

Fungal Infections in Newborn

Yenidoğanda Fungal Enfeksiyonlar

Selvi Gülaşı¹, Ümit Çelik²

¹Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Yenidoğan Bölümü, Adana, Türkiye

²Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü, Adana, Türkiye

Abstract

Systemic fungal infections have high mortality and morbidity rates in neonates, especially in extremely low birth weight premature infants. Because of long-term parenteral nutrition, multiple antibiotic therapy and immune deficiency due to prematurity, premature babies are at risk for fungal infections. With emerging technologies viability border in premature infants is drawn lower gestational ages and increased use of antibiotics, invasive procedures and central catheters have brought an increase in fungal infection rates. In this article, the clinical and diagnostic features of fungal infections which can be seen during the neonatal period, was reviewed and compiled with the current literature. (*J Pediatr Inf 2016; 10: 143-50*)

Keywords: Fungal infection, *Candida*, newborn

Özet

Sistemik fungal enfeksiyonlar yenidoğan bebeklerde, özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı prematürelde yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Prematüre bebekler, uzun süre parenteral beslenme, çoklu antibiyotik tedavileri, prematürüden kaynaklanan bağışıklık yetmezliği nedeniyle fungal enfeksiyonlar için risk altındadırlar. Teknolojik gelişimle prematüre bebeklerin yaşam sınırının daha düşük gestasyon haftalarına çekilmesi sonucunda, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde invaziv girişimlerin, santral kateterlerin ve antibiyotiklerin kullanımı artmıştır. Tüm bu faktörler fungal enfeksiyon oranlarında artışı da beraberinde getirmiştir. Bu yazıda, yenidoğan döneminde görülebilen fungal enfeksiyonların klinik ve tanısal özellikleri, güncel literatür bilgileri eşliğinde derlenmiştir. (*J Pediatr Inf 2016; 10: 143-50*)

Anahtar kelimeler: Fungal enfeksiyon, *Candida*, yenidoğan

Received/Geliş Tarihi:
09.02.2016

Accepted/Kabul Tarihi:
27.04.2016

Correspondence

Address

Yazışma Adresi:

Selvi Gülaşı

E-mail:

selvigulasi@mynet.com

©Copyright 2016 by Pediatric Infectious Diseases Society - Available online at www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2016 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

DOI: 10.5152/ced.2016.2293

Giriş

Fungal enfeksiyonlar, yenidoğanlarda yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanan önemli enfeksiyon nedenlerindedir. Son 20 yılda gelişen teknoloji ile prematüre bebeklerin yaşam sınırı daha düşük gestasyon haftalarına çekilmiş; yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde invaziv girişimlerin, mekanik ventilasyon uygulamalarının, santral kateterlerin ve antibiyotiklerin kullanımının artışı fungal enfeksiyonların sıklığında artışı da beraberinde getirmiştir. Türkiye'deki yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde fungal enfeksiyon etkenlerini ve sıklığını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Antifungal profilaksinin yaygın olmadığı dönemlerde yapılan iki çalışmada, araştırmacılar kendi kliniklerinin fungal enfeksiyon oranlarını %12,2 ve %29,2 olarak bildirmiştir (1, 2). Ünal ve ark. (3), yakın zamanda kendi kliniklerinde yaptıkları çalışmada ise en sık nozokomial enfeksiyon etkeninin *Klebsiella* türleri (%49,9) olduğu, bunu ikinci sıklık sırasında *Candida* türlerinin izlediği (%18,8) bildirilmiştir.

Candida türleri halen en sık enfeksiyona yol açan fungal patojenler olmakla birlikte invaziv asperjillozis (İA) olgularının da bildirimi giderek artmaktadır (4, 5). Yenidoğan döneminde nadir olarak bildirilen mukormikozis yüksek mortalite ile seyrederek, sıklıkla nekrotizan enterokolit (NEK) şeklinde bir klinik tablo ile ortaya çıkar ve yaşa-



yan olgu sayısı azdır (6, 7). *Cryptococcus neoformans* ve *Trichosporon* türlerine bağlı sistemik fungal enfeksiyon olguları yenidoğanda oldukça nadir bildirilmiştir (8).

Bu yazıda, yenidoğan döneminde görülen fungal enfeksiyonların risk faktörleri, klinik özellikleri, tanı yöntemleri ve fungal enfeksiyonları azaltmak için alınacak önlemlere ilişkin literatür bilgileri özetlenerek derlenmiştir.

1. Kandida

Kandida yenidoğanlarda, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde, yüksek mortalite ve morbidite ile giden ve en sık görülen fungal enfeksiyonlardandır (9). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken neonatal sepsislerin %1,4'ü, geç neonatal sepsislerin %2,6-16,7'si *Candida* türlerine bağlı iken, bu oran ADDA bebeklerde %20'ye ulaşmaktadır (9). Merkezlere göre invaziv kandidiyazis (İK) sıklığı değişken olmakla beraber *Candida* türleri ÇDDA bebeklerde kan akım enfeksiyonunun nedenleri içinde sıklık sırasına göre üçüncü sıradadır (9). ÇDDA bebeklerde antifungal tedavilere rağmen kandidaya bağlı mortalite %30 ve yaşayanlarda nörolojik bozukluk %59-73 gibi yüksek oranlardadır (9-12). Ayrıca, İK'i olan prematüre bebeklerde periventriküler lökomalazi (PVL), prematüre retinopatisi (PR) ve bronkopulmoner displazi (BPD) gelişme olasılığı daha yüksektir (11, 12).

Enfekte yenidoğanlarda en sık izole edilen mantar türü *Candida albicans*'tır. *Candida parapsilosis* sağlık çalışanlarının ellerinde kolonize olan en yaygın türdür ve hastalık etkeninin yayılmasında el hijyeninin iyi olmaması olası geçiş yollarından biri olarak bildirilmektedir. *C. parapsilosis* diğer *Candida* türlerinden daha az virulan ve daha az mortal olup sıklıkla kateter aracılı enfeksiyonlarla ilişkilidir. *Candida glabrata* ve *Candida krusei* daha nadir izole edilen türlerdir, flukonazole dirençli olmaları nedeniyle önem taşımaktadırlar. Flukonazol profilaksisinin yaygın olduğu ünitelerde ikinci veya üçüncü sıklık sırasına yerleşmektedirler. *Candida tropicalis*, *C. albicans*'tan sonra ikinci sıradaki virulan türdür. *Candida lusitanae* yenidoğanlarda nadir izole edilir, polyenlere dirençli olması nedeniyle önem taşımaktadır.

1.1. Risk faktörleri

İnvaziv kandidiyaziste patolojik olayın gelişimi gerek anneden vertikal yolla geçiş, gerekse anne cildi veya sağlık bakımı verenlerin teması ile olan kolonizasyonla başlar. Kolonizasyon geliştiği zaman İK gelişme olasılığı mikroorganizmanın virulansı ve konağın risk faktörlerine bağlıdır. Risk faktörlerinden en önemli olanlar şöyle sıralanabilir:

i) Aşırı prematürite

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde İK gelişimi %2-5 iken ADDA bebeklerde bu risk %4-16'dır (9, 11, 13).

Prematüre bebeklerde göreceli olarak bir immün yetmezlik vardır; T hücre sayısı düşüktür, nötrofil sayısı ve işlevleri düşüktür, deri immatürdür ve deri bütünlüğünde kesintiler vardır (10). Prematürelerin kendilerine has bu özellikleri onları İK'e karşı hassas kılmaktadır. Kandidiyazise eğilim oluşturan erken dönemdeki risk faktörlerinin tanımlandığı bir çalışmada; prematürite, düşük doğum ağırlığı, geç beslenme ve 3. kuşak sefalosporin kullanımı en önemli risk faktörleri olarak gösterilmiştir (11).

ii) Tıbbi bakım verilen merkezin uygulamaları

Merkezler arası bildirilen İK sıklığı değişken olup %2,4-20,4 arası oranlarda bildirilmektedir (14). Ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması, santral kateter uygulamaları ve yönetimi, el yıkamaya verilen önem farklı ünitelerde farklı sonuçlara neden olmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotikler, bakteriyel floranın hasarına neden olarak fungal kolonizasyonu arttırmaktadır (15). Yapılan çalışmalarda, 3. kuşak sefalosporin veya karbapenemlerin kullanılmasının yanısıra, verilen antibiyotik sayısının ve antibiyotiğin verildiği gün sayısının, H₂ reseptör antagonistlerinin ve parenteral beslenme kullanımının, entübasyonun ve hastanede yatışın uzun olmasının kandidemi için risk faktörleri arasında olduğu belirtilmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı en güçlü ve değiştirilebilir olan risk faktörü olarak belirtilmektedir (16-19). Gastrik asiditenin gastrointestinal sistemi kandida kolonizasyonuna karşı koruduğu bilinmektedir. Antiasitlerin, H₂ reseptör antagonistlerinin ve/veya proton pompa inhibitörlerinin kullanımı gastrik pH'yı artırarak gastrointestinal sistemde bakteriyel ve fungal aşırı çoğalmaya neden olmaktadır (20). Benzer şekilde, mekanik ventilasyon sürecinde endotrakeal tüp mukosilyer temizleme sistemi atladığı için ve aspirasyonlarda iki yönlü kolonizasyon geliştiğinden, hem solunum hem gastrointestinal sistem kolonize olmaktadır. Santral vasküler kateter (SVK) varlığı ve kalış süresi de kandidiyazis gelişiminde ve tedavi yönetiminde önemlidir. Kandida kateter etrafında trombin bir tabaka oluşturmakta, bu özellik kandidanın ekstraselüler matrikse yapışmasını kolaylaştırmaktadır.

iii) Diğer risk faktörleri

Hastanın steroid tedavisi alması, kardiyak veya abdominal cerrahi geçirmesi, nötropeni ve NEK varlığı konağa ait risk faktörlerindedir. Patojenin türü (*C. albicans* en patojenik olanıdır), filament, adhezin ve biyofilm oluşturabilme yeteneği mikroorganizmaya ait risk faktörlerindedir (21).

1.2. Yenidoğanda Kandida Enfeksiyonlarının Klinik Tipleri

Yenidoğanda kandida enfeksiyonunun klinik ortaya çıkış şekli, lokalize deri ve müköz membran enfeksiyonundan yaşamı tehdit eden sistemik enfeksiyon veya çoklu

organ yetmezliğine kadar gidebilen geniş bir çeşitlilik göstermektedir.

Mukokütananöz Kandidiyazis

Mukokütananöz kandidiazis, deri ve müköz membranların kandida enfeksiyonudur. Bu grupta orofaringeal kandidiyazis (moniliyazis), bebek bezi dermatiti, konjenital kandidiyazis ve invaziv fungal dermatit yer almaktadır. Mukokütananöz kandidiyazis kan akımı yoluyla organlara yayılma potansiyeline sahiptir (22). Prematürite ve epitel bütünlüğünde bozulma, mukokütananöz hastalığın sistemik yayılımı için en önemli risk faktörleridir.

Orofaringeal kandidiyazis, infantil dönem boyunca prematüre ve miadında doğan bebeklerde en sık saptanan kandida enfeksiyonu biçimidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan bebeklerde %3 oranında görülmektedir. Moniliyazis, bukkal veya lingual mukozal alanda düzensiz beyaz plaklar şeklinde olup zemin eritemli veya eritemsiz olabilmektedir. Çoğu bebek asemptomatiktir, bazı bebekler besin temasından rahatsız olduğu için beslenmeyi reddedebilmektedir.

Bebek bezi dermatiti, tüm infantil dönem boyunca görülebileceği gibi en sık olduğu dönem 7-10. aylardadır. İnguinal bölgede birleşik eritemli alanlar, yer yer yüzeysel soyulmalar, ayrıık duran satellit lezyonlar vardır.

İnvaziv fungal dermatit, sadece ADDA bebeklerde yaşamın ilk iki haftasında tanımlanan bir klinik durumdur. Lezyonlar çeşitlilik göstermekte; maküler, papüller, veziküller veya püstüller lezyonlar genelde intertrijinöz bölgelerde yerleşmektedir. Lezyonlar yaygın olabilmekte, tüm sırt ve karın bölgesini tutabilmektedir. Enfeksiyonun kan akımına bulaşması sık olmaktadır. Postnatal steroid kullanımının ve hipergliseminin, invaziv fungal dermatit gelişimi ve sistemik yayılımı için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (23). Deri biyopsisinde, dermiste kandida hifalarını göstermek tanısaldır.

Konjenital kandidiyazis, kandida enfeksiyonunun intrauterin veya doğum sırasında kazanılması ile olan nadir bir hastalıktır. Membranların ruptürü, uterin veya servikal yabancı cisimlerin varlığı ve vajinal kandidiyazis öyküsü assendan enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Etkilenen bebeklerde yaşamın ilk gününde görülebilen 2-4 mm çapındaki tipik eritematöz maküler ve/veya papüller erupsiyonlar püstülle, veziküle hatta büle dönüşebilmekte, sıklıkla avuç içi ve ayak tabanını tutmaktadırlar. Beraberinde doğumda mevcut olan moniliyazis veya göbek kordonunda sarı-beyaz papüller bulunabilmektedir. Miadında bebeklerde, deri lezyonları yaşamın ilk haftasında deskuamasyonla düzelmektedir. Bu bebeklerde, enfeksiyon deriye sınırlı olduğundan topikal antifungallerle tedavi başarılı ve yeterli olmaktadır. Miadında bebeklerde pnömoni veya klinik sepsis gibi sistemik hastalık bulguları nadiren gelişebilmekte ve sistemik antifungal kullanımı

gerektirebilmektedir. Prematüre bebekler, konjenital kandidiyazisin sistemik yayılımı için riskli bir gruptur; kan, idrar ve beyin omurilik sıvısından (BOS) kültürler alınmalı, kültür sonuçları çıkana kadar sistemik antifungal tedavi verilmelidir (24). Tanı, deriden alınan kazıntılarda maya tomurcuklarının veya psödohipfaların potasyum hidrokisit preparatında gösterilmesi ile konmaktadır.

Sistemik Enfeksiyonlar

İnvaziv kandidiyazis (İK), kandidaya bağlı sistemik enfeksiyonun yaşamsal organlarda ve/veya normalde steril olması gereken vücut sıvılarında bulunması olarak tanımlanmaktadır. Prematüre bebekler, yukarıda bahsedilen risk faktörlerine sahip olmaları nedeniyle İK gelişmesine yatkındırlar. Bulgular sıklıkla bakteriyel enfeksiyona benzer şekilde letarji, beslenme intoleransı, hiperbilirubini, apne, kardiyovasküler değişiklikler ve/veya solunum sıkıntısı gibi hastalığa özgül olmayan bulgulardır. Antibiyotik almakta iken süregelen ateşi olan olgularda kandidemiden kuşkulmalıdır (25). Hiperglisemi ve trombositopeni varlığı kandidemi ile güçlü bir şekilde ilişkili olup dikkate alınmalıdır. İK'te en önemli olan durum çoklu organ ve sistemlerin tutulumu olup özellikle ÇDDA bebeklerde çoklu organ yetmezliğinde prognoz iyi değildir. En sık tutulan organlar; göz, üriner sistem, kalp ve santral sinir sistemi olup, her bir organ ve sistem muayene edilmelidir (26). Tek bir kan kültürü pozitifliği varlığında bile yaygın enfeksiyon gelişmiş olabilmektedir (25). Kandidemi tanımlanmış bebeklerde, eritemli zeminde ağrısız püstüller veya nodüller şeklinde olan deri apselerinin septik embolilere neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Kateter İlişkili Kandida Enfeksiyonları

Kateterin varlığı ve/veya uzun süre tutulması kandida enfeksiyonu gelişme riskinin arttırmaktadır (25). Klinikte sepsisin özgül olmayan bulguları vardır. Trombositopeni sık bir bulgudur. Enfekte trombüs kateter ucuna yerleşip trombosit tüketimine ve septik emboli için kaynak oluşumuna neden olabilmektedir.

İnvaziv Fokal Enfeksiyon

Yenidoğanda invaziv fokal enfeksiyon, genelde hematogen yayılımın organ veya organlara invaze olması sonucu olmaktadır. Yenidoğan dönemindeki invaziv fungal enfeksiyonlarda en sık izole edilen patojen *C. albicans*'tır (27). Bu nedenle kandida enfeksiyonu tanımlanınca kan, idrar, BOS kültürleri alınmalı, fundoskopik göz muayenesi yapılmalı, ekokardiyografi ile kardiyak trombüs ve/veya vejetasyon taranmalı, karaciğer, böbrekler ve dalak tanısall görüntüleme işlemleri ile gözden geçirilmelidir. Kan kültüründe kandida üreyen olgularda, kültür pozitifliğinin tedaviye rağmen devam etmesi invaziv fokal enfeksiyon varlığını düşündürmeli, enfekte olabilecek bölgelerden

seri kültürler alınarak antifungal tedavi devam ettirilmelidir (28). Kan kültüründe üreme olmaksızın da invaziv fokal enfeksiyon mevcut olabilmektedir. *Candida* türleri, invaziv hastalık yapmaya, vasküler boşlukta kalmaktan daha eğilimlidirler. Kandidaya bağlı invaziv fokal enfeksiyonu olan prematüre bebekleri içeren bir çalışmada, tedavi başarısızlığı olan tüm olgularda fokal enfeksiyon odağının olduğu ve kan kültürü sterilizasyonu için gereken srenin 1-21. günler arasında (sıklıkla 3-7. günlerde) bulunduğu bildirilmiştir (29).

Kandida enfeksiyonlarında riskli gruba gecikmeden antifungal tedavinin başlanması, yayılımı en aza indirmek için gerekmektedir. Ek olarak; tedavi sresinin  haftaya kadar uzatılması, prematüre ve immün yetmezlikli hastalarda tedavi bitiminde düzenli olarak fokal odak açısından izleme devam edilmesi, antifungal tedavi ile sadece yayılımın baskılanmış olabileceği ve relapsların olabileceği akılda tutulmalıdır (30).

Üriner Sistemin Kandida Enfeksiyonları

Kandidaya bağlı idrar yolu enfeksiyonu sıklığı yaklaşık %0,5 civarında bildirilmiştir (31). Klinik bulgular, kandida sistitinden parankimal renal hastalığa kadar değişebilmektedir. Risk faktörleri içinde; böbreğin ve üriner sistemin konjenital anomalileri, obstrüksiyonlar, üriner staz, mesanede sonda varlığı yer almaktadır (32). Klinikte sepsisin özgül olmayan bulgularına ek olarak azalmış idrar çıkımı, üriner yolda tıkanıklık sonucu kreatinin artışı, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği görülebilmektedir. Suprapubik aspirasyon ile alınan idrar kültüründe 1000 cfu/mL, kateterle alınan idrar kültüründe 10.000 cfu/mL *Candida* türü saptanması ile tanı konmaktadır. Tanı konanlarda sistemik enfeksiyon için değerlendirme önceden bahsedildiği şekilde yapılmalıdır (33). Renal tutulumda sistemik antifungal tedavi yeterli olmaktadır, üriner yolda tam tıkanıklık olmadıkça cerrahi gerekmemektedir. Komplike olmayan kandidrisi olan hastalarda varsa idrar sondasının çekilmesi önemlidir (25).

Santral Sinir Sisteminin Kandida Enfeksiyonları

Santral sinir sistemi enfeksiyonları genellikle kandida enfeksiyonunun hematojen yayılımı sonucu gelişir. Yaygın enfeksiyonu olan bebeklerde santral sinir sistemi tutulumu siktir (%10-64) (34). Son yıllarda sıklığı, ampirik antifungal tedavi uygulamaları ve uygun tarama yöntemlerine bağlı olarak azalmıştır. Sıklıkla menenjit şeklinde izlenmektedir. Nadiren beyin apsesi, ventrikülit, vaskülit ve subaraknoid mesafede fungal kitle şeklinde görülebilmektedir. Hastalığın başlangıcı subakut ve ağrısız olup ancak yüksek kuşku ile tanınabilmektedir. Klinik bulgu verdiğinde ise tablo akut bakteriyel menenjite benzemektedir. Sepsisin zgl olmayan bulguları bulunabilmektedir. Kandidemi veya diğer invaziv kandida enfeksiyonlarının

varlığında acilen dikkatli BOS incelemesi ve görüntüleme araştırmaları yapılmalı, BOS kültüründe üreme olmasa bile inflamatuvar değişikliklerin olması dikkate alınmalıdır. BOS bulguları, santral sinir sistemi tutulumunun meningeal veya parankimal hastalık olmasına göre farklılık gösterebilmektedir. Normal BOS biyokimyası, hücre sayımı veya gram boyamada bulgu olmaması SSS tutulumunu dışlayamamaktadır; inflamatuvar yanıt bu bulguların gelişimini kısıtlayabilir veya inoküle olan mikroorganizma sayısı az olabilir (35). Santral sinir sistemi enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar; obstrüktif hidrosefali, serebral atrofi ve nörogelişimsel gerilik şeklinde olabilmektedir. Komplikasyon gelişimi, ultrason veya tomografi ile izlenmelidir (25). Bebekler nörogelişimsel sonuçlar yönünden izlenmeli, sekellerin erken tanısı ve zamanında başlanan rehabilite edici tedaviler ile uzun dönem işlevsel sonuçların daha iyi olması hedeflenmelidir (36).

Peritonit

Nekrotizan enterokolit ve spontan intestinal perforasyon, kandida enfeksiyonlarının yayılımı sonucu ortaya çıkar. İntestinal perforasyonun primer olarak kandidanın barsak mukozasına invazyonuna mı, yoksa barsağın primer hasarına mı bağlı geliştiği açık değildir (37).

Optik Komplikasyonlar

Endoftalmit, yenidoğanlarda kandida enfeksiyonunun hematojen yolla göze yayılımı sonucu olmaktadır. Optik enfeksiyonlar, korioretinal tutulum veya daha nadir olarak lens apsesi ile sonuçlanabilmektedir. Sıklığı, ampirik antifungallerin daha yaygın kullanımı ile azalmıştır (25). Kuşkulu veya kanıtlanmış kandidemisi olan tüm bebeklerde, kandida koryoretiniti açısından indirekt oftalmoskopik muayene yapılmalıdır (25). Etkilenen bebeklerde klinik bir bulgu olmaz ve tedavi edilmezlerse endoftalmit görme kayıplarına neden olabilmektedir.

Kandidemi, endoftalmit olmaksızın, artan oranlarda ağır prematüre retinopatisi (PR) gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (38, 39). Kandidemisi olan prematüre bebekler gestasyon yaşından bağımsız olarak geç dönemde de PR gelişimi açısından oftalmolog tarafından izlenmelidir. Özellikle PR gelişmesi beklenmeyen miadında ve miada yakın bebeklerin de, geçirilen kandida enfeksiyonu sonrası retinopati gelişimi açısından izlenmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır (25).

Sistemik antifungal tedavi korioretinal enfeksiyon tedavisinde yeterli olmaktadır ancak, avasküler bir yapı olan lens enfeksiyonlarında cerrahi gerekebilir (25).

Osteoartiküler Enfeksiyonlar

Yenidoğanda kandida osteomyeliti veya artriti nadir olup izole veya yaygın enfeksiyonun yayılımı şeklinde olabilmektedir (40). Bakteriyel osteomyelit ve artriti ile

benzer klinik bulgular olmaktadır. Bakteriyel enfeksiyondan ayırımı için diğer kültürlerde kandida üremesine ek olarak sinoviyal sıvı veya kemik aspiratında kandidanın izole edilmesi gerekmektedir (37).

Endokardit

Kandida endokarditi, kandidemi olgularının %5'inden azında görülmektedir. Santral vasküler kateterlerin endokardiumda hasar oluşturması endokardit riskini arttırmaktadır. Kandida endokarditi için diğer riskli durumlar içinde; doğumsal kalp hastalıkları, kardiyak düzeltici ameliyat geçirmiş olmak ve immün yetmezlikler yer almaktadır (25). Mortalite ve morbiditesi yüksek olan endokardit olgularında cerrahi gereksinim olabilmekte, ancak sonuçlar yüz güldürücü olmamaktadır. Son zamanlarda, vejetasyonu olan ve uzun süre antifungal kullanımı gerektiren olgularda, rekombinant doku plazminojen aktivatörü kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (41, 42).

1.3. Kandida Enfeksiyonlarında Tanı

Kandidiyaziste, anormal beyaz küre sayısı ve anormal immatür/total beyaz küre oranı hastaların sadece %60'ında görülebilmektedir. Trombositopeni, kandidemi için daha duyarlı bir parametre olup ADDA'lı bebeklerin yaklaşık %84'ünde bulunabilmektedir. Ancak trombositopeni bakteriyel enfeksiyonlarda da olabildiğinden özgüllüğü düşüktür (25). Parenteral beslenme alan bebeklerde beklenmeyen hiperglisemi gelişiminin de fungal enfeksiyonla ilişkili olabileceği hatırlanmalıdır.

Kandida enfeksiyonlarında kan kültürü duyarlılığı düşük, özgüllüğü ise %100'dür. Kandidemi olmaksızın organ tutulumu olabilmektedir. Organ tutulumu sayısı arttıkça kan kültürü duyarlılığı da artmaktadır. Kan kültüründe kandida üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilmelidir (25).

Sistemik hastalık veya invaziv fokal enfeksiyondan kuşku edilen hastalarda tanı kandidanın kan, idrar, BOS veya diğer vücut sıvılarından izolasyonu ile konmaktadır. Tek kan kültürünün duyarlılığı düşük olup birden çok sayıda veya tekrarlayan kan kültür örnekleri tanısal açıdan güçlendirici olmaktadır. Santral vasküler kateter varlığında kateterden ve periferik damardan ayrı ayrı kan kültürü alınıp kateter ilişkili kandida enfeksiyonu açısından değerlendirme yapılmalıdır. Kan kültüründe mikroorganizma üremesi 1-4 gün arasındadır. Kültür sonucu beklenirken riskli gruba ampirik antifungal tedavi başlanması önerilmektedir.

İmmün yetmezliği olan hastalarda antikor üretiminin yetersiz olması ve kolonize hastaların sıklıkla antikor üretmesi serolojik testlerin kullanımını kısıtlamaktadır. Moleküler tanısal test olarak kan örneğinde fungal ribozomal DNA amplifikasyonuna dayanan yöntemler kullanılabilir.

1.4. Kandida Enfeksiyonlarının Önlenmesi

Uygun antifungal ilacın zamanında başlanması tedavi için önemli olmakla birlikte yeterli değildir. Gereksiz kateterlerin çekilmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında seçici davranılması, H₂ reseptör antagonistlerinin kullanımının azaltılması, enteral beslenmeye bir an önce geçilmesi, mekanik ventilasyonda invaziv olmayan tekniklerin kullanılmaya çalışılması, el hijyenine uyumun artırılması, personelin sürekli eğitim programlarıyla bilgilendirilmesi ve ünitelerin antifungal direnci açısından sürveyans çalışmalarını düzenli yapması en az antifungal tedavi kadar önemli olan enfeksiyon kontrol önlemleri içinde yer alır.

Prematürelde kandidiyazisin ağır sonuçları nedeniyle birincil önleme tedavileri aranmaktadır. Prematüre bebekler, henüz immün sistemlerinin gelişmemiş olması ve invaziv tedavilere maruz kalmaları nedeniyle fungal enfeksiyonlara yatkındır. Bebeklerin çoğu doğumda kolonize değildir veya çok az maya kolonizasyonu vardır; bu da onları profilaksi için uygun adaylar haline getirir. Kandidiyazis profilaksisinde flukonazol kullanımı ilk kez 2001 yılında ÇDDA bebeklerde yapılan çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmada kandidiyaziste belirgin bir azalma olmamış ancak kandida kolonizasyonu azalmıştır. ADDA bebeklerde 3 mg/kg intravenöz flukonazol ile fungal kolonizasyonun ve kandidiyazis sıklığının azaldığı, doz aralığı postnatal yaşa göre 24-72 saat arası çeşitlilik gösterir şekilde ayarlanıp bebek altı haftalık oluncaya kadar verilmesi ile haftada iki gün aynı dozun verilmesi arasında İK sıklığında fark olmadığı saptanmıştır. Böylece daha az doz ile benzer profilaktik faydanın sağlandığı bildirilmiştir (43).

Tüm bu başarılı çalışmalar ile birlikte prematüre bebeklerin hepsine profilaksi başlanması konusunda merkezler arasında fikir birliği yoktur. İlaç toksisitesi, gelecekte nörogelişimsel sonuçlar, flukonazole dirençli *Candida* türlerinin artışı gibi sorular cevap beklemektedir. Ayrıca, flukonazol profilaksisi ile mortalitede henüz bir azalma izlenmemiştir. Birçok çalışmada hedefli flukonazol profilaksisi değerlendirilmiştir. Bazı araştırmacılar flukonazol verilecek bebek sayısını en aza indirmek için profilaksiden en fazla fayda görebilecek olan grubu tanımlamaya çalışmışlardır. Bir çalışmada, flukonazol profilaksisi santral kateteri olan ADDA bebeklere sınırlamış ve bu strateji ile flukonazol ile tedavi edilen hasta sayısı %62 oranında azaltılabildiği (44). Bir başka çalışmada, bir majör (doğum ağırlığının <1000 gram olması, düzeltilmiş gestasyonel yaşın <28 hafta olması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanma) ve iki minör (santral vasküler kateter varlığı, solunum desteği alma, inotrop desteği alma, parenteral beslenme, H₂ antagonisti kullanma, sistemik steroid kullanma, abdominal cerrahi uygulanması, doğrulanmış nekrotizan enterokolit) varlığında flukonazol profilaksisi başlanmıştır (45). Doğum ağırlığının <1000 gram ve gestasyon yaşının <28 hafta

olması birçok çalışmada kullanılan benzer kriterler olup çalışmaların çoğunda, bebek gestasyon yaşı ve ağırlık kriterlerini geçince profilaksi kesilmiştir. Böylece profilaksi alan bebek sayısı azaltılmış bu sırada kandidiyazis sıklığında da belirgin azalma sağlanabilmiştir.

Profilaksi uygulama ile ilgili olan en önemli endişe dirençli *Candida* türlerinin ortaya çıkması olup henüz böyle bir bildiri olmamıştır. Kandidiyazise neden olan dirençli suşların varlığını, profilaksi öncesindeki iki yıllık dönemde ve sonrasındaki dört yıllık dönemde karşılaştıran çalışmada flukonazole dirençli *Candida* türü sayısı benzer bulunmuştur (43). İki farklı flukonazol profilaksi dozunu (3 ve 6 mg/kg) karşılaştıran bir çalışmada, kandida kolonizasyonunu azaltma ve kandidiyazisi önlemede her iki dozun benzer sonuçlar içerdiği, her iki dozla herhangi bir yan etki olmadığı ve her iki grupta da kolestaz veya karaciğer enzimlerinde artış açısından fark olmadığı izlenmiştir (46).

Avrupa rehberlerinde, ünitelerinde kandidiyazis sıklığı %2 üzerinde olan ünitelere profilaksi uygulamaları, %2-5 arası olanlarda yarar-zarar oranı gözleterek mevcut risklere göre hasta seçmeleri önerilmektedir. Üniteler antifungal direnci açısından sürveyans çalışmalarını düzenli yapmalıdırlar (47). Çalışmaların biriken sonuçlarına göre, flukonazol profilaksisi kandidiyazisi önlemede etkin ve güvenli görünmektedir. Risk bazlı hasta seçimi yapmak ilaç alan grubu küçültür. Risk belirlemede bebeğin yattığı ünitenin de önemi vardır. Profilaksi, kandidiyazis sıklığı yüksek olan ünitelerde ve yüksek riski olan bebeklere uygulanmalıdır. 3 mg/kg haftada iki gün doz rejimi profilaksi için yeterlidir (48). İntravenöz yol olduğu sürece tedaviye intravenöz devam edilmesi tedavinin hastaya göre 6-8 hafta veya tam enteral beslenmeye geçilip intravenöz yol sonlandırılana kadar devam edilmesi önerilmiştir.

Flukonazole alternatif olarak nistatin ile profilaksi uygulanmasını değerlendiren çalışmalarda yaşamın ilk 72 saatinde profilaksi başlanması ile kandidiyaziste azalma saptanmış olmakla beraber flukonazol ile karşılaştırmada flukonazol kullanılan grupta kandidiyazis sıklığı belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur. Nistatinin hem ozmolaritesinin yüksek oluşu hem de nekrotizan enterokolit olan bebeklere verilememesi profilakside kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca flukonazol enteral verildiğinde %90 absorbe olarak deri, gastrointestinal sistem, solunum yolu ve SVK kolonizasyonunu önleyebilirken nistatin absorbe olmayan bir ilaçtır ve sadece gastrointestinal sistem kolonizasyonunu önleyebilir. Bununla birlikte, 1500 gram altındaki 278 bebekte nistatinin her sekiz saatte bir 100.000 ünite/mL verilmesi ile flukonazolün üç günde bir 3 mg/kg verilmesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada fungal kolonizasyon ve invaziv fungal enfeksiyon gelişimi açısından gruplar arasında fark izlenmemiş ve nistatinin güvenli olduğu, iyi tolere edildiği, flukonazole alternatif olarak profilakside kullanılabileceği

bildirilmiştir (49). Ancak prematüre bebeklerde kısıtlayıcı yönleri ve farmakokinetiğinin yeterince çalışılmış olmamasından dolayı rutin kullanımı henüz önerilmemektedir. Eldeki kanıtlar antifungal profilakside intravenöz flukonazol kullanımının tercih edilebilir olduğu yönündedir.

1. Asperjillus

Aspergillus ailesinde insanda en sık hastalık etkeni olan türler; *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* ve *Aspergillus nidulans*'tir. İnvaziv *aspergillosis* olgularının yaklaşık %90'ından *A.fumigatus* sorumludur (25). *Aspergillus* türleri doğada her yerde bulunabilmektedir ve sağlıklı bireylerde bir hastalık etkeni olarak kabul edilmemektedir. İmmün yetmezliği olan bireylerde ise yaşamı tehdit eden hastalıklara neden olmaktadır.

Prematüre bebeklerin fagositik sistemi ve T hücre aracılı immün sisteminin immatür olması, uzun süre parenteral beslenme gerektirmeleri, geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid kullanımı gerektirmeleri bu bebekleri riskli gruba sokmaktadır. Son zamanlarda yenidoğan dönemindeki bebeklerde *Aspergillus* türleri ile olan enfeksiyonlar bildirilmektedir (4). Olguların çoğu primer kütanöz aspergillozistir. Primer kütanöz aspergilloziste karakteristik deri bulgusu genellikle sırtta başlayan, eritemli veya purpurik papül şeklindedir. Lezyon genişler ve ortası ülser olur. Hastanede yatan bebeklerde kateterlerin cilde tutturulmasında kullanılan yapışkan bantlar, nabız oksimetre problemleri gibi deri bütünlüğünü bozan durumlar kütanöz aspergillozis gelişmesine neden olabilmektedir (4).

Kütanöz aspergillozis tanısı lezyondan alınan biyopsinin kültürü ve histopatolojik incelemesi ile konmaktadır. Tedavide amfoterisin B ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Yayılma riskinin olması nedeniyle uygun tedavinin hemen başlanması gerekmektedir.

2. Mukormukoz

Mukormukozis, saprofitik bir mantar olup sağlıklı bireylerde nadiren enfeksiyona neden olur. Fungal sporların inhalasyonu, inokülasyonu veya gastrointestinal sisteme alımı ile enfeksiyon gelişmektedir. Mortalitesi yüksek olup hızlı doku tanısı, cerrahi debrütman ve amfoterisin B ile tedavi mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilmektedir.

Prematüre bebekler, bu enfeksiyon açısından riskli grupta bulunurlar. Bildirilen olguların çoğunda klinik bulgular NEK tablosu şeklindedir (50). Mukormukozis, bulunduğu dokuda vasküler tromboz ve damar tıkanıklığı yapması sonucu ekstremiteler ampütasyonlarına kadar varabilen ağır bir gidiş gösterebilmektedir. Tanı enfekte dokudan alınan örnekte tipik hifaların gösterilmesi ile konmaktadır. Tedavide amfoterisin B kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

3. Kriptokokkoz

Cryptococcus türleri, fırsatçı sistemik enfeksiyonların nedenlerindedir. İnhalasyon yoluyla alınmaktadırlar. Santral sinir sistemi, akciğer, deri ve nadiren diğer organlarda enfeksiyon oluşturabilmektedir. Yenidoğanda bildirilen çok az olgu vardır. Tanı, vücut sıvıları veya doku kültüründe izolasyon ile konmaktadır. Tedavide amfoterisin B standart olarak kullanılan antifungaldir.

4. Trikosporon

Trichosporon türleri, normalde patojenitesi düşük derecede olan enfeksiyon etkenidirler. Ancak yenidoğan bebeklerde özellikle prematürelere yaygın ve ölümcül enfeksiyonlara neden olabilmektedirler (8). Bulgular sepsis ve/veya pnömoneye benzer. *Trichosporon beigeli*, amfoterisin B'ye göreceli olarak dirençlidir ve tedavi kombinasyonunu gerektirebilmektedir.

Sonuç

Kandidalar, yenidoğanlarda yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan, en sık fungal enfeksiyon etkenidir. Enfekte yenidoğanlarda en sık izole edilen mantar türü *C. albicans*'tır. Hastalığın önlenmesinde; risk faktörlerinin bilinmesi, her ünitenin fungal enfeksiyonu önlemeye yönelik yoğun bakım protokollerini oluşturması gereklidir. Kandidiazisin fizyopatolojisinin yenidoğanda farklı olduğu, SSS'e invazyon yaptığı, uzun dönemde kötü nörolojik sonuçlara yol açtığı unutulmamalıdır. Özellikle kateteri olan bebeklerde ve prematürelere enfeksiyonun klinik özelliklerinin bilinmesi, enfeksiyonun erken saptanmasını ve uygun tedavinin zaman kaybetmeden başlanmasını sağlayacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ü.Ç., S.G.; Tasarım - Ü.Ç., S.G.; Denetleme - Ü.Ç., S.G.; Kaynaklar - Ü.Ç., S.G.; Malzemeler - S.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - S.G.; Literatür Taraması - S.G.; Yazıyı Yazan - S.G.; Eleştirel İnceleme - Ü.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ü.Ç., S.G.; Design - Ü.Ç., S.G.; Supervision - Ü.Ç., S.G.; Funding - No Funding; Materials - S.G.; Data Collection and/or Processing - S.G.; Analysis and/or Interpretation - S.G.; Literature review - S.G.; Writing - S.G.; Critical Review - Ü.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Satar M, Atıcı A, Türkmen M ve ark. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nozokomial enfeksiyonlar II. İst Çocuk Klin Derg 1997; 32: 39-45.
2. Belet N, Küçüköyük Ş, Sezer T. Yenidoğan ünitesinde nozokomial sepsis olguları. 1. Ulusal Pediatrik Enfeksiyon Kongresi 2-5 Aralık 1999, Bursa. Özet kitabı, s. 257.
3. Ünal S, Çelik F, Tezer H. Bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nozokomial enfeksiyonlar ve Klebsiella sorunu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2010; 4: 133-9.
4. Oygucu S, Akcan AB, Oygür N. Primary cutaneous aspergillosis in an extremely low birth weight preterm. Turk J Pediatr 2009; 51: 621-3.
5. Walmsley S, Devi S, King S, Schneider R, Richardson S, Ford-Jones L. Invasive Aspergillus infections in a pediatric hospital: a ten-year review. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 673-82. [\[CrossRef\]](#)
6. Kargıl S, Silye R, Pumberger W. Intestinal mucormycosis in neonates-a surgical disease. Surgery 2013; S6: 001.
7. Siu KL, Lee WH. A rare cause of intestinal perforation in an extreme low birth weight infant - gastrointestinal mucormycosis: a case report. J Perinatol 2004; 24: 319-21. [\[CrossRef\]](#)
8. Yıldırım A, Küçüköyük Ş, Saniç A, Belet N, Güvenli A. Disseminated Trichosporon asahii infection in a preterm. Am J Perinatol 2003; 20: 269-71. [\[CrossRef\]](#)
9. 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. [\[CrossRef\]](#)
10. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. Pediatrics 2010; 126: 865-73. [\[CrossRef\]](#)
11. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. 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. [\[CrossRef\]](#)
12. 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. [\[CrossRef\]](#)
13. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. Pediatrics 2014; 133: 236-42. [\[CrossRef\]](#)
14. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, et al. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. Pediatrics 2006; 118: 717-22. [\[CrossRef\]](#)
15. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birthweight infants. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 638-80. [\[CrossRef\]](#)

16. Kelly MS, Benjamin DK Jr, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol* 2015; 42: 105-17. [\[CrossRef\]](#)
17. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steiback WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112: 543-7. [\[CrossRef\]](#)
18. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 319-24. [\[CrossRef\]](#)
19. Hsieh E, Smith PB, Benjamin Jr. DK. Neonatal fungal infections: when to treat? *Early Hum Dev* 2012; 88: 6-10. [\[CrossRef\]](#)
20. Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol* 2003; 27: 414-24. [\[CrossRef\]](#)
21. Bendel CM. Nosocomial neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 831-2. [\[CrossRef\]](#)
22. Rowen JL. Mucocutaneous candidiasis. *Semin Perinatol* 2003; 27: 406-13. [\[CrossRef\]](#)
23. Rowen JL, Atkins JT, Lewy ML, Baer SC, Baker CJ. Invasive fungal dermatitis in the < or = 1000- gram neonate. *Pediatrics* 1995; 95: 682-7.
24. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. *Pediatrics* 2000; 105: 438-44. [\[CrossRef\]](#)
25. Long SS. Classification of Fungi. In: *Text Book of Pediatric Infectious Disease*, Pickering LK, Prober CG (editors). 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc; 2008. p.1170-225.
26. Barton M, O'Brien K, Robinson JI, et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in prospective multicenter study of cases and their matched controls. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 327. [\[CrossRef\]](#)
27. Levy I, Shalit I, Askenazi S, et al. Duration and outcome of persistent candidaemia in newborn infants. *Mycoses* 2006; 49: 197-201. [\[CrossRef\]](#)
28. Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 822-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Li MJ, Hsueh PR, Lu CY, et al. Disseminated candidemia refractory to caspofungin therapy in an infant with extremely low birth weight. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 46-50. [\[CrossRef\]](#)
30. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35. [\[CrossRef\]](#)
31. Philips JR, Karlowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 16: 190-4. [\[CrossRef\]](#)
32. Karlowicz MG. Candidal renal and urinary tract infections in neonates. *Semin perinatol* 2003; 27: 393-400. [\[CrossRef\]](#)
33. Wynn JL, Tan S, Gantz MG, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 331-9. [\[CrossRef\]](#)
34. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 458-63. [\[CrossRef\]](#)
35. Cohen Wolkewicz M, Smith PB, Magnum B, et al. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol* 2007; 27: 97-100. [\[CrossRef\]](#)
36. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis: in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 458-63. [\[CrossRef\]](#)
37. Pammi M. Clinical manifestations and diagnosis of *Candida* infections in neonates. 2015. Available from: URL: www.uptodate.com.
38. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1018-23. [\[CrossRef\]](#)
39. Noyola DE, Bohra L, Paysse EA, Fernandez M, Coats DK. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *Ophthalmology* 2002; 109: 80-4. [\[CrossRef\]](#)
40. Swanson H, Huges PA, Messer SA, Lepow ML, Pfaller MA. *Candida albicans* arthritis one year after successful treatment of fungemia in a healthy infant. *J Pediatr* 1996; 129: 688-94. [\[CrossRef\]](#)
41. Babayigit A, Cebeci B, Buyukkale G, et al. Treatment of neonatal fungal infective endocarditis with recombinant tissue plasminogen: activator in a low birth weight infant case report and review of the literature. *Mycoses* 2015; 58: 578-81. [\[CrossRef\]](#)
42. Aydemir C, Erdevi O, Oguz SS, Altug N, Dilmen U. Successful treatment of *Candida albicans* endocarditis vegetations with recombinant tissue plasminogen activator in an extremely low birth weight preterm infant. *Mycoses* 2011; 54: 590-2. [\[CrossRef\]](#)
43. Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. *Clin Perinatol* 2010; 37: 611-28. [\[CrossRef\]](#)
44. Bertini G, Perugi S, Dani C, Filippi L, Pratesi S, Rubaltelli FF. Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high-risk, very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 162-5. [\[CrossRef\]](#)
45. Rolnitsky A, Levy I, Sirota L, et al. Targeted fluconazole prophylaxis for high-risk very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1481-7. [\[CrossRef\]](#)
46. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007; 356: 2483-95. [\[CrossRef\]](#)
47. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 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. [\[CrossRef\]](#)
48. Ericson JE, Benjamin Jr. DK. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candidiasis in infants. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 151-6. [\[CrossRef\]](#)
49. Aydemir C, Oğuz ŞŞ, Dizdar EA, et al. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed* 2011; 96: 164-8. [\[CrossRef\]](#)
50. Siu KL, Lee WH. A Rare Cause of Intestinal Perforation in an Extreme Low Birth Weight Infant Gastrointestinal Mucormycosis: A Case Report. *J Perinatol* 2004; 24: 319-21. [\[CrossRef\]](#)