

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Kandidemi ve Risk Faktörleri

Candidemia and Risk Factors in Pediatric Intensive Care Unit

¹Mutlu Uysal Yazıcı, ¹Ebru Azapağası, ¹Erhan Özel, ¹Furkan Donbaloğlu,
²Selman Kesici, ³Fatma Nur Öz

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye
²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye
³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet: Fungal enfeksiyon sıklığı son yıllarda artış göstermektedir. Hastane kaynaklı fungal enfeksiyonların büyük bir kısmı *Candida* türleri ile oluşmaktadır. Günümüzde; kronik hastalık, invaziv işlem sıklığındaki artış ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavi uygulamaları sonucunda kandidemi görülme sıklığı artmaktadır. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen invaziv fungal enfeksiyon etkenleri *Candida* ve *Aspergillus* türleridir. İnvaziv fungal enfeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen *Candida albicans* ve *non-albicans Candida* türlerine bağlı kandidemi gelişen olguların demografik ve laboratuvar özellikleri ile risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Ocak 2014-Şubat 2018 tarihleri arasında çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen, 1 ay-18 yaş arası kandidemi gelişen 20 hasta dahil edildi. Kandidemi tanısı Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından belirlenen sürveyans tanı kriterlerine göre konuldu. Her hasta için demografik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları ve uygulanan girişimler kaydedildi. Hastaların ortalama yaşı 12.5 aydı ve %50 'si (n=10) kız, %50'si (n=10) erkekti. Kandidemi risk faktörlerinden santral venöz 17 hastada (%85), nötropeni iki hastada, intraabdominal cerrahi öyküsü bir hastada mevcutken, immünsüpresif tedavi alan hasta yoktu. Kandidemi tanısı alındığında hastaların hepsi invaziv mekanik ventilasyonda izlenirken, mekanik ventilatörde medyan kalış süresi 33 gün olarak bulundu. En sık üreyen kandida türü *C. albicans* 9 (%45) idi. *Non-albicans kandida* 11 (%55) hastada saptandı ve en sık görülen(%40; n=8) *C. parapsilosis* idi. Tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen yedi (%35) hasta kaybedildi. *C. albicans* üreyen hastaların %44.4 'ü, *non-albicans kandidemisi* olanların %36.4'ü kaybedildi. *Candida* türü ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Kandidemiye yol açan risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, üreme olduktan sonra kateterin hızlıca çekilmesi kandidemi mortalitesini azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: kandidemi; çocuk yoğun bakım; mortalite

Abstract: In recent years, the incidence of fungal infections has increased. The majority of hospital-acquired fungal infections are caused by *Candida* species. Recently, with an increase of chronic diseases frequency and invasive procedures, the incidence of candidemia increases as a result of administration of broad-spectrum antibiotic. The most common invasive fungal infections in the pediatric intensive care unit are *Candida* and *Aspergillus* species. Invasive fungal infections increase morbidity and mortality. The aim of this study was to evaluate the demographic, laboratory and risk factors of pediatric patients who developed candidemia due to *C. albicans* and *non-albicans Candida* species in pediatric intensive care unit. In this study, 20 patients aged between 1 months and 18 years old and who developed candidemia in between January 2014 and February 2018 were included. The diagnosis of candidemia was done according to the diagnostic criteria of surveillance which defined by the Center for Disease Control and Prevention. Demographic data, clinica/laboratory findings, and interventions have been recorded. The median age of the patients was 12.5 months and 50% (n=10) were girls and 50% (n=10) were boys. There were 17 patients with catheters (85%), two patients with neutropenia and one patient with intraabdominal surger; none of the patients had history of immunosuppression. All patients have invasive mechanical ventilation when they were diagnosed with candidemia. The median duration of mechanical ventilation was 33 days. The most common isolated candida specie was *C. albicans* (n=9; 45%). *Non-albicans Candida* species were detected in 11 (55%) patients and most common type was *C. parapsilosis* (n=8;40%). Despite appropriate treatment, 7 (%35) patients were died. In whole study group, 44% patients with *C. albicans* and 36.4% of patients with *non-albicans Candida* was died. No statistically significant difference was found between the mortality rates and the type of isolated candida species (p>0.05). Elimination of risk factors leading to candidemia sepsis, rapid removal of the catheter after candida reproduction may reduce the mortality associated with candidemia.

Keywords: candidemia, pediatric intensive care unit, mortality

ORCID ID of the authors: M.U.Y 0000-0001-7377-4718, E.A 0000-0002-0684-8219, E.Ö 0000-0001-8138-3514, F.D 0000-0002-3252-9342, S.K 0000-0003-4746-6986, F.N.Ö 0000-0001-8374-095X

Received 04.03.2019

Accepted 07.08.2019

Online published 07.08.2019

Correspondence: Mutlu UYSAL YAZICI- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye mail: mutluuysal@yahoo.com

Cite this article as:

Uysal Yazıcı M, Azapagasi E, Ozal E, Donbaloğlu F, Kesici S, Oz FN, Candidemia and Risk Factors in Pediatric Intensive Care Unit, Osmangazi Journal of Medicine, 2020;42(3):264-268 Doi: 10.20515/oid. 535313

1. Giriş

İnvaziv mantar enfeksiyonları sıklığı son yıllarda artış göstermektedir, yoğun bakım hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır (1-4). Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde en sık görülen invaziv fungal enfeksiyon etkenleri *Candida* ve *Aspergillus* türleridir. Süt çocuklarında ve daha büyük çocuklarda, kandidemi, *Aspergillus* türlerine bağlı enfeksiyonlara göre beş kat daha fazla sıklıkta görülmektedir ve hastane kaynaklı invaziv fungal enfeksiyonların büyük bölümünü oluşturmaktadır (1). *Aspergillus* türleri daha çok hematolojik malignite ve solid tümörü olan hastalarda görülmektedir (2). Son yıllarda, kronik hastalık sıklığında artış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve yoğun bakım ünitelerinde uygulanan yoğun invaziv işlemler, kandidemi görülme sıklığında da artış ile sonuçlanmaktadır. *Candida* türleri, hastane kaynaklı kan akımı enfeksiyonları (KAE) etkenleri arasında, *koagülaz negatif Stafilokok* (KNS), *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü sıklıkta görülmektedir (4-7). Santral venöz kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonlarında ise koagülaz negatif stafilok enfeksiyonların ardından ikinci sırada yer almaktadır. Uygun tedavi yaklaşımlarına rağmen, yenidoğanlarda ve süt çocuklarında mortalite %40-50 düzeyine ulaşabilmektedir (8). Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen ve *C.albicans* ve *non-albicans Candida* türlerine bağlı kandidemi gelişen olguların demografik ve laboratuvar özellikleri ile risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Ocak 2014- Şubat 2018 tarihleri arasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde (ÇYBÜ) yatırılarak tedavi edilen ve kandidemi gelişen 1 ay-18 yaş arası 20 hasta dahil edildi. Kandidemi tanısı Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından belirlenen sürveyans tanı kriterlerine göre konuldu (9). Kan kültüründe en az bir *Candida* türünün saptanması ve beraberinde ateş, hipotermi, lökositoz, akut faz reaktanlarında yükseklik, taşikardi ve

hipotansiyon gibi enfeksiyon bulgularının olması kandidemi olarak değerlendirildi. Hastada santral venöz kateter (SVK) varlığında başka bir enfeksiyon odağı olmaksızın, aynı zamanda periferik kandan ve SVK'den alınan kan kültüründe aynı *Candida* türünün izole edilmesi ve kateter kanında ven kanına göre en az iki saat önce üreme olması kateter ile ilişkili kan akımı enfeksiyonu olarak tanımlandı. Her hasta için demografik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları ve uygulanan girişimleri içeren form dolduruldu. Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulundan onay alınmıştır (Sayı Numarası:73799008).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS istatistik paket programı ile yapıldı (SPSS Inc; Chicago, IL, ABD). İstatistiksel değerlendirme için Pearson ki-kare, Mann Whitney-U testi ve Fischer testleri uygulandı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular ve Analizler

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın ortanca yaşı 12.5 ay (1-140 ay) dır ve %50'si (n=10) kız, %50'si (n=10) erkekti. Kandidemi risk faktörlerinden santral venöz 17 hastada, nötropeni iki hastada, intraabdominal cerrahi öyküsü bir hastada mevcutken, immünsüpresif tedavi alan hasta yoktu. Hastaların tam kan sayımında ortanca hemoglobin düzeyi 10.2 g/dL, beyaz küre sayısı 14.600/mm³ ve trombosit sayısı 132.000/mm³ olarak saptandı. Kandidemi tanısı alındığında hastaların hepsi invaziv mekanik ventilasyonda takip ediliyordu. Mekanik ventilatörde ortanca kalış süresi 33 gün olarak bulundu. *Candida* spp. üremesi mekanik ventilatörde takibin ortanca 13. gününde, santral kateter takıldıktan ortanca 19. gününde saptandı. Kateterde üreme görüldükten sonra ilk iki gün içinde santral kateter çekildi. Yirmi hastanın tamamında kan kültüründe mantar üremesi sinyali geldiği anda antifungal tedavi başlandı.

En sık üreyen kandida türü *C. albicans* 9 (%45) idi. *Non-albicans Candida* türleri 11 (%55) hastada saptandı ve en sık görüleni 8 (%40) hastada *C. parapsilosis* idi.

Sekiz (%40) hastada SVK'den alınan kan kültüründe, yedi (%35) hastada periferik kan kültüründe, beş (%25) hastada hem santral kateter hem de periferik kandan alınan kültürde üreme saptandı. Kandideminin kardiyak tutulumu açısından yapılan ekokardiyografik incelemede bir hastada endokardit saptandı ve hasta izleminde kaybedildi.

Hastaların hastanede toplam yatış süresi ortalama 51.5 gündü (3-270 gün). Antifungal ve diğer tedavi yaklaşımlarına rağmen yedi (%35) hasta kaybedildi. Nötropenik olan hastalarda, olmayanlara göre mortalite daha yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). *C. albicans* üreyen hastaların %44.4'ü, *non-albicans* kandidemisi olanların %36.4'ü kaybedildi. Üreyen kandida türü ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastaların eksitus olma zamanları için yapılan değerlendirmede, yoğun bakım yatışının ortalama 36. gününde (3-270 gün) ve kandida üremesi olduktan ortalama 14 gün (2-30 gün) idi.

4. Tartışma ve Sonuç

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar için bir çok risk faktörü nedeni ile yoğun bakım üniteleri hastane enfeksiyonlarının en sık görüldüğü birimlerdir (10, 11). Çocuk yoğun bakım ünitelerinde kan dolaşım enfeksiyonları (%28-52) en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlardır (12). Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyon insidansı %5.3 ile %56.1 arasında değişmektedir. Pediatrik hasta grubunda yapılan çalışmalarda ise insidans %6.1-15.1 olarak bildirilmiştir (10, 13).

Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon riski, altta yatan hastalıklar ve invaziv girişimler nedeniyle diğer ünitelere göre 7-8 kat daha yüksektir (14-16). Bunlar hastanede yatış süresinin uzaması, tedavi maliyetinde ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Hegazi ve arkadaşlarının çocuk yoğun bakım

ünitesinde takip edilen 66 hastada yaptıkları çalışmada, santral venöz kateter ilişkili kandidemiler için risk faktörleri olarak bir yaşından küçük olmak, kateterin 15 günden uzun süre bulunması, mekanik ventilatörde izlem ve total parenteral nutrisyon kullanımı olarak tanımlamışlardır (17). Aynı çalışmada santral venöz kateter ilişkili kandidemi olgularında, etken olarak saptanan *Candida* alt türleri arasında sıklık açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (17). 2014 yılında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan bir çalışmada, *Candida sp.* üremesi saptanan 22 hastada (ortalama yaş 8.2 yıl), en önemli risk faktörleri santral venöz kateter, idrar sondası, mekanik ventilatörde kalma ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olarak bulunmuştur. Hastaların %22.7'sinde malignite tanısı vardı. Kandidemi öncesi dokuz hastada cerrahi operasyon öyküsü ve beş hastada ise total parenteral nutrisyon desteği öyküsü bildirilmiştir. Hastalarda kandidemi saptanmadan önce çocuk yoğun bakım ünitesinde ortalama 18.5 gün (4-615 gün) kaldıkları gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda, yoğun bakımda yatışın ortalama 36. gününde kandidemi meydana geldiği görülmüştür. Çocuk yoğun bakım ünitesinde kandidemi için risk faktörlerinin değerlendirildiği ve 57 çocuk olgunun dahil edildiği bir çalışmada, kan kültüründe *Candida* üremesine kadar olan sürenin ortalama 22 gün olduğunu gösterilmiştir (19). Olguların %92'sinde altta yatan bir kronik hastalık olup, olguların büyük bölümünü konjenital kalp hastalıkları, nörometabolik hastalıklar, kardiyomyopatiler oluşturmaktadır (19). *C. albicans* ve *non-albicans Candida* türleri ile meydana gelen kandidemilerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, kandidemi başlangıcına dek olan yatış süresini *C. albicans* üreyenlerde ortalama 23.6 gün, *non-albicans Candida* üreyenlerde ortalama 17 gün olarak saptanmıştır (20).

Kandidemi olgularımızda en sık etken *C. albicans* (%45) idi. Çok merkezli bir çalışmada, kan kültüründe *Candida* üremesi olan 358 olguda, *C. albicans*'ın %36 oranında izole edildiği gösterilmiştir. En sık saptanan *non-albicans Candida* türleri ise *Candida parapsilosis* (%36) ve *Candida tropicalis* (%20.4) olarak saptanmıştır. *Candida*

albicans ve *C. parapsilosis* yenidoğan döneminde en sık saptanan etkenler iken, bir ay iki yaş arası çocuklarda *C. parapsilosis* en sık saptanan tür olmuştur. Bunlara karşın, 2-12 yaş arası hastalarda en sık *C. albicans* saptanmıştır (21). Ergül ve ark. (22) Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde, 3 yıl süre ile kandidemi olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında, %59.1 *C.albicans*, %27.3 *C. parapsilosis*, %13. *C. tropicalis* saptamışlardır (22).

Kandidemi olgularımızda mortalite oranını %35 olarak saptadık. *C.albicans* üremesi olan olgularda bu oran %44.4, *non-albicans Candida* üreyen olgularda %36.4 idi. Mısır'da kandidemi saptanan 67 çocuk hastada yapılan bir çalışmada, olguların 11'i kaybedilmiş (sekizinde *non-albicans Candida*, üçünde *C. albicans* üremesi gösterilmiştir (17). Dutta ve ark. (23) 227 kandidemi olgusunun, onunda mortalite gelişmiş olup, yedisinde *non-albicans Candida*, üçünde *C. albicans*

üremesi bildirmişlerdir (23). 2004 yılında 64 hastada yapılmış bir çalışmada, 18 hasta kaybedilmiş olup bu hasta grubunda yaş, cinsiyet, primer hastalık, hastalığın ciddiyeti ve hastanede yatış süresi açısından mortalite ile ilişkili farklılık görülmemiştir (24). Seksen yedi *Candida sp.* üremesi saptanan başka bir çalışmada kaybedilen hastalarda santral venöz kateter varlığı, kan transfüzyonu öyküsü ve parenteral nutrisyon oranlarında anlamlı farklılık saptanmıştır (25). Fransa'da çocuk ve erişkin hastaların dahil edildiği yedi yıllık çalışmada en sık risk faktörleri olarak sırasıyla intravasküler kateter varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, cerrahi öyküsü, hematolojik malignansiler saptanmıştır (26). Kandidemi, hastalarda ölüm riskini, hastanede yatış süresini ve tedavi maliyetini arttırmaktadır. Kandidemiye yol açan risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, üreme olduktan sonra kateterin hızlıca çekilmesi kandida mortalitesini azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics*. 2008;121:e1286-94. PubMed.
2. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T et al. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Annals of intensive care*. 2012;22:2-6.
3. Neu N, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, et al. Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28:806-9.
4. Filioti J, Spiroglou K, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. *Intensive care medicine*. 2007;33:1272-83.
5. Zaoutis T. Candidemia in children. *Current medical research and opinion*. 2010;26:1761-8.
6. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41:1232-9.
7. Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics*. 2007;119:772-84.
8. Lausch KR, Dzung KHS, Callesen MT, Schroder H, Rosthoj S, Poulsen A, et al. Pediatric Candidemia Epidemiology and Morbidities: A Nationwide Cohort. *The Pediatric infectious disease journal*. 2019;38:464-9
9. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36:309-32.
10. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP et al. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics*. 1999;103:e39.
11. Mahieu LM, Van Gasse N, Wildemeersch D, Jansens H, Ieven M et al. Number of sites of perinatal *Candida* colonization and neutropenia are associated with nosocomial candidemia in the neonatal intensive care unit patient. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2010;11:240-5.

12. Armenian SH, Singh J, Arrieta AC. Risk factors for mortality resulting from bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24:309-14.
13. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A, et al. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22:490-4.
14. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE et al. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23:635-41.
15. Zaoutis TE, Coffin SE, Chu JH, Heydon K, Zhao H, Greves HM, et al. Risk factors for mortality in children with candidemia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24:736-9.
16. Advani S, Reich NG, Sengupta A, Gosey L, Milstone AM et al. Central line-associated bloodstream infection in hospitalized children with peripherally inserted central venous catheters: extending risk analyses outside the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52:1108-15.
17. Hegazi M, Abdelkader A, Zaki M, El-Deek B. Characteristics and risk factors of candidemia in pediatric intensive care unit of a tertiary care children's hospital in Egypt. *Journal of infection in developing countries*. 2014;8:624-34.
18. Vogiatzi L, Ilia S, Sideri G, Vagelakoudi E, Vassilopoulou M, Sdougka M, et al. Invasive candidiasis in pediatric intensive care in Greece: a nationwide study. *Intensive care medicine*. 2013;39:2188-95.
19. Agin H, Devrim I, Isguder R, Karaarslan U, Kanik E, Gunay I, et al. Risk factors for candidemia in pediatric intensive care unit patients. *Indian journal of pediatrics*. 2014;81:1158-62.
20. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G et al. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses*. 2008;51:248-57.
21. Gonzalez GM, Trevino-Rangel Rde J, Palma-Nicolas JP, Martinez C, Gonzalez JG, Ayala J, et al. Species distribution and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in paediatric patients in Mexico: a nationwide surveillance study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68:2847-51.
22. Ergul AB, Isik H, Altintop YA, Torun YA et al. A retrospective evaluation of blood cultures in a pediatric intensive care unit: a three year evaluation. *Turk pediatri arsivi*. 2017;52:154-61.
23. Dutta A, Palazzi DL. Candida non-albicans versus Candida albicans fungemia in the non-neonatal pediatric population. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30:664-8.
24. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2004;5:369-74.
25. Arslankoylu AE, Kuyucu N, Yilmaz BS, Erdogan S et al. Symptomatic and asymptomatic candidiasis in a pediatric intensive care unit. *Italian journal of pediatrics*. 2011 ;37:56.
26. Tavec L, Talarmin JP, Gastinne T, Bretonniere C, Miegerville M, Le Pape P, et al. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of Candidemia at a single French hospital: a 7-year study. *Mycoses*. 2016;59:296-303.