalığı olanlarda asendan kazanılan enfeksiyona bağlı papiller nekroz, kalisiyel invazyon, fungus topu veya perinefritik abse görülebilir. Fungus topları ile obstrüktif üropatiye neden olabilir. Perkütan nefrostomi kateterleri kandidaların renal pelvise girişini kolaylaştırır. Hematojen form giderek daha yaygın olarak görülmektedir. Özellikle kortikal alanda yaygın mikroabselerle karakterizedir. Amfizematöz piyelonefrit görülebilir. Böbrekler dissemine hastalıktan en fazla etkilenen organların başında gelmektedir (11-13).

2.4.2.5. Kandida Artriti, Osteoartriti, Kostokondriti ve Miyoziti

Bu durumlar nadir gibi görünse de gerçek insidansı giderek artmaktadır (83). Kandida artriti genellikle dissemine hastalığın bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. Travma, cerrahi sonrası, steroidlerin intraartiküler enjeksiyonu sonrası, romatoid artrit ve AIDS hastalarında görülebilir. En sık diz eklemi tutulmaktadır ve masif doku kaybına neden olmaktadır. Dissemine hastalık dışında gelişen artritlerde non-albikan kandidalar daha sık görülmektedir. Ayrıca artrit süpüratif artrit şeklinde başlayıp osteomyelite neden olabilir. Hematojen yayılım sonrası görülen gelişen kandida osteomyeliti vertebralarda, bilekte, femurda, kaburgaların kostokondral bileşkelerinde, skapulada ve proksimal humerusta görülebilir. Prostetik eklemler etkilenebilir (84). Kan kültürü genellikle negatiftir, tanı etkilenen bölgeden alınan aspirasyon ya da biyopsilerde etkenin gösterilmesi ile konur. Çocuklarda uzun kemikler daha sık etkilenirken, erişkinlerde aksiyel iskelet enfeksiyonları daha sıktır. Klinik olarak lokalize şişlik şeklindedir. Bildirilen infantların çoğu 14 haftadan küçüktür. Bu hastalarda lezyonlar tipik olarak alt ekstremitede görülür, etkilenen dokuda

osteoliz ve kortikal kemik dokusu kaybı vardır (11). Osteomyelit kandideminin geç bir komplikasyonudur, radyolojik bulguları özgün değildir ve genellikle cerrahi tedavi gerektirir.

Kandida kostokondriti hematojen yayılma sonrasında veya sternotominin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar.

Kaslarda kandida enfeksiyonu tanımlanmıştır. Hastaların büyük kısmı nötropeniktir, dissemine enfeksiyonu ve kas ağrısı vardır. Kas biyopsisinde mikroorganizma saptanabilir.

2.4.2.6. Peritoneal Kandidiyazis

Kandida peritoniti; genellikle periton diyalizi yapılan, gastrointestinal cerrahi geçiren ve intestinal perforasyon gelişen hastalarda meydana gelen, nadir, fakat mortalitesi yüksek olabilen bir durumdur. Mortalite ve morbidite oranı %20-30 civarındadır. Tüm peritonit olgularının % 3-6' sından fungal ajanlar sorumludur ve en sık etken kandidalardır (sıklığa göre; *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* şeklinde sıralanır). Tanısı zordur, çünkü klinik ve laboratuvar bulguları bakteriyel peritonitle sıklıkla benzerdir. Abdominal distansiyon, ateş, kusma görülebilir ancak hastaların bir kısmında hiçbir klinik bulgu yoktur (12, 13). Tanısı periton sıvısının mikrobiyolojik incelemesinde ve kültürde mikroorganizmanın üretilmesi ile konulur (85). Fungal peritonit tedavi edilse bile sıklıkla peritonda geri dönüşümsüz hasar bırakmaktadır ve periton diyalizi yapılan hastaların %40'ı hemodiyalize geçmek zorunda kalmaktadır. Periton diyaliz kateteri çekilmez ise tedavisi oldukça güçtür. Daha önceden bakteriyel peritonit geçirmek, uzun süreli parenteral antibiyotik kullanımı, intestinal perforasyon, divertikülit, gastrointestinal cerrahi hikayesi fungal peritonit için risk faktörü kabul edilmektedir (86).

2.4.2.7. Okuler Kandidiyazis

Gözün, kandidaya bağlı enfeksiyonları, hematojen yayılım ile ya da genellikle cerrahi opeasyon sonrasında inokülasyon ile gelişir. Enfeksiyon konjunktiva, kornea, lens, siliyer cisim, vitröz hümeör, üvea gibi gözün farklı yapılarında görülebilir. Endoftalmit gelişince kalıcı intraoküler hasar bırakma insidansı yüksektir (13). İnvazif kandida enfeksiyonları endojen endoftalmitin en sık nedenidir ve *C. albicans* en sık etkidir. Uzamış kandidiyazisli vakalarda daha sık görülmektedir. Retina tutulumu özellikle düşük doğum ağırlıklı sistemik kandidiyazisli hastalarda görülür. İnvazif kandidiyazisli hastaların % 2-45' inde görülmektedir.

Antifungal tedavinin erken başlamasıyla kandida oftalmitinin görülme sıklığı azalmaktadır. Hastalarda gözde ağrı, hiperemi, bulanık görme, skotomlar, uçuşan cisimler görme ve fotofobi gibi şikayetler olabilir. Tanı için indirek oftalmoskopi yapılmalıdır. Vitreusta opasite, beyaz-krem renkli, iyi sınırlı koryoretinal lezyonlar görülebilmektedir (12). Retinal lezyonlar ağır nötropenik hastalarda görülmeyebilir, hastalar nötropeniden çıktıktan sonra dikkatli oftalmolojik muayene çok önemlidir (87).

2.4.2.8. Dissemine Sistemik Kandidiyazis

Kandidemi ve altta yatan dissemine kandidiyazisin saptanması bazı durumlarda klinisyenler için oldukça zordur. Özellikle dissemine hastalığı bulunan fakat kan kültüründe üreme olmayan hastalarda tanı daha büyük sorun yaratmaktadır. Balgam, idrar, gaita ve ciltten kandida izolasyonu tanı için yeterli değildir çünkü bu bölgelerde enfeksiyona neden olmadan da kandida kolonizasyonuna bağlı, mikroorganizma tespiti olabilir.

Dissemine hastalıkta klinik bulgular çok çeşitli olabilmektedir. Etkilenen hasta popülasyonu genellikle kanser hastaları, komplike cerrahi müdahale geçirenler, yanık hastaları, organ transplantasyonu yapılanlar ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlardır. Kanser hastaları içinde ise en sık, akut lösemili hastalarda görülür. Postoperatif grupta ise organ transplantasyonu yapılanlar, kalp veya gastrointestinal sistem cerrahisi geçirenlerde risk daha yüksektir (13). Dissemine kandidiyazis akut (ani başlangıçlı ateş, kandidemi, ek organ tutulumu) veya kronik (hepatosplenik kandidiyazis, genellikle lösemi hastalarında kemoterapi sonrası oluşan nötropenin seyrinde) olarak sınıflandırılır.

Kandida enfeksiyonu dissemine olduğunda genellikle birçok organ etkilenebilir; böbrekler, beyin, miyokard ve gözler en sık etkilenen organlardır. Özellikle yoğun immunsupresif tedavi alan kanserli hastalarda karaciğer ve dalakta enfeksiyon görülebilir ancak bu komplikasyonun insidansı giderek azalmaktadır (13). Akciğerler, gastrointestinal yol, cilt ve endokrin bezler daha nadir etkilenir. Patolojik değişiklikler akut süperatif ve granülomatöz reaksiyon ile birlikte yaygın mikroabseler ve küçük makroabseler şeklindedir, 1 cm üzerindeki makroabseler genellikle karaciğer ve dalakta görülür.

Premortem dissemine kandidiyazisin tanı oranı çok düşüktür, olguların sadece %15 ile %40'ı erken tanı alarak uygun antifungal tedaviyi alabilmektedir. Dissemine kandidiyazis enfeksiyonu olan 109 pediatrik maligniteli çocuğun ölmeden önce iki ay boyunca klinik belirtileri izlenmiş ve bulgular otopsi sonuçları ile karşılaştırılmıştır (67). Hastaların % 90'ında ateş, nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik veya immün supresif

ajan kullanımı öyküsü saptanmıştır. Başlıca organ tutulumları sıklık sırasına göre akciğerler, dalak, böbrek, karaciğer, kalp ve beyin olarak saptanmıştır. Hastaların % 88' inde birden fazla organ tutulumu olup, birçoğunda otopsi öncesi o organ tutulumundan şüphelenilmemiştir. Biyopsi ile akciğer tutulumu gösterilen hastaların son 10 günde yapılan radyolojik tetkikleri gözden geçirildiğinde yarısında herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Karaciğer ve böbrek tutulumu gösterilen hastaların yaklaşık yarısında bu organ fonksiyonlarının normal olduğu gösterilmiştir. Hastaların % 93' ü kolonize olmasına rağmen kan kültürlerinin %17'sinde kandida üremesi saptanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda birden fazla yerde kandida kolonizasyonu olan hastalarda dissemine kandidiyazis riskinin arttığı gösterilmiştir (88, 89).

Zaoutis ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, 3. basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda hastaları tarayarak dissemine kandidiyazis için risk faktörleri belirlenmiştir (90). Hastaların % 24'ünde altta yatan bir malign hastalık olduğu saptanmıştır. Kandidiyazisli 157 hastanın %17'sinde dissemine kandidiyazis geliştiği, üç hastada birden fazla organ tutulumu olduğu gösterilmiştir. Organların tutulum sıklığı ise akciğer (%58), karaciğer (%23), böbrek (%16) ve beyin (%16) olarak saptanmıştır. Bağımsız risk faktörleri olarak santral venöz kateterle birlikte uzamış kandidemi süresi (>3 gün) ve immunsupresyon bulunmuştur (90).

Kronik dissemine kandidiyazis sıklıkla lösemi hastalarında meydana gelir. Kemoterapiye bağlı (özellikle yüksek doz sitozin arabinosid) uzamış nötropeni sonucu gastrointestinal sistem kolonizasyonu ve takiben portal venöz sistem aracılığıyla karaciğer ve dalak tutulumu hastalığın patogeneğinde suçlanmaktadır. Hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklere dirençli ateş, abdominal distansiyon, hepatomegali ve/veya splenomegali ile birlikte spesifik olmayan bulgular görülebilir. Nötropenik dönemde genellikle görüntüleme yöntemleri normaldir. Tanı genellikle nötropeni düzeldikten sonra koyulduğu için lezyonların oluşumunda inflamatuvar yanıtın etkili olduğu düşünülmektedir. Tüm hastalarda 15 günden uzun süren ateş, nötropeni, hepatosplenomegali, perküsyonla hepatik alanda hassasiyet saptanmıştır. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alkalen fosfataz düzeyinde yükseklik saptanabilmektedir. Tanıda altın standart biyopsidir. Ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde perkütan biyopsi yapılabilir fakat açık karaciğer biyopsisi daha kesin tanı olanağı sağlamaktadır. Radyolojik olarak ultrasonografi (%70-75 oranında), bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans (yaklaşık %90 oranında) lezyonları göstermede oldukça duyarlıdır. Hastalığın takibinde ise ultrasonografi tercih edilmelidir. *C. albicans* en sık izole edilen etkindir. Bazı vakalarda granülosit koloni

stimüle edici faktör kullanımının kronik dissemine kandidiyazisi alevlendirebildiği, bu nedenle de dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmektedir (58, 91).

2.5. TANI

Kandidiyazis tanısı için klinik bulgularla birlikte, organizmayı gösteren laboratuvar bulgularının varlığı gereklidir. Doğru tanı için klinik örnek, uygun yerden, uygun zamanda alınmalı ve iki saatten daha az bir süre içinde laboratuvara gönderilmelidir. Eğer bir gecikme olarsa, normalde steril olan örnekler 37°C' de saklanmalı, flora elemanları ile kontamine olma olasılığı yüksek olan örnekler ise 4°C' de muhafaza edilmelidir (13, 14).

2.5.1. Direk Mikroskopi

Örneklerin direk mikroskopik incelemesi, hızlı tanı konulmasını sağlar. Kandida türleri 4-6 µm büyüklüğünde oval ve yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Gram boyası ile Gram-pozitif olarak boyanırlar. Steril bölgelerden alınan yaymalarda, maya hücrelerinin görülmesi, kandidiyazis tanısı için önemli olmakla birlikte duyarlılığı düşüktür. Mikroskopik değerlendirme öncesi %10'luk potasyum hidroksit (KOH) kullanılması, epitel hücrelerinin lizise uğramasını sağlayarak, daha iyi tespit edilmesini sağlar. Faz-kontrast veya normal ışık mikroskobunda değerlendirilir. Işık yoğunluğunun azaltılmasıyla maya ve hifler daha iyi şekilde saptanabilir. Mantar hücre duvarını daha iyi görebilmek için mavi-siyah mürekkep KOH preparasyonuna katılabilir. Kalkoflor beyazı ile boyama, fungusların tespiti için duyarlı bir metottur ancak floresan mikroskop gerektirir. Kullanılan filtreye göre maya hücreleri, psödohifler ve hif yapıları tebeşir beyazı veya parlak elma yeşili renginde floresans verir. Kalkoflor beyazına alternatif boyama, gram boyama (fungal elementler gram-pozitif boyanırlar) ve germ tüp testidir. Germ tüp testi serumda, 37°C' de 90 dakika inkübe edildiğinde *C. albicans*'ı, hifal element oluşumunu gösterme yoluyla albicans dışı kandidalardan ayırmaya yarayan testtir (92). *C. albicans* izolatlarının %90'ından fazlası bu süre içinde germ tüp (gerçek hif) oluşturur. Blastokonidya (tomurcuklanmış mantar), hifa ve psödohifanın gösterilmesi, doku invazyonunu kuvvetle destekler ancak tanısal değildir (14). Doku incelenmesinde hematoksilen eozin, periyodik asit-schiff (PAS) ve Gomori'nin metenamin gümüş boyası tanıda yararlıdır. Derin dokuların biyopsi örneklerinde mayanın görülmesi, kandidiyazisin kesin tanısını sağlar (13, 14). Enfeksiyonun erken doku reaksiyonu akut süperatif inflamasyona neden olur ve granülomatöz inflamasyona ilerleyebilir. Mikroabseler, sıklıkla biyopsi örneklerinde görülebilir (11).

2.5.2. Kültür

Mantarların kültürde üretilmesi, tanının konulmasında ve etkenin belirlenmesinde çoğu zaman şarttır. Kandida türleri, hem normal floranın üyesi hem de patojen olarak bulunabilmeleri nedeniyle tüm kültür sonuçlarının hastanın klinik, histopatolojik ve radyolojik bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerekir (93, 94).

Sıklıkla SDA ve kanlı agar kullanılmaktadır. Bu vasatlarda nemli, krem veya beyaz renkli koloniler oluştururlar. *C. albicans* 1-4 saat içinde germ tüp oluşturarak hızlı tanımlamaya imkan vermektedir. Örneklerdeki bakteri kontaminasyonunu önlemek amaçlı ortama antibiyotik eklenebilir.

Kandida türlerinin ilk izolasyonu ve identifikasyonunda kromotojenik besiyerleri (CHROMagar Candida, BD CHROMagar Candida, Candida DI) oldukça kullanışlıdır ve albikan ile albicans dışı türleri birbirinden ayırabilir. Son yıllarda geliştirilen lizis sentrifügasyon yöntemi ile kandideminin radyometrik yöntemle göre daha çabuk ve daha yüksek bir duyarlılıkta saptanabildiği bildirilmiştir (95, 96). BACTEC ve BacT/Alert yöntemleri, kan kültürlerinde mantarların tespitini hızlandırmıştır. Kan kültürlerinin duyarlılığı düşük olmasına rağmen (hepatosplenik kandidiyazisde vakaların %20'den azında, diğer dokularda ise %10-30'unda üreme vardır), özgülüğü yüksektir. Bu nedenle kan kültüründe kandida üremesi saptandığında kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir (13).

2.5.3. Seroloji

Serolojik yöntemler, özellikle duyarlı görüntüleme teknikleri ile birlikte tarama araçları olarak kullanıldıklarında, invazif fungal hastalıkların erken ve hızlı tanısına yardımcı olmaktadır (97).

İnvazif kandida enfeksiyonlarının serolojik tanısında, mannan (Cand-Tec, Ramco Laboratories, Inc., Houston) ve mannoproteininin (Bichro-latex albicans) antikörlerini tespit eden testler kullanılmış ancak bu antikor arama testleri yüz güldürücü sonuçlar vermemiştir. Kolonize olan hastalarda da antikörlerin saptanması ve immünsüprese hastalarda invazif kandidiyazisde bile antikor oluşmaması testlerin duyarlılığını düşürmektedir. Bununla birlikte, kandidiyazis kliniği varlığında, ardışık alınan serum örneklerinde antikor titresinin artmaya devam etmesi enfeksiyon lehine değerlendirilebilir. Ayrıca antijen testleri ile kombine değerlendirildiklerinde tanıya yardımcı olabilirler (98, 99).

Serumda veya vücut sıvılarında mantar antijenlerinin veya metabolitlerinin aranmasına yönelik testler invazif mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısı için daha değerlidir. Bu amaçla mannan, D-arabinitol, enolaz ve β -D-glukan araştırılmaktadır (98, 99).

Mannan, kandida hücre yüzeyinin, enfeksiyon sırasında, dolaşıma geçen karbonhidratıdır. Dolaşımdan çabuk temizlenir ve kandaki düzeyi hızlı düşer. Bu nedenle saptanabilmesi için hastadan sık kan örneği alınması gerekir. Farklı yayınlarda duyarlılık ve özgüllüğüne ilişkin farklı oranlar bildirilmektedir (100).

Enolaz biraz daha ümit verici bir antijen testidir. Ardışık alınan kan örneklerinde saptanmasının duyarlılığı artıracağı kabul edilmektedir. Ayrıca enolaz kandida türlerine oldukça özgül olup, yüzeysel kandidiazislerde serumda saptanmaması bir avantajdır (101).

Son yıllarda maya ve küfler için 1,3- β -D-glukan düzeyinin saptanması invazif hastalık için yardımcı tanımlayıcı bir test olarak öne çıkmıştır. 1,3- β -D glukan kandida hücre duvarının polisakkarit yapıdaki bileşeni olup, insan hücrelerinde bulunmaz. İnvazif kandidiyazisde, yüksek konsantrasyonlarda saptanmakla birlikte, türe özgü ayırım yapamamaktadır (102). İnvazif kandidiyazis tanısında kan kültürü dışında Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından kabul edilen tek yöntemdir (102, 103). Çocukluk dönemine ait çalışma yoktur fakat çocuklarında dahil edildiği birkaç yetişkin çalışması bulunmaktadır. Kandidemili nütropenik olmayan erişkinlerde ve sağlıklı kan vericilerinde testin duyarlılığı %100, özgüllüğü %93 olarak tespit edilmiştir (11). Kan örneğinin inkübasyon gerektirmesi, 'Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay' (ELİSA) ile okunan tabakaların ayrı ayrı kullanımının gerekmesi ve yüksek maliyeti dezavantajıdır.

D-arabinitol aslında bazı kandida türlerinin metabolik ürünüdür. Sistemik kandidiyazisli hastaların idrarında düzeyi artar. Test birden çok tekrarlanırsa, duyarlılık ve özgüllüğü artmaktadır (104). *C. krusei* ve *C. glabrata* bu metaboliti üretmediklerinden bu iki etkenin enfeksiyonlarında saptanamaz (98). Böbrek yetmezliği olan hastalarda D-arabinitol/kreatin oranı tanısız olarak daha anlamlı bulunmuştur. Yapılan prospektif çalışmalarda D-arabinitol düzeyinin maligniteli, nütropenik veya prematüre hastalarda kan kültürüne göre daha duyarlı olduğu, nütropenik olmayan hastalarda ise duyarlılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir (105).

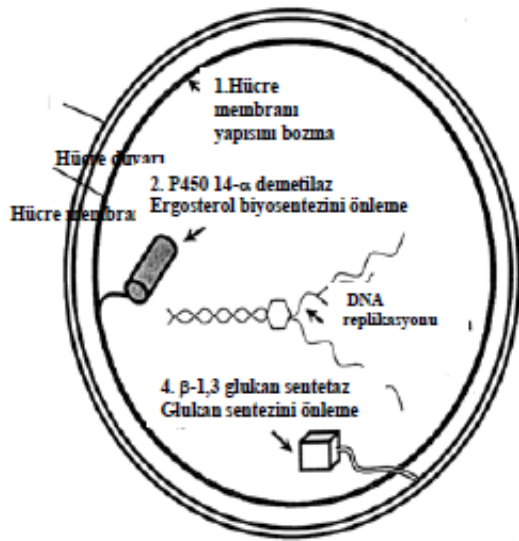
2.5.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) metodu, az miktardaki canlı veya ölü mantar DNA'sını saptayabilmesi nedeniyle büyük bir umut olarak öngörülmektedir ve ilk kez 1990 yılında bildirilmiştir. Ancak insan ve mantar DNA'sının yüksek oranda benzerlik göstermesi,

fungus hücre duvarına rağmen etkili bir DNA salınımı olması ve örneklerin kontaminasyon riski olması tanıda sorunlara neden olmaktadır. Çalışmalar, genellikle merkezlerin kendi geliştirdikleri primerler ile, mevcut ticari olarak kullanıma giren preparatlar ile yapılır, bu preparat ile en sık görülen beş kandida türü ve *aspergillus fumigatus* saptanabilmektedir. Pediatrik hastalarda yapılmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Yüksek maliyeti dezavantaja neden olmaktadır. Kan kültüründe kandida üremesi saptanan hastalarda PCR çalışıldığında duyarlılık ve özgüllüğü % 100 olarak tespit edilmiştir. Yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada PCR duyarlılığı % 87.5, özgüllüğü % 98.5, pozitif prediktif değeri % 93.3, negatif prediktif değeri % 97.1 olarak bulunmuştur (106). Panfungus PCR testi, tüm mantar türlerini saptayabilmektedir, zaman alıcı bir yöntemdir, ancak güvenilir ve türe özgü prob ve hibridizasyonla tiplendirme yapılabilmektedir (107). Günümüzde önemli bir tanı aracı olarak görülmekte fakat klinik kullanımı için standardizasyon çalışmaları gerekmektedir.

2.6. ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Son yıllarda farklı yeni grup ilaçların kullanılması ile kandidiyazis tedavisinde daha geniş antifungus seçim olanağı ortaya çıkmıştır. Uygun kombine ya da tekli antifungus tedavi, enfeksiyonun yerine veya dağılımına bağlı olarak seçilmelidir. Zaman içerisinde fungus enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların cins ve tür dağılımı değişmiştir (108). Bu nedenden dolayı yeni ve dirençli mantar türlerine karşı etkili, toksik etkisi bulunmayan veya minimal olan, kullanımdaki antifungus ilaçlarla çapraz direnç geliştirmeyen ajanlara gereksinim duyulmuştur. Kullanımda olan antifungus ajanlar; azoller, polienler, ekinokandinler ve pirimidinlerdir. Henüz rutin olarak kullanımda olmayan araştırma aşamasında olan antifungus etkili bileşikler de mevcuttur. Pediatrik veritabanları kullanılarak yapılan retrospektif bir çalışmada 2000-2006 yılları arası 25 çocuk hastanesinde antifungus kullanımı araştırılmış ve yıllar içerisinde kullanım sıklığının arttığı ve en çok kullanılan ajanların flukonazol (%76) ve AmB (%24) olduğu saptanmıştır. Ayrıca yıllar içinde invazif kandidiyazis vakalarında ekinokandin kullanım sıklığının arttığı da belirlenmiştir (109). Antifungallerin etki mekanizması Şekil 2.5'de ve etkili olduğu mantar türleri Şekil 2.6'da görülmektedir.



1. Polienler

- Amfoterisin B
- Nistatin

2. Azoller

- Flukonazol, itrakonazol
- Vorikonazol, posakonazol
- Ketokonazol

3. Pirimidin Analogları

- Flusitozin

4. Ekinokandinler

- Kasprofungin
- Mikafungin
- Anidulafungin

Şekil 2.5. Antifungal ilaçların etki mekanizmaları

	Polienler	Triazololler				Ekinokandinler			Diğer
	AMB	FLU	ITRA	VORI	POSA	ANID	CAS	MICA	5-FC
Mayalar	<i>Candida albicans</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Candida tropicalis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Candida parapsilosis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Candida krusei</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Candida glabrata</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Cryptococcus neoformans</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Küfeler	<i>Aspergillus fumigatus</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Aspergillus terreus</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
	Mucorales	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Fusarium species</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
Dimorfik	<i>Histoplasma capsulatum</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Coccidioides immitis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■

Şekil 2.6. Antifungallerin etkili olduğu mantar türleri

2.6.1. Polienler

Sistemik antifungaller içerisinde yer alan bu grupta AmB, nistatin ve pimarisin bulunmaktadır.

AmB deoksikolat veya klasik AmB olarak isimlendirilen preparat yerini günümüzde daha az toksik olan lipid formlarına bırakmaya başlamıştır (13). Tüm formları *streptomyces nodosus*' un bir suşundan izole edilmiş doğal bir antifungaldir. AmB lipofilik bir molekül olup, fungal hücre duvarında bulunan ergosterole bağlanarak porların oluşumunu sağlar. Bu sayede hücre duvarının osmotik bütünlüğünü bozar, hücre içi moleküller hücre dışına çıkar ve fungal hücrenin ölümüyle sonuçlanır. İkinci bir mekanizma olarak hücre membranının oksidatif hasarının hücre ölümüne neden olabileceği de düşünülmektedir (106).

AmB infüzyonu ateş, döküntü ve doz sınırlayıcı nefrotoksisite ile ilişkilidir. 1980 yıllarında bilim adamları daha iyi tolere edilen ve daha yüksek doz kullanılabilen lipid formlarını geliştirmiştir (110). AmB deoksikolat ergosterole göre düşük bir afinite ile memeli hücrelerindeki kolesterole bağlanabilmektedir. Bu bağlanma ilacın toksisitesinden sorumlu tutulmaktadır. Önerilen lipozomal AmB dozu 3-5 mg/kg/gün'dür, ancak Walsh ve arkadaşları tarafından 15 mg/kg/gün'e kadar ki dozun etkili ve iyi tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (111).

Lipozomal AmB (AmBisome®) FDA tarafından bir aydan büyük çocuk hastalarda febril nötropenin ampirik tedavisinde, sistemik kandida enfeksiyonu olan ve klasik AmB kullanımı sonrası toksisite gelişen hastalarda önerilmektedir (112). AmB lipid kompleks (Abelcet®) ise klasik AmB tedavisini tolere edemeyen veya tedaviye iyi yanıt alınamayan sistemik kandidiyazisli hastalara önerilmektedir (5 mg/kg/gün).

AmB deoksikolat küf mantarları ve mayalara karşı geniş spektrumlu bir aktiviteye sahiptir. Antimikrobiyal direnç intrensek ve sınırlıdır. AmB deoksikolat direnci genelde ergosterol sentezinde azalmaya veya afinitesi düşük alternatif sterollerin sentezlenmesine bağlı gelişmektedir. *C. guilliermondii* ve *C. lusitaniae*' da direnç gelişimi nispeten siktir (11, 114).

2.6.2. Azoller

Azoller sık kullanılan antifungal ajanlar olup imidazoller ve triazoller olarak iki gruba ayrılır. Mantar hücre duvarının önemli komponentlerinden biri olan ergosterol biyosentezindeki lanosterol dimetilaz enzimini inhibe ederek etkilerini gösterirler (13). Triazoller memeli P-450 hücre membranından daha çok mantar hücrelerine etki etmesi

nedeniyle daha güvenilirdir. İmidazoller grubunun içinde, ketakonazol ve mikonazol bulunmaktadır ve genellikle yüzeysel kandida enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir. Triazol grubu birinci ve ikinci kuşak triazoller olarak ikiye ayrılır (11). Birinci kuşakta; flukonazol ve itrakonazol, ikinci kuşakta ise albakonazol, posakonazol, isavukonazol, vorikonazol, ravukonazol bulunmaktadır. Hem derin yerleşimli hem de yüzeysel kandida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar.

Flukonazolün *C.krusei* (intrensek direnç) ve *C. glabrata* türlerine karşı etkisi azalmıştır (13). Hem oral, hem intravenöz formları vardır, yaygın olarak kullanılan ve iyi tolere edilen bir ilaçtır ancak günümüzde flukonazol dirençli organizmaların sıklığı giderek artmaktadır. Bu organizmaların bazıları yeni azollere hassastır. Diğer azollere göre proteinlere daha az bağlandığı için serum düzeyinin % 60-80 kadarı BOS ve okuler sıvı dahil tüm vücut sıvılarına dağılır, biyoyararlanımı %90'ın üzerindedir ve gastrointestinal emilimi iyidir. Oral absorpsiyonu iyidir ve yemeklerle birlikte alınması düzeyini etkilemez. Esas olarak renal yol ile atılır, renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekir (12). Yan etkileri arasında lökopeni, trombositopeni, anafeksi, QT uzaması, döküntü, uzun süreli kullanımda geri dönüşlü alopesi bulunmaktadır. Flukonazol 6 aydan büyük çocuklarda sistemik hastalık, ağız ve özofageal kandidiyazis tedavisinde FDA tarafından kabul edilen bir ilaçtır (11). Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisinde AmB ile eşit etkide olduğu gösterilmiştir (114, 115). Bunun dışında kriptokokkal menenjit (idame tedavi), hafif-orta şiddetli kokosidiomikozis enfeksiyonlarında da endikedir (116).

İtrakonazolün oral absorpsiyonu azdır, absorpsiyonun artırılması için sıvı formülasyonlar geliştirilmiştir ancak bunların tolerasyonu iyi değildir. Flukonazole göre spektrumu daha geniş olup, fungusidal etkilidir. Oral biyoyararlanımı %55 civarındadır, emilimi toklukla ve asidik pH ile artar. Büyük oranda karaciğerde metabolize edilir. Bulantı, kusma, transaminaz yüksekliği gibi yan etkileri vardır (11). Hematolojik malignensili, karaciğer transplantasyonlu ve HIV hastalarında profilakside kullanılmaktadır ancak ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir (117). Kandida enfeksiyonlarının tedavisinde daha fazla kabul gören ilaçlar bulunduğundan kullanımı sınırlıdır.

İkinci kuşak triazollerin spektrumu flukonazolden daha geniştir ve flukonazol dirençli organizmalara karşı etkinlikleri vardır.

Vorikonazol, flukonazolden türetilmiş bir triazoldür, hem oral hem de parenteral formu bulunmaktadır. Oral formun biyoyararlanımı yüksektir. Tüm kandida türlerine, *aspergillus* ve dimorfik mayalara etkilidir (12). Ancak zigomikozlara karşı etkisizdir. BOS dahil vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize edildiği için ilaç

etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Vorikonazolun %2' den azı değişmeden idrarla atılır, bu nedenle üriner enfeksiyonlarda kullanımı uygun değildir. Serum düzeyleri bireysel farklılıklardan etkilenir, çocuklarda eliminasyonu daha fazladır (118). Döküntü, geçici görme bozukluğu, hepatotoksisite, nörotoksisiteye yol açabilir. Görme bozukluğu genellikle doz ilişkili olup fotofobi, renk ayırımında değişiklikler ve bulanık görme şeklindedir. Vorikonazol (Vfend®), 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda özofageal kandidiazis tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. İnvazif aspergillozisin primer tedavisinde de endikedir.

Posakonazol (Noxafil®), geniş etki spektrumuna sahip ikinci kuşak triazolollerdendir. Flukonazol dirençli suşlar dahil kandida türlerine, AmB dirençli suşlar dahil *aspergillus* türlerine karşı etkilidir. Yalnızca sıvı oral formu bulunmaktadır ve absorpsiyonun yeterli olması için yağlı yiyeceklerle birlikte alınması önerilmektedir (11). Genelde gastrointestinal yan etkiler oluşturur, nadiren hepatotoksisite ve QT uzaması yaptığı bildirilmiştir. FDA tarafından 13 yaş ve üzerindeki immunsuprese hastalarda invazif aspergillozda, kandida profilaksisinde ve orofaringeal kandidiyazis profilaksisinde kullanım onayı vardır (119, 120). Bu endikasyonda kullanılan doz günde 3 kez 200 mg (5 ml)'dir.

2.6.3. Ekinokandinler

Kandida enfeksiyonlarının tedavisinde, ekinokandin grubunda bugün klinik kullanıma girmiş üç ilaç vardır. Bunlar; kaspofungin, mikafungin ve anidulafungindir. Mantar hücre duvarında yer alan 1,3-β-glukan adlı proteinin sentezinde görevli olan enzimin inhibisyonuyla duvar bütünlüğünü ve hücre morfolojisini bozarak, hücrenin ölümüne neden olurlar. İnsan hücrelerine toksik değildir. Azol ve polien grubu antifungallerle çapraz dirençleri yoktur. Azollere dirençli olanlar dahil kandida türlerinin çoğuna fungisidal, *aspergillus* türlerine karşı fungistatik etki gösterirler (121). Başta *C. glabrata* ve *C. krusei* olmak üzere kandida türlerine karşı geniş spektrumlu etkiye sahiptir, bunu düşük minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) nedeniyle yapmaktadır. Ancak *C. parapsilosis* için yüksek MİK değerli vardır. Hücre duvarında glukan içermeyen *Cryptococcus neoformans* ve *Zygomycetes*'lere etkisi yoktur.

Kaspofunginin, pediatrik endikasyonlarda FDA onayı vardır. Çocuklarda yapılan retrospektif çalışmalar ve iki prospektif çalışma sonrasında FDA 2008' de çocuklar için üç aydan büyük olmak kaydıyla kullanımına onay vermiştir. Klinik çalışmalar ve tecrübeler ile çocuklarda etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (122-124). Çocuklarda invazif kandida enfeksiyonlarının tedavisinde A-I kanıt düzeyindedir (112). Kimyasal olarak doku

ve kanda spontan yıkılım veya karaciğerde hidroliz ve N-asetilasyon sonucu parçalanarak idrar ve feçesle atılır. Yan etkileri minimaldir, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş yapabilir. Nefrotoksik ve hepatotoksik değildir bu da diğer antifungallere karşı avantaj sağlamaktadır. Çocuklarda yapılan farmakokinetik çalışmalarda 1 mg/kg/gün başlangıç dozunun ideal düzeyin altında olduğu, 50 mg/m² lik günlük dozun erişkinlerdeki günlük 50 mg dozuna denk geldiği gösterilmiştir (124).

Kaspofungin, mikafungin, anidulafungini içeren ekinokandinler kimyasal olarak modifiye edilmiş molekülleridir. Aralarında farmakodinamik, farmakokinetik, ilaç etkileşimleri, yan etkileri açısından minimal farklar vardır fakat etki mekanizması ve spektrumları benzerdir (125).

Mikafungin, erişkin immunsuprese hastalarda invazif fungal enfeksiyonların tedavisinde ve kök hücre nakli yapılan vakalarda profilakside etkili bulunmuştur. Pediatrik yaş grubunda FDA onayı yoktur. Yapılan bir pediatrik çalışmada invazif kandidiyazisli hastalarda mikafungin ve lipozomal AmB karşılaştırılmış ve her iki ilacın etkinliği benzer bulunmuştur (%72.9-%76). Ayrıca AmB ile gelişen ve tedaviye ara verilmesini gerektiren yan etkiler mikafunginde görülmemiştir (126). Febril nütropeni tanısı ile izlenen 2-17 yaşındaki hastalarda mikafunginin farmakokinetik özellikleri incelenmiş, yaş küçüldükçe klirensin arttığı saptanmıştır (127). Aynı çalışmada başlangıç dozunun 0.5 mg/kg/gün olduğu ve 4 mg/kg/gün dozuna çıkıldığı belirtilmiştir. Japonya'da pediatrik endikasyonu olan bu ilacın kandidiyazis tedavisinde önerilen dozu 1 mg/kg/gün'dür ve 6 mg/kg/gün dozuna kadar çıkarılabilmektedir.

Anidulafunginin dolaşıma dağılımı çok hızlıdır ve kimyasal yolla yavaşça degrade olur. Kullanım onayı erişkinlerde invazif kandidiyazis ve özefageal kandida enfeksiyonlarıyla sınırlıdır. İnvazif kandidiyazisli hastalarda flukonazol ile karşılaştırmalı çalışma yapılmış ve başarı oranı daha yüksek bulunmuştur (% 76-% 60) (128). Pediatrik yaş grubunda henüz yeterli çalışma olmadığından kullanımı önerilmemektedir (128).

2.6.4. Pirimidin Analogları

Flusitozin

Tek başına hiçbir zaman kandida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaz. Oral absorpsiyonu %90'a ulaşmaktadır ve dokulara dağılımı oldukça iyidir. Bu nedenle kandida endokarditi, menenjit, hepatosplenik kandidiazis ve çoğu kez progresif endoftalmit tedavisinde AmB ve lipozomal AmB ile birlikte kombine olarak kullanılır. *C.krusei* hariç tüm kandida türlerine karşı etkilidir. İshal, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, kaşıntı, döküntü

gibi hafif yan etkileri olduğu gibi hepatotoksisite, enterokolit, kemik iliği supresyonu gibi ciddi yan etkileri de bulunmaktadır. Miyelosupresif etkisi doz bağımlıdır. Pediyatrik yaş grubundaki çalışmalar yeterli değildir (129).

2.7. TEDAVİ VE PROFİLAKSİ

2.7.1. Kandidemi Tedavisi

Bu grup hastalarda flukonazol ve ekinokandinler önerilmektedir. Eğer hasta kandidemi gelişmeden önce flukonazol kullanıyor ise, ağır hastalık varsa veya *C. glabrata* insidansının yüksek olduğu merkezde izleniyorsa ekinokandinler tercih edilmelidir. Çünkü *C. glabrata*'da giderek artan oranda flukonazol direnci saptanmaktadır ve bu suşlarda çapraz olarak vorikonazol direnci de olabilmektedir. Nadiren direnç bildirilmiş olsa da ekinokandinler *C. glabrata*'ya karşı mükemmel etki ederler (130). Flukonazol daha hafif şiddetli hastalıkta ve daha önceden flukonazol kullanmayan hastalarda tercih edilmelidir. Hafif veya orta şiddetli *C. parapsilosis* olgularında yine flukonazol önerilmektedir. Vorikonazol kandidemi tedavisinde kullanılabilir bir ajandır, ancak sıklıkla *C. krusei*'ye bağlı kandidemi olgularında ve vorikonazol hassas *C. glabrata* olgularında tercih edilir. Kandidemi tedavisinde AmB ve flukonazolün kombine kullanılması alternatif bir tedavi seçeneğidir (131,132). Bu kombinasyon özellikle nütropenik olmayan grupta oldukça etkilidir ve kandida türlerinin kan kültüründen hızlı bir şekilde temizlenmesini sağlar (132). Kandida türlerinin antifungal hassasiyetleri Tablo 2.2'de görülmektedir.

Tablo 2.2. Kandida türlerinin antifungal hassasiyetleri

Türler	Flukonazol	Itrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Flusitozin	AmB	Kaspofungin
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S ve R*
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-DD ve R	S-DD ve R	S ve R	S ve R	S	S ve I	S ve R*
<i>C. krusei</i>	R	S-DD ve R	S	S	I ve R	S ve I	S
<i>C. lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S ve R	S

S, Duyarlı; S-DD, Duyarlı doza bağımlı; I, Orta dereceli duyarlı; R, Dirençli; AmB, Amfoterisin B

**C. parapsilosis* ve *C. glabrata*'da ekinokandin direnci nadirdir.

Tedavi süresi kan kültürü negatifleştikten sonra iki hafta olmalıdır. Bir diğer öneri ise kandida enfeksiyonuna bağlı geliştiği düşünülen bulgular geçinceye kadar tedaviye devam edilmesi şeklindedir. Tüm hastalarda vasküler kateterlerin ilk 24 saat içinde çıkarılması önerilmektedir (131). Maliyeti veya komplikasyonları nedeniyle kateterin çıkarılmadığı olgularda en azından kateter değiştirilmelidir. Kandidemili yenidoğanlarda kateter çekimi ya da değiştirilmesinin geciktirilmesinin (antifungal tedavi başladıktan >1 gün) artmış mortalite ve nörogelişimsel bozukluk ile ilişkili olduğu bulunmuştur (53). Neonatal kandidiyazisinde kateter çekilmesi ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamasına rağmen, elimizdeki veriler kateterlerin bu hastalarda çekilmesi gerektiğini desteklemektedir (43, 53). Yenidoğanlarda kandidemi ciddi morbidite ile ilişkilidir. Bu nedenle Benjamin ve arkadaşları bu hastalarda son organ hasarının belirlenmesi amacıyla rutin BOS incelemesi (kültür incelemesi dahil), kranial ultrasonografi, oftalmolojik inceleme ve ekokardiografi yapılmasını önermişlerdir (42).

Sistemik kandidiyazis tedavisinde antifungallerin kullanımı ve farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi daha çok erişkin çalışmaları baz alınarak yapılmaktadır. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu'nun (ESCMID) 2012 yılı sonunda çıkan rehberine göre AmB deoksikolat (C-I, zayıf kanıt- bir veya daha fazla randomize kontrollü çalışma var), lipozomal AmB (A-I, kullanım için iyi kanıt- bir veya daha fazla randomize kontrollü çalışma var), AmB lipid kompleks (B-II, orta düzeyde kanıt- bir veya daha fazla iyi dizayn edilmiş ancak randomizasyonu olmayan, kohort ya da vaka kontrol analitik çalışma), mikafungin (A-I), kaspofungin (A-I), anidulafungin (B-II), flukonazol (B-I, orta düzeyde kanıt- bir veya daha fazla randomize kontrollü çalışma var) ve vorikonazolün (B-I) çocuklarda invazif kandidiazis tedavisinde kullanılabilirliği belirtilmiştir (112). Bu ilaçların dozları Tablo 2.3'de görülmektedir.

2.7.2. Dissemine Kandidiyazis Tedavisi

Dissemine hastalık düşünülen hastalarda SSS, kardiyak veya solunum yolları etkilenebileceğinden tedavi bir an evvel başlanmalıdır. Tedavi süresi klinik yanıtı göre ayarlanır ancak minimum 4 hafta verilmesi önerilir. Bu hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik ve immunsupresif tedaviden kaçınılmalıdır. Hastanın intravenöz tedavi yanıtına ve üreyen süşun azol hassasiyetine göre tedaviye 6 mg/kg/gün dozunda oral flukonazol ile devam edilebilir.

2.7.3. Ampirik Tedavi

Bir haftalık geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen yanıt alınamayan febril nütropenik hastalarda sistemik ampirik antifungal tedavi başlanır (133). AmB febril nütropenik hastalarda tercih edilen bir antifungaldir, ancak ağır immunsuprese bazı hastalarda üreyen kandida türlerinin AmB'nin önerilen dozlarına in vivo dirençli olabileceği gösterilmiştir (134). Ancak febril nütropenik hastalarda standart antifungal tedavide AmB kullanılmasına rağmen bu endikasyonda yeni antifungal ilaçların da güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (135-137). Klasik AmB ile lipozomal AmB'nin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada, ampirik tedavide lipozomal AmB'nin daha etkili olduğu ve daha az yan etki ve fungal enfeksiyon salgınına neden olduğu gösterilmiştir (137). Walsh ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, randomize çalışmada vorikonazolün febril nütropenide AmB'ye iyi bir alternatif olduğu saptanmıştır (136). Aynı grubun başka bir çalışmasında kaspofunginin lipozomal AmB'ye iyi bir alternatif olduğu ve kaspofungin grubunda ateş, döküntü, bulantı ve nefrotoksisitenin daha az görüldüğü belirtilmiştir (137).

Tablo 2.3. Kandidiyazis tedavisinde kullanılan antifungallerin dozları (13,112)

İlaç	Formulasyon	Pediyatrik doz	Bebeklerde doz
Polienler			
AmB deoksikolat	IV	0.6-1 mg/kg/gün	1 mg/kg/gün
Lipozomal AmB	IV	3 mg/kg/gün	2.5-7 mg/kg/gün
Triazololler			
Flukonazol	IV, PO	8-12 mg/kg/gün	12 mg/kg/gün, yükleme dozu 25 mg/kg
Vorikonazol	IV, PO	16 mg/kg/gün, iki doza bölünerek	Yeterli veri yok
Ekinokandinler			
Kaspofungin	IV	70 mg/m ² /gün yükleme, ardından 50 mg/m ² /gün idame (maks:70 mg/gün)	25 mg/m ² /gün
Mikafungin	IV	2-4 mg/kg/gün (<40 kg)	4-10 mg/kg/gün
Anidulafungin	IV	3 mg/kg yükleme, 1.5 mg/kg/gün idame	3 mg/kg yükleme, 1.5 mg/kg/gün idame*

AmB; amfoterisin B; IV; intravenöz, PO; oral; * yenidoğanlarda veri yok

2.7.4. Profilaksi

Kandida enfeksiyonu riski olan hastalara profilaktik antifungal başlanması hastalık insidansını azaltır. Ancak azol grubu antifungal profilaksi kullanımı ile azol dirençli kandida suşlarının arttığı da bildirilmektedir (10, 138).

Bazı randomize kontrollü çalışmaların ardından birçok yenidoğan kliniğinde, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda, flukonazol profilaktik ajan olarak rutin kullanılmaktadır (139, 140). Ancak bazı yayınlarda direnç ve güvenilirlik ile ilgili bilgiler kısıtlı olduğundan, rutin flukonazol profilaksisi önerilmemiştir ve geniş katımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (140-142). ESCMID'in son rehberinde flukonazol profilaksisi öncesinde risk gruplarının belirlenmesi önerilmiştir. İnvazif hastalığın sık olduğu <1000 g olan yenidoğanların tümüne, flukonazol 3-6 mg/kg/doz haftada iki kez intravenöz veya oral olarak verilmesinin uygun olduğu belirtilmiştir ve kanıt düzeyi A-I'dir. İnvazif hastalık insidansının düşük olduğu (<%2) yenidoğan ünitelerinde olgunun risk faktörleri gözetilerek profilaksi kararı verilmelidir. Santral venöz kateter varlığı, üçüncü kuşak sefalosporin veya karbapenem kullanılması, vücut ağırlığının <1000 g olması risk faktörleri olarak saptanmış, bu grup hastalarda flukonazol profilaksisi verilmesinin BII kanıt düzeyinde olduğu belirtilmiştir (112).

İnvazif hastalık gelişme riski yüksek olan hastalarda profilaksi genel olarak kabul görmektedir. Akut miyeloid lösemi (AML), tekrarlayan lösemi ve HSCT alıcılarında invazif hastalık insidansı %5-15'dir (40, 143-145); yoğun kemoterapi alan, otolog kök hücre nakli yapılmış veya yapılmamış akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve solid tümörlü hastalarda insidans <%5 bulunmuştur (144). Genel olarak kabul gören merkezlerin kendi epidemiyolojik verilerine ve hastalara göre değerlendirmelerini yaparak uygun profilaksi rejimine karar vermeleridir.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Araştırmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yatarak izlenen ve Ocak 2004-Aralık 2012 yılları arasında kandidemi tanısı alan, yatış anında 18 yaşından küçük çocuk ve adolesan hastalar alındı. Hastalar, hastane elektronik kayıt sisteminden ve mikrobiyoloji laboratuvarları kayıtlarından belirlenerek, hasta bilgileri geriye dönük olarak dosyalarından incelendi.

3.2. TANIMLAR ve ÇALIŞMA DEĞİŞKENLERİ

Kandidemi kan ve/veya kateter kültürlerinde kandida üremesi olarak tanımlandı. Santral venöz kateteri (SVK) olan hastaların, herhangi bir kan kültüründen veya kateter ucu kültüründen kandida izolasyonu kateter ilişkili kandidemi olarak değerlendirildi. Yatan hastalarda gerçekleşen her kan dolaşımı enfeksiyonu, atak olarak kabul edildi. İlk izolasyondan sonraki 30 gün içinde tespit edilen kandidemi birinci atak olarak kabul edilirken, ilk izolasyondan 30 gün sonrasında tespit edilen ve arada negatif kan kültürü bulunan kandidemi, ikinci atak olarak değerlendirildi (146).

Hastaların demografik özellikleri, kandida enfeksiyonu açısından risk faktörleri (altta yatan hastalık, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kullanılan antibiyotik sayısı, son üç ayda cerrahi girişim öyküsü, SVK veya umblikal kateter varlığı, mekanik ventilasyon öyküsü ve süresi, total parenteral nutrisyon öyküsü, immunsupresif ajan kullanımı, nötropeni, eş zamanlı bakteriyemi veya diğer vücut sıvılarında üreme bulunması, yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, kandidemi öncesi hastaneye yatış sayısı), kandida üreme zamanı, öncesinde antifungal kullanımı öyküsü, tercih edilen antifungal tedavi, SVK olanlarda kateter çıkarılması öyküsü, hastanede yatış süresi ve hastanın prognozu hasta dosyalarından kaydedildi.

Lökositoz, lökosit sayısının $\geq 10.000/\text{mm}^3$ olması; lökopeni $\leq 4.000/\text{mm}^3$ olması; nötropeni mutlak nötrofil sayısının (MNS) $< 500/\text{mm}^3$ olarak tanımlandı. Trombositopeni, trombosit sayısının $< 150000/\text{mm}^3$ olması olarak kabul edildi. Hipoalbuminemi 7 ay ve üzerindeki hastalar için serum albumin düzeyinin $< 3.4 \text{ g/dl}$, 7 ayın altında olan hastalar için $< 2.5 \text{ g/dl}$ olması, hipofosfatemi $< 2.5 \text{ mg/dl}$ olması olarak tanımlandı (147, 148). Prematürite gestasyonel yaşın < 37 hafta olması olarak tanımlandı. Kandida enfeksiyonundan önceki iki hafta içinde nötropeni ve immunsupresif ilaç kullanımı (sistemik steroid tedavisi,

kemoterapi, transplantasyon sonrası immun supresif kullanımı) öyküsü varlığı pozitif olarak değerlendirildi. Eşzamanlı bakteriyemi pozitif kan kültürünün 24 saati içinde bakteri izolasyonu olarak tanımlandı. Koagülaz negatif stafilokoklar için en az iki ayrı kültürde (eş zamanlı veya 48 saat içerisinde) üreme olması pozitif olarak kabul edildi. Üreme süresi, hastanın hastaneye yatışından sonra kan kültüründe ilk kandida türünün ürediği zamana kadar geçen süre olarak kaydedildi. Hastanın prognozu kandida izolasyonu sonrası 30 gün içerisindeki sağ kalım olarak değerlendirildi. Kandidemi sonrası 30 gün içinde görülen ölümler, nedeninden bağımsız olarak kandidemi ilişkili mortalite olarak değerlendirildi (9, 146).

3.3. MİKROBİYOLOJİK TETKİKLER

Hastalardan alınan kan ve BOS örnekleri, otomatize kan kültür sistemi şişelerine ekildi. Üreme tespit edilen şişelerden kanlı agara pasaj yapılarak, kültürler 36 °C’de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kolonilerden gram boyama yapıldı. Maya olduğu görülen kolonilerden SDA’ ya pasaj yapılarak 24-48 saat 36 °C’ de inkübe edildi. İki kez SDA’ya pasajlanarak saf olduklarından emin olduğunda çalışmaya dahil edildi. Fenotipik incelemede; a) germ tüp testi ile germ tüp oluşturanlar *C. albicans*, b) pirinç ekstresi - Tween 80 agar ile yalancı ve gerçek hifler, blastokonidiumlar klamidospor görülen mikromorfolojik mayalar *C. albicans*, c) kromojenik besiyeri ile yeşil renkli koloniler *C. albicans* olarak sınıflandırıldı. Biyokimyasal yöntemlerle diğer kandida türlerinin tiplendirmesi yapıldı. Kandida suşlarının antifungal hassasiyeti E-test yöntemi ile değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows version 15.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca [min-maks] ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Nitelik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. İki grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Grup sayısı 2’den fazla olduğunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Ölüm riskini artıran faktörler lojistik regresyon analizi ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

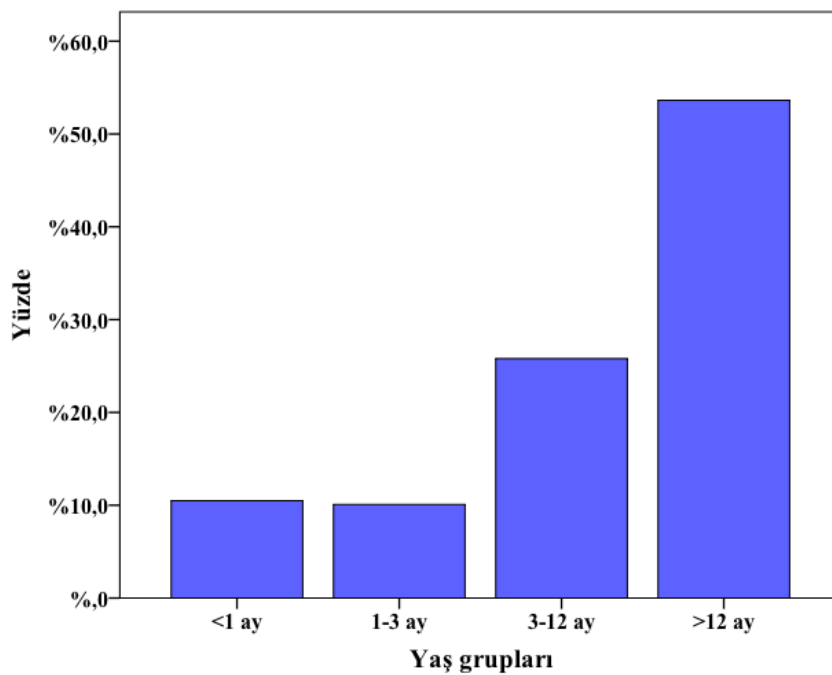
3.5. ETİK KURUL

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje No: GO 13/195).

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

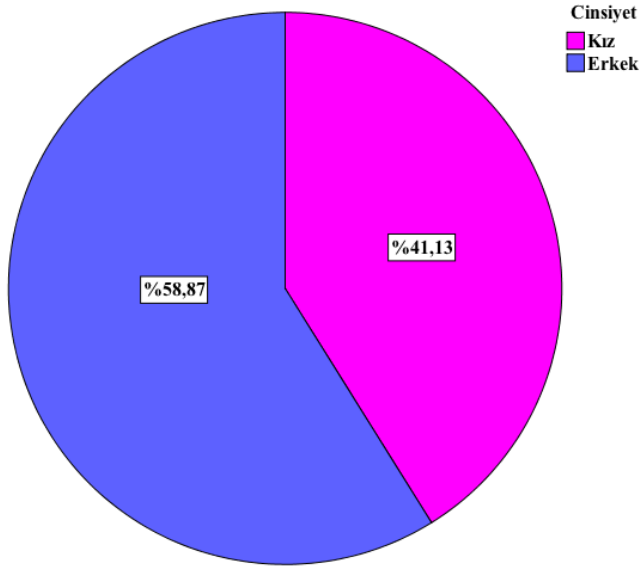
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Ocak 2004-Aralık 2012 tarihleri arasında 236 hastada 248 kandidemi atağı tespit edildi. On iki hastada iki kandidemi atağı belirlendi. Hastaların ortanca yaşı 13.9 aydı (3 gün–222 ay). Ataklar sırasındaki yaş dağılımına bakıldığında; <1 ay 26 (%10.4), 1-3 ay 25 (%10.1), 3-12 ay 64 (%25.8), >12 ay 133 (%46.4) hasta bulunuyordu (Şekil 4.1). Cinsiyet dağılımı ise 102'si (% 41.2) kız, 146'sı (% 58.8) erkekti (Şekil 4.2). Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de görülmektedir.



Şekil 4.1. Kandidemi atakları sırasındaki yaş dağılımı

Tablo 4.1. Kandidemili hastaların demografik özellikleri

Hasta özellikleri	n=248
Yaş, median (min-maks), ay	13.9 (0.1-222)
Yaş grupları, n(%)	
<1 ay	26 (10.4)
1-3 ay	25 (10.1)
3-12 ay	64 (25.8)
>12 ay	133 (52.8)
Cinsiyet (erkek), n (%)	146 (58.8)



Şekil 4.2. Kandidemi atakları sırasındaki cinsiyet dağılımı

Hastaların 65'inde (%26.2) gastrointestinal sistem (GİS) hastalığı, 57'sinde (%22.9) solid tümör, 20'sinde (%8) hematolojik hastalık, 19'unda (%7.6) konjenital kalp hastalığı (KKH), 17'sinde (%7.2) nörometabolik hastalık, 12'sinde (%4.8) prematürite, 12'sinde (%4.8) sendromik hastalık, 10'unda (%4) immün yetmezlik, 5'inde (%2) yanık, 28'inde (%12.5) diğer nedenler vardı.

GIS hastalığı grubundaki hastaların 11'inde (%16.9) özofagus atrezisi/perforasyonu, 9'unda (%13.8) intestinal atrezi/volvulus/malrotasyon, 7'sinde (%10.7) gastroşizis/omfalosel/ rüptüre umbilikal herni, 6'sında (%9.2) safra yolları bozuklukları, 5'inde (%7.6) kronik ishal, 4'ünde (%6.1) Hirschsprung hastalığı, 4'ünde (%6.1) nekrotizan enterokolit, 3'ünde (%4.6) karaciğer hastalıkları, 3'ünde (%4.6) inflamatuvar barsak hastalıkları, 2'sinde (%3) intestinal lenfanjiektazi, 2'sinde (%3) koroziv madde içimi, 2'sinde (%3) malnutrisyon, 2'sinde (%3) pankreas hastalıkları, 5'inde (%7.6) diğer nedenler vardı. Solid tümör grubundaki hastaların 17'sinde (%29.8) nöroblastom, 7'sinde (%12.2) Wilms tümörü, 5'inde (%11.5) intrakranial kitle, 5'inde (%11.5) teratom, 5'inde (%11.5) rabdomiyosarkom, 4'ünde (%7) lenfoma, 3'ünde (%5.2) hepatoblastom, 3'ünde (%5.2) ganglionöroblastom, 2'sinde (%3.5) langerhans hücreli histiositoz ve 6'sında (%10.5) diğer tümörler vardı. Hematolojik hastalık grubundaki hastaların 11'inde (%55) ALL, 3'ünde (%15) AML, 3'ünde (%15) aplastik anemi, 2'sinde (%10) hemofagositik sendrom (HFS), 1'inde (%5) talasemi major vardı. Aplastik anemili hastalardan ikisine ve talasemi major tanılı hastaya kemik iliği transplantasyonu yapılmıştı. İmmün yetmezlikli 10 hastanın tanılarına bakıldığında 8'inde (%80) ağır kombine immün yetmezlik, 1'inde

(%10) izole CD4 eksikliği, 1'inde (%10) Wiscott-Aldrich Sendromu saptandı. Yenidoğanlarda en sık altta yatan neden prematürite (%42.3) idi, bunu sırasıyla GIS hastalığı (%30.7), nörometabolik hastalık (%7.6), KKH (%7.6), sendromik hastalık (%7.6) ve solid tümör (%3.8) izledi.

Kandidemi ataklarının 83'ünde (%33.4) yoğun bakımda, 73'ünde (%29.4) çocuk servislerinde, 45'inde (%18.1) cerrahi servislerinde, 29'unda (%11.6) onkoloji servisinde, 10'unda (%4) enfeksiyon servisinde ve 8'inde (%3.2) ise diğer servislerde izlenme öyküsü vardı. Hastalar risk faktörleri, demografik ve klinik bulgularda farklılık olabileceği düşünülerek iki gruba ayrıldı. Bu gruplara göre eşlik eden hastalıklar ve izlenen servisler Tablo 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Kandidemili hastaların yaş gruplarına göre altta yatan hastalıkları ve izlendiği servisler

	<3 ay (n=51)	≥ 3 ay (n=197)	Toplam (n=248)
Altta yatan hastalık, n (%)			
Gastrointestinal sistem hastalığı	21 (41.2)	44 (22.3)	65 (26.2)
Solid tümör	2 (3.9)	55 (27.9)	57 (22.9)
Hematolojik hastalık	-	20 (10.2)	20 (8)
Konjenital kalp hastalığı	4 (7.8)	15 (7.6)	19 (7.6)
Nörometabolik hastalık	3 (5.9)	14 (7.1)	17 (6.8)
Prematürite	12 (23.5)	-	12 (4.8)
Sendromik hastalık	3 (5.9)	9 (4.6)	12 (4.8)
İmmun yetmezlik	-	10 (5.1)	10 (4)
Yanık	-	5 (2.5)	5 (2)
Diğer nedenler	6 (11.8)	25 (12.7)	31 (12.5)
Hastanın yattığı servis, n (%)			
Yoğun bakım	30 (58.8)	53 (26.9)	83 (33.4)
Çocuk servisleri	3 (5.9)	70 (35.5)	73 (29.4)
Cerrahi servisler	18 (35.3)	27 (13.1)	45 (18.1)
Onkoloji servisi	-	29 (14.7)	29 (11.6)
Çocuk enfeksiyon servisi	-	10 (5.1)	10 (4)
Diğer servisler	-	8 (4.1)	8 (3.2)

4.2. KANDİDEMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Kandidemi gelişen tüm hastalar belirlenmiş potansiyel risk faktörlerinden en az birine sahipti. Atakların 244'ünde (%98.4) geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü vardı ve kullanılan antibiyotik sayısı ortanca 3 (1-6) idi. Santral venöz kateter öyküsü 218 (%87.9), önceden hastaneye yatış öyküsü 195 (%78.6), mekanik ventilasyon öyküsü 111 (%44.8), total parenteral nutrisyon (TPN) öyküsü 85 (%34.3), yoğun bakımda yatış öyküsü 83 (%33.5), operasyon öyküsü 73 (%29.4) atakta vardı. Atakların 79'unda (%31.9) hastalar immunsupresif tedavi alıyordu. Üremeye kadar geçen yatış süresi ortanca 21.5 (1-217) gün ve toplam yatış süresi ortanca 51 (3-298) gündü. Atakların 75'inde (%30.2) eşlik eden bakteriyemi ve 33 atakta (%13.3) nötropeni öyküsü vardı. Hastaların yaş gruplarına göre risk faktörleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kandidemi için yaş gruplarına göre risk faktörleri

Risk faktörleri, n(%)	<3 ay (n=51)	3-12 ay (n=64)	>12 ay (n=133)	Toplam (n=248)
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	51 (100)	64 (100)	129 (97)	244 (98.4)
Santral venöz kateter varlığı	48 (94.1)	59 (92.2)	111 (83.5)	218 (87.9)
Önceden hastaneye yatış öyküsü	17 (33.3)	52 (81.2)	126 (94.7)	195 (78.6)
Mekanik ventilatör öyküsü	36 (70.6)	33 (51.6)	42 (31.6)	111 (44.8)
TPN öyküsü	42 (82.4)	20 (31.2)	23 (17.3)	85 (34.3)
Yoğun bakımda yatış öyküsü	30 (58.8)	25 (39.1)	28 (21.1)	83 (33.5)
İmmünsüpresif tedavi kullanımı	1 (2)	9 (14.1)	69 (51.9)	79 (31.9)
Eşlik eden bakteriyemi	17 (33.3)	24 (37.5)	34 (25.6)	75 (30.2)
Cerrahi operasyon öyküsü	21 (41.2)	26 (40.6)	26 (19.5)	73 (29.4)
Nötropeni varlığı	1 (2)	6 (9.4)	26 (19.5)	33 (13.3)
Prematürite	12 (23.5)	-	-	12 (4.8)

4.3. LABORATUVAR ve RADYOLOJİK BULGULAR

Kandidemi saptananlarda tanı sırasındaki hemoglobin düzeyi ortanca 9.8 g/dl (5.6-17.3), beyaz küre sayısı ortanca 8450/mm³ (100-96300), trombosit sayısı ortanca 161000/mm³ (5000-1036000) idi. Atakların 105'inde (%42.3) lökositoz, 53'ünde (%21.3) lökopeni, 33'ünde (%13.3) nötropeni, 117'sinde (%47.1) trombositopeni vardı. Sadece 22 (%8.8)

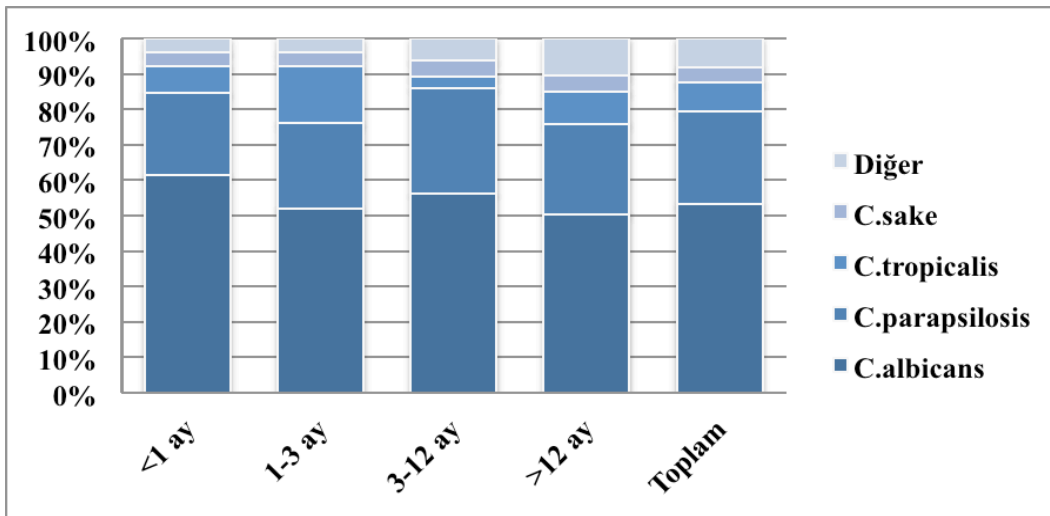
atakta C-reaktif protein (CRP) çalışılmıştı, ortanca değeri 6.23 mg/dl (0.2-22) idi. Atakların 30'unda (%12.1) hipoalbuminemi, 30'unda (%12.1) hipofosfatemi vardı.

Ataklar sırasında hepatosplenik kandidiyazis araştırılması amaçlı abdominal USG, hastaların 54'üne (%21.8) yapılmıştı ve bunların hiçbirinde pozitif bulgu yoktu. Kardiovasküler kandidiyazise yönelik ekokardiografik inceleme atakların 93'ünde (%37.5) yapılmıştı ve bunların 12'sinde (%4.8) vejetasyon saptanmıştı. Göz muayenesi sadece 3 (%1.2) atakta yapılmış ve bunlarda anormal göz bulgusu saptanmamıştı.

Atakların 75'inde (%30.2) eşlik eden bakteriyemi vardı. Bu ataklarda kan kültürünün 42'sinde (%56) stafilokok türleri, 9'unda (%12) enterokok türleri, 7'sinde (%9.3) *Stenotrofomonas maltophilia*, 6'sında (%8) *Pseudomonas aeruginosa*, 5'inde (%6.6) *Escherichia coli*, 3'ünde (%4) *Acinetobacter baumannii*, 1'er atakta (%1.3) *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter cloacae* izole edildi.

4.4. TÜR DAĞILIMI

Kandidemi ataklarının 95'inde (%38.3) kandida türleri sadece periferik kan kültüründe izole edilirken, 153'ünde (%61.7) hem kateterden hem de periferden alınan kan kültüründe üreme olmuştu. Üreme sonrası kateter çekimi atakların 120'sinde (%56.8) yapılırken, 91'inde (%43.1) yapılmamıştı. Üreyen kandida türlerinin dağılımına bakıldığında; 132'sinde (%53.2) *C. albicans*, 116'sında (%46.8) albicans dışı kandida türleri saptandı. Albicans dışı kandida türleri içinde *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. sake* en sık görülen türlerdi. Kandida türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.4'de ve Şekil 4.3'de görülmektedir.

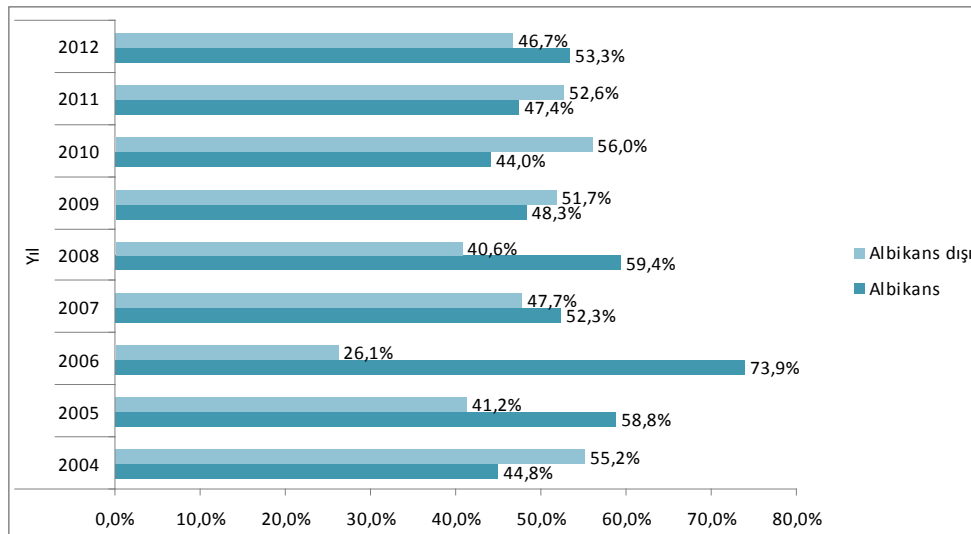


Şekil 4.3. Kandida türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.4. Kan kültüründe üreyen kandida türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Kandida türleri	<1 ay (n=26)	1-3 ay (n=25)	3-12 ay (n=64)	>12 ay (n=133)	Toplam (n=248)
<i>C. albicans</i> , n (%)	16 (61.5)	13 (52)	36 (56.2)	67 (50.4)	132 (53.2)
Albikans dışı kandidalar, n (%)	10 (38.5)	12 (48)	28 (43.8)	66 (49.6)	116 (46.8)
<i>C. parapsilosis</i>	6 (23.1)	6 (24)	19 (29.7)	34 (25.6)	65 (26.2)
<i>C. tropicalis</i>	2 (7.7)	4 (16)	2 (3.1)	12 (9)	20 (8.1)
<i>C. sake</i>	1 (3.8)	1 (4)	3 (4.7)	6 (4.5)	11 (4.4)
<i>C. famata</i>	-	-	-	7 (5.3)	7 (2.8)
<i>C. kefyr</i>	1 (3.8)	-	2 (3.1)	2 (1.5)	5 (2)
<i>C. lusitaniae</i>	-	-	1 (1.6)	2 (1.5)	3 (1.2)
<i>C. glabrata</i>	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.4)
<i>C. guilermendii</i>	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.4)
<i>C. lipolytica</i>	-	1 (4)	-	-	1 (0.4)
<i>C. pelliculosa</i>	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.4)
Tiplendirilememiş	-	-	1 (1.6)	-	1 (0.4)

Yıllara göre kandida türlerinin albikans ve albikans dışı türlere göre dağılımına bakıldığında (Şekil 4.4); özellikle 2006 ve 2008 yıllarında albikans türü kandidalar albikans dışı türlere göre daha sık görülürken (%73.9 ve %59.4); 2009, 2010 ve 2011 yıllarında albikans dışı kandidalar ön plana çıkmıştır (%51.7, %56 ve %52.6).

**Şekil 4.4.** Yıllara göre kandida türlerinin dağılımı

Albikans ve albikans dışı kandida türleri için demografik ve laboratuvar bulguları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında (Tablo 4.5); üç aydan küçük olan grupta albikans türü kandidalarda erkek cinsiyet istatistiksel olarak daha sıktı ($p=0.029$), beyaz küre ve MNS da daha yüksekti (sırasıyla $p=0.035$ ve $p=0.034$). Üç aydan büyük grupta ise benzer şekilde albikans türü kandidalarda erkek cinsiyet daha sık ($p=0.015$), beyaz küre ve MNS da daha yüksekti (sırasıyla $p=0.007$ ve $p=0.001$).

Tablo 4.5. Kandida alt türlerinin yaş gruplarına göre demografik ve laboratuvar bulguları

Parametreler	<3 ay (n=51)			≥3 ay (n=197)		
	Albikans türü kandida (n=29)	Albikans dışı kandida (n=22)	<i>p</i>	Albikans türü kandida (n=103)	Albikans dışı kandida (n=94)	<i>p</i>
Cinsiyet (erkek)^b	24 (82.8)	12 (54.5)	0.029	66 (64.1)	44 (46.8)	0.015
Hemoglobin, (g/dl)^a	10.7 (7-15.3)	11.5 (8.1-17.3)	0.354	9.8 (5.6-14.3)	9.6 (6.4-13.6)	0.462
Beyaz küre, (/mm³)^a	14400 (700-50900)	11150 (1800-30900)	0.035	9400 (100-96300)	6100 (100-33800)	0.007
Mutlak nötrofil sayısı, (/mm³)^a	8900 (300-43900)	7600 (1400-17600)	0.034	5200 (0-22600)	2700 (0-22400)	0.001
Derin nötropeni (<500 /mm³)^b	1 (3.4)	0 (0)	0.379	15 (14.6)	17 (18.1)	0.503
Trombosit, (/mm³)^a	81000 (5000-636000)	153500 (19000-1036000)	0.290	177000 (5000-1012000)	173000 (5000-797000)	0.263
Trombositopeni, (<150000/mm³)^b	20 (69)	11 (50)	0.278	43 (41.7)	43 (45.7)	0.572
Ekokardiyografide vejetasyon^b	1 (10) (n=10)	1 (50) (n=2)	0.166	6 (15.8) (n=38)	4 (9.3) (n=43)	0.376
Antifungal tedavi süresi, gün^a	16.5 (1-38)	17 (1-41)	0.372	16 (1-100)	18 (2-78)	0.08
Ölüm^b	16 (55.2)	7 (31.8)	0.097	29 (28.2)	19 (20.2)	0.195

^amedian (minimum-maksimum), ^bn (%).

Kandida türlerine göre risk faktörleri ve mortalite oranları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında (Tablo 4.6); üç ayın altındaki grupta albikans dışı kandidalarda SVK süresi istatistiksel olarak daha uzundu ($p=0.049$), operasyon ve cerrahi serviste yatış öyküsü ise istatistiksel olarak daha sıktı (sırasıyla $p=0.005$ ve $p<0.001$). Albikans türü kandidalarda ise yoğun bakımda yatış öyküsü istatistiksel olarak daha sık görüldü ($p=0.001$). Üç ayın üzerindeki grupta ise albikans dışı kandidalarda mekanik ventilasyon

süresi istatistiksel olarak daha uzun ($p=0.034$) ve immün supresif tedavi öyküsü daha sıkı ($p=0.002$).

Tablo 4.6. Kandida alt türlerine göre risk faktörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Parametreler	<3 ay (n=51)		p	≥3 ay (n=197)		p
	Albikans türü kandida (n=29)	Albikans dışı kandida (n=22)		Albikans türü kandida (n=103)	Albikans dışı kandida (n=94)	
Santral kateter öyküsü ^a	28 (96.6)	20 (90.9)	0.396	88 (85.4)	82 (87.2)	0.714
Santral kateter süresi, gün ^b	24 (5-68)	33 (6-118)	0.049	45 (5-553)	78 (12-456)	0.347
Üreme sonrası kateterin çekilmesi ^a	15 (55.6)	7 (36.8)	0.211	48 (56.5)	50 (62.5)	0.431
TPN öyküsü ^a	22 (75.9)	20 (90.9)	0.163	21 (20.4)	22 (23.4)	0.609
Mekanik ventilasyon öyküsü ^a	22 (75.9)	14 (63.6)	0.343	45 (43.7)	30 (31.9)	0.089
Mekanik ventilasyon süresi, gün ^b	18.5 (3-45)	10 (3-102)	0.961	12 (1-99)	16.5 (2-150)	0.034
Operasyon öyküsü ^a	7 (24.1)	14 (63.6)	0.005	32 (31.1)	20 (21.3)	0.119
İmmün süpresif tedavi ^a	0 (0)	1 (4.5)	0.246	30 (29.1)	48 (51.1)	0.002
Eş zamanlı bakteriyemi öyküsü ^a	8 (27.6)	9 (40.9)	0.318	29 (28.2)	29 (30.9)	0.678
Kullanılan antibiyotik sayısı ^b	3 (1-5)	3 (2-4)	0.620	3 (1-5)	3 (1-6)	0.62
Yoğun bakımda yatış öyküsü ^a	23 (79.3)	7 (31.8)	0.001	32 (31.1)	21 (22.3)	0.168
Cerrahi serviste yatış öyküsü ^a	4 (13.8)	14 (63.6)	<0.001	13 (12.6)	13 (13.8)	0.802
Önceki yatış sayısı ^b	1 (1-3)	1 (1-2)	0.520	3 (1-17)	4 (1-22)	0.410
Üreme öncesi yatış süresi ^b	15 (1-202)	20.5 (1-114)	0.948	21 (1-210)	23.5 (1-217)	0.321
Toplam yatış süresi ^b	45 (3-238)	48.5 (6-197)	0.559	49 (5-237)	59.5 (9-298)	0.232

^an(%), ^bmedian (minimum-maksimum)

4.5. ANTİFUNGAL TEDAVİ ve DUYARLILIK TESTLERİ

Tedavide kullanılan antifungal ajanlara bakıldığında; 120 atakta (%48.4) flukonazol, 44 atakta (%17.7) AmB, 16 atakta (%6.5) kaspofungin kullanılmıştı, 34 atakta (%13.7) önce flukonazol başlanmış ve sonrasında AmB ile değiştirilmişti, 13 atakta (%5.2) flukonazol kaspofungin ile değiştirilmişti, 7'sinde (%2.8) kaspofungin AmB ile değiştirilmiş, 5'inde (%2) AmB kaspofungin ile değiştirilmişti. Üreme sonrasında 9 (%3.6) hastaya antifungal tedavi verilmemişti, bu hastalarda üreme sonuçları hasta kaybedildikten sonra belli olmuştu. Hastalarda ortanca antifungal kullanma süresi 18 (1-100) gün idi. Atakların 35'inde (%14.1) üreme öncesinde flukonazol kullanma öyküsü vardı. Antifungal duyarlılık testleri hastaların büyük kısmında (%98.7) değerlendirilmişti, flukonazol 245 (%98.7) atakta, vorikonazol 170 (%68.5) atakta, kaspofungin 40 (%16.1) atakta, AmB 5 (%2) atakta çalışılmıştı. Flukonazol direnci 14 atakta, vorikonazol direnci 4 atakta, kaspofungin

direnci 2 atakta saptanmıştı, AmB çalışılan atakların hiçbirinde direnç saptanmamıştı. Antifungal dirençli kandida suşları ve duyarlılık testi sonuçları Tablo 4.7’de görülmektedir. Toplam 17 (%6.8) kandida suşunda herhangi bir antifungal direnci tespit edildi. Bu suşların tespit edildiği hastaların tanılarına bakıldığında; 4’ünde (%23.5) hematolojik hastalık, 4’ünde (%23.5) solid tümör, 4’ünde (%23.5) GIS hastalığı, 2’sinde (%11.7) KKH, 1’inde (%5.8) immun yetmezlik, 1’inde (%5.8) tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve 1’inde (%5.8) prematürite vardı. Bu hastaların 7’si (%41.1) çocuk servislerinde, 6’sı (%35.2) yoğun bakımda ve 4’ü (%23.5) cerrahi servislerinde izlendi.

Tablo 4.7. 2004-2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi’nde çocuk hastalarda saptanan, herhangi bir antifungale direnç gösteren kandida izolatlarının dağılımı

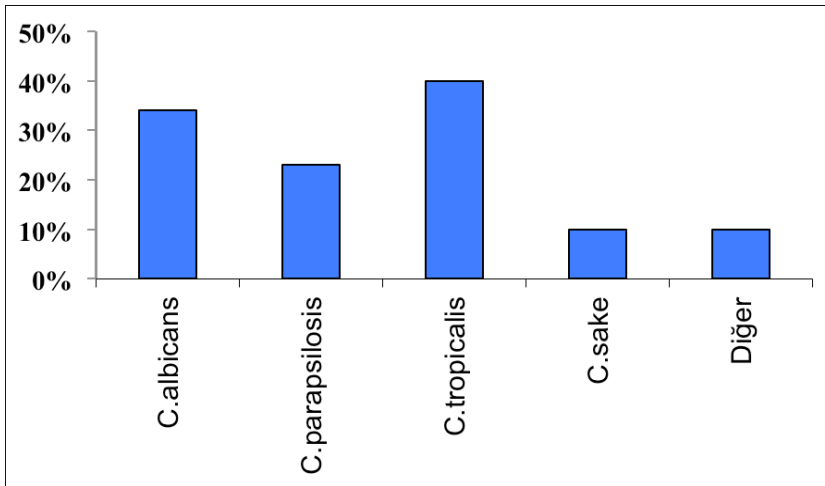
Kandida türleri	Flukonazol	Vorikonazol	Kaspofungin	Amfoterisin B
<i>C. albicans</i>	R	R	-	-
<i>C. albicans</i>	R	-	-	-
<i>C. tropicalis</i> *	R	S	-	-
<i>C. tropicalis</i> *	R	S	-	-
<i>C. tropicalis</i> *	R	S	S	-
<i>C. tropicalis</i>	R	S	-	-
<i>C. tropicalis</i>	R	S	S	-
<i>C. parapsilosis</i> *	R	-	S	-
<i>C. parapsilosis</i>	S	-	R	-
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	R	-
<i>C. famata</i> *	R	-	-	-
<i>C. famata</i>	R	-	-	-
<i>C. sake</i> *	-	R	-	-
<i>C. sake</i>	R	R	-	-
<i>C. glabrata</i>	R	R	-	-
<i>C. kefyr</i> *	R	S	S	S
<i>C. lipolytica</i> *	R	S	S	-

R, dirençli; S, hassas.

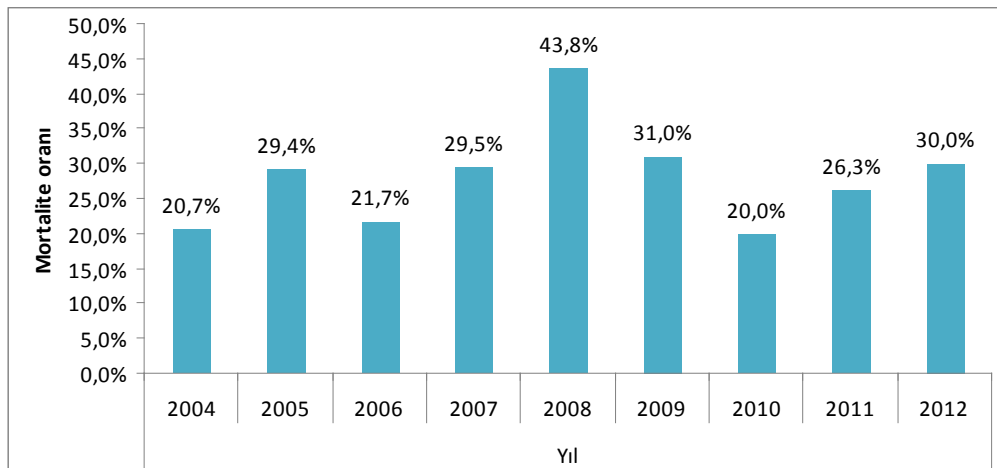
*Üreme öncesinde flukonazol kullanma öyküsü var.

4.6. PROGNOZ

Kandidemi gelişen hastaların 71'i (%28.6) ilk 30 gün içinde kaybedildi. Albikan türü kandidalarda mortalite oranı %34.1 iken, albikan dışı kandidalarda %22.4 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.042$). Kandida türlerine göre mortalite oranlarına bakıldığında (Şekil 4.5); *C. albicans*'da %34.1, *C. parapsilosis*'da %23, *C. tropicalis*'da %40, *C. sake*'de %10 ve diğer kandida türlerinde %10 olarak saptandı. Kaybedilen hastaların izlendiği servisler karşılaştırıldığında; 42'sinin (%59.1) yoğun bakımda, 20'sinin (%28.1) çocuk servislerinde ve 9'unun (%12.6) cerrahi servislerinde izlendiği görüldü. Mortalite ile hastaların izlendikleri servisler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Yıllara göre mortalite oranlarına bakıldığında (Şekil 4.6); en yüksek mortalitenin 2008 yılında (%43.8) olduğu, diğer yıllarda mortalite oranının %20-30 arasında değiştiği görüldü.



Şekil 4.5. Kandida türlerine göre mortalite oranları



Şekil 4.6. Yıllara göre mortalite oranları

Kaybedilen ve yaşayan hastaların demografik ve laboratuvar bulguları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında (Tablo 4.8); üç ayın altında kaybedilen hastalarda trombosit sayısı istatistiksel olarak daha düşük iken ($p=0.022$), antifungal tedavi süresi yaşayan grupta istatistiksel olarak daha uzundu ($p=0.037$). Üç ayın üzerinde kaybedilen hastalarda yaş istatistiksel olarak daha büyük ($p=0.010$), erkek cinsiyet daha sıktı ($p=0.016$). Kaybedilen grupta nötropeni ve trombositopeni istatistiksel olarak daha sık iken (her ikisi için $p=0.001$), trombosit sayısı istatistiksel olarak daha düşüktü ($p=0.02$). Hipoalbuminemi ve hipofosfatemi de kaybedilen grupta istatistiksel olarak daha sık görüldü (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.023$).

Tablo 4.8. Kaybedilen ve yaşayan hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının yaş gruplarına göre dağılımı

^amedian (minimum-maksimum); ^bn (%)

*gün olarak belirtilmiştir; **ay olarak belirtilmiştir.

Parametreler	<3 ay (n=51)			≥3 ay (n=197)		
	Kaybedilen (n=23)	Yaşayan (n=28)	<i>p</i>	Kaybedilen (n=48)	Yaşayan (n=149)	<i>p</i>
Yaş, (gün)	15 (3-89)*	32 (7-88)*	0.159	31 (3.5-222)**	21.6 (3.3-210)**	0.010
Cinsiyet (erkek) ^b	17 (73.9)	19 (67.9)	0.637	34 (70.8)	76 (51)	0.016
Hemoglobin, (g/dl) ^a	10.6 (7-17.3)	11.5 (7.4-14.4)	0.506	9.45 (5.6-14.3)	9.8 (5.7-14.3)	0.546
Beyaz küre, (/mm ³) ^a	14400 (700-50900)	11900 (1800-34700)	0.840	6150 (100-96300)	8100 (200-33800)	0.448
Mutlak nötrofil sayısı, (/mm ³) ^a	8900 (300-43900)	8000 (1400-29300)	0.119	3300 (0-22600)	3900 (0-22400)	0.738
Nötropeni varlığı (<500 /mm ³) ^b	1 (4.3)	0 (0)	0.265	15 (31.2)	17 (11.4)	0.001
Trombosit, (/mm ³) ^a	77000 (5000-282000)	146000 (19000-1036000)	0.022	105500 (5000-876000)	197000 (5000-1012000)	0.002
Trombositopeni, (<150000/mm ³) ^b	16 (69)	15 (53.6)	0.381	31 (64.6)	55 (36.9)	0.001
Hipoalbuminemi ^b	7 (33.3)	4 (14.8)	0.130	10 (20.8)	9 (6)	0.003
Hipofosfatemi ^b	5 (21.7)	2 (7.1)	0.132	10 (20.8)	13 (8.7)	0.023
Ekokardiyografide vejetasyon ^b	2 (40) (n=5)	0 (0) (n=7)	0.067	0 (0) (n=14)	10 (14.9) (n=67)	0.123
Antifungal tedavi süresi, gün ^a	7.5 (1-41)	18 (1-38)	0.037	14 (1-78)	18 (7-100)	0.094

Kaybedilen ve yaşayan hastalarda risk faktörleri karşılaştırıldığında (Tablo 4.9); üç ayın altında kaybedilen hastalarda mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda yatış öyküsü istatistiksel olarak daha sıkken (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.047$), yaşayanlarda SVK süresi istatistiksel olarak daha uzundu ($p=0.002$). Ayrıca yaşayan hastalarda üreme sonrası SVK'in çekilme sıklığı istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Üç aydan büyük kaybedilen hastalarda önceden hastaneye yatış, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda yatış öyküsü istatistiksel olarak daha sık bulundu (sırasıyla $p=0.022$, $p<0.001$, $p<0.001$). Kaybedilenlerde kullanılan antibiyotik sayısı istatistiksel olarak daha fazla ve üreme öncesi yatış süresi daha uzundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.004$). Yaşayanlarda üreme sonrası SVK'in çekilme sıklığı istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.001$).

Tablo 4.9. Yaşayan ve kaybedilen hastaların risk faktörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Parametreler	<3 ay (n=51)			≥3 ay (n=197)		
	Kaybedilen (n=23)	Yaşayan (n=28)	<i>p</i>	Kaybedilen (n=48)	Yaşayan (n=149)	<i>p</i>
Santral kateter öyküsü ^a	23 (100)	25 (89.3)	0.106	43 (89.6)	127 (85.2)	0.446
Santral kateter süresi, gün ^b	24 (5-53)	35 (7-118)	0.002	68 (10-362)	54.5 (5-553)	0.673
Üreme sonrası kateterin çekilmesi ^a	3 (14.3)	19 (76)	<0.001	5 (11.9)	93 (75.6)	<0.001
TPN öyküsü ^a	20 (87)	22 (78.6)	0.434	11 (22.9)	32 (21.5)	0.834
Mekanik ventilasyon öyküsü ^a	21 (91.3)	15 (53.6)	0.003	38 (79.2)	37 (24.8)	<0.001
Mekanik ventilasyon süresi, gün ^b	12 (3-51)	11 (3-102)	0.748	13.5 (1-150)	14 (1-99)	0.452
Operasyon öyküsü ^a	7 (30.4)	14 (50)	0.158	13 (27.1)	39 (26.2)	0.901
İmmün süpresif tedavi ^a	0 (0)	1 (3.6)	0.360	19 (39.6)	59 (39.6)	0.999
Eş zamanlı bakteriyemi öyküsü ^a	8 (34.8)	9 (32.1)	0.842	14 (29.2)	44 (29.5)	0.962
Kullanılan antibiyotik sayısı ^b	3 (2-4)	3 (1-5)	0.940	3 (1-6)	3 (1-5)	<0.001
Yoğun bakımda yatış öyküsü ^a	17 (73.9)	13 (46.4)	0.047	25 (52.1)	28 (18.8)	<0.001
Cerrahi serviste yatış öyküsü ^a	5 (21.7)	13 (46.4)	0.066	4 (8.3)	22 (14.8)	0.252
Önceden yatış öyküsü ^a	6 (26.1)	11 (39.3)	0.486	39 (81.3)	139 (93.3)	0.022
Önceki yatış sayısı ^b	1 (1-2)	1 (1-3)	0.366	3 (1-13)	3 (1-22)	0.737
Üreme öncesi yatış süresi ^b	13 (1-114)	22 (1-202)	0.442	31.5 (1-217)	21 (1-210)	0.004
Toplam yatış süresi ^b	19 (5-223)	58.5 (3-238)	0.076	68 (5-237)	52 (9-298)	0.469

^an(%), ^bmedian (minimum-maksimum)

Antifungal direnci saptanan 17 hastanın 4'ü (%23.5) kaybedildi. Bu hastaların üçü öncesinde flukonazol profilaksisi alırken, bir hasta profilaksi almıyordu. Antifungal direnci bulunan hastalarla, bulunmayanlardaki mortalite oranı karşılaştırıldığında; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.439$).

Gruplar arasında istatistiksel farklı çıkan risk faktörleri lojistik regresyon analizinde değerlendirildiğinde (Tablo 4.10); üç ayın altındaki grupta SVK'in çekilmemesinin mortaliteyi 20.5 kat (%95 CI, 3.9-106.5; $p<0.001$), hipoalbuminemi varlığı 5.9 kat (%95 CI, 1.03-34.1; $p=0.046$) ve yoğun bakıma yatış öyküsünün 4.6 kat (%95 CI, 0.92-23.9; $p=0.063$) artırdığı saptandı. Üç ayın üzerindeki grupta SVK'in çekilmemesinin mortaliteyi 23 kat (%95 CI, 7.48-70.77; $p<0.001$), mekanik ventilasyonun 7.4 kat (%95 CI, 2.64-21.08; $p<0.001$), hipoalbumineminin 4.4 kat (%95 CI, 1.56-12.56; $p=0.005$), nötropenin 3.1 kat (%95 CI, 1.31-7.69; $p=0.010$), erkek cinsiyetin 2.2 kat (%95 CI, 1.02-4.71; $p=0.043$), trombositopeninin 2.1 kat (%95 CI, 0.97-4.52; $p=0.057$) artırdığı görüldü. Ayrıca antibiyotik sayısının bir artırılmasının mortaliteyi 1.74 kat (%95 CI, 0.99-3.06; $p=0.053$) artırdığı saptandı.

Tablo 4.10. Yaş gruplarında ölüm riskini artıran nedenler

Parametreler	OR	%95 CI	<i>p</i>
<3 ay			
Hipoalbuminemi	5.93	1.03-34.1	0.046
YBÜ'ne yatış öyküsü	4.69	0.92-23.9	0.063
SVK çekilmemesi	20.57	3.9-106.5	<0.001
>3 ay			
Cinsiyet	2.2	1.02-4.71	0.043
Nötropeni	3.1	1.31-7.69	0.010
Trombositopeni	2.1	0.97-4.52	0.057
Hipoalbuminemi	4.43	1.56-12.56	0.005
Kullanılan antibiyotik sayısı	1.74	0.99-3.06	0.053
MV öyküsü	7.4	2.64-21.08	<0.001
SVK çekilmemesi	23	7.48-70.77	<0.001

YBÜ, yoğun bakım ünitesi; SVK, santral venöz kateter; MV, mekanik ventilasyon; OR, Odds oranı; CI, Güven aralığı

5. TARTIŞMA

Kandida türleri hastanede yatan hastalarda invazif fungal enfeksiyonların en önemli nedenlerindedir, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan etkenlerin içinde üçüncü sırada yer almaktadır (57). Kandidemi sıklıkla sepsis benzeri semptom ve bulgularla ilişkilidir (131). Mantarlara bağlı gelişen sepsis 1979 yılından 2000 yılına kadar %207 oranında artmıştır (149) ve çocuklarda sepsis nedenleri içinde ikinci en sık mortalite nedeni haline gelmiştir (150). Çeşitli çalışmalarda kandidemi ilişkili mortalite %5 ile 71 arasında değişmektedir. Kandidemi yüksek mortalite oranı yanında artmış bakım maliyeti ve uzamış hastane yatışına neden olmaktadır (151). Zaman içinde kandidemiye bağlı mortalite oranının ve kandida türlerinin belirlenmesi merkezlerin kendi verilerini oluşturması ve sürveyans çalışmalarının sürdürülmesi açısından çok önemlidir. Çalışmamızda da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde izlenen çocuk hastalarda kandidemi risk faktörlerinin ortaya konulması ve mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca kandida türlerinin dağılımı, antifungal seçimi ve antifungallere dirençli kandida türleri saptanmıştır.

Kandideminin yaş dağılımı, tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarına benzer şekilde, küçük yaş gruplarında daha yüksek insidansa sahiptir. İlk bir yaşta insidans 10 katına kadar çıkabilir (152). Çalışmamızda ise atakların %46.3'ünde hastalar bir yaşın altında iken, bir yaşından büyük hastalar atakların %52.8'ini oluşturuyordu. Yenidoğanlarda özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde kandidemi riski çok yüksektir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların %1-2'sinde invazif kandida enfeksiyonu gelişirken, gebelik haftası ve doğum ağırlığı küçüldükçe invazif kandida enfeksiyonu sıklığı %20'lere kadar çıkmaktadır (112). Çalışmamızda da hastaların %10.4'ü yenidoğandan oluşturuyordu, ve yenidoğanlarda altta yatan en önemli neden prematürite idi. Kandidemi erkeklerde daha sık görülmüştü (E/K:1.4), bu oranda literatürdeki birçok çalışma ile benzerlik gösteriyordu (153-155).

Kandideminin tanınması ve erken dönemde tedavinin başlanması açısından risk faktörlerinin belirlenmesi çok önemlidir. İnvazif kandida enfeksiyonlarının büyük kısmı hastane enfeksiyonu ilişkilidir ve başlıca risk faktörleri; yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış, TPN kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kullanımıdır (156, 157). Çocuklarda ek olarak immunsupresyon durumu, SVK varlığı, diyaliz ve yakın zamanda

geçirilmiş cerrahi de risk yaratmaktadır (156, 158). Yenidoğanlarda da kandidemi için risk faktörleri kandida kolonizasyonu, düşük doğum ağırlığı ve abdominal cerrahi öyküsüdür (39, 159). Avusturalya'dan bildirilen bir çalışmada, kandidemi yenidoğanların %58'inde ve çocukların %73'ünde vasküler kateterler ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada yenidoğanlarda prematüritenin ve yoğun bakımda izlemin en önemli risk faktörleri olduğu, çocuklarda hematolojik malignensi ve nötropeninin başlıca risk faktörleri olduğu saptanmıştır (160). Zaoutis ve ark.'nın çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 101 kandidemili hastadaki risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında; SVK varlığı, malignensi, önceki iki hafta içinde üç günden daha uzun süreyle vankomisin veya anaerobik mikroorganizmalara etkili antimikrobiyal ajanların kullanımının en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (158). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise; antimikrobiyal tedavi kullanımının (%94), yoğun bakıma yatış öyküsünün (%57) ve TPN kullanımının (%42) en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (155). Literatürde bildirilen risk faktörlerinin hastalarımızdaki sıklığına bakıldığında; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının %98.4, SVK varlığının %87.9, önceden hastaneye yatışın %78.6, mekanik ventilasyon öyküsünün %44.8, TPN kullanımının %34.3, yoğun bakım ünitesinde yatışın %33.5, immunsupresif tedavi kullanımının %31.9, eşlik eden bakteriyeminin %30.2, cerrahi operasyon öyküsünün %29.4, nötropeninin %13.3 oranında görüldüğü saptanmıştır. Yenidoğanlarda da prematüritenin (%46.1) en önemli risk faktörlerinden olduğu belirlenmiştir.

İnvazif kandida enfeksiyonlarının, tür dağılımına bakıldığında; *C. albicans*'in en sık izole edilen tür olduğu görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda oranı %50-70 arasında değişmektedir (152, 153, 161). Ancak son yıllarda çeşitli faktörlere bağlı olarak albikans dışı kandida türleri ön plana çıkmaktadır, dağılımları yaşa ve coğrafik özelliklere göre değişmektedir (153). Çalışmamızda genel olarak albikans türü kandidalar daha sık izole edilmekle birlikte (%53.2), sıklık arasında belirgin fark görülmemektedir. Yıllara göre dağılıma bakıldığında; 2006 ve 2008 yıllarında albikans türü daha sık görülürken (%73.9 ve %59.4); 2009, 2010 ve 2011 yıllarında albikans dışı kandidaların ön plana çıktığı (%51.7, %56 ve %52.6) saptanmıştır. Yenidoğan, çocuk ve erişkin kandidemi hastalarının birlikte değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, tüm yaş gruplarında *C. albicans* sıklığının %48 olduğu bildirilmiştir (160). Neu ve ark.'nın 2002-2006 yıllarında 154 hastada saptanan 203 kandidemi atağını inceledikleri çalışmalarında; atakların %74'ünde albikans dışı kandidalar izole edilmiştir (162). Literatürde bu oranlar farklı çalışmalarda oldukça

çeşitlidir; merkezlere, yaş gruplarına, altta yatan hastalıklara ve risk faktörlerine göre değişmektedir.

Çocuklarda albicans dışı kandidalar içinde en sık izole edilen tür *C. parapsilosis* iken, erişkinlerde *C. glabrata* ön plana çıkmaktadır (151, 163). Birçok ülkeden bildirilen çalışmada *C. parapsilosis* ikinci en sık izole edilen türdür; Kuzey Amerika'da %15.5, Avrupa'da %16.3, Asya-Pasifik bölgesinde %17, Avustralya'da %18.8 oranında bulunmuştur, ayrıca Latin Amerika'da son dekatta sıklığı %14'den %23.4'e çıkmıştır (164-166). Yunanistan'dan bildirilen ve 406 kandidemi atağının değerlendirildiği bir çalışmada; *C. albicans*'ın ardından %24 oranı ile *C. parapsilosis* en sık ikinci tür olarak saptanmıştır (167). Çalışmamızda da benzer şekilde *C. parapsilosis* ikinci en sık türdür ve %26.2 oranında saptanmıştır. *C. parapsilosis* insidansının tüm dünyada artması ile ilişkili risk faktörleri; mikroorganizmanın intravasküler araçlara ve protezlere afinitesi, gastrointestinal kolonizasyon ve sağlık çalışanlarının ellerinde taşınmasıdır. Adezyon ve biyofilm oluşumu önemli bir özelliği olduğundan SVK'ler başlıca enfeksiyon kaynağıdır ayrıca bu grup hastalarda TPN kullanımının da sık olması biyofilm oluşumunu kolaylaştırmaktadır. *C. parapsilosis*'e bağlı kandidemi ve TPN arasında kuvvetli bir ilişki vardır ayrıca profilaktik olarak antifungallerin kullanımı da sıklığı artırmaktadır (12). Yenidoğanlarda çok düşük doğum ağırlığı, gastrointestinal hastalık, cilt bütünlüğünde bozulma ve uzun süreli endotrakeal entübasyonda riski artırmaktadır. Yenidoğanlarda *C. parapsilosis* sıklığı %15.5-65.1 iken, erişkinlerde bu oran %5-15 arasında değişmektedir (38, 166, 168-170). Çalışmamızda da yenidoğan döneminde *C. parapsilosis* sıklığı %23.1 oranında bulunmuştur (Tablo 4.4).

Diğer albicans dışı kandidaların dağılımı çocuk ve erişkin hastalarda değişmektedir. Dutta ve ark.'nın 6 ay-18 yaş arasındaki kandidemili hastalarda yaptıkları çalışmada; *C. albicans* %44.2, *C. parapsilosis* %23.9, *C. tropicalis* %14.8, *C. glabrata* %6.5, *C. lusitaniae* %5.4 ve *C. krusei* %1.4 oranında bildirilmiştir (171). Çin'den bildirilen çocuk ve erişkin hastaların dahil edildiği bir çalışmada da; *C. albicans*'ın (%35.9) ardından *C. tropicalis*'in (%21.8) en sık ikinci tür olduğu, sırasıyla *C. glabrata* (%12.9) ve *C. parapsilosis*'in (%7.7) görüldüğü bildirilmiştir (172). Foongladda ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise albicans dışı kandida türlerine bağlı kandidemi oranı % 55.4 olup, ilk sırayı *C. tropicalis* (%45) almıştır. Araştırmacılar özellikle pediatri hastalarında *C. tropicalis*'e bağlı kandidemi oranını %59 olarak saptamışlardır (173). Singhi ve ark. sadece pediatri yoğun bakım ünitelerini dahil ettikleri çalışmada; albicans dışı kandida türlerine bağlı kandidemi oranı % 70.3 ve en sık etken olarak *C. tropicalis* (% 48.4)'i bulmuşlardır (60). Brezilya

(174) ve Tayvan (9)'da yapılan iki farklı çalışmada ise sıralama *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* şeklindedir. Poikonen ve ark.'nın beş yıllık surveyans çalışmasında ise; albicans dışı kandida türlerine bağlı kandidemi etkenleri sırasıyla *C. glabrata* (%9), *C. krusei* (%8), *C. parapsilosis* (%5) ve *C. tropicalis* (% 3) olarak bulunmuştur (175). Yapılan bir çok çalışma göz önüne alındığında; *C. albicans*'tan sonra gelen albicans dışı kandida türlerine bağlı kandideminin en sık etkenleri olarak: *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* öne çıkmaktadır (6, 164, 167). Çalışmamızda albicans dışı kandidalar içinde *C. parapsilosis*'den (%26.2) sonra sırasıyla *C. tropicalis* (%8.1), *C. sake* (%4.4) ve *C. famata* (%2.8) görülmüştür. *C. glabrata* sadece bir hastada (%0.8) izole edilmiş olup, bu hasta >12 ay üzerindeki grupta yer almaktadır. *C. glabrata* özellikle erişkinlerde ya da daha büyük yaştaki çocuklarda görülmektedir, çocuk hastalarda nadirdir (151, 163, 176). Çalışmamızda da *C. glabrata*'nın %0.8 oranında görülmesi, çocuklarda bildirilen oranlardadır.

Albicans ve albicans dışı kandida türlerinin demografik ve laboratuvar bulguları ve risk faktörlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmaktadır. Chi ve ark.'nın erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada; albicans dışı kandidalarda nötropeninin istatistiksel olarak daha sık, albicans grubunda ise yoğun bakımda yatışın istatistiksel olarak daha az olduğu bulunmuştur (177). Erişkin ve çocuk hastaların dahil edildiği bir çalışmada ise; albicans dışı kandida türlerinin hematolojik transplant hastalarında, öncesinde flukonazol kullananlarda ve neonatal yaşı küçük olanlarda istatistiksel olarak daha sık görülürken, kandida türlerinde önceden kolonizasyon olması ve önceden antibiyotik kullanımı istatistiksel olarak daha sık bulunmuştur (178). Dutta ve ark.'nın çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada ise; gruplar arasında demografik veriler, altta yatan hastalık, klinik bulgular ve risk faktörleri açısından istatistiksel fark bulamamışlardır (171). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada; albicans ve albicans dışı kandida türlerine bağlı olarak *C. albicans* enfeksiyonlarında hastaların yaşının daha küçük olduğu, kandidemi öncesi hastanede kalış süresinin daha uzun, üriner kateter ve hastanede kalış süresinin daha uzun, albicans dışı kandidemili hastalarda nötropeninin daha sık ve hastaneye yatışın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca *C. albicans* üreyen hastalarda daha yüksek mortalite ve dissemine kandidiyazis görülmüştür. (179). Çalışmamızda görülen kandida türleri ve risk faktörleri yaş gruplarına göre farklı olabileceğinden, erken süt çocukluğu dönemindeki hastalar (<90 gün) ve daha büyük hastalar (≥ 3 ay) olarak iki gruba ayrıldı. Bu gruplarda demografik ve laboratuvar bulguları ve risk faktörleri ile kandida türleri (albicans ve albicans dışı türler olarak) arasındaki ilişki araştırıldı. Üç ayın altındaki ve üzerindeki hastalar için; albicans

türü kandidalarda erkek cinsiyet istatistiksel olarak daha sık (sırasıyla $p=0.029$, $p=0.015$), beyaz küre sayısı (sırasıyla $p=0.035$, $p=0.007$) ve MNS (sırasıyla $p=0.034$, $p=0.001$) istatistiksel olarak daha yüksekti. Bu yaş gruplarına göre risk faktörleri karşılaştırıldığında; üç ayın altındaki grupta albicans türü kandidalarda yoğun bakımda yatış öyküsü istatistiksel olarak daha sık ($p=0.001$) iken, albicans dışı kandida türlerinde SVK süresi istatistiksel olarak daha uzun ($p=0.049$), operasyon öyküsü ($p=0.005$) ve cerrahi serviste yatış öyküsünün ($p<0.001$) daha sık olduğu bulundu. Üç ayın üzerindeki grupta albicans dışı kandida türlerinde mekanik ventilasyon süresi istatistiksel olarak daha uzun ($p=0.034$) ve immun supresif tedavi kullanımı daha sıklı ($p=0.002$).

İnvazif kandida enfeksiyonuna neden olan kandida türlerinin belirlenmesi tedaviye yön vermesi açısından oldukça önemlidir. Çünkü kandida türlerine göre antifungal duyarlılığı da tahmin edilebilmektedir. Ancak her zaman bu mümkün olmayıp, antifungal duyarlılık testlerine ihtiyaç olmaktadır. Antibakteriyel ajanların kullanımında olduğu gibi antifungal ajanların kullanımında artış da antifungal ilaç direncine ve özellikle de klinik önemi olan flukonazol ve diğer azollere karşı dirence neden olmaktadır (180). Antifungal ilaçların fazla kullanımı doğal dirençli kandida türlerinin ortaya çıkmasına yol açtığı gibi, daha önce duyarlı olan türlerde genetik mutasyon ve/veya dirençli subpopülasyonun seçilmesine bağlı olarak dirence neden olmaktadır. Optimal tedavinin sağlanması için daha yüksek dozlarda flukonazol kullanılması direnç sorununun daha da artmasına yol açabilir (181). Azollere intrinsik dirençli veya daha az duyarlı *C. krusei* ve *C. glabrata* gibi türler ile enfeksiyon sıklığında artış ile birlikte, azollere duyarlı olarak kabul edilen *C. albicans* ve *C. tropicalis*'te MİK değerlerinde artışa neden olabilmektedir.

Ocak 2008 ve Aralık 2009 arasında tüm dünyadan 79 merkezden toplam 1752 yoğun bakım ünitesi ve yoğun bakım ünitesi dışında yatan hastalardan alınan kandida türlerine bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının antifungal direnç paternlerini karşılaştıran Antimikrobiyal Surveyans Programında, tüm türlerde flukonazol direnci yoğun bakım ünitesindeki izolatlarda %5, yoğun bakım dışındaki izolatlarda % 4.4 bulunmuştur. Albicans türü kandidalarda flukonazol direnci saptanmazken, *C. parapsilosis* için yoğun bakım ünitesi izolatlarında flukonazol direnci %6.8, yoğun bakım dışı izolatlarda ise % 4.3 olarak gözlenmiştir. *C. tropicalis* için flukonazol direnci yoğun bakım izolatlarında %4.9, yoğun bakım dışı izolatlarda %2.2 olarak saptanmıştır (182).

C. albicans türü kandidalarda flukonazol direnci çok çeşitli oranlarda bildirilmektedir. Bazı merkezlerde hiçbir izolatta direnç görülmezken (182), Kuzey Hindistan'da yapılan bir çalışmada %18.2 (183), ABD'den bildirilen bir çalışmada ise %1.2 bulunmuştur (184).

Çalışmamızda iki *C. albicans* izolatu flukonazole dirençli bulundu (%1.5) ve bu hastaların kültür üremesi öncesinde flukonazol kullanma öyküsü yoktu. *C. parapsilosis* için flukonazole direnç oranları da merkezlere göre değişiklik göstermektedir ancak genellikle %4 civarında flukonazole direnç bildirilmektedir (182,185). Ayrıca *C. parapsilosis*'de ekinokandinlere karşı yüksek MİK değerleri görülmekte ve bu nedenle azalmış ekinokandin duyarlılığı da sık bildirilmektedir (186). Çalışmamızda izole edilen 65 *C. parapsilosis* izolatının üçünde antifungal direnci saptanmış olup, birinde flukonazol direnci görülürken (%1.5), ikisinde ekinokandin direnci bulunmuştur (%3).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak *C. tropicalis* izolatlarında flukonazol direnci %25 oranında saptanmıştır. Genellikle literatürde %2.2-4.9 oranında bildirilen bu oranın yüksek bulunmasının öncesinde flukonazol kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (182, 185). *C. glabrata* izolatlarında da azol grubu antifungallere azalmış duyarlılık vardır ve bu durumun önceden flukonazol kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (186). Çalışmamızda da sadece bir atak sırasında izole edilen *C. glabrata* suşunun azollere dirençli olduğu ancak bu hastada öncesinde flukonazol kullanma öyküsü bulunmadığı görülmektedir.

Tüm kandida izolatlarının % 94.4'ü flukonazole hassas olarak belirlenmiştir. Bu durum toksisitesinin göreceli olarak azlığı, kullanım kolaylığı, maliyeti ve kolay elde edilebilirliği ile birlikte düşünüldüğünde, flukonazolün kandida enfeksiyonlarının başlangıç tedavisinde en uygun ilaç olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda da bu nedenle hastaların büyük kısmında flukonazol tercih edilmiş, bazı tedaviye yanıtız vakalarda klinik duruma ve antifungal duyarlılık testi sonuçlarına göre antifungal değişikliğine gidilmiştir. Duyarlılık testleri özellikle kritik hastalarda tedavinin uygunluğunun belirlenmesinde ve ilaç dozunun ayarlanmasında önem taşımaktadır. Bazı klinik çalışmalar yüksek doz flukonazolün (>12 mg/kg/gün), duyarlılığı doza bağımlı kandida türlerine karşı, özellikle durumu daha az kritik hastalarda etkili bir seçenek olduğunu göstermektedir (187). Ek olarak, farmakodinamik çalışmalar da duyarlılığı doza bağımlı kandida türlerinin flukonazol ile tedavisinin, doz artışı ile sağlanabileceği görüşünü desteklemektedir (181). Son yıllarda yayınlanan kandidemi rehberlerinde (ESCMID) özellikle kritik hastalarda kaspofunginin AI kanıt düzeyinde olduğu kabul edilmekte ve ilk tercih olarak önerilmektedir (112). Çalışmamızda kaspofungin kullanımının düşük olmasının, kaspofunginin göreceli olarak daha yeni bir antifungal olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Kandidemiye bağlı mortalite çocuklarda erişkinlere göre daha düşüktür. Çocuklarda mortalite %13-30 arasında bildirilirken, infantlarda %43-54, erişkinlerde ise %60 gibi çok

yüksek oranlarda bildirilmektedir (153, 154, 176). Kandida enfeksiyonuna bağlı mortalite yaş ve kandida türüyle korele bulunabilir; erişkinlerde mortalite türe bakmaksızın ileri yaşlarda daha fazladır, *C. parapsilosis* ise *C. albicans*'a göre daha az agresiftir (154, 189). Çalışmamızda da bu sonuca paralel olarak *C. albicans*'a bağlı mortalite %34.1 bulunurken, *C. parapsilosis*'de bu oran %23 idi. Fakat tersine Dutta ve ark. çocuklarda kandida suşları ile 30 günlük mortalitenin farklı olmadığını göstermişlerdir (171). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise, mortalite oranı *C. albicans* için %37.5, albicans dışı kandida türlerinde ise %17.7 bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (179). Çalışmamızda genel mortalite oranı %28.6 bulunmuştur; bu oran literatür ile benzerlik taşımaktadır. Ayrıca kandida türlerine göre hastaların tümü için mortalite oranları karşılaştırıldığında; *C. albicans* için %34, albicans dışı kandida türleri için %22.4 bulundu ve *C. albicans*'da mortalite oranı istatistiksel olarak daha sık bulundu ($p=0.042$). Ancak yaş gruplarına göre mortalite oranları karşılaştırıldığında; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Albicans dışı kandida türleri içinde en yüksek mortalite *C. tropicalis*'de (%40) görüldü. Bu durumun *C. tropicalis* suşlarındaki yüksek antifungal direnci bulunması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Çeşitli çalışmalarda mortalite ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır. İnvazif kandidiyazis sırasında pediatrik yoğun bakım ünitesinde yatış ve arteriyel kateter varlığı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (189). Yenidoğan, çocuk ve erişkinlerde kandidemi olgularını prospektif olarak üç yıllık sürede değerlendiren (Ağustos 2001-Temmuz 2004) çalışmada, çocuklarda çok değişkenli analizde 1. günde ventilasyon ve yoğun bakım ünitesinde yatış 30. günde mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiş, yenidoğanlarda ise bağımsız göstergeler belirlenememiştir (166).

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında *C. albicans*'a bağlı enfeksiyonun mortaliteyi 2 kat, endotrakeal entübasyon ve hipoproteineminin 2.39 kat artırdığı saptanmıştır (172). Çalışmamızda da hem üç ay altındaki hem de üç ay üzerindeki hastalarda mortaliteye etki eden en önemli faktörün kateterin çekilmemesi olduğu gösterilmiştir. Üç ay altındaki hastalarda kateter çekilmemesinin ölüm riskini 20.5 kat, üç ay üzerindekilerde ise 23 kat arttığı saptandı. Üç ayın altındaki hastalarda diğer risk faktörlerinin hipoalbuminemi (5.9 kat) ve yoğun bakıma yatış öyküsü (4.6 kat) olduğu gösterildi. Üç ayın üzerindeki hastalarda ise mekanik ventilasyon öyküsünün (7.4 kat), hipoalbumineminin (4.4 kat), nütropeni varlığının (3.1), erkek cinsiyetin (2.2 kat) ve trombositopeni varlığının (2.1 kat) ölüm riskini artırdığı gösterildi. Ayrıca kullanılan antibiyotik sayısının bir artırılmasının ölüm riskini 1.7 kat artırdığı da belirlendi.

Sonuç olarak, bu çalışmada 2004-2012 yılları arasında tanı konulan kandidemili çocuklarda risk faktörleri, etken olan kandida türleri ve bunların antifungal duyarlılıkları ve klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre kandidemili çocuklarda en sık etken *C. albicans*'dır (%53.2) ve flukonazol direnci %1.5'dur. Çalışmamızda kandidemi gelişimi açısından başlıca risk faktörleri geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, SVK bulunması, mekanik ventilasyon ve TPN öyküsü, yoğun bakım ünitesinde yatıştır. Kateter ilişkili kandidemi olgularımızın %61.7'sinden sorumludur ve kateter ilişkili enfeksiyonun yüksek oranı kateter bakımının ve kandidemili hastalarda kateterlerin erken çekilmesinin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda kandidemili çocuklarda mortalite oranı %28.6'dır ve kateter çekilmemesi, erkek cinsiyet, nütropeni ve trombositopeni varlığı, hipoalbuminemi, mekanik ventilasyon öyküsü, yoğun bakımda yatış öyküsü ve kullanılan antibiyotik sayısının fazla olması mortaliteyi arttıran risk faktörleridir. Bu veriler hastanemizde kandidemi açısından riskli olan hastaları tanımlamada ve ampirik tedavide yol gösterici olacak ve daha sonraki surveyans çalışmalarına temel oluşturacaktır. Ampirik antifungal tedavi için her ünite kendi surveyans çalışmasını yapmalı ve bu verilere göre antifungal tercihi yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Ocak 2004-Aralık 2012 tarihleri arasında kan kültüründe kandida üremesi saptanan çocuk hastaların demografik ve klinik özellikleri, kandida türleri ve antifungal duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi. Aşağıdaki bulgular elde edildi.

- 1- Çalışmamızda toplam 236 hastada gelişen 248 kandidemi atağı saptandı. Tüm veriler 248 atak üzerinden belirlendi.
- 2- Kandida enfeksiyonlu hastaların ortanca yaşı 13.9 aydı (3 gün-222 ay). Bir ayın altında 26 hasta (%10.4), 1-3 ay 25 hasta (%10.1), 3-12 ay 64 hasta (%25.8) ve >12 ay 133 hasta (%52.8) vardı.
- 3- Çalışmamızdaki hastaların 146'sı erkek (%58.8), 102'si kızdı (%41.2).
- 4- Hastaların 83'ü (%33.4) yoğun bakımda, 73'ü (%29.4) çocuk servislerinde, 45'i (%18.1) cerrahi servislerinde, 29'u (%11.6) çocuk onkoloji servisinde, 10'u (4) çocuk enfeksiyon hastalıkları servisinde ve 8'i (%3.2) diğer servislerde izleniyordu.
- 5- Altta yatan hastalıklara bakıldığında; en sık GIS hastalığı (%26), sırasıyla solid tümörler (%22.9), hematolojik hastalıklar (%8), KKH (%7.6), nörometabolik hastalık (%6.8), prematürite (%4.8), sendromik hastalık (%4.8), immünyetmezlik (%4), yanık (%2.5) ve diğer nedenler (%12.5) görüldü.
- 6- Hastaların tümünde kandida enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%98.4), SVK varlığı (%87.9), önceden hastaneye yatış öyküsü (%78.6), mekanik ventilasyon öyküsü (%44.8), TPN öyküsü (%34.3), yoğun bakımda yatış öyküsü (%33.5), immünyespresif tedavi kullanımı (%31.9) ve eşlik eden bakteriyemi (%30.2) idi.
- 7- Kandidemi ataklarının 132'si (%53.2) *C. albicans*'a, 116'sı (%46.8) ise albikans dışı kandida türlerine bağlıydı. Albikans dışı kandida türlerinden en sık izole edilenler ise *C. parapsilosis* (%26.2), *C. tropicalis* (%8.1) ve *C. sake* (%8.1) idi.
- 8- Yıllara göre kandida türlerinin dağılımına bakıldığında; özellikle 2006 ve 2008 yıllarında albikans türü kandida albikans dışı türlere göre daha sık görülürken (%73.9 ve %59.4); 2009, 2010 ve 2011 yıllarında albikans dışı kandidaların ön plana çıktığı görüldü (%51.7, %56 ve %52.6).
- 9- Hastalar risk faktörleri ve tedavi seçimlerinde olabilecek farklılıklar nedeniyle iki gruba ayrılarak değerlendirildi (<90 gün ve ≥3ay). Albikans ve albikans dışı kandida türleri için

demografik ve laboratuvar bulguları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında; üç aydan küçük olan grupta albicans türü kandidalarda erkek cinsiyet istatistiksel olarak daha sıktı ($p=0.029$), beyaz küre ve MNS da daha yüksekti (sırasıyla $p=0.035$ ve $p=0.034$). Üç aydan büyük grupta ise benzer şekilde albicans türü kandidalarda erkek cinsiyet daha sık ($p=0.015$), beyaz küre ve MNS da daha yüksekti (sırasıyla $p=0.007$ ve $p=0.001$).

10- Kandida türlerine göre risk faktörleri yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında; üç ayın altındaki grupta albicans dışı kandidalarda SVK süresi istatistiksel olarak daha uzundu ($p=0.049$), operasyon ve cerrahi serviste yatış öyküsü ise istatistiksel olarak daha sıktı (sırasıyla $p=0.005$ ve $p<0.001$). Albicans türü kandidalarda ise yoğun bakımda yatış öyküsü istatistiksel olarak daha sıktı ($p=0.001$). Üç ayın üzerindeki grupta ise albicans dışı kandidalarda mekanik ventilasyon süresi istatistiksel olarak daha uzun ($p=0.034$) ve immun supresif tedavi öyküsü istatistiksel olarak daha sıktı ($p=0.002$).

11- Antifungal duyarlılık testleri hastaların büyük kısmında (%98.7) değerlendirilmişti; flukonazol 245 (%98.7) atakta, vorikonazol 170 (%68.5) atakta, kaspofungin 40 (%16.1) atakta, AmB 5 (%2) atakta çalışılmıştı. Flukonazol direnci 14 atakta, vorikonazol direnci 4 atakta, kaspofungin direnci 2 atakta saptanmıştı, AmB çalışılan atakların hiçbirinde direnç saptanmamıştı.

11- Kandidemi gelişen hastaların 71'i (%28.6) ilk 30 gün içinde kaybedildi. Albican türü kandidalarda mortalite oranı %34.1 iken, albican dışı kandidalarda %22.4 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.042$). Kandida türlerine göre mortalite oranlarına bakıldığında (Şekil 4.5); *C. albicans*'da %34.1, *C. parapsilosis*'da %23, *C. tropicalis*'da %40, *C. sake*'de %10 ve diğer kandida türlerinde %10 olarak saptandı.

12- Kaybedilen hastaların izlendiği servisler karşılaştırıldığında; 42'sinin (%59.1) yoğun bakımda, 20'sinin (%28.1) çocuk servislerinde ve 9'unun (%12.6) cerrahi servislerinde izlendiği görüldü. Mortalite ile hastaların izlendikleri servisler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

13- Yıllara göre mortalite oranlarına bakıldığında; en yüksek mortalitenin 2008 yılında (%43.8) olduğu, diğer yıllarda mortalite oranının %20-30 arasında değiştiği görüldü.

12- Kaybedilen ve yaşayan hastaların demografik ve laboratuvar bulguları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında; üç ayın altında kaybedilen hastalarda trombosit sayısının istatistiksel olarak daha düşük ($p=0.022$), yaşayan grupta antifungal tedavi süresinin istatistiksel olarak daha uzun ($p=0.037$) olduğu görüldü. Üç ayın üzerinde kaybedilen hastalarda, yaş istatistiksel olarak daha büyük ($p=0.010$), erkek cinsiyet daha sıktı ($p=0.016$). Kaybedilen grupta nötropeni ve trombositopeni istatistiksel olarak daha sık iken

(her ikisi için $p=0.001$), trombosit sayısı istatistiksel olarak daha düşüktü ($p=0.02$). Hipoalbuminemi ve hipofosfatemi de kaybedilen grupta istatistiksel olarak daha sık görüldü (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.023$).

13- Kaybedilen ve yaşayan hastalarda risk faktörleri karşılaştırıldığında; üç ayın altındaki kaybedilen hastalarda mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda yatış öyküsü istatistiksel olarak daha sıkken (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.047$), yaşayanlarda SVK süresi istatistiksel olarak daha uzundu ($p=0.002$). Ayrıca yaşayan hastalarda üreme sonrası SVK'in çekilme sıklığı istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Üç aydan büyük kaybedilen hastalarda önceden hastaneye yatış, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda yatış öyküsü istatistiksel olarak daha sıktı (sırasıyla $p=0.022$, $p<0.001$, $p<0.001$). Kaybedilenlerde kullanılan antibiyotik sayısı istatistiksel olarak daha fazla ve üreme öncesi yatış süresi daha uzundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.004$). Yaşayanlarda üreme sonrası SVK'in çekilme sıklığı istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.001$).

14- Kaybedilen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak farklı bulunan parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; üç ayın altındaki grupta SVK'in çekilmemesinin mortaliteyi 20.5 kat (%95 CI, 3.9-106.5; $p<0.001$), hipoalbuminemi varlığının 5.9 kat (%95 CI, 1.03-34.1; $p=0.046$) ve yoğun bakıma yatış öyküsünün 4.6 kat (%95 CI, 0.92-23.9; $p=0.063$) artırdığı saptandı. Üç ayın üzerindeki grupta SVK'in çekilmemesinin mortaliteyi 23 kat (%95 CI, 7.48-70.77; $p<0.001$), mekanik ventilasyonun 7.4 kat (%95 CI, 2.64-21.08; $p<0.001$), hipoalbumineminin 4.4 kat (%95 CI, 1.56-12.56; $p=0.005$), nötropeninin 3.1 kat (%95 CI, 1.31-7.69; $p=0.010$), erkek cinsiyetin 2.2 kat (%95 CI, 1.02-4.71; $p=0.043$), trombositopeninin 2.1 kat (%95 CI, 0.97-4.52; $p=0.057$) artırdığı görüldü. Ayrıca antibiyotik sayısının bir artırılmasının mortaliteyi 1.74 kat (%95 CI, 0.99-3.06; $p=0.053$) artırdığı saptandı.

7. ÖNERİLER

- 1- Merkezlerde kandida enfeksiyonların sıklığının belirlenmesi, türlerin dağılımı ve antifungal direncinin saptanması için sürveyans çalışmalarının yapılması ve sürdürülmesi çok önemlidir.
- 2- Kandidemi gelişimi için risk faktörü bulunan hastalarda dikkatli olunmalı ve antifungal tedavi erken dönemde başlanmalıdır.
- 3- Kandidemi genellikle sağlık hizmeti ilişkili olduğundan; hastalar uzun süre hastanelerde tutulmamalı ve antibakteriyel tedaviler uygun zamanlarda kesilmelidir.
- 4- İzole edilen kandida türleri belirlenmeli, bu türlerin antifungal hassasiyetleri gösterilerek, uygun antifungal tedavi seçilmelidir.
- 5- Ampirik başlanmış tedavinin takibi, tedaviye yanıtız durumlarda ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda antifungal duyarlılık testleri kullanılarak, alternatif tedavi yaklaşımları belirlenmelidir.
- 6- Altta yatan hastalıkları nedeniyle antifungal profilaksi alan hastalarda dirençli kandida türlerinin gelişebileceği akılda tutulmalı ve tedavi buna göre planlanmalıdır.
- 7- SVK ilişkili kandidemilerde tedavinin etkili olması ve mortalite oranının azaltılması için SVK mutlaka çekilmelidir.
- 8- Kandidemi saptanan hastalara, yaygın sistemik hastalığın ekarte edilmesi amaçlı ekokardiografik inceleme, göz muayenesi ve abdominal USG yapılmalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Coffin SE, Zaoutis TE. Healthcare-Associated Infections. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Long SS, Pickering LK, Prober CG). Fourth Edition. Saunders Elsevier 2012, Philadelphia: 579-588.
2. Huskins WC, Goldmann DA. Healthcare-Associated Infections. In: Feigin&Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan) Sixth Edition. Saunders Elsevier 2009, Philadelphia: 3076-3120.
3. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. Clin Infect Dis 2005; 41:1455-1460.
4. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species. Clin Infect Dis 1995; 20:1526-1530.
5. Saiman L, Ludington E, Pfaller, M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. Pediatr Infect Dis J 2000;19:319-324.
6. Richet H, Roux P, Champs CD, Esnault Y, Andreumont A, French candidemia study group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 405-12.
7. George D, Fortinie N. Candida albicans versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. Critical Care and Trauma 2008;106:523-529.
8. Martin D, Persat F, Piens MA, Picot S. Candida species distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998-2001. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 329-33.
9. Cheng MF, Yang YL, Yao TJ. Risk factors for fatal candidemia caused by Candida albicans and non-albicans Candida species. BMC Infect Dis 2005; 5: 22.
10. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in Candida krusei infections among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. N Engl J Med 1991; 325:1274-1277.
11. Knapp KM, Flynn PM. Candidiasis. In: Feigin&Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan) Sixth Edition. Saunders Elsevier 2009, Philadelphia: 2741-2751.
12. Smith PB, Steinbach WJ. Candida Species. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Long SS, Pickering LK, Prober CG). Fourth Edition. Saunders Elsevier 2012, Philadelphia: 1196-1202.

13. Edwards JE. *Candida* Species. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases (Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R). Seventh Edition. Saunders Elsevier 2010, Philadelphia: 3225-3240.
14. Ustaçelebi S. *Candida* türleri. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji (Eds:Tümbay E). Güneş Kitabevi 1999, Ankara: 1081- 1086.
15. Vartarian SE. Virulence properties and nonimmune pathogenetic mechanisms of fungi. *Clin Infect Dis*. 14 (Suppl 1); 1992: 30- 36.
16. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial blood-stream infections: A 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997;24: 1068-78.
17. Howard DH. Acquisition, transport and storage of iron by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12: 394- 404.
18. Naglik JR, Rodgers CA, Shirlaw PJ, et al. Differential expression of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase and phospholipase B genes in humans correlates with active oral and vaginal infections. *Clin Infect Dis*. 2003; 188:469-479.
19. Hube B, Naglik J. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. *Microbiology*. 2001; 147: 1997-2005.
20. Kaminishi H, Miyaguchi H, Tamaki T, et al. Degradation of humoral host defense by *Candida albicans* proteinase. *Infect Immun*. 1995; 63: 984-8.
21. Ghannoum MA. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13: 122-43.
22. Martínez JP, Gil ML, López-Ribot JL, Chaffin WL. Serologic response to cell wall mannoproteins and proteins of *Candida albicans*. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:121-41.
23. Kanbe T, Han Y, Redgrave B, Riesselman MH, Cutler JE. Evidence that mannans of *Candida albicans* are responsible for adherence of yeast forms to spleen and lymph node tissue. *Infect Immun*. 1993; 61: 2578-84.
24. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia:skin or gut? *Clin Infect Dis*, 2001; 33:1959-67.
25. Calderone R, Diamond R. Host cell- fungal cell interactions. *J Med Vet Mycol*. 1994; 32(Suppl 1): 151-168.
26. Lyman CA, Walsh TJ. Phagocytosis of medically important yeast by polymorphonuclear leucocytes. *Infect Immun*. 1994; 62:1489-1493.

27. Yeaman MR, Soldan SS, Ghannoum MA, Edwards Jr, Filler SG and Bayer AS. Resistance to platelet microbicidal protein results in increased severity of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect Immun*. 1996; 64: 1379-1384.
28. Yeaman MR, Sullam PM, Dazin PF, Ghannoum MA, Edwards Jr, Filler SG and Bayer AS. Fluconazole and platelet microbicidal protein inhibit *Candida* adherence to platelets in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38: 1460-1465.
29. Taschdjian CL, Toni EF. Immunofluorescence studies of *Candida* in human reticuloendothelial phagocytes: Implications for immunogenesis and pathogenesis of systemic candidiasis. *Am J Clin Pathol*. 1971; 56: 50-58.
30. Gülay Z, Imir T. Anti-candidal activity of natural killer (NK) and lymphokine activated killer (LAK) lymphocytes in vitro. *Immunobiology*. 1996; 195: 220-230.
31. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31:14-17.
32. Schmid J, Odds FC. Genetic similarity and maintenance of *Candida albicans* strains from a group of AIDS patients, demonstrated by DNA fingerprinting. *J Clin Microbiol*. 1992; 30: 935-941.
33. Domer JE, Garner RE. Immunomodulation in response to *Candida*. *Immunol Ser*. 1989; 47: 293- 317.
34. Kozel TR. Activation of the complement system by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9: 34-46.
35. Lefkowitz SS, Gelderman MP. Phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* by macrophages exposed to myeloperoxidase. *J Infect Dis*. 1995; 173: 1202-7.
36. Nouri-Merchaoui S, Mahdhaoui N, Fekih M, Adouani M, Zakhama R, Methlouthi J, Ghith A, Seboui H. Systemic congenital candidiasis, a rare condition in neonates: case report in a premature infant. *Arch Pediatr*. 2011;18: 303-7.
37. Li J, Fan SR, Liu XP, et al. Biased genotype distributions of *Candida albicans* strains associated with vulvovaginal candidosis and candidal balanoposthitis in China. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 1119-25.
38. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23: 745-50.
39. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17: 638-80.

40. Benjamin DK Jr, Miller WC, Bayliff S, Martel L, Alexander KA, Martin PL. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 227-34.
41. Mullen CA, Abd El-Baki H, Samir H, Tarrand JJ, Rolston KV. Non-albicans *Candida* is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer.* 2003; 11:321-5.
42. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics.* 2003; 112: 634-40.
43. Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics.* 2000; 106: 712-8.
44. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 504-8.
45. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 253-8.
46. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002; 110: 285-91.
47. Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, Mena FV. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 39-43.
48. Fidel PL Jr, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12: 80-96.
49. Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennett DE, Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology.* 1995; 141: 1507-21.

50. Listemann H, Schulz KD, Wasmuth R, Begemann F, Meigel W. Oesophagitis caused by *Candida kefyr*. *Mycoses*. 1998; 41: 343-4.
51. Mardani M, Hanna HA, Girgawy E, Raad I. Nosocomial *Candida guilliermondii* fungemia in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21: 336-7.
52. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH. Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol*. 2004; 24: 175-80.
53. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006; 117: 84-92.
54. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 319-24.
55. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 499-504.
56. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. *Candida* sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998; 101: 654-7.
57. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 686-91.
58. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, et al; Pediatric Prevention Network. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr*. 2002; 140: 432-8.
59. Young GA, Bosly A, Gibbs DL, Durrant S. A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Antifungal Prophylaxis Study Group. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 1208-13.
60. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5: 369-74.

61. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University hospital. *Mycoses* 2006; 49: 134-138.
62. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, et al. High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 114-120.
63. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalin H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect.* 2010; 138: 1328-35.
64. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, et al; Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One.* 2013; 8: 59373.
65. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010; 68: 278-83.
66. Karadağ-Öncel E, Kenç S, Aytaç S, et al. Esophageal Stricture due to Recurrent Mucositis in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Turk J Pediatr.* 2013; 55: 116-7.
67. Hughes WT. Systemic candidiasis: a study of 109 fatal cases. *Pediatr Infect Dis.* 1982; 1: 11-8.
68. Levine J, Dykoski RK, Janoff EN. *Candida*-associated diarrhea: a syndrome in search of credibility. *Clin Infect Dis.* 1995; 21: 881-6.
69. Leyden JJ. Diaper dermatitis. *Dermatol Clin.* 1986; 4: 23-8.
70. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 197-206.
71. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med.* 1990 Jun 28;322(26):1829-36.
72. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, Miller JA, O'Connell AC, Puck JM. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med.* 1999; 340: 692-702.
73. Burns DN, Tuomala R, Chang BH, et al. Vaginal colonization or infection with *Candida albicans* in human immunodeficiency virus-infected women during

- pregnancy and during the postpartum period. Women and Infants Transmission Study Group. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 201-10.
74. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 593-8.
 75. Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 822-7.
 76. Verduyn Lunel FM, Voss A, Kuijper EJ, et al. Detection of the *Candida* antigen mannan in cerebrospinal fluid specimens from patients suspected of having *Candida* meningitis. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 867-70.
 77. Faix RG, Chapman RL. Central nervous system candidiasis in the high-risk neonate. *Semin Perinatol*. 2003; 27: 384-92.
 78. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981; 305: 1425-31.
 79. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 495-503.
 80. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 495-503.
 81. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 503-35.
 82. Franklin WG, Simon AB, Sodeman TM. *Candida* myocarditis without valvulitis. *Am J Cardiol*. 1976; 38: 924-8.
 83. Arias F, Mata-Essayag S, Landaeta ME, et al. *Candida albicans* osteomyelitis: case report and literature review. *Int J Infect Dis*. 2004; 8: 307-14.
 84. Lerch K, Kalteis T, Schubert T, Lehn N, Grifka J. Prosthetic joint infections with osteomyelitis due to *Candida albicans*. *Mycoses*. 2003; 46: 462-6.
 85. Eisenberg ES, Leviton I, Soeiro R. Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis: experience with 11 patients and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1986; 8: 309-21.

86. Carneiro HA, Mavrakakis A, Mylonakis E. *Candida* peritonitis, an update on the latest research and treatments. *World J Surg* 2011; 35 : 2650-2659.
87. Baley JE, Ellis FJ. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol*. 2003; 27: 401-5.
88. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, et al. Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13: 797-804.
89. Mathaba LT, Paxman AE, Ward PB, Forbes DA, Warmington JR. Genetically distinct strains of *Candida albicans* with elevated secretory proteinase production are associated with diarrhoea in hospitalized children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15: 53-60.
90. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 635-41.
91. Kim JO, Garofalo L, Blecker-Shelly D, McGowan KL. *Candida dubliniensis* infections in a pediatric population: retrospective identification from clinical laboratory isolates of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 3354-7.
92. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis*. 1997; 25: 43-59.
93. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 49: 11-9.
94. Verweij PE, Meis JF. Microbiological diagnosis of invasive fungal infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2000; 2: 80-7.
95. Body BA, Pfaller MA, Durrer J, Koontz F, Gröschel DH. Comparison of the lysis centrifugation and radiometric blood culture systems for recovery of yeast. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988; 7: 417-20.
96. Pfaller MA. Laboratory aids in the diagnosis of invasive candidiasis. *Mycopathologia*. 1992; 120: 65-72.
97. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen K. Preemptive antifungal therapy: still a way to go. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19: 551-6.
98. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15: 465-84.

99. Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. *Transpl Infect Dis.* 2006; 8: 128-39.
100. Rimek D, Redetzke K, Singh J, Heinrich K, Kappe R. Performance of the *Candida* mannan antigen detection in patients with fungemia. *Mycoses.* 2004; 47: 23-6.
101. McLintock LA, Jones BL. Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in haemato-oncology patients. *Br J Haematol.* 2004; 126: 289-97.
102. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1 \rightarrow 3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 654-9.
103. Nett J, Lincoln L, Marchillo K, Andes D. Beta -1,3 glucan as a test for central venous catheter biofilm infection. *J Infect Dis.* 2007; 195: 1705-12.
104. Lehtonen L, Anttila VJ, Ruutu T, et al. Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio. *J Clin Microbiol.* 1996; 34: 2175-9.
105. Arendrup MC, Fisher BT, Zaoutis TE. Invasive fungal infections in the paediatric and neonatal population: diagnostics and management issues. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 613-24.
106. Trovato L, Betta P, Romeo MG, Oliveri S. Detection of fungal DNA in lysis-centrifugation blood culture for the diagnosis of invasive candidiasis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 63-65.
107. Lau A, Chen S, Sorrell T, et al. Development and Clinical Application of a Panfungal PCR Assay To Detect and Identify Fungal DNA in Tissue Specimens. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 380-385.
108. Fleming RV, Walsh TJ, Anaissie EJ. Emerging and less common fungal pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 915-933.
109. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1083-1088.
110. Ng AW, Wasan KM, Lopez-Berestein G. Development of liposomal polyene antibiotics: an historical perspective. *J Pharm Pharm Sci.* 2003; 6: 67-83.
111. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with

- Aspergillus species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 3487-96.
112. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18: 38-52.
113. Thompson GR, Cadena J, Patterson TF. Overview of antifungal agents. *Clin Chest Med* 2009; 30: 203-215.
114. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1325-30.
115. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1221-8.
116. Arnold TM, Dotson E, Sarosi GA, Hage CA. Traditional and Emerging Antifungal Therapies *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 222–228.
117. Winston DJ, Busuttill RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 105: 901-911.
118. Jev L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. *Clin Ther* 2003; 25:1321-1381
119. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007; 356: 348-59.
120. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 335-47.
121. Maschmeyer G, Glasmacher A. Pharmacological properties and clinical efficacy of a recently licensed systemic antifungal, caspofungin. *Mycoses.* 2005; 48: 227-34.
122. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 632-8.

123. Franklin JA, McCormick J, Flynn PM. Retrospective study of the safety of caspofungin in immunocompromised pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 747-9.
124. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 4536-45.
125. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis.* 2006 Apr 15;42(8):1171-8.
126. Wiederhold NP, Lewis JS. The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1155-1166.
127. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 3317-24.
128. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2472-82.
129. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 895-915.
130. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1199-1203.
131. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 161-89.
132. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1221-8.
133. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 730-51.

134. Powderly WG, Kobayashi GS, Herzig GP, Medoff G. Amphotericin B-resistant yeast infection in severely immunocompromised patients. *Am J Med.* 1988; 84: 826-32.
135. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1391-402.
136. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002; 346: 225-34.
137. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 764-71.
138. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 300-5.
139. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1660-6.
140. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2483-95.
141. Austin NC, Darlow B. Prophylactic oral antifungal agents to prevent systemic candida infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 1: CD003478.
142. Fanaroff AA. Fluconazole for the prevention of fungal infections: get ready, get set, caution. *Pediatrics.* 2006; 117: 214-5.
143. Hale KA, Shaw PJ, Dalla-Pozza L, MacIntyre CR, Isaacs D, Sorrell TC. Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukaemia or post stem cell transplant. *Br J Haematol.* 2010; 149: 263-72.

144. Tragiannidis A, Dokos C, Lehrnbecher T, Groll AH. Antifungal chemoprophylaxis in children and adolescents with haematological malignancies and following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: review of the literature and options for clinical practice. *Drugs*. 2012; 72: 685-704.
145. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56: 1092-7.
146. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J Hosp Infect*. 2011; 77: 157-61.
147. Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in critically ill children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161: 1048-52.
148. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60: 655-61.
149. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1546-54.
150. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:695-701.
151. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 1232-9.
152. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16: 445-52.
153. Oeser C, Lamagni T, Heath PT, Sharland M, Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000-2009. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 23-6.
154. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O; Spanish Candidemia Surveillance Group. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol*. 2010; 48: 4200-6.
155. Belet N, Ciftçi E, Aysev D, et al. Invasive *Candida* infections in children: the clinical characteristics and species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* spp. *Turk J Pediatr*. 2011; 53: 489-98.

156. Maródi L, Johnston RB Jr. Invasive *Candida* species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate host defense mechanisms. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19: 693-7.
157. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 642-5.
158. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 38-45.
159. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W. Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91: 188-92.
160. Rowen JL, Tate JM, Nordoff N, Passarell L, McGinnis MR. *Candida* isolates from neonates: frequency of misidentification and reduced fluconazole susceptibility. *J Clin Microbiol*. 1999; 37: 3735-7.
161. Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect*. 2003; 54: 18-24.
162. Neu N, Malik M, Lunding A, et al. Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 806-9.
163. Lamagni TL, Evans BG, Shigematsu M, Johnson EM. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990-9). *Epidemiol Infect*. 2001; 126: 397-414.
164. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al; ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23: 317-22.
165. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 1782-7.
166. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, et al; Australian Candidemia Study. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009; 123: 1360-8.

167. Dotis J, Prasad PA, Zaoutis T, Roilides E. Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida parapsilosis* bloodstream infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 557-60.
168. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1695-703.
169. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21: 606-25.
170. Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 1681-5.
171. Dutta A, Palazzi DL. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30: 664-8.
172. Zhang XB, Yu SJ, Yu JX, Gong YL, Feng W, Sun FJ. Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000-2009. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65:510-5.
173. Foongladda S, Sakulmaiwatana P, Petlum P, Vanprapar N. *Candida* species, genotypes and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from blood samples of patients at the largest tertiary care hospital in Thailand during 1999-2002. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87: 92-9.
174. Antunes AG, Pasqualotto AC, Diaz MC, d'Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004; 46: 239-41.
175. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 985-90.
176. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al; NIAID Mycoses Study Group. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 634-43.
177. Chi HW, Yang YS, Shang ST, et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infections: the comparison of risk factors and outcome. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011; 44: 369-75.

178. Rodríguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, et al; Barcelona Candidemia Project Study Group. Predictors of candidaemia caused by non-albicans *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16: 1676-82.
179. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses*. 2008; 51: 248-57.
180. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2: 73-85.
181. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998; 31: 327-32.
182. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38: 65-9.
183. Awasthi AK, Jain A, Awasthi S, Ambast A, Singh K, Mishra V. Epidemiology and microbiology of nosocomial pediatric candidemia at a northern Indian tertiary care hospital. *Mycopathologia*. 2011; 172: 269-77.
184. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 1519-27.
185. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol*. 2012; 50: 3435-42.
186. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F; French Mycosis Study Group. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 532-8.

187. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 662-78.
188. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14: 643-58.
189. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care*. 2012; 2: 6.