

NEONATAL KANDİDA ENFEKSİYONLARI VE ETKENLERİNİN ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI

NEONATAL *CANDIDA* INFECTIONS AND THE ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITIES OF THE RELATED *CANDIDA* SPECIES

Emel ALTUNCU¹, Hülya BİLGİN¹, Nilgün ÇERİKÇİOĞLU², Arzu İLKI², Nurver ÜLGER², Mustafa BAKIR³, İpek AKMAN¹, Eren ÖZEK¹

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul. (emelkayrak@yahoo.com)

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Yenidoğanlarda görülen nozokomiyal enfeksiyonlar arasında mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığı yıllar içinde artmaktadır. Flukonazolün kullanıma girmesiyle yeni bir tedavi seçeneği doğmuş, ilacın yaygın kullanımı direnç gelişimini beraberinde getirmiştir. Bu çalışmada kandida enfeksiyonu nedeniyle izlenen bebeklerden izole edilen suşların tür dağılımları ve antifungal duyarlılıkları ile uygulanan tedavinin etkinliği araştırılmıştır. Çalışmamızda 13 yıllık süre içinde kan, idrar ve steril vücut sıvılarından alınan örneklerde *Candida* üremesi saptanan ve antifungal duyarlılık testleri çalışılan 54 yenidoğan retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, enfeksiyon odağı, enfeksiyona yol açan *Candida* türleri ile flukonazol (FKZ) ve amfoterisin B (AMB) için in vitro duyarlılıkları ve tedaviye yanıtları incelenmiştir. Suşların FKZ ve AMB duyarlılıkları makrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır. İncelenen 54 hastanın ortalama doğum ağırlığı 1735 (660-3990) g ve gestasyon yaşı 33 (24-40) haftadır. Hastaların 19 (%35)'unu term, 35 (%65)'ini ise preterm bebekler oluşturmuştur. Bebeklerin gestasyon haftası %37'sinde < 32 hafta, %13'ünde < 28 hafta; doğum ağırlığı ise %42'sinde < 1500 g ve %13'ünde < 1000 g olarak izlenmiştir. Olgu grubumuzda kandida suşları en sık kandan (%63) izole edilmiş; bunu sırasıyla idrar (%46), beyin omurilik sıvısı (BOS; %5), periton (%3) ve endotrakeal aspirat (%2) izlemiştir. Olguların 10 (%18)'unda birden fazla odakta üreme saptanmıştır. Kan, idrar, periton veya BOS'dan izole edilen *Candida* türleri en sık *C. albicans* (n= 36) olmak üzere, *C. parapsilosis* (n= 12), *C. tropicalis* (n= 1), *C. kefyr* (n= 1), *C. lusitanae* (n= 1), *C. pelluculosa* (n= 1) ve *Candida* spp. (n= 2) olarak tanımlanmıştır. Kandidiazis gelişen olgularda en sık saptanan risk faktörleri; antibiyotik kullanımı, uzun hastane yatışı, total parenteral beslenme ve lipid solüsyonlarının kullanımı, prematürelilik ve kateter takılması olarak belirlenmiştir. Olguların 18 (%33)'inde miyelozezis ve hidrosefali (11) başta olmak üzere konjenital anomali mevcuttur. Çalışmamızda FKZ'ye direnç oranı %5.5 olarak bulunmuş; direncin türlere göre dağılımı, *C. albicans* için %2.8, *albicans* dışı suşlar için ise %11 olarak saptanmıştır. AMB'ye dirençli suş saptanmamıştır. İlk tedavi seçeneği olarak %78 olguda FKZ, %22 olguda AMB kullanılmıştır. Olguların 15 (%28)'inde FKZ tedavisine klinik/laboratuvar yanıt alınmayarak AMB'ye geçilmiştir. Bu bebeklerin sadece üçünde FKZ'ye direnç (MIK $\geq$ 64 mcg/ml) saptanmıştır. Klinik/mikrobiyolojik yanıt alınamayan olguların %66'sında *C. al-*

bicans, %33'ünde albicans dışı suşlar üremiştir. Sonuç olarak, çalışmaya alınan olgularda üreyen suşların tümü AMB'ye duyarlı iken, FKZ için direnç oranı %5.5 olarak bulunmuştur. Ancak dikkati çeken nokta, FKZ'ye klinik yanıtızlığın bu orandan daha yüksek olduğudur. Üretilen suşun tipi ve antifungal duyarlılık testlerinde MLK değerinin yüksek bulunması, tedavide yol göstericidir. Buna karşın MLK değerine göre duyarlı, ancak klinik yanıtın alınmadığı veya üremenin devam ettiği olgularda in vivo ve in vitro duyarlılık arasında farklılık olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Candida*, kandidiazis, antifungal duyarlılık, flukonazol, amfoterisin B, yenidoğan.

ABSTRACT

Among nosocomial infections in the newborns, the incidence of fungal infections has been rising over the last decades. Fluconazole has been a new option for treatment however, expanded use of the drug brought up the development of resistance. In this study, species of the *Candida* isolates from neonates with candida infections, their antifungal susceptibilities and the effectiveness of the therapy were evaluated. All the species of *Candida* isolates from blood, urine and sterile body fluids of 54 neonates and their antifungal susceptibilities were evaluated retrospectively over the 13-year period. Demographic characteristics, risk factors, infection foci, *Candida* species causing infection and their in vitro susceptibilities for fluconazole (FCZ) and amphotericin B (AMB) and treatment responses were analyzed. The antifungal susceptibility testing of isolates was performed by microdilution technique. The median birth weight and gestational age of the study groups were 1735 (660-3990) g and 33 (24-40) weeks, respectively. Among the patients, 19 (35%) were term, while 35 (65%) were preterm [< 32 weeks $n=20$ (37%), < 28 weeks $n=7$ (13%)]. The percentage of low birth weight infants was 65% (42% was < 1500 g, 13% was < 1000 g). *Candida* spp. were isolated mostly from blood samples (63%), followed by urine (46%), cerebrospinal fluid (CSF; 5%), peritoneal fluid (3%) and endotracheal aspirate (2%). Multifocal growth was determined in 10 (18%) cases. The isolated species were *C.albicans* ($n=36$) as being the most common isolate followed by *C.parapsilosis* ($n=12$), *C.tropicalis* ($n=1$), *C.kefyr* ($n=1$), *C.lusitaniae* ($n=1$), *C.pelluculosa* ($n=1$) and *Candida* spp. ($n=2$). Prior antibiotic use, long term hospitalization, total parenteral nutrition and use of lipid solutions, prematurity and catheter use were determined as the most frequently associated factors causing candidal infections. A congenital abnormality, mainly myelomeningocele and hydrocephaly, was detected in 18 (33%) of the cases. Overall FCZ resistance rate was 5.5% and the rate of resistance according to the species was 2.8% for *C.albicans* and 11% for non-albicans isolates. No resistance was observed to AMB. Initial treatment was FCZ for 78% and AMB for 22% of the newborns. The treatment was switched to AMB in 15 (28%) cases because of no clinical or laboratory response to FCZ although only three of these babies showed resistance to FCZ (MIC ≥ 64 mcg/ml). Among the cases with no clinical/microbiological response, *C.albicans* was the most frequently (66%) isolated species followed by non-albicans species (33%). All of the isolates in the study group were susceptible to AMB and the rate of FCZ resistance was 5.5%. However, it was noted that the clinical treatment failure was higher than the resistance rate when FCZ was considered. Although antifungal susceptibility tests are helpful for guiding the therapy, in vivo and in vitro differences should be taken into account in case of treatment failure encountered with the use of in vitro effective agents.

Key words: *Candida*, candidiasis, antifungal susceptibility, fluconazole, amphotericin B, newborn.

GİRİŞ

Yenidoğan yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar arasında mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığı artmaktadır. Çalışmalarda, bu oran, üç günden uzun yaşayan bebeklerde %1.2, doğum ağırlığı 1000 g'ın altında olan bebeklerde %1.2-20 arasında değişen oranlarda, term bebeklerde ise %0.1 oranında bildiril-

miştir¹⁻³. Son yıllarda yenidoğan YBÜ’de kandida enfeksiyonlarında etken sıralaması *C.albicans*’tan *C.parapsilosis*’e doğru kaymasına karşın, *C.albicans*’a bağlı mortalite yüksekliliği devam etmektedir⁴.

1990’lı yıllarda flukonazol (FKZ) gibi triazollerin kullanıma girmesiyle yeni bir tedavi seçeneği doğmuş, özellikle yetişkin hastalarda kandida enfeksiyonlarının başarıyla tedavi edilmesi, bu ilacın yenidoğan döneminde de kullanıma girmesine neden olmuştur. Ancak ilacın yaygın kullanımı direnç gelişimi endişesini de beraberinde getirmiştir. Bu nedenle tedavinin planlanmasında, antifungal duyarlılığın ve minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin belirlenmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, kandida enfeksiyonu nedeniyle izlenen bebeklerden izole edilen suşların tür dağılımları ve antifungal duyarlılıkları ile uygulanan tedavinin etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, 13 yıllık süre içinde invazif mantar enfeksiyonu geçiren yenidoğanlar retrospektif olarak değerlendirildi ve 54 olgu incelemeye alındı. Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, enfeksiyon odağı, enfeksiyona yol açan *Candida* suşlarının türü ile FKZ ve amfoterisin B (AMB) için in vitro duyarlılıkları ve tedaviye cevap durumları belirlendi.

Ünitemizde izlenen protokole göre, kandida enfeksiyonundan şüphelenilen veya kültürlerinde kandida üremesi olan bebeklere yaklaşımdır: Hastalardan kan, idrar (idrar sondası ile) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) alınır. Üremesi olan veya kuvvetle kandida enfeksiyonu düşünülen olgularda tüm santral venöz ve arteriyel kateterler çıkarılır. Hastanın risk faktörleri ve klinik bulgularına dayanarak kandida enfeksiyonu düşünülüyorsa intravenöz FKZ (ilk gün 12 mg/kg/gün, sonra 6 mg/kg/gün) başlanır; hastaların klinik izleminde 48 saat sonra kültürleri ve enfeksiyon parametreleri (tam kan sayımı, periferik yayma, immatür/matür nötrofil oranı, mikro-sedimentasyon, C-reaktif protein) tekrar edilerek antifungal tedaviye cevabı değerlendirilir. Hastanın tedavisi, başlanan tedaviye klinik cevabı (vital bulgulara düzelmeye, inotrop ihtiyacı), laboratuvar bulguları (hipoglisemi, trombositopeni, C-reaktif protein), kültür sonucu ve antifungal duyarlılık testine göre FKZ ile devam edilir. Klinik yanıtsızlık, antifungal tedavi altında klinik bulguların 48-72 saat düzelmemesi olarak kabul edilmektedir. Klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik yanıt alınmayan (dirençli veya tekrarlanan kültürlerde üremesi devam eden) veya periton sıvısı ve BOS’da üreme saptanan hastalarda ise lipozomal AMB’ye geçilerek tedavi sürdürülür (ünitemizde 1995 yılından beri liposomal AMB kullanılmaktadır). Liposomal AMB, 5-7 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Tüm hastalar antifungal tedavi aldıkları süre boyunca ilaç toksisitesi açısından yakından izlenmektedir. Olguların karaciğer fonksiyon testleri, total ve direkt bilirubin, elektrolit düzeyleri haftalık kontrol edilmektedir. Sistemik kandida enfeksiyonu olan tüm hastaların mantar topu açısından karaciğer, böbrek ve kraniyal ultrasonografileri, endokardit açısından ekokardiyografisi ve endoftalmi açısından fundoskopik muayeneleri yapılmaktadır.

Kandida Türlerinin Tanımlanması

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve Sabouraud Dekstroz agarda (SDA) pasajları hazırlanan maya suşları, çimlenme borusu testi, mısır unlu Tween 80'li agarda klamidospor üretimi ve morfolojik görüntüleri ve API ID32C (BioMerieux) kiti ile asimilasyon profillerine göre tanımlandı⁵.

Antifungal Duyarlılık Testleri

Candida suşlarının FKZ ve AMB duyarlılıkları, makrodilüsyon tekniği ile çalışıldı⁶. FKZ için MİK değeri, "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" (önceki NCCLS) önerilerine göre belirlendi ve buna göre MİK değeri 0.03-8 mcg/ml ise duyarlı; 16-32 mcg/ml ise doza bağımlı duyarlı ve ≥ 64 mcg/ml ise dirençli kabul edildi⁶. AMB için 1 mcg/ml'nin altında ise düşük; 2 mcg/ml'nin üzerinde ise yüksek MİK olarak değerlendirildi⁷.

BULGULAR

İncelenen 54 hastanın ortanca doğum ağırlığı 1735 (660-3990) g ve gestasyon yaşı 33 (24-40) haftadır. Hastaların %35 (n= 19)'ini term, %65 (n= 35)'ini ise preterm bebekler oluşturmuştur. Bebeklerin gestasyon haftası %37'sinde < 32 hafta, %13'ünde < 28 hafta, doğum ağırlığı ise %42'sinde < 1500 g ve %13'ünde < 1000 g bulunmuştur. Hasta grubumuzun %56'sı erkek olup, bebeklerin %60'ı sezaryen ile doğurtulmuştur. Kandida enfeksiyonu tanısı konulduğunda term bebeklerin ortanca yaşı 18 (14-26) gün, preterm bebeklerin ise 20 (10-22) gündür.

Olgu grubumuzun kandida enfeksiyonlarında rol oynayan risk faktörlerine göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. Olguların %94'ünde antibiyotik kullanımı ve uzun hastane yatışı, %89'unda total parenteral nütrisyon (TPN)/lipid kullanımı olduğu görülmüştür. Hastaların 47 (%88)'sinde, antibiyotik kullanımı, uzun hastane yatışı ve TPN/lipid kullanımı gibi en sık görülen üç risk faktörünün bir arada olduğu saptanmıştır. Olguların 18 (%33)'inde miyeloşizis ve hidroşefali başta olmak üzere konjenital anomali olduğu görülmüştür.

Enfeksiyona yol açan *Candida* suşları arasında ilk sırayı *C. albicans* (%66), ardından *C. parapsilosis* (%22) almıştır (Tablo II). Olgu grubumuzda kandida suşları en sık kandida (%62) izole edilmiş, bunu sırasıyla idrar (%46), BOS (%5), periton (53) ve endotrakeal aspirat (ETA) kültürü (%2) izlemiştir. Kan kültüründe üreme saptanan olguların 10 (%18)'unda diğer steril vücut sıvılarında (BOS, plevra, idrar) da üreme tespit edilmiştir (Tablo II).

Olgularımızda antifungal duyarlılık testine göre FKZ'ye direnç oranı %5.5 (n= 3) bulunmuştur. Dirençli izolatların türlere göre dağılımına bakıldığında, *C. albicans* %2.8 (n= 1), *albicans* dışı suşlar ise %11 [*C. parapsilosis* (n= 1), *C. lusitanae* (n= 1)] oranında saptanmıştır. AMB'ye dirençli suş saptanmamıştır.

Başlangıç tedavisi olarak olguların %78 (n= 42)'inde FKZ, %22 (n= 12)'sinde liposomal AMB (4 bebekte AMB deoksikolat) kullanılmıştır. Liposomal AMB başlanan 12 olgu-

Tablo I. Kandida Enfeksiyonları İçin Belirlenen Risk Faktörlerinin Dağılımı

Risk faktörleri	Sayı	(%)
Antibiyotik kullanımı	51	94
Uzun hastane yatışı	51	94
TPN ve lipid solüsyonlarının kullanımı	48	89
Kateter takılması	39	72
Prematürelilik	35	65
Düşük doğum ağırlığı	35	65
Entübasyon	35	65
Teofilin kullanımı	23	42
Konjenital anomali	18	33
Miyeloşizis ve hidroşefali	11	
İzole hidroşefali	3	
Hidronefroz	3	
Şilotoraks	1	
Pierre Robin sendromu	1	
Operasyon	13	24
Nörojen mesane	12	22

TPN: Total parenteral nütrisyon.

Tablo II Kandida Suşlarının Üreme Bölgesine Göre Dağılımı

Kandida izolatları (sayı)	%	Enfeksiyon odağı						
		Kan	İdrar	Periton	Kan + idrar	Kan + BOS	Kan + BOS + idrar	Kan + ETA
<i>C.albicans</i> (36)	66	14	13	2	4	1	1	1
<i>C.parapsilosis</i> (12)	22	7	4		1			
<i>C.tropicalis</i> (1)	1.8		1					
<i>C.kefyr</i> (1)	1.8				1			
<i>C.lusitanae</i> (1)	1.8	1						
<i>C.pelluculosa</i> (1)	1.8	1						
<i>Candida</i> spp. (2)	3.6	1				1		
Toplam (54)	100	24	18	2	6	2	1	1

BOS: Beyin omurilik sıvısı; ETA: Endotrakeal aspirat.

nun 7'sinin preterm, 5'inin ise term bebek olduğu görülmüştür. Bu bebeklerin 6'sı yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) bozukluğuna giden sepsis hastası, 2'si idrar kültüründe *albicans* dışı kandida üreyen preterm bebekler, 2'si idrar kültüründe *C.albicans* üreyen ve nörojen mesanesi olan miyeloşizisli term bebekler ve kalan 2 bebek ise hidrosefali ve bağırsak sistemi sorunları olan term bebeklerdir.

İlk tedavi olarak FKZ kullanılan olguların %28 (n= 15)'inde kullanılan tedaviye klinik (n= 7) ve mikrobiyolojik yanıt (persistan üreme; n= 8) alınamayarak tedavinin 3 ile 6. günleri arasında (ortalama 4.2 gün) liposomal AMB'ye geçilmiştir. FKZ'ye klinik ve mikrobiyolojik yanıt alınamayan olguların MK değerleri Tablo III'te sunulmuştur. Hastalarımızın 8 (%15)'inde FKZ tedavisi altında üreme devam etmiş, ancak sadece ikisinde antifungal duyarlılık testine göre FKZ'ye direnç saptanmıştır. FKZ'ye klinik/mikrobiyolojik yanıt alınamayan 15 bebeğin 9'u preterm, diğerleri majör konjenital anomalisi olan term bebeklerdir. Bu bebeklerin hepsi uzun süre hastanede yatmış ve antibiyotik kullanmış olan olgulardır. Klinik/mikrobiyolojik yanıt alınamayan olguların %66'sında *C.albicans*, %33'ünde *albicans* dışı türler saptanmıştır.

Organ tutulumu için yapılan incelemelerde, iki olguda renal mantar topu, bir olguda ise kandida pnömonisi saptanmıştır. Tüm olguların ekokardiyografi ve fungal endoftalmit açısından yapılan göz dibi incelemeleri normal bulunmuştur. Olgularımızda, 5 hastada görülen transaminazlarda yükselme dışında, antifungal tedaviye bağlı komplikasyon gelişmemiştir.

İncelenen tüm olgularımız için mortalite oranı %5.5 (1 olgu term, 2 olgu preterm) bulunmuştur. Term bebek propiyonik asidem, diyaliz ve buna bağlı komplikasyonlarla kaybedilmiştir. Preterm bebeklerden biri multiorgan yetmezliği sonucunda uygulanan diyalize bağlı kandida peritoniti nedeniyle ölüirken, diğer preterm bebek konjenital kandidiazise bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Bu olgu, 1690 g ağırlığında 30. gestasyonel haftada 27 saatlik erken membran rüptürü öyküsü ile doğan bebektir. Postnatal ilk hafta içinde iyi bir klinik seyir gösteren bebek, 8. günde ani olarak kötüleşmiş, sepsis ve DIC bozukluğu görülmüş ve başlanan liposomal AMB tedavisine rağmen 24 saat içinde ölmüştür. Bebeğin kötüleştiği sırada alınan kan, BOS, kateter ve anneden alınan servikal sürüntü kültüründe *C.albicans* üremiştir.

TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde sıklıkla görülen mantar enfeksiyonları arasında en sık karşılaşılan etken *C.albicans* olup, bunu *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* ve diğer kandida türleri izlemektedir¹⁻³. Literatürde bildirilen oranlara paralel olarak olgularımızda üreyen suşların %66'sı *C.albicans* olup, ikinci sırayı *C.parapsilosis* (%22) almıştır. Olgu grubumuzda *Candida* suşları en sık kan ve idrardan izole edilmiş, 10 olguda birden fazla odakta üreme saptanmıştır.

Kandida enfeksiyonlarının gelişiminde birçok risk faktörü olduğu bilinmektedir⁸⁻¹⁰. Literatürde belirtilen risk faktörlerine paralel olarak olgularımızda da ilk sırayı, uzun hastane yatışı, antibiyotik kullanımı, TPN ve lipid solüsyonlarının kullanımı almıştır⁸⁻¹⁰. Olgularımızın %88'inin bu üç risk faktörünü bir arada taşıdığı saptanmıştır.

Tablo III. Flukonazole Klinik ve Mikrobiyolojik Yanıt Vermeyen Hastaların Özellikleri

Olgu no	Enfeksiyon odağı	Kandida türü	MİK (mcg/ml)	Ek anormali	Devamlı üreme	Gestasyon yaşı	Doğum ağırlığı (g)	Sonuç
1	Kan, idrar	<i>C. albicans</i>	> 100	-	+	29	1040	Tab
2	İdrar	<i>C. parapsilosis</i>	> 128	Miyeloşizis, hidrosefali	+	38	3300	Tab
3	Kan	<i>C. lusitanae</i>	≥ 64	Pierre Robin sendromu	-	35	2630	Tab
4	Kan	<i>C. parapsilosis</i>	16	-	+	32	1580	Tab
5	İdrar	<i>C. albicans</i>	8	Miyeloşizis, hidrosefali, hidronefroz	+	39	3230	Tab
6	Kan	<i>C. albicans</i>	1	Miyeloşizis, hidrosefali	+	39	3000	Tab
7	Kan, idrar, BOS	<i>C. albicans</i>	1	-	-	33	1800	Tab
8	Kan	<i>Candida</i> spp.	1	-	-	26	770	Tab
9	Kan	<i>C. albicans</i>	0.5	-	+	32	720	Tab
10	Kan, BOS	<i>Candida</i> spp.	0.5	-	-	28	1040	Tab
11	Kan, idrar	<i>C. albicans</i>	0.25	-	-	31	1000	Tab
12	Periton	<i>C. albicans</i>	0.25	Propiyonik asidemi	-	40	3500	Ex
13	Kan, idrar	<i>C. albicans</i>	0.25	Şilotoraks	+	38	2700	Tab
14	İdrar	<i>C. albicans</i>	0.25	Miyeloşizis, hidrosefali	-	40	2950	Tab
15	Periton	<i>C. albicans</i>	0.03	-	+	27	1050	Ex

BOS: Beyin omurilik sıvısı, Tab: Taburcu, Ex: Eksitus.

Amfoterisin B, neonatal sistemik kandidiazislerde ilk tedavi seçeneği olmasına rağmen, ucuz ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle başlangıç tedavisi olarak çoğu hekim tarafından FKZ tercih edilmektedir¹⁰⁻¹². Ünitimizde yüksek riskli hastalarda klinik olarak kandida enfeksiyonundan şüphelenildiğinde, alınan kültür sonuçları çıkana kadar FKZ başlanmakta ve tedaviye cevap alındığı takdirde aynı antifungal ilaç ile devam edilmektedir. Hastanın klinik bulgularında düzelme görülmediğinde, devamlı üreme veya periton sıvısı ve BOS'da üreme saptandığında, tedaviye liposomal AMB ile devam edilmektedir. Ancak ünitimizde %22 olguya ilk tedavi olarak AMB başlanmıştır. Bu bebeklerin bir kısmının ağır sepsiste olması, anomalilerinin olması, rutin alınan idrar kültüründe albicans dışı *Candida* üremesi veya tedavide zaman kaybedilmesinin riskli olduğu durumlarda ilk seçenek olarak AMB tercih edilmiştir. İlk tedavi olarak FKZ başlanan hastaların %78'inde tedaviye FKZ ile devam edilmiştir. Olguların yaklaşık %30'unda ise klinik ve/veya mikrobiyolojik yanıtızsızlık nedeniyle tedaviye FKZ ile devam edilmeyerek AMB'ye geçilmiştir.

1990'lı yılların başında HIV ile enfekte erişkin hastalarda orofarengeal kandidiazisin tedavisinde FKZ'nin yaygın kullanımı, beraberinde azol direncinin ortaya çıkmasına, etken kandida türlerinin sıklık sırasının azollere karşı duyarlılığı düşük olan türlere kaymasına veya azollere hassas *C.albicans* veya *C.tropicalis* gibi suşların MİK değerlerinde yükselmeye yol açmıştır¹³. Yenidoğan YBÜ'de riskli preterm bebeklerde kandida enfeksiyonlarını önlemek için FKZ profilaksisinin yaygın olarak kullanıma girmesi, aynı kaygıyı yenidoğan dönemindeki hasta grubuna da taşımıştır.

Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan ve aynı zamanda en virülan tür olan *C.albicans*, FKZ'ye en hassas olan türdür¹⁴. *Candida* türlerinden *C.glabrata* ve *C.parapsilosis* daha çok fırsatçı mikroorganizmalar olup, ilaç kullanımı ile FKZ'ye karşı direnç geliştirebilirler¹⁵. Bu çalışmada beklenenin aksine klinik yanıt alınamayan olguların çoğundan (%66) *C.albicans* izole edilmiş olup, bu suşlardan birinde FKZ'ye karşı direnç (MİK > 100) saptanmıştır. Bu sonuç, yaygın FKZ kullanımının *C.albicans* türünde de dirençli suşların ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir.

Hajjeh ve arkadaşları¹⁶, toplum bazlı surveyans çalışmasında FKZ direncini %3.7 bulmuşlardır. Bu olgular içindeki *C.albicans* suşlarının sadece %1.2'sinde FKZ direnci varken, bu oran albicans dışı türlerde %5.9 olarak bildirilmiştir. Albicans dışı türler içinde tüm *C.parapsilosis* suşları FKZ'ye duyarlı iken, FKZ direnci *C.glabrata* suşlarında %7 ve *C.tropicalis* suşlarında %6 bulunmuştur¹⁶. Bakır ve arkadaşlarının¹⁷ hastanemizde yaptıkları çalışmada, olguların %81'ini *C.albicans*, *C.parapsilosis*, ve *C.tropicalis* oluşturmuş, FKZ direnci sadece bir *C.krusei* suşunda görülmüştür. Rowen ve arkadaşlarının¹⁸ çalışmasında da yüksek MİK değerleri daha çok albicans dışı suşlarda saptanmıştır. Yenidoğan bebeklerde FKZ profilaksisinin rutine girmesi, beraberinde direnç gelişimi endişesini de getirmiş, böylece literatürde profilaksiden önce ve sonraki antifungal duyarlılığı karşılaştıran çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır^{3,19,20}. Bu çalışmaların bazılarına göre profilaksi ile kandida türlerinin FKZ'ye duyarlılığında farklılık görülmemiştir^{3,20}. Sarviki ve arkadaşlarının¹⁹ FKZ profilaksisi öncesi ve sonrası yılları karşılaştıran çalışmasında ise, 12 yıl

FKZ profilaksisi kullanımının ardından *C.parapsilosis* için FKZ direncinde artış olduğu bildirilmiştir. Bizim olgu grubumuzda FKZ direnci %5.5 olup, kandida türlerine göre bakıldığında, *C.albicans* için FKZ direnç oranı, %2.8 (n= 1), albicans dışı kandida türleri için %11 (1 *C.parapsilosis*, 1 *C.lusitaniae*) bulunmuştur. FKZ direnç oranı literatür ile uyumlu bulunurken, albicans dışı suşlarda direnç oranımızın literatürde bildirilen değerlerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Ünitimizde olgularımızın değerlendirildiği dönemde FKZ profilaksisi uygulanmadığından, profilaksinin yıllar içinde gelişen direnç oranı üzerine etkisi belirlenememiştir.

FKZ'ye karşı MİK değerlerinde artış, birkaç çalışma dışında, gösterilemese de klinik yanıtızsızlık bildirilmeye başlanmıştır²¹. Huttova ve arkadaşları²¹, tek FKZ (6 mg/kg/g; 6-48 gün) ile tedavi edilen 8'i fungal menenjit olan 40 yenidoğanda %80 kür başarısı bildirmiştir. Bununla beraber bu bebeklerin 4'ünde tedaviden 14 gün sonra nüks görülmüştür²¹. Bizim çalışmamızda da FKZ ile tedaviye başlanan 15 olguda klinik/mikrobiyolojik yanıt alınamaması üzerine liposomal AMB'ye geçilmiştir. Flukonazol tedavisi altında üremeleri devam eden bu olgularda ağırlıklı olarak *C.albicans* üremiş olup, sadece %33 olgudan albicans dışı suşlar izole edilmiştir. Olgularımızın bir kısmında (n= 6) düşük MİK değerlerine karşın üremenin devam etmesi, in vivo ve in vitro duyarlılık farkına bağlanmıştır²².

Antifungallere karşı direnç ile ilgili çalışmalar sürerken, bazı araştırmacılar FKZ için olması gereken MİK değerini < 8 mcg/ml olarak kabul etmekte ve özellikle albicans dışı suşlar için MİK değeri ≥ 2 mcg/ml'yi endişe verici bulmaktadır²³⁻²⁵. Olgu grubumuzda FKZ'ye klinik/mikrobiyolojik yanıt alınamayan 15 bebekten elde edilen suşların sadece ikisinin (1 olguda MİK değeri 8 mcg/ml, 1 olguda MİK değeri 16 mcg/ml) MİK değeri 2 ile 64 mcg/ml arasında bulunmuş, bu bebeklerin de birinde *C.albicans*, diğerinde *C.parapsilosis* üremiştir. Antifungal duyarlılık testinde MİK değeri < 8 mcg/ml olan 2 bebekte ise *C.parapsilosis* üremiş ve bu bebeklerde FKZ'ye cevap alınmıştır. Bu sonuçlar, FKZ direnci için 8 mcg/ml değerinin kullanılmasının daha akılcı olacağını ve antifungal tedavide gereksiz değişiklik yapılmasını engelleyeceğini düşündürmektedir.

Kandidemi olgularında AMB direnci çok nadirdir ve daha çok *C.lusitaniae* için bildirilmektedir. Literatürde AMB direnç oranları MİK ≥ 1 mcg/ml için %1.7, MİK ≥ 2 mcg/ml için %0.4'tür¹⁶. Bakır ve arkadaşlarının¹⁷ hastanemizde yaptıkları çalışmada AMB'ye dirençli olgu saptanmamıştır. Capoor ve arkadaşlarının²⁶ çalışmasında AMB direnç oranı %6.9 olarak bildirilmiştir. Bizim olgu grubumuzda AMB'ye dirençli olgu saptanmamıştır.

Chapman ve arkadaşları²⁷, antifungal tedavi hedef doza ulaştıktan sonra alınan kültürlerde devamlı üreme olan ve olmayan bebekleri risk faktörleri yönünden karşılaştırmışlardır. İki grup arasında doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, cinsiyet, enfeksiyonun başladığı yaş, santral kateter kullanımı, nekrotizan enterokolit, cerrahi, bakteriyel sepsis, TPN süresi, antibiyotik kullanımı ve endotrakeal entübasyon açısından fark bulunmamıştır. Yine gruplar arasında kandida türleri açısından da fark saptanmamıştır²⁷. Devamlı üremesi olan hastalarda renal mantar topu, endokardit, abse, ventrikülit ve inva-

zif dermatit daha fazla görülmüş ve invazif kandidiazisten ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur²⁷. Levy ve arkadaşlarının²⁸ çalışmasında ise devamlı üreme, endokardit ile ilişkili ancak diğer komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkisiz bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için risk faktörlerinin analizi yapılamamıştır. Ancak FKZ tedavisi altında devamlı üremesi olan 8 olgumuzun 7'si 4-6 haftalık tedaviyi takiben şifa ile taburcu edilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamıza alınan olgularda üreyen suşların tümü AMB'ye duyarlı iken, FKZ için direnç oranı %5.5 bulunmuştur. Ancak dikkati çeken, FKZ'ye klinik yanıtızılığın bu orandan daha yüksek olduğudur. Üretilen suşun tipi ve antifungal duyarlılık testlerinde MK değerinin yüksek bulunması, tedavide yol göstermektedir. Buna karşın MK değerine göre duyarlı, ancak klinik yanıtın alınamadığı veya üremenin devam ettiği olgularda, in vivo ve in vitro duyarlılık arasında farklılık olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. The national nosocomial infections surveillance system hospitals. *Pediatrics* 2006; 117: 1680-7.
2. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of blood stream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 253-8.
3. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N England J Med* 2001; 345: 1660-6.
4. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. SCOPE Participant Group. Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 121-9.
5. Larone DH. Medically Important Fungi; A Guide to Identification. 2002, 4th ed. ASM Press, Washington D.C.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard. NCCLS Document M27-A. 1997. NCCLS/CLSI, Wayne, Pa.
7. Collin B, Clancy CJ, Nguyen MH. Antifungal resistance in non-albicans *Candida* species. *Drug Resist Updat* 1999; 2: 9-14.
8. Chapman RL. *Candida* infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 97-102.
9. Rabalais GP, Samiec TD, Bryant KK, Lewis JJ. Invasive candidiasis in infants weighing more than 2500 g at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 348-52.
10. Krcmery V, Laho L, Huttova M, et al. Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic children: data from a 12-year prospective national study from Slovakia. *J Med Microbiol* 2002; 51: 110-6.
11. Kingo AR, Smyth JA, Waisman D. Lack of evidence of amphotericin B toxicity in very low birth infants treated for systemic candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1002-3.
12. Rowen JL, Tate JM. Management of neonatal candidiasis. Neonatal Candidiasis Study Group. *Ped Infect Dis J* 1998; 17: 1007-11.
13. Singlard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 73-85.
14. Safdar A, Chaturvedi V, Cross EW, et al. Prospective study of *Candida* species in patients at a comprehensive cancer center. *Antimicrobial Agents Chemother* 2001; 45: 2129-33.

15. Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *Clin Microbiol* 2002; 40: 3551-7.
16. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al. Incidence of blood stream 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.
17. Bakir M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS* 2006; 114: 601-10.
18. 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.
19. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll RD, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2729-35.
20. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001; 107: 293-8.
21. Huttova M, Hartmanova I, Kralinsky K, et al. *Candida* fungemia in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1012-5.
22. Clancy CJ, Yu VL, Morris AJ, Snyderman DR, Nguyen MH. Fluconazole MIC and the fluconazole dose/MIC ratio correlate with therapeutic response among patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3171-7.
23. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4434-40.
24. Long SS, Stevenson DK. Reducing *Candida* infections during neonatal intensive care: management choices, infection control, and fluconazole prophylaxis. *J Pediatr* 2005; 147: 135-41.
25. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis in preterm infants. *J Pediatr* 2005; 147: 172-9.
26. Capoor MR, Nair D, Deb M, Verma PK, Srivastava L, Aggarwal P. Emergence of non-albicans species and antifungal resistance in a tertiary care hospital. *J Infect Dis* 2005; 58: 344-8.
27. Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 822-7.
28. Levy I, Shalit I, Askenazi S, Klinger G, Sirota L, Linder N. Duration and outcome of persistent candidemia in newborn infants. *Mycoses* 2006; 49: 197-201.