

# NEONATAL DÖNEMDE KANDİDA İNFEKSİYONLARI

Eren ÖZEK

*Candida infections in neonatal period.*

Günümüzde, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sistemik fungal infeksiyonlara giderek daha sık rastlıyoruz. Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) prematürelerin süvisinde önemli rol oynayan invaziv girişimler, geniş spektrumlu antibiyotikler ve hiperalimentasyon, prematürelerin bağışıklık sistemindeki immatürite ve deneyimsizlik ile birlikte bu infeksiyonlara predispozisyon yaratmaktadır (Tablo 1). Yine yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan teofilin, gentamisin ve kortikosteroidlerin sistemik kandida infeksiyonundan sorumlu olabileceği bildirilmiştir (5, 9, 16).

Tablo 1. Predispozan faktörler.

- 
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
  - Santral venöz ve arteriyel kateterler
  - Hiperalimentasyon
  - Uzamış endotrakeal entübasyon ve trakeostomi
  - Yenidoğan bebeğin immün sistemindeki özellikler
  - Teofilin, gentamisin, kortikosteroid kullanımı
- 

*Candida albicans* insanlardaki fungal infeksiyonların % 80-90'ından, yenidoğan infeksiyonlarının ise % 75'inden sorumludur (6). *Candida albicans*'ın yanısıra diğer kandida türlerinin de günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde giderek artan sıklıkta infeksiyon etkeni olduğu bilinmektedir (2).

## POSTNATAL KOLONİZASYON

*Candida albicans* vajen ve gastrointestinal kanalın normal florasında en sık bulunan fungal organizmadır. Sağlıklı ve asemptomatik erişkinlerin gastrointestinal sisteminden % 20-59 oranında kandida izole edilmektedir (18). Gebeliğin vaginal kolonizasyonu artırdığı gözlenmiştir (18).

Yenidoğan bir bebeğin başlangıç kolonizasyonu doğum kanalından geçerken kutanöz kontaminasyon ya da infekte vaginal sekresyonların aspirasyonu ile olur (16). Postnatal kandida kolonizasyonu ise kolonize veya infekte bireylerle direkt kontakt ile mümkündür.

Term bebeklerde kandida ile gastrointestinal kolonizasyon, hayatın ilk 5 günü içinde % 10 oğuda saptanmaktadır. Yine term bebeklerde sistemik infeksiyon olmaksızın trakeal kolonizasyon % 6.5 oranında bulunmuştur (1). Çok düşük doğum

ağırlıklı (1500 g altındaki) prematüre bebeklerin kandida ile kolonizasyonu term bebeklere oranla belirgin olarak daha yüksektir (10). Kolonize bebeklerde sistemik infeksiyon riskinin oldukça yüksek olması açısından bu bulgu önem taşımaktadır (3).

Erken kolonizasyon (1.haftada) gastrointestinal sistem ve solunum sisteminde gelişmekte ve sıklıkla *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* ile olmakta, geç kolonizasyon ise (2. haftada) ciltte ve sıklıkla *Candida parapsilosis* ile olmaktadır (3).

## YENİDOĞAN DÖNEMİNDE GÖRÜLEN KANDİDA İNFEKSİYONLARI

Yenidoğan döneminde görülen kandida infeksiyonları konjenital, postnatal mukokutanöz ve sistemik olabilir (Tablo 2).

*Konjenital kandida infeksiyonu*, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerde görülen oldukça nadir bir tablodur. Kandida korioamnioniti, korioamnionitlerin % 0.8'sini oluşturur (12). Asendan yol ile intakt membrandan meydana gelebilir. Genital sistemde yabancı cisim, artmış infeksiyon riski ile ilişkili bulunmuştur (22). Term bebeklerde infeksiyon ciltde lokalize bulgular ile seyrederken, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde aspirasyon pnömonisi yaygın dermatit ve ölü doğum ile sonuçlanabilmektedir (22).

*Postnatal mukokutanöz infeksiyon*, akut psödo-membranöz kandidiaz ve monilial diaper dermatiti tabloları ile seyrederek ve yenidoğan döneminde % 4 olguda görülür (15). Anne kandida ile infekte ise bu risk üç misli artmaktadır (16).

*Sistemik kandida infeksiyonları*, büyük oranda prematüre bebeklerin sorunudur. Term bebeklerde sistemik infeksiyon, abdominal cerrahi girişim yapılan ve invaziv girişim gerektirecek konjenital anomalisi olan bebeklerde görülmektedir. Mekonyum aspirasyon sendromu nedeniyle sistemik steroid alan term bebeklerde de sistemik kandida infeksiyonu riski artmaktadır (14, 20).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde infeksiyon riski % 2-4 olup genellikle 5. haftada ve yeni doğan yoğun bakım ünitesinde uzamış hospitalizasyon sonunda ortaya çıkmaktadır (4).

Sepsis bulguları olan ve bakteriyel kültürlerin negatif olduğu DDA bebeklerde klinik bulguların giderek bozulması, sistemik kandida infeksiyonunu ayırıcı tanıda düşündürmelidir. Kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı kültürleri negatif olan sistemik kandida infeksiyon olguları nadir değildir (4).

Klinik, sepsis ve nekrotizan enterokolit kliniğine benzer bulgularla seyrederek Tutulan organlara ait semptomlar tabloya hakim olabilir (Tablo 2).

## TANI

Sistemik kandida infeksiyonu tanısı, yalancı kültür negatifliği, intermitan pozitif kültür olasılığı ve güvenilir serodiagnostik testlerin olmaması nedeniyle oldukça zordur. Doğal olarak klinik şüphencilik tanıda en önemli noktayı oluşturur.

Buffy coat smear ve idrarda maya hücrelerinin görülmesi tanıda yardımcı olabilir. Kan, BOS, idrar, periton sıvısı kültüründe, doku, abse ve biopsi materyalinde fungus izolasyonu tanıyı koydurur. İntermitan pozitif kültür olasılığı

nedeniyle, eğer sistemik hastalıktan şüpheleniliyorsa çok sayıda kan ve BOS kültürü alınmalıdır (4).

Güvenilir hızlı serodiagnostik testler erişkinlerde çalışılmış olup, duyarlılıkları tartışmalı ve yenidoğan dönemine ait veriler sınırlıdır (7). Kanda fungal antijenin saptanması, önemli bir tanısal testtir. Ancak özgüllük ve duyarlılığının belirlenebilmesi için daha çok veriye ihtiyaç vardır (13,17). Ultrasonografi, renal, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler tutulumu ortaya koymada önemlidir. Kranial tomografi ise derin dokulardaki abselerin tanısında önemlidir. Fungal oftalmiiti saptamak için ise indirekt oftalmoskopi ile göz muayenesi yapılmalıdır.

Tüm çabalara karşın, 1/3 olguda tanı otopside konmaktadır (4).

Tablo 2. Yenidoğan dönemindeki kandida infeksiyonları.

---

- Konjenital kandidiaz
- Postnatal mukokutanöz infeksiyon
- Sistemik kandidiaz
Pulmoner (progresif pnömoni kandidiazı)
Kardiyovasküler (sağ atrial fungal kitle).
Santral sinir sistemi (menenjit, ventrikulit, abse kandidiazı)
Endoftalmit
Üriner sistem (böbrek yetmezliği, sistemik hipertansiyon, üreteropelvik bileşke, mesane ve renal arterde fungal kitleye bağlı bası)
Gastrointestinal sistem (enterit, hepatic abse)
Osteoartrit
Kutanöz kandidiaz

---

## TEDAVİ

*Oral kandidiaz:* 1 ml oral nistatin (100,000 Ü/ml) 4 defa/günde, lezyon kaybolana dek en az 1 hafta olmak üzere kullanılır. Dirençli olgularda % 1 gentian violet solüsyonu denenebilir.

*Diaper dermatiti:* Mikostatin 4 kez/gün uygulanır. Ağır dermatitlerde nistatin ve antiinflamatuvar tedavi kombinasyonu seçilir. Tedavi 7-10 gün sürer.

*Sistemik kandidiaz* profilaksisinde risk gruplarına oral nistatin uygulaması ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Ancak toksisite ve direnç sorunu yaratmayan bu ajan etkinliği şüpheli de olsa, önerilmektedir (11). Sistemik kandida infeksiyonunun tedavi başarısı tüm predispozan faktörlerin kaldırılması, infeksiyon odaklarının saptanması ve erken antifungal tedaviye başlanmasına bağlıdır.

Sistemik antifungal tedavide tercih edilen antibiyotik amfoterisin B'dir. Amfoterisin B fungal hücre membranındaki ergosterole bağlanarak etkisini gösterir (16). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, amfoterisin B'nin farmokokinetiğine dair çok az veri mevcuttur ve bulgular yenidoğanlarda geniş ölçüde bireysel farklılık olduğunu vurgular niteliktedir (19). Amfoterisin B'nin başlangıç dozu 0.5-1 mg/kg/gün'dür. İlaç, dekstroz içinde son konsantrasyonu 0.2 mg/ml'den az olacak şekilde sulandırılıp, 4-6 saatte verilir. Sistemik infeksiyon için total kümülatif doz 20-30 mg/kg olmalıdır (1). Nefrotoksisite en önemli yan etki olduğundan, böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilmelidir (Tablo 3, 4).

Tablo 3. Amfoterisin B'nin potansiyel toksisitesi.

1- Nefrotoksisite/Renal yetmezlik
Erken sekeller: Oligüri
Hipokalemi
Azotemi
Düşük insulin/PAH klerensi
Geç sekeller: Nefrojenik diabetes insipidus
Renal tubuler asidoz
Tubuler kalsiyum depolanması
2- Hepatotoksisite
3- Kemik iliği baskılanması
4- Ateş, bulantı, kusma, baş ağrısı

Tablo 4. Amfoterisin B tedavisi süresince izlenecek parametreler.\*

Parametre	İzlem sıklığı
İdrar miktarı	m/kg/saat olarak, tedavi süresince
İdrar dansitesi	8 saatte bir kez
Serum elektrolitleri (Na,K,Ca,Mg)	Maksimum idame dozuna dek günlük, sonra haftalık
Böbrek fonksiyonları (BUN,Cr)	Maksimum idame dozuna erişene dek günlük, sonra haftalık
Karaciğer fonksiyon testleri (D.bilirubin, SGOT,SGPT,AF)	Maksimum idame dozuna erişene dek günlük, sonra haftalık
Hemogram	Tedavi başlangıcında ve daha sonra haftalık

\* Tedavinin sonlanması izleyen 15. gün ve 1. ayda hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve tüm idrar tetkiki tekrarlanmaktadır.

Neonatal dönemde kullanılan bir diğer antifungal, 5-fluorositosin (5-FC)'dir. Bu ilaç bir primidin antimetaboliti olup, mantarın nükleik asit sentezini kompetitif olarak inhibe eder. Tek başına kullanıldığında, çabuk direnç gelişimi söz konusudur. İn-vitro koşullarda, 5-FC ve amfoterisin B'nin birlikte kullanımında sinerji saptanmıştır. 5-FC, 100 mg/kg/gün dozunda ve oral yoldan kullanılır. Bu ilaç ile yüksek beyin omurilik sıvısı düzeyleri elde edilir. Hepatotoksisite, kemik iliği süpresyonu ve gastrointestinal intolerans, yan etkilerindedir. Nekrotizan enterokolit ve beslenme intoleransı olan bebeklerde kullanılamaz (16).

Bazı merkezler tedavide amfoterisin B ve 5-FC'ni kombine olarak uygulamaktadır. Diğerleri ise amfoterisin B ile başlayıp santral sinir sistemi infeksiyonu veya persistan fungemi varsa 5-FC eklemeyi tercih ederler (16).

Mikonazol, ketokonazol ve flukonazolün yenidoğan ve prematüreferde kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

**Prognoz:** Mortalitede SSS'nin tutulmuş olması (% 36) veya olmamasının (%25) etkin olmadığı ve sürevide en önemli faktörün antifungal tedavinin erken başlaması olduğu vurgulanmıştır (8). Geçmişte genel mortalite % 54, konjenital kandidiaz olgularıyla birlikte ise % 70 olarak bildirilmiştir (11). Bugün ise erken tanı ve tedavi ile % 25'lere düştüğü bildirilmektedir (21).

## KAYNAKLAR

1. Baley JE: Neonatal candidiasis. The current challenge, *Pediatr Clin North Am* 18: 263 (1991).
2. Baley JE, Kliegman RM, Annable WL, Dahms BB, Fanaroff AA: Torulopsis glabrata sepsis appearing as necrotizing enterocolitis and endophthalmitis, *Am J Dis Child* 138: 965 (1984).
3. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA: Fungal colonization in the very low birthweight infants, *Pediatrics* 78: 225 (1986).
4. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA: Disseminated fungal infections in very low birthweight infants: Clinical manifestations and epidemiology, *Pediatrics* 73: 144 (1984).
5. Bournc HR, Lehrer RI, Cline MJ, Melmon KL: Cyclic 3',5' - adenosine monophosphate in the human leukocyte: Synthesis, degradation, and effects on neutrophil candidacidal activity, *J Clin Invest* 50: 920 (1971).
6. Butler KM, Baher CJ: Candida: An increasing important pathogen in the nursery, *Pediatr Clin North Am* 35: 543 (1988).
7. DeRepentigny L, Reiss E: Current trends in immunodiagnosis of candidiasis and aspergillosis, *Rev Infect Dis* 6: 301 (1984).
8. Faix RG: Systemic Candida infections in infants in intensive care nurseries: High incidence of central nervous system involvement, *J Pediatr* 105: 616 (1984).
9. Ferrari FA, Pagani A, Marconi M, Stefanoni R, Siccardi AG: Inhibition of candidacidal activity of human neutrophil leukocytes by aminoglycoside antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother* 17: 87 (1980).
10. Hageman JR, Stenske J, Keuler H, et al: Candida colonization and infection in very low birthweight infants, *J Perinatol* 6: 251 (1985).
11. Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferricri P: Systemic candidiasis in very lowbirth-weight infants, *Pediatrics* 73: 138 (1984).
12. Johnson DE, Thompson TR, Ferrieri P: Congenital candidiasis, *Am J Dis Child* 135: 273 (1981).
13. Kahn FW, Jones JM: Latex agglutination tests for detection of Candida antigens in sera of patients with invasive candidiasis, *J Infect Dis* 153: 579 (1986).
14. Klein JD, Yamauchi T, Harlick SP: Neonatal candidiasis, meningitis and arthritis: observations and a review of the literature, *J Pediatr* 81: 31 (1972).
15. Kligman AM: Are fungus infections increasing as a result of antibiotic therapy? *JAMA* 149: 979 (1952).
16. Miller MJ: Fungal infections, "YS Remington, JO Klein (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*" 3. baskı kitabından s. 475, WB Saunders Co, Philadelphia (1990).
17. Schreiber JR, Maynard E, Lew MA: Candida antigen detection in two premature neonates with disseminated candidiasis, *Pediatrics* 74: 838 (1984).
18. Seeling MS, Kozinn PJ: Clinical manifestations and management of candidiasis in the compromised patient, "DW Warnock, MD Richardson (eds): *Fungal Infection in the Compromised Patient*" kitabında s.49, John Wiley and Sons, New York (1982).
19. Starke JR, Mason EO: Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children, *J Infect Dis* 155: 766 (1987).
20. Valdivieso M, Luna M, Bodey GP, et al: Fungemia due to Torulopsis glabrata in the compromised host, *Cancer* 38: 1750 (1976).
21. Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RT, Shulman ST: Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study, *Pediatr Infect Dis* 6: 190 (1987).
22. Whyte RK, Hussain Z, de Sa DJ: Antenatal infections with candida species, *Arch Dis Child* 57: 528 (1982).