



Pediyatrik Candida Enfeksiyonları: Tek Merkez Deneyimi

Childhood Candida Infections: Single Center Experience

Eren Çağan¹, Ahmet Soysal², Mustafa Bakır²

¹Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, GAZİANTEP

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

Cukurova Medical Journal 2015;40(2):245-251.

ABSTRACT

Purpose: Candida is third place in the list of factors in healthcare-related bloodstream infections in the United States of America and Europe. Invasive fungal infections increase the hospital stay, costs and morbidity of critical and immunosuppressed patients. The aim of this study is to investigate the types, risk factors and clinical progress of Candida infections and to contribute to the insufficient literature on this topic.

Material and Methods: The files of 29 pediatric patients with invasive *Candida* infection between January 2011 and January 2013 at Marmara University Faculty of Medicine were retrospectively investigated.

Results: Twenty-nine patients were diagnosed with *Candida* infection. Of these patients 17 were male (59%) and 12 were female (41%). Eleven patients were less than a year old (38%), 9 were between 1-5 years (31%) and 9 were above the age of five (31%). The most important underlying disease malignancies were congenital heart disease and neurological diseases. *Candida* growth was determined in the blood cultures of 17 patients, the urine cultures of 10 patients and in the cerebrospinal fluid of one patient. While the most commonly used anti-fungal agent was fluconazole (51.7%), others used were caspofungin (41.3%) and amfoterisin B (13.7%). No isolated *Candida* strain showed resistance to anti-fungal agents. Treatment was clinically and microbiologically 96.5% successful.

Conclusions: Fluconazole still appears to be an effective treatment choice we believe there is a necessity to review the Minimal Inhibitory Concentration (MIC) values for anti-fungal agents.

Key words: Fluconazole, Antifungal, Candida, Child

ÖZET

Amaç: Candida enfeksiyonları Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da sağlık hizmeti ilişkili kan akım enfeksiyonları etkenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. İnvaziv mantar enfeksiyonları kritik hastalarda ve immün yetmezlikli hastalarda hastanede kalış süresini, maliyetleri, mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Bu çalışmanın amacı Candida enfeksiyonlarının tiplerini, risk faktörlerini ve klinik gidişlerini incelemek ve bu konuda yeterli veri olmayan literatüre katkıda bulunmaktır.

Materyal ve Metod: Ocak 2011- Ocak 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çocuk hastalarda görülen invaziv Candida enfeksiyonu tespit edilen 29 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Candida enfeksiyonu geçiren 29 hasta tespit edildi. Bu hastaların 17'si (%59) erkek, 12'si (%41) kızdı. Onbir (%38) hasta bir yaş altı, 9 (%31) hasta 1-5 yaş arası, dokuz (%31) hasta beş yaş üzerindedir. Altta yatan en önemli hastalık malignite, doğumsal kalp hastalığı ve nörolojik hastalıklar idi. On yedi hastanın kan kültüründe, on hastanın idrar kültüründe, bir hastanın beyin omurilik sıvısında Candida üremesi tespit edildi. En fazla kullanılan antifungal ajan flukonazol (%51.7) iken diğerleri kaspofungin (%41.3) amfoterisin B (%13.7) idi. İzole edilen hiçbir Candida türünde antifungal ajanlara karşı direnç tespit edilmedi. Tedavide klinik ve mikrobiyolojik %96,5 oranında başarı elde edildi.

Sonuç: Flukonazol halen etkin bir tedavi seçeneği olarak görülmekle birlikte antifungallerin Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerinin tekrar gözden geçirilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Flukonazol, Antifungal, *Candida*, Çocuk

GİRİŞ

Candida enfeksiyonları Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da sağlık hizmeti ilişkili kan akım enfeksiyonları etkenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır^{1,2}. Invaziv *Candida* enfeksiyonlarında mortalite yaklaşık %10 civarındadır³. Daha önce *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve risk faktörlerini değerlendiren bir çok erişkin çalışması yapılmıştır. Ancak bu çalışmalarda çocuk hastalar değerlendirilmeye alınmamıştır. Biz bu çalışma ile *Candida* enfeksiyonlarının sıklığını, risk faktörlerini ve tedavisini inceleyerek bu konuda kısıtlı veri bulunan literature katkıda bulunmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Ocak 2011- Ocak 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 18 yaş altında olup invaziv Kandidiyazis tanısı konan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu tanısı; steril vücut bölgelerinden alınan örneklerde *Candida spp.* üremesi olması, hastalığa yol açabilecek kolaylaştırıcı faktörlerin varlığı ve klinik bulgulara dayanılarak konuldu⁽⁴⁾. Klinik gidiş tam cevap (mikrobiyolojik temizlenme ve eşlik eden semptomların düzelmesi), kısmi cevap (mikrobiyolojik temizlenme ve eşlik eden semptomlarda kısmi düzelme) olarak, tedavi yetersizliği ise tedaviye yanıt alınması (eşlik eden semptomlarda minimal düzelme veya düzelme olmaması), mantar enfeksiyonunun progrese olması ve ölüm olarak tespit edildi. Enfeksiyon başlangıç tarihi klinik kriterleri karşılayan hastalarda ilk pozitif kültürün elde edildiği tarih olarak tespit edildi.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, altta yatan hastalığı, immunolojik durumu, enfeksiyon bölgesi, *Candida* enfeksiyonu için olası risk faktörleri [santral venöz kateter (SVK), idrar sondası, trakeostomi, mekanik ventilasyon vs. gibi], *Candida* subtipleri, antifungal

duyarlılıkları, kullanılan antifungal ajan, tedavi süreleri ve tedavi komplikasyonları kaydedildi. Kan kültüründe üreme olan tüm hastalara oftalmik tutulum açısından göz muayenesi, organ tutulumunu değerlendirmek için ekokardiyografi ve batin USG yapıldı.

Kombinasyon tedavisi en az iki antifungal ajanın en az üç gün süre ile eş zamanlı olarak kullanımı olarak tespit edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (Release 16.0; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Tüm veriler sıklık, ortalama, ortanca, yüzde olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Ocak 2011-Ocak 2013 tarihleri arasında *Candida spp* enfeksiyonu geçiren 29 hasta tespit edildi. Bu hastaların 17'si (%59) erkek 12'si (%41) kızdı. Onbir (%38) hasta bir yaş altı, dokuz (% 31) hasta 1-5 yaş arası, dokuz (%31) hasta beş yaş üzerindedir (Tablo 1). En sık eşlik eden hastalıklar malignite, doğumsal kalp hastalığı ve nörolojik hastalıklar idi (Tablo 1). On yedi hastanın kan kültüründe, on hastanın idrar kültüründe, bir hastanın beyin omurilik sıvısında (BOS) *Candida spp.* üremesi tespit edildi (Tablo 2). İki hastada hepatosplenik kandidiyazis, iki hastada akciğer enfeksiyonu vardı. Hiçbir hastada renal ve/veya oftalmik tutulum yoktu.

Yirmidokuz invaziv *Candida* enfeksiyonunun 16'sından (%55.1) *Candida albicans* sorumlu idi. Sekiz hastada (%27.5) *C. parapsilosis* iki hastada (%6.8) *C.guilliermondii* üremesi oldu. *C. glabrata*, *C.tropicalis* ve *C.kruzei* kültürlerde üreyen diğer non-albicans *Candida* türleri idi. Nöromuskular hastalıklar (Serebral palsy, spinal kas atrofisi, meningomyelomel, hidrosefali vs.) (%44.8) en sık

altta yatan hastalıktı. Hastaların büyük çoğunluğu (%89.6) *Candida* enfeksiyonu öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik almakta idi. Hastaların %62'si yoğun bakımda izlenmekte idi.

İdrar kültüründe üreme olan on hastanın dokuzunda etken *C.albicans* iken birinde *C.tropicalis* idi. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) tanısı konan dokuz hasta flukonazol ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. İYE olan bir hasta ise genel durumunun kötü olması nedeni ile kaspofungin ile tedavi edildi.

Kan kültüründe üreme olan iki hastanın karaciğerinde nodüler lezyonlar tespit edildi. Bu lezyonlardan alınan biyopsilerde *Candida* ne histopatolojik nede mikrobiyolojik olarak gösterilemedi. Hepatosplenik tutulumu olup akut lenfoblastik lenfomalı olan hastanın kan kültüründe *C. parapsilosis* üremesi tespit edildi. Bu hasta 16 gün IV kaspofungin tedavisi aldıktan sonra oral vorikonazol ile taburcu edildi. Yine hepatosplenik tutulumu olup kan kültüründe *C.albicans* üremesi olan ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan bir hastanın ise kan kültüründe *C.albicans* üremesi vardı. Bu hastada 42 günlük IV kaspofungin tedavisi sonrası oral flukonazol ile taburcu edildi.

Kan kültüründe *Candida albicans* üremesi olan iki hastanın trakeal aspirat kültüründe *Candida albicans* üremesi oldu. Ancak etken veya kolonizasyon ayrımı yapılamadı. Her iki hastada

kronik akciğer hastalığı olan ve trakeostomili hastalardı.

Kaspofungin ile tedavi edilen iki hasta öncesinde flukonazol tedavisi almaktaydı. Bir hastanın hem BOS hem de kan kültüründe *Candida guilliermondii* üremesi oldu. Bu hasta amfoterisin B tedavisi almakta idi (28 gün). Bu hasta invaziv *Candida* enfeksiyonu ve diğer komorbid faktörler nedeniyle kaybedildi. On iki hastada SVK vardı. Bu hastaların kateterleri tanı konduktan sonra beş gün içinde çekildi. Bu hastalarda organ ve göz tutulumu yoktu.

En fazla kullanılan antifungal ajan flukonazol (13/29) (%51.7), sonrasında kaspofungin (12/29) (%41.3) ve liposomal amfoterisin B (4/29) (%13.7) idi. Ülkemizde mikafungin bulunmadığı için hiçbir hastada kullanılmadı. Hiçbir *Candida* türünde antifungal ajanlara karşı direnç tespit edilmedi. Kliniğimizde genel olarak flukonazol 12mg/kg yükleme sonrasında 6mg/kg/gün olarak uygulanmaktadır. Bu dozda flukonazol tedavi alan 13 hastada tedaviye tam yanıt alındı. Bu 13 hastanın dışında flukonazol ile tedaviye başlanan ancak genel durumlarının bozuk olması nedeni ile flukonazol yanıtı beklenmeden kaspofungin geçilen iki hasta vardı. Hiçbir hastada tedaviyi son vermeyi gerektiren yan etki gelişmedi. Hastaların %96.5'inde klinik ve mikrobiyolojik başarı sağlandı.

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri ve Altta Yatan Hastalıklar	
Özellik	Hasta n (%)
Yaş (ortanca)	2 (min:0.2-max:14)
Cinsiyet	
Kız	12 (%41)
Erkek	17 (%59)
Altta Yatan Hastalık	
Nöromuskuler Hastalık	13 (%44.8)
Akciğer Hastalığı	3 (%10.3)
Gastroenterolojik Hastalık	3 (%10.3)
Çölyak Hastalığı	2 (%6.8)
Hematolojik Malignensi	1 (%3.4)
Solid Tümör	1 (%3.4)
Primer İmmün Yetmezlik	1 (%3.4)
Böbrek Hastalığı	1 (%3.4)
Hematolojik Hastalık (Malignensi Dışı)	1 (%3.4)
Down Sendromu	1 (%3.4)
Prematürite	1 (%3.4)

Tablo 2. Candida Türleri ve İzolasyon Bölgeleri	
Candida Türleri	n (%)
Candida albicans	16 (%55.1)
Candida parapsilosis	8 (%27.5)
Candida guilliermondii	2 (%6.8)
Candida glabrata	1 (%3.4)
Candida krusei	1 (%3.4)
Candida tropicalis	1 (%3.4)
İzolasyon bölgesi	
Kan	17 (%58.6)
İdrar	10 (%34.4)
Akciğer	2 (%6.8)
Beyin Omirilik Sıvısı	1 (%3.4)
Karaciğer	0
Dalak	0

TARTIŞMA

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarında en sık izole edilen türün *Candida albicans* ikinci sırada ise *C.parapsilosis* olduğu bilinmektedir³⁻⁹. Bizim çalışmamızda *C.albicans* (%55.1) en sık izole edilen *Candida* türü iken *C.parapsilosis* (%27.5) ikinci en sık izole edilen *Candida* türü idi.

Candida enfeksiyonları için çocuklarda ve erişkinlerde risk faktörleri benzerdir. Uzun süreli yoğun bakımda yatış, bakteriyel enfeksiyon, SVK, total parenteral nutrisyon (TPN), immun supresyon (kanser hastalıkları ve tedavileri, transplantasyon sonrası immun supresyon ve diğer), mekanik ventilasyon (endotrakeal entübasyon), diyaliz, uzun süreli vankomisin kullanımı ve cerrahi invaziv mantar enfeksiyonları için risk faktörleridir^{10,11}. Bizim hastalarımızda kronik böbrek yetmezliği (2/29), down sendromu (2/29), kısa bağırsak sendromu (1/29), febril nütropeni (1/29), primer immun yetmezlik (1/29) ve inflamatuvar bağırsak hastalığı için uzun süredir steroid kullanımı (1/29) gibi immun supresyon durumları vardı.

SVK kullanımı sistemik mantar enfeksiyonları için en önemli risk faktörüdür. Sistemik mantar enfeksiyonu olan hastalarda % 70 oranında SVK kullanımı olduğunu gösteren çalışmalar vardır⁽³⁾. Bizim hastalarımızda da %41.3 oranında SVK kullanımı vardı.

C.parapsilosis enfeksiyonlarının gelişiminde en önemli risk faktörü yüksek yabancı cisim afinitesi ve üremeyi kolaylaştırıcı faktörler nedeni ile SVK ve TPN'dir⁹. Bizim çalışmamızda da *C.parapsilosis*'e bağlı enfeksiyon gelişen hastaların %75'inde SVK vardı.

Mycoses Study Group'un (MSG) çocuk hastalarda yaptığı çalışmada amfoterisin B kullanımı (%61) oldukça yüksek iken daha önceki çalışmalarda flukonazol kullanımı bizim çalışmamızda olduğu gibi daha yüksekti¹². Bu farklılık MSG hastalarının çoğunun hematolojik malignitesi olan ağır hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kliniğimizde *Candida*'ya bağlı İYE olan hastalar ile kan kültüründe maya üremesi olup kliniği iyi olan hastalarda öncelikle flukonazol tedavisi tercih edilmektedir. Çalışmamızda on İYE olan hastanın dokuzunda flukonazol kullandığından flukonazol kullanım oranlarımız yüksek olarak görünmektedir.

Daha önceki çalışmalarda gösterdiği gibi ciddi hastalarda renal fonksiyonlarının bozulmaması adına çoğunlukla liposomal amfoterisin B kullanımını tercih edilmektedir¹³. Bizde hastalarımızda aynı sebebler nedeni ile liposomal amfoterisin B yi tercih etmekteyiz. İlk tercih olarak invaziv *Candida* enfeksiyonlarında lipozomal amfoterisin B'nin tedavideki başarı oranı %76 olarak bildirilmektedir⁽¹³⁾. Kaspofungin başarı oranı ise %81 olarak bildirilmektedir¹⁵. Bizim çalışmamızda kan ve BOS kültüründe *Candida guilliermondii* üremesi olan bir hasta tedavi sırasında öldü. Hastanın tedavisinde lipozomal amfoterisin B almaktaydı. Bu hasta dışında, kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B tedavisine klinik ve mikrobiyolojik yanıt alamadığımız hasta yoktu.

C.glabrata enfeksiyonları çocuklarda nadir olduğu düşünülmektedir. Avusturalya'da çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada bu oran %2.8 bulunmuştur. MSG'nin çalışmasında bu oran %6, Texas'da yapılan bir prospektif çalışmada bu oran %5.4 bulunurken bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde %3.4 idi.

Çalışmamızın sınırlayıcı özellikleri retrospektif olması, hasta sayısının az olması ve hastaların heterojen yapıda olmasıdır. Bununla birlikte çocukluk yaş grubunda yetersiz veri bulunan bu konuda literatüre katkı sağlayacağımızı düşünmekteyiz.

SONUÇ

Flukonazol invaziv mantar enfeksiyonlarında halen etkin ve güvenli görünmektedir. Ancak

antifungallerin Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerinin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Yenidoğan ve çocukluk yaş grubunda sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar da *Candida* sıklığını, subtiplerini ve antifungal duyarlılıklarını tespit etmek için büyük gruplarda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalarda *Candida* enfeksiyonları için risk faktörlerinin belirlenmesi ve önleme yolları da araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. *European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:260-3.
3. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics.* 2009;123:1360-8.
4. De PB, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813-21.
5. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37:634-43.
6. 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.
7. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:1071-8.
8. 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.
9. Cugno C, Cesaro S. Epidemiology, risk factors and therapy of candidemia in pediatric hematological patients. *Pediatr Rep.* 2012;4:e9.
10. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis.* 1998;26:642-5.
11. Eren Çağan, Ahmet Soysal, Mustafa Bakır, Eren Özek, YYBÜ-SHİE Çalışma Grubu. Prevalence of Newborn Intensive Care Unit-Acquired, Healthcare-Associated Blood-Stream Infections in Neonatal Intensive Care Unit Patients: Results From The First National Point-Prevalence Survey. *Cukurova Medical Journal* 2015;40: 119-28
12. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis.* 2010;51:e38-e45.
13. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:1083-8.
14. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van d, V, Chotpitayasunondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:820-6.

15. Zaoutis TE, Jafri HS, Huang LM, Locatelli F, Barzilai A, Ebell W, et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented Candida or Aspergillus infections in pediatric patients. Pediatrics. 2009;123:877-84.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Eren ÇAĞAN
Gaziantep Çocuk Hastanesi
Osmangazi Mahallesi, Kadıdeğirmeni
75. Yıl Doğum Hastanesi ve Polisevi Yanı
Şehitkamil / GAZİANTEP
E-mail: erencagan@gmail.com

Geliş tarihi/Received on : 19.03.2014

Kabul tarihi/Accepted on: 21.04.2014