



Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bir Bebekte *Candida albicans* Menenjit: Olgu Sunumu

Candida albicans Meningitis in an Extremely Low Birth Weight Premature Neonate: A Case Report

Eda ALBAYRAK¹, Bengisu GÜNER YILMAZ², Serdar BEKEN¹, Metehan ÖZEN³, Ayşe KORKMAZ¹

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Atıf: Albayrak E, Güner Yılmaz B, Beken S, Özen M, Korkmaz A. *Candida albicans* Meningitis in an Extremely Low Birth Weight Premature Neonate: A Case Report. Forbes J Med 2023;4(2):230-3

ÖZ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar çok düşük ve aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde sık görülen, morbidite ve mortaliteye neden olabilen nozokomiyal enfeksiyonlardır. Yenidoğanlarda en sık etken *Candida albicans*'tır. Yenidoğan bebeklerde sepsis bulguları varlığında invazif fungal enfeksiyonlar mutlaka akla getirilmelidir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumuna rağmen kan kültüründe etken saptansa da beyin omurilik sıvısında kültür pozitifliği gösterilemeyebilir bu sebeple invaziv kandidiazis olgularında tedaviye SSS'yi kapsayacak şekilde başlanmalıdır. Bu yazıda aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde invaziv fungal enfeksiyonların önemine dikkat çekilmek istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre, invaziv kandidiazis, *Candida albicans*, sepsis, menenjit

ABSTRACT

Invasive fungal infections are nosocomial infections that are common in very low and extremely low birth weight premature neonates and can cause morbidity and mortality. Invasive candidiasis (IC) caused by *Candida albicans* is the most common in these infections. Invasive fungal infections should be kept in mind in the presence of neonatal sepsis findings. Even in the cases which the central nervous system (CNS) involved, it is more difficult to obtain culture positivity in cerebrospinal fluid (CSF) than blood; therefore in all IC cases, even if the CSF findings are not diagnostic or supportive, treatment should be initiated including the CNS. In this article, we wanted to draw attention to the importance of invasive fungal infections in extremely low birth weight premature infants.

Keywords: Extremely low birth weight premature neonate, invasive candidiasis, *Candida albicans*, sepsis, meningitis

Geliş/Received: 10.01.2023

Kabul/Accepted: 14.04.2023

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:

Dr. Bengisu GÜNER YILMAZ,

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 668 16 63

✉ bengisu.guner@live.com

ORCID: 0000-0003-4902-417X



GİRİŞ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) izlenen prematüre bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yenidoğan bebeklerin immün sisteminin yeterince gelişmemesi, epitelyal bariyerlerin immatür olması, yoğun bakım yatışları süresince girişimsel işlemlere maruz kalmaları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına gereksinim duyulması, santral veya periferik kateterizasyon gibi etkenler invaziv fungal enfeksiyonlara karşı riski artırmaktadır.¹ Yenidoğan dönemindeki invaziv fungal enfeksiyonların en sık etkeni *Candida* türleridir; invaziv kandidiazis (İK) olgularının %60-75'ini *Candida albicans* oluşturmaktadır. Bunu *albicans* dışı kandidalar *C. parapsilosis* (%14-30), *C. tropicalis* (%1-6), *C. krusei* ve *C. glabrata* takip etmektedir.²⁻⁵ İK'nin kesin tanısı kan veya diğer steril vücut sıvılarından alınan örneklerde, *Candida* türlerinin üretilmesiyle konulmaktadır. İK genellikle sepsis/septik bulgularla prezente olur ve hematogen ve/veya septik emboli yolu ile diğer organ ve sistemlere yayılabilir. Yayılım gösterdiği en önemli sistemlerden biri de santral sinir sistemidir (SSS) (%5-64). SSS tutulumu çoğunlukla kandidemi ile birlikte meningoensefalit şeklinde görülse de negatif kan kültürü ile beyin apsesi, vaskülit veya ventrikülit olarak da ortaya çıkabilir.⁶ Bu olgu sunumunda, SSS tutulumu ile prezente olan bir İK olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı 32 yaşındaki baba ile 29 yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden ikinci yaşayan, preterm eylem nedeniyle 24 hafta 6 günlük, spontan vajinal yol ile 735 gram doğan kız bebek, YYBÜ'ye alındı. Annenin gebelik takibinin düzenli yapıldığı, herhangi bir ilaç kullanmadığı, preterm eylemin başlaması nedeni ile tek doz betametazon uygulandığı öğrenildi. Hastaya nCPAP'te izlenirken oksijen ihtiyacının artması nedeni ile birinci saatte respiratuvar distres sendromu tanısı ile tek doz sürfaktan tedavisi verildi. Hastaya umbilikal venöz kateter takıldı ve total parenteral nutrisyon (TPN), ampisilin-gentamisin tedavileri ile trofik anne sütü başlandı. Üçüncü gününde yapılan ekokardiyografi (EKO) ve transfontanel ultrasonografik (USG) incelemeler normaldi. Kan kültüründe üreme saptanmayan hastanın antibiyotik tedavisi yedi güne tamamlanarak kesildi. Umbilikal venöz kateter onuncu günde çekildi, on altıncı günde tam enteral beslenmesi tamamlandı. Postnatal 26 günlükken hastanın tüm ekstremitelerde tonik kasılma şeklinde bir dakika süren nöbeti oldu. Tetkiklerinde; karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, tam kan sayımı ve akut faz reaktanları normal saptandı, hastaya geç neonatal sepsis nedeniyle menenjit ön tanısıyla lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısının (BOS) rengi hafif bulanıktı,

direkt ve boyalı bakıda 120 lökosit/mm³ rastlandı. BOS glukozu 41 mg/dL, eş zamanlı kan şekeri 64 mg/dL, BOS proteini 299 mg/dL idi. Hastaya vankomisin-sefotaksim tedavisi başlandı. Hastanın kan kültüründe 24. saatte mantar üreme sinyali alındı. İK'ye bağlı *Candida* menenjit düşünülen hastanın taşıdığı risk faktörleri nedeniyle zaten almakta olduğu flukonazol profilaksisi tedavi dozuna artırıldı, tedaviye amfoterisin B eklendi ve nöbete yönelik fenobarbital tedavisi başlandı. Transfontanel USG'de; beyin parankiminde dağınık yerleşimli hiperekojen odaklar, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bilaterale bazal ganglia ve serebral kortekste yaygın, difüzyon kısıtlılığı izlenen, mantar tutulumu ile uyumlu çoklu punktat odaklar saptandı. İK'ye ikincil diğer sistemik tutulum açısından yapılan; abdominal USG, EKO ve göz muayenesi normaldi. Haftalık kan kültürü ile izlenen hastanın takip kan kültürü, BOS kültürü, TPN ve lipid solüsyonlarından gönderilen kültürlerinde üreme olmadı. Bir hafta sonra yapılan kontrol transfontanel USG'sinde hiperekojen odaklarda belirgin regresyon izlendi. Kontrol LP incelemesinde BOS bulguları normal sınırlarda saptandı. Amfoterisin B ve flukonazol tedavisi dört hafta daha devam ettirildi. Birinci ayın sonunda ve tedavi bitiminde yapılan kontrol kraniyal USG'si tamamen normal saptandı. Hasta postnatal 71. gününde fizik ve nörolojik muayenesi normal olarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

İnvaziv fungal enfeksiyonlar YYBÜ'de sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlardır. En sık fungal etken olarak karşımıza *Candida* türleri çıkmaktadır. *Candida* oral, gastrointestinal, vajinal ve deri florasında bulunan zararsız kommersal bir mayadır. Ancak yüzeysel ve mukozal bütünlüğün bozulduğu, immün süprese konakta yaşamı tehdit edebilecek, ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır.⁷ YYBÜ'de İK görülme oranı, farklı merkezler arasında %5 ila %20 arasında değişmektedir. Son yıllarda flukonazol profilaksisinin yaygınlaşması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azalması ve santral venöz kateter bakımındaki gelişmelere bağlı olarak YYBÜ'de görülen İK olgularının sayısının azalma eğiliminde olduğu gözlenmektedir.¹

Aliaga ve ark.⁸ 1999 ile 2010 yılları arasında 322 merkezden toplam 709.325 yenidoğanı değerlendirdikleri çalışmalarında, İK yıllık insidansının 1000 hastada, 3,6'dan 1,4'e gerilediğini ortaya konulmuştur. Yoğun bakım yatışı sırasında sıklıkla kullanılan santral venöz kateterler (veya umbilikal kateterler) *Candida* adhezyonu ve biyofilm tabakası için yüzey oluşturması açısından risklidir. Kandidemi tedavisinde santral venöz kateterlerin çıkarılması oldukça önemlidir, kateteri çıkarmakta geç kalınmasının mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinmektedir.⁹⁻¹¹

Prematürelere sık görülen nekrotizan enterokolit, gastrointestinal sistemin konjenital anomalileri, spontan bağırsak perforasyonu, abdominal cerrahi geçirmiş olmak, entübasyon, antenatal antibiyotik kullanımı ve TPN desteği almak diğer kolaylaştırıcı faktörler arasındadır.^{10,12} Bizim hastamızın prematüre ve aşırı düşük doğum ağırlıklı olması, umbilikal venöz kateterinin olması, ampirik antibiyotik kullanım öyküsü, TPN desteği alması, yaşamın ilk günlerinde beslenme intoleransı gelişmesi gibi nedenlerin invaziv fungal enfeksiyon açısından predispozan olduğu düşünülmüştür.

Doğum ağırlığı 750 gramdan daha az olan yenidoğanlarda, 750-1000 gram arasında doğum ağırlığı olan yenidoğanlara göre İK görülme olasılığı 2 kat daha fazladır.¹⁰ Yenidoğanlardaki İK olgularında genellikle letarji, apne, beslenme intoleransı, hiperglisemi, hipertermi, solunum sıkıntısı ve hiperbilirubinemi gibi bulgular görülür; özgül bir klinik bulgu yoktur. Trombositopeni, lökopeni, lökositoz, C-reaktif protein ve prokalsitonin seviyelerinde yükselme gibi özgül olmayan laboratuvar bulguları tabloya eşlik edebilir. Bu nedenle yenidoğan sepsis bulguları varlığında invazif fungal enfeksiyonlar mutlaka akılda tutulmalıdır.¹³⁻¹⁵ Kesin tanı ancak kan kültürü ile konur ancak İK'de kan kültürünün sensitivitesi %50'den az olabilmektedir. Organ tutulumu arttıkça kan kültüründe üreme saptanma ihtimali de artmaktadır; dört ve daha fazla organ tutulumu olan olgularda kültür pozitifliği %78'e kadar yükselmektedir.^{16,17} BOS'de kültür pozitifliği elde etmek ise kan kültürüne göre daha zordur. Bizim olgumuzda da kan kültüründe üreme saptanmış ancak BOS kültüründe üreme gösterilememiştir. Doğum ağırlığı 1000 gramdan düşük olan 4579 yenidoğanın incelendiği çalışmada; hastaların %7'sinde kandidemi saptanmış, bunların %10'unda *Candida* menenjitisi tespit edilmiş ancak menenjit gelişen bebeklerin yarısına yakınında bizim olgumuzda da olduğu gibi, BOS kültüründe üreme tespit edilememiş olması dikkat çekicidir.⁹ İK hematojen ve septik emboli yolu ile başka organ ve sistemlere de yayılabilir. En sık yayılım gösterdiği organ ve sistemler; böbrekler (%5-30), kalp (%5-15), SSS (%5-64), göz (%3-50), kemikler, eklemler, deri ve akciğerlerdir.⁶ Bizim hastamızda SSS tutulumu dışında diğer sistemlerde tutulum saptanmamıştır. SSS tutulumu, kandidemi ile beraber meningoensefalit olarak görülebileceği gibi, negatif kan kültürü ile beraber beyin apsesi/mikroapseler, ventrikülit ve granülomatöz vaskülit tabloları ile de karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca SSS tutulumu olan *Candida* olgularında beyaz kan hücre sayısı, glukoz, protein gibi BOS parametreleri de tamamen normal sınırlar içerisinde olabilir.¹⁸

Kandidiazis olgularında optimal tedavi süresi ile ilgili kesinlik olmasa da Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Birliği'ne göre uç organ tutulumu olmayan olgularda, kültür negatifliği

ve hastanın kliniğinin düzelmesinin ardından tedavi 3 haftaya tamamlanmalıdır. Tavsiye edilen primer tedavi yöntemi ise 1 mg/kg/gün amfoterisin B veya 12 mg/kg/gün flukonazoldür. Son yıllarda geniş spektrumu ve tolerabilitesi ile ekinokandinlerden mikafungin de tedavi seçenekleri arasına girmiştir.¹⁹ Türk Neonatoloji Derneği'nin Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi'ne önerisine göre SSS tutulumunda amfoterisin B'ye flusitozin (bulunamazsa flukonazol) eklenmelidir.^{20,21} Olgumuzda da flukonazol profilaksisi altındayken breakthrough kandidiazis gelişmiştir. Bu nedenle profilaksi dozundaki flukonazol tedavi dozuna çıkarılmış, kan kültüründe maya sinyali gelmesi ile birlikte de tedaviye amfoterisin B eklenmiştir. Ancak flukonazolün SSS'ye geçişi amfoterisin B'ye göre daha iyi olduğu için flukonazol tedavisi kesilmeyerek tedaviye ikili olarak devam edilmiştir. Antifungal duyarlılık testinde etkenin flukonazol ve amfoterisin B'ye duyarlı olduğu saptanmasına rağmen flukonazol altında üreme olduğu için amfoterisin B tedavisine ve SSS tutulumu ön planda olduğu için flukonazol tedavisine devam edilmiştir. Bir diğer dikkat çekilmesi gereken nokta ise çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda etkili tedaviye rağmen *Candida*'nın uzun süre kan kültürlerinden izole edilmesidir.²² Tedavi başlanmasını takibeden ilk günlerde alınan kültürlerde üremenin devam ediyor olması tedaviye yanıt alınmadığı anlamına gelmemelidir.

SONUÇ

Sonuç olarak İK tanısı non-spesifik sepsis bulguları veya tutulan organa spesifik bulguların varlığında ancak klinik şüphe ile konur. Klinik şüphe olan hastalarda, her zaman pozitif kültür sonucu elde edilemeyebileceğinden, tedaviye uygun dozda ve hızla başlanmalı, gerekli süre devam edilmelidir. Bu yazıda aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde invaziv fungal enfeksiyonların önemine dikkat çekilmek istenmiştir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.A., B.G.Y., S.B., M.Ö., A.K., Konsept: E.A., B.G.Y., S.B., M.Ö., A.K., Dizayn: E.A., A.K., Veri Toplama veya İşleme: E.A., A.K., Analiz veya Yorumlama: E.A., B.G.Y., A.K., Literatür Arama: E.A., A.K., Yazan: E.A., B.G.Y., S.B., M.Ö., A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Weimer KED, Smith PB, Puia-Dumitrescu M, Aleem S. Invasive fungal infections in neonates: a review. *Pediatr Res.* 2022;91:404-12.
2. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(Suppl 1):3-11.
3. Chitnis AS, Magill SS, Edwards JR, Chiller TM, Fridkin SK, Lessa FC. Trends in *Candida* central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999-2009. *Pediatrics.* 2012;130:46-52.
4. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics.* 2006;117:1680-7.
5. Lausch KR, Schultz D, Dungu KH, Callesen MT, et al. Pediatric Candidemia Epidemiology and Morbidities: A Nationwide Cohort. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:464-9.
6. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics.* 2003;112:634-40.
7. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:1119-24.
8. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics.* 2014;133:236-42.
9. 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.
10. Kelly MS, Benjamin DK Jr, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol.* 2015;42:105-17.
11. Benjamin DK Jr, Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol.* 2003;27:375-83.
12. Adams-Chapman I, Bann CM, Das A, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with *Candida* infection. *J Pediatr.* 2013;163:961-7.
13. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics.* 2010;126:865-73.
14. Montagna MT, Coretti C, Rella A, et al. The role of procalcitonin in neonatal intensive care unit patients with candidemia. *Folia Microbiol (Praha).* 2013;58:27-31.
15. Oguz SS, Sipahi E, Dilmen U. C-reactive protein and interleukin-6 responses for differentiating fungal and bacterial aetiology in late-onset neonatal sepsis. *Mycoses.* 2011;54:212-6.
16. Phoompoung P, Chayakulkeeree M. Recent Progress in the Diagnosis of Pathogenic *Candida* Species in Blood Culture. *Mycopathologia.* 2016;181:363-9.
17. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1993;17:103-9.
18. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, et al. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol.* 2007;27:97-100.
19. 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.
20. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018. Accessed Apr 5, 2023. Available at: https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/yenidoğan-enfeksiyonları-tanı-ve-tedavi_rehberi-2018.pdf
21. Ascher SB, Smith PB, Watt K, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:439-43.
22. Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. A 9-year study comparing risk factors and the outcome of paediatric and adults with nosocomial candidaemia. *Mycopathologia.* 2005;160:111-6.