

Yenidoğan döneminde kandida menenjitisi

Derya Alabaz¹, Emine Kocabaş²

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Alabaz D, Kocabaş E. (Department of Pediatrics, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey). Candidial meningitis in neonates. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 266-272.

Candida spp. have become one of the most common pathogens in the setting of neonatal intensive care. Numerous potential predisposing factors for infants have been well described in association with development of invasive fungal infections. The incidence of central nervous system involvement in infants is difficult to ascertain. All infants with candidemia should undergo cerebrospinal fluid (CSF) analysis. Despite absence of a positive CSF culture in the newborn, there must always be a suspicion of candidal meningitis based on central nervous system abnormalities similar to those encountered in bacterial meningitis. The treatment choice and duration differ in those infants in whom a diagnosis of meningitis is made.

Key words: *Candida*, newborn, meningitis.

ÖZET: Kandida türleri yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde gittikçe önem kazanan patojenler olmuşlardır. Yenidoğanlarda enfeksiyon gelişme riskini artıran birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Hangi yenidoğanda SSS enfeksiyonu gelişebileceğini kestirmek güçtür. Kandidemi gelişen her yenidoğanda BOS incelemesi yapılmalıdır. Bakteriyel menenjitisi düşündürecek BOS bulguları bulunan yenidoğanlarda, pozitif kültür sonucu yoksa bile kandidal menenjit kuşkusu her zaman gözönünde tutulmalıdır. Menenjit tanısı konulan yenidoğanlarda tedavi seçimi ve yönetimi klinikler arasında değişiklik göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *Kandida*, yenidoğan, menenjit.

Günümüzde hastane kaynaklı kandidal enfeksiyonlar, yenidoğanlarda hastaneye yatış ve mortalitenin önemli nedenini oluşturmaktadır. Kandidemi olan yenidoğanlarda santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, önemli nörolojik zedelenme ve psikomotor sekeller ile sonuçlanabilmektedir¹.

Son 30-40 yılda *Candida* türleri, hastaneye yatan hastalarda kanla yayılan enfeksiyon etkenleri arasında dördüncü sırayı almıştır. İnsanlar için patojen olan *Candida albicans* (*C. albicans*) ise yenidoğan enfeksiyonlarına en sık neden olan etkidir². SSS tutulumu temelde kandidiazisin yaygınlığı ile ilişkili olup, çoğunlukla etken *C. albicans*'dır³.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki *Candida* enfeksiyonu insidansındaki artışın temel nedeni prematürelere yaşam sürelerini uzatan teknik uygulamalardır. Ayrıca prematüreliliğin bağımsız olarak bir risk faktörü oluşturmasıdır⁴⁻⁶.

Candida menenjitinin insidansının belirlenmesi çok güçtür. Çünkü her kandidemi olan yenidoğanda beyin omurilik sıvısı (BOS) araştırılmadığı gibi, her serebral *Candida* enfeksiyonunda BOS bulgularında anormallik saptanamayabilir. Yaygın *Candida* enfeksiyonu olan yenidoğanlarda SSS tutulumu %25 oranında bildirilmiştir².

Candida menenjitinde herhangi bir özgül klinik bulgu bulunmadığı için kandidiazis sırasında menenjitin varlığının saptanabilmesi için hekimin fazladan duyarlılık göstermesi gerekir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki ilerlemeler, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların yaşam sürelerinin uzaması, *Candida*'nın önemli bir yenidoğan enfeksiyon etkeni olmaya devam edeceğini göstermektedir. Kandidal menenjitte yapılacak etkin tedavi uygulamaları ve hastalık yönetimi, bu yenidoğanlarda prognozu önemli derecede iyileştirmektedir.

Mikrobiyoloji

Candida üç morfolojik şekilde bulunur; blastospor, chlamydospor ve pseudomycelia (hifa). Bunlar küçük (4-6 mm), ince duvarlı, oval hücrelerdir (blastospor) ve tomurcuklanarak çoğalmaktadır. Yüz elliden fazla *Candida* türü tanımlanmıştır, ancak bunlardan sadece dokuzu insanlarda hastalık oluşturmaktadır. *C. albicans* insanlarda en sık enfeksiyon oluşturan türdür¹. *C. albicans* yenidoğanlarda invazif enfeksiyon ve SSS tutulumu oluşturmak açısından halen en sık tür olmaya devam etmektedir.⁴ Fernandez ve arkadaşları¹ kandida menenjiti olan 23 yenidoğanın %96'sında kan ve BOS'tan *C. albicans* izole ederken, Faix⁷ 27 hastada %74 oranında *C. albicans* üretmiş ve %33 oranında SSS tutulumu bildirmiştir.

C. albicans yenidoğan ünitelerinde en sık izole edilen tür iken, son on yılda *C. parapsilosis*'e bağlı enfeksiyon sıklığında artış gözlenmektedir⁸. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde son 10 yılda kandidemi oranı her 1000 hastada 2.5'dan 28.5'e yükselmiş⁹ ve 1981 ile 1990 yılları arasında kandideminin başlıca etkeni *C. albicans* iken, 1991 ile 1995 yılları arasında birinci sırayı *C. parapsilosis* (%60) almıştır³. Bunların dışında insanlar için patojen olan diğer türlerden *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae* ve *Candida glabrata*'nın da yenidoğan SSS enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir^{10,11}.

Patogenez

C. albicans, kandidemi sonucu kan yoluyla veya direkt inokülasyona ikincil olarak SSS'ye ulaşır. Kan yolu ile yayılım SSS'ne ulaşımın en sık yoludur. *Candida*, sistemik dolaşıma bir kez girdikten sonra SSS'ye girişi ve menenjit oluşturmaları için kan-beyin engelini aşması gerekir. İdrar yolu enfeksiyonlarından sonra SSS enfeksiyonu geliştiği de bildirilmiştir¹². Seyrek de olsa şant apartı ile ventriküler sisteme direkt geçiş olabilmektedir¹³.

Kandidemi süresi uzadıkça, SSS enfeksiyonu gelişme riski artmaktadır. Kan-beyin engelini aktif tarafı, beyin kapillerlerini döşeyen endoteldir. *C. albicans* epitel hücrelerini birçok virulans faktörleri (adezinler, dimorfizm, fenotipik değişim, proteinazların sekresyonu, ve fosfolipazlar) ile etkilemektedir.¹⁴ Ayrıca *C. albicans*'ın epitel hücreler ve subendoteyal hücrelerin matriks içeriklerine adezyonunu

sağlayan birçok ligand ve resertör tanımlanmıştır. Jong ve arkadaşları¹⁵ in vitro olarak kan-beyin engeli modelinde, *C. albicans*'ın, kan-beyin engelini, mikrovasküler endotelyal hücre tabakasının bütünlüğünü etkilemeden geçtiğini göstermişlerdir. *C. albicans*'ın insan beyin endotel hücrelerinde, herhangi bir morfolojik değişikliğe neden olmadan tomurcuklanma ve psödohifa oluşturma yeteneği vardır.

Yenidoğanlardaki şant enfeksiyonunun en sık komplikasyonu bakteriyel menenjit iken, SSS drenaj aygıtına bağlı kandida menenjitleri de bildirilmektedir.¹³ İngilizce literatür araştırıldığında 1958 ve 1996 yılları arasında bildiri yapılmış kandidaya bağlı şant enfeksiyonu gelişmiş 38 hastanın 10'unun yenidoğan; bunların da hepsinin prematüre ve intra-ventriküler kanamaya bağlı hidrosefali nedeniyle şant takılmış hastalar olduğu saptanmıştır¹⁶. Chiou ve arkadaşları¹³ 15 yıllık zaman diliminde ventriküloperitoneal şant enfeksiyonu oluşan 37 çocuk hastayı inceledikleri araştırmalarda bunların %17'sinde (8'i prematür) BOS'tan en sık *C. albicans* olmak üzere mantar izole edildiğini, enfeksiyonların şant takılmasından sonra ortalama iki ay içinde oluştuğunu bildirmişlerdir.

Candida türlerinin şant sistemine giriş mekanizması bilinmemektedir. Erken başlangıçlı enfeksiyon, olasılıkla deride kolonizasyon sonucu perioperatif kontaminasyona ikincil olarak oluşmaktadır. Geç başlangıçlı enfeksiyon ise geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olarak mantarın çoğalması veya invazif gastrointestinal bir işlem veya nekrotizan enterokolit gibi bir enterik probleme ikincil bulaş sonucu olmaktadır. Ayrıca kutanöz kolonizasyon varsa şant sistemine perkutanöz aspirasyon yapılması durumunda da bulaş sonucu enfeksiyon oluşabilir.

Risk faktörleri

İnvazif fungal enfeksiyon gelişimine zemin hazırlayan başlıca risk faktörleri Tablo I'de gösterilmiştir¹⁷. Sistemik kandidiazis gelişimine zemin hazırlayan bu özellikler aynı zamanda kandida menenjiti gelişimini de kolaylaştırır^{2,4-6}.

Önceden olan fungal kolonizasyon, kandidiazis gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Rutin kültür alınan 2157 yenidoğanın %23'ünde gastrointestinal kolonizasyon saptanmıştır⁶. *C. albicans* ve *C.*

Tablo I. Yenidoğanlarda invazif kandidiazise zemin hazırlayan risk faktörleri

32 haftadan küçük olması
Düşük doğum ağırlığı
Apgar skoru beşinci dakikada < 5
Uzamış umbilikal veya santral venöz kateterizasyon
İntravenöz lipid kullanımı
Total parenteral sıvı kullanımı
Mekanik ventilasyon
Uzamış entübasyon
Uzamış geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (özellikle sefalosporinler)
Steroid kullanımı
Fungal kolonizasyon
H ₂ bloker kullanımı
Hastanede yatış süresinin uzaması

parapsilosis türlerinin kolonizasyonu ile ilişkili özgül risk faktörleri de tanımlanmıştır. Sezaryen ile olan doğumlarda *C. albicans* ile kolonizasyon riski azalırken, santral venöz kateter ve intravenöz lipid uygulamaları kolonizasyon riskini artırmaktadır. H₂ bloker kullanımı ise *C. parapsilosis* kolonizasyonu için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır⁶. Ayrıca kolonizasyonda tür farklılığı, kolonizasyon zamanı ile de ilişkili bulunmuştur. Erken kolonizasyon sıklıkla maternal sekresyonlarla (vertikal geçiş) ve *C. albicans* ile ilişkili iken, geç kolonizasyon ise çoğunlukla sağlık çalışanlarının elleri ile (horizontal geçiş) ve *C. parapsilosis* ile ilişkili olmaktadır¹⁸.

Fungal ve intrasellüler enfeksiyonlara vücudun yanıtı, immün yanıtın kapasitesine bağlıdır. İmmün yetmezlik durumları invazif kandidiazis için risk oluşturduğundan, bir immün yetmezlik kabul edilen prematüreliliğin kendisi de kandidal enfeksiyonlar açısından risktir¹⁹. İmmün cevabın birçok bileşeni (hümmoral immün cevap, hücrel immün cevap ve fagostik fonksiyon ile kompleman proteinlerinin düzeyi, özellikle terminal komponentler) yenidoğanlarda, özellikle prematürelde baskılanmıştır.

Zamanında doğan bebeklerde dolaşımdaki T-lenfosit sayısının artmasına karşın antijen stimülasyonuna karşı proliferasyon kapasiteleri ve etkili lenfokin (interlökin 3 ve 4 ve interferon-gamma) üretme yetenekleri azalmıştır. Böylece yenidoğanlarda fungal ve tüm intrasellüler patojenlerle oluşan enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır.

İnvazif fungal enfeksiyon gelişmesinde yenidoğanlardaki adaptiv immün cevaptaki

yetersizliğe ek olarak doğal immün sistemdeki bozukluklarda etkili olmaktadır. Deri, mukoz membranlar, solunum, genitoüriner ve gastrointestinal sistemi döşeyen epitel hücreleri vücut savunmasında çok önemli rol oynamaktadır. Prematürlerin immatür derileri, tüm mikroorganizmaların girişi yönünden önemli risk oluştururken, kandidal enfeksiyonların kolonizasyonu açısından da çok önemlidir²⁰. Aynı oranda venöz kateterler, venöz enjeksiyonlar, lomber ponksiyon, üriner kateterler, SSS şantları ve invazif gastrointestinal cerrahi uygulamalar invazif kandidiazis oluşma riskini artırmaktadır^{13,16,21}.

İntrakardiyak kandida enfeksiyonunun bulunması da SSS enfeksiyonu gelişmesi yönünden risk oluşturmaktadır. Daha sık erişkinlerde olmak üzere, kandidal endokardit, kandidal menenjitli hastaların %80'inde saptanmıştır²². Kandidal menenjitli 23 hastanın 13'üne ekokardiyografik inceleme yapıldığında iki hastada (%15) vejetasyon bildirilmiştir².

Klinik özellikler

Kandidal menenjitte, klinisyeni uyuracak herhangi bir özgül bulgu yoktur. Diğer yenidoğan enfeksiyonlarında olduğu gibi özgül olmayan belirti ve bulgular (beslenmenin tolere edilememesi, respiratuvar distres, apne ve bradikardi ataklarının sıklığında artış, hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu) görülebilir. Metabolik asidoz, idrar çıkarımında azalma², aktivite azalması ve abdominal distansiyon²³ bildirilen ek bulgulardır. Ayırt edici bir özellik olmamasına karşın, vücut ısısında değişkenlik sık rastlanan diğer bir bulgudur. Vücut ısısında inatçı değişkenlik görülmesi halinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı varsa yeni başlayan bir fungal enfeksiyon olasılığı akla getirilmelidir²⁴. Sepsis veya menenjitten şüphe ettirecek risk faktörleri veya klinik bulgulara sahip bir yenidoğanda, özellikle de kolonizasyon yönünden uyanık olması gerekir.

Laboratuvar bulguları

Kandida menenjitinde BOS bulguları yüksek oranda değişkenlik göstermektedir. BOS'daki değişkenlik, SSS tutulumunun derecesi ve tipine bağlıdır. Enfeksiyon, menengeal enflamasyon, granülomatöz vaskülit, yaygın mikroapseler, diffüz serebrit, granülomlar ve büyük apse

formasyonları şeklinde sonuçlanabilir²⁵. Tanıda BOS'da pleositoz kesin bir kriter olmayıp, meninkslerin tipik olarak tutulmadığı SSS enfeksiyonlarında BOS bulguları normal sınırlar içerisinde olabilir^{22,26}. Tablo II'de kandida menenjitisi tanısı almış yenidoğanları içeren birkaç çalışmaya ait BOS bulguları verilmiştir^{2,7,27}. Tek vaka bildirimleri şeklinde olan *C. luistanae* ve *C. parapsilosis*'e bağlı yenidoğan menenjitlerinde normal BOS parametreleri saptanmıştır^{12,28}.

Trombositopeni fungal sepsise eşlik edebilir, ancak trombositopeni sepsis veya yaygın intravasküler koagülasyonun özgül olmayan bir bulgusu da olabilir²⁹. Kandidal menenjitli yenidoğanlarda tanı anında %30 oranında trombositopeni (<150 000 /mm³) saptanmıştır². Bir başka çalışmada ise SSS tutulumunun varlığı yenidoğanlarda trombositopeni insidansında artış oluşturmamıştır⁷. Bu durum trombositopeninin daha ağır klinik tablonun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Beyin-omurilik sıvısının kültürü, menenjitte veya daha da önemlisi serebral kandidiaziste steril bulunabilir. BOS'un steril olması *Candida* türlerinin SSS'ne yayılımının olmadığını kanıtlamaz. Değişik oranlardaki SSS tutulumuna ek olarak, mantarın BOS dolaşımına az ölçüde inokülasyonu sonucu BOS'dan izolasyon gerçekleşmeyebilir. Tablo III'de kandidial SSS enfeksiyonları olan yenidoğanlarla ilgili üç yayına ait kültür sonuçları verilmiştir^{2,7}. Hayvan deneylerinde intraarteriyel olarak *C. albicans*'ın inokülasyonundan sonra 21 güne kadar kan veya BOS'dan mantar izole edilmemesine karşın,

histolojik incelemede yoğun serebral tutulum saptanmıştır³⁰. BOS'da *C. albicans*'ın saptanmasındaki bu güçlükler, risk altındaki yenidoğanlarda SSS tutulumunun görüntüleme teknikleriyle yönetilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Tanı

Yenidoğanlarda uygun şartlarda elde edilmiş BOS'dan *Candida* izolasyonu kandida menenjitisi yönünden anlamlı kabul edilmeli ve hiçbir zaman kontaminasyon olarak gözardı edilmemelidir^{2,7}. Ancak altta yatan invazif fungal enfeksiyona ait klinik kuşku yokken, BOS'un alındığı yerdeki deri veya şant aygıtının üzerinde fungal enfeksiyon varlığında kontaminasyon düşünülebilir. Arısoy ve arkadaşları³¹ iki yenidoğanda BOS'ta üreyen *Candida*'yı kontaminasyon kabul ederek ilaçsız izlemişler; kontrol kültür negatifliği ile de bu düşüncelerini doğrulamışlardır. Buna karşın yenidoğan menenjitinin tanımlanamaması veya uygun tedavinin geç başlanması durumunda oluşacak morbidite ve mortalitenin önemli boyutlarda olmasından dolayı, öneriler BOS'ta *Candida* üreyen tüm yenidoğanların ciddi olarak değerlendirilmesi yönündedir. Sistemik kandidiazis şüphesinde her zaman BOS kültürü ve incelenmesi yapılmalıdır. Kandidal SSS enfeksiyonu olmasına karşın, BOS ve kan kültürleri sırasıyla %25 ile %35 oranında steril bulunabilmektedir².

Kandida menenjitisi tanısı, BOS kültürü üreme olmadan da konulabilir. Bakteriyel menenjitteki gibi anormal BOS bulgularına ek olarak, steril

Tablo II. Kandidal menenjitli yenidoğanlarda BOS bulguları

Parametre	Beyaz küre sayısı (hücre/mm ³)	Protein (mg/dl)
Fernandez ve ark. ²	0-1120	106-469
Faix ⁷	2-260	84-825
Bayer ve ark. ²⁷	2-1900	30-260

Tablo III. Kandida menenjitisi olan yenidoğanlarda mikrobiyolojik bulgular

	Hasta sayısı	Kan kültürü pozitifliği	BOS kültürü pozitifliği	Gram boyama pozitifliği
Fernandez ve ark. ²	23	15/23	17/23	0/23
Faix ⁷	14	11/14	10/13	4/6
Chesney ve ark. ⁴⁵	17	7/17	10/17	yapılmamış

kabul edilen alanlardan birinden (kan, idrar, peritoneal sıvı, perikardiyal sıvı, plevral sıvı gibi) Candida izolasyonu ve/veya kültürle kanıtlanmış bir organ tutulumu (invazif kutanöz enfeksiyonlar; hepatik, renal, splenik apseler; intrakardiyak vejetasyonlar gibi) bulunması durumunda menenjit düşünülmelidir⁷. Ayrıca tanı, BOS bulgularında anormallik olmadan, kültür ile ispatlanmış yaygın kandidemi durumunda SSS tutulumuna ait radyolojik kanıtlar ile de konulabilir². Rutin görüntüleme ile fungal menenjitte, komplikasyon olarak hidrosefali gelişmemiş veya şant enfeksiyonu durumunda hidrosefalide artış yoksa, tipik bir bulguya rastlanmayabilir. Buna karşın, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile serebral mikro veya makro apseler şeklinde tutulum saptanabilir³².

Uygun şartlarda alınmış beyin veya meningeal biyopsiden Candida izolasyonu ile SSS'nin kandidal enfeksiyonu tanısı konulabilir. Gram boyama, tanı yöntemi olarak tek başına yeterli duyarlılığa sahip değildir².

Kandidal antijen saptanmasına dayanan serolojik yöntemler ek tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır.³³ Yenidoğanlarda kandida menenjiti tanısında serolojik yöntemleri değerlendiren az sayıda çalışma vardır. BOS örnekleri ile yapılmış olan bir klinik çalışmada, serolojik yöntemlerin, kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemlerine göre yeterli duyarlılıkta olmadığı ve türlerin belirlenmesini sağlamadığı gösterilmiş, bu nedenle klinik yararlılığı kuşkuyla bulunmuştur³⁴.

Polimeraz zincir reaksiyonu, kesin klinik kuşku durumunda kandidal enfeksiyonun tanısında yarar sağlamaktadır. Yapılan geniş çaplı çalışmalarda yaygın kandidiazis tanısında PCR yönteminin kültür sonuçları ile kıyaslanabilir özgüllük ve duyarlılıkta olduğu görülmüştür³⁵. BOS'tan Candida izolasyonunun düşük oranlarda olması nedeniyle PCR, kandidal menenjit tanısında yenidoğanlarda ek katkı sağlayabilir, ancak şimdilik rutin kullanıma girmemiştir.

Tedavi

Amphoteresin B (Amp-B), flusitozin (5-fluorocytosin; 5-FC) ve flukonazol, yenidoğanda kandidiazis tedavisinde tercih edilen antimikrobiyal ajanlardır. Şimdilik, yeni lisans almış antifungal ajanlardan echinocandinler ve triazololler yenidoğan grubunda çalışılmamıştır².

Kandidal menenjit tedavisinde prospektif, randomize kontrollü klinik çalışmaların eksikliğine rağmen halen öncelikle Amp-B ile 5-FC kombinasyonu kullanılmaktadır^{36,37}. Polien makrolid bir antibiyotik olan Amp-B, fungal hücre membranındaki ergosterole bağlanarak, hücre kompenetlerinin dışarı sızmasına ve lizise; sonuçta hücre ölümüne neden olmaktadır. Flusitozin, pirimidin sınıfından antifungal olup, mantarın nükleik asid sentezini inhibe etmektedir. BOS'ta Amp-B düzeyi düşük iken, 5-FC, BOS'ta serum düzeyinin %80'ine ulaşmaktadır. In vitro olarak Amp-B ile 5-FC arasında mekanizması tam açıklığa kavuşmamış olmasına karşın sinerji geliştiği gösterilmiştir³⁸. Amphoteresin-B'nin fungal hücre membranında defekt oluşturup 5-FC'nin girişine zemin hazırladığı düşünülmektedir. Erişkinlerde bildirilen yan etkilere kıyasla yenidoğanlar, Amp-B tedavisini daha iyi tolere etmektedir³⁹. Benzer şekilde 5-FC, yenidoğanlarda minimal miyelotoksik etkiler oluşturmakta ve iyi tolere edilmektedir; oral kullanım tercih edildiğinden gastrointestinal sistemin iyi çalışması gerekmektedir. 5-fluorocytosine ile monoterapi, direnç riski nedeniyle kullanılmamaktadır. Kandidal menenjitte Amp-B ile monoterapi verilmesi konusunda farklı görüşler vardır⁴⁰. Tedavide başarısız olunması veya tekrarlama (relaps) riski, erken evrede yüksek kümülatif doza ulaşılması ve günlük en yüksek doza (1 mg/kg) erken evrede ulaşılması ile azaltılabilir. Kombine tedavide en uygun süre bilinmemektedir. 5-FC'nin Amp-B tedavisine eklenmesi, sterilizasyonun erken sağlanmasına ve tedavi süresinin kısalmasına neden olmaktadır. Tekrarlamının önlenmesi için total kümülatif doz 25-30 mg/kg olarak önerilmektedir⁴⁰.

Amphoteresin-B'nin lipozomal şekilleri, klasik şekline göre daha büyük miktarlarda kan-beyin engelini geçebilir. Lipozomal Amp-B beyin dokusuna (hayvan modellerinde) meningeal enflamasyon olmasa da çok iyi geçmektedir. Klasik Amp-B ile lipozomal şeklin etkinliğinin aynı olmasına karşın lipozomal şekil ile çıkılan yüksek kümülatif dozda klasik şekile kıyasla daha az yan etki oluşmaktadır. Lipozomal şekil şiddetli kandidal enfeksiyonlar ve renal zedelenme belirlenmiş yenidoğanlarda, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde, tercih edilmelidir^{41,42}.

Flukonazol, hücre membran sentezini engelleyerek mantar büyümesini önleyen fungostatik

bir ajandır. Flukonazol'un SSS'ye mükemmel geçişi nedeniyle kandidal menenjitte alternatif bir tedavi olabileceği kabul edilse de, *C. albicans* dışı menenjitlerde dikkatli olunmalıdır^{2,43,44}. Flukonazol yenidoğanlarda iyi tolere edilmekte ve çok az yan etki oluşmaktadır. Bunlara karşın flukonazol ile monoterapi sonucu oluşan başarısız tedaviler nedeniyle Amp-B tercih edilmektedir¹.

Şant gibi enfekte yabancı bir materyalin varlığında kandidal menenjitin tedavisinde aygıtın en kısa sürede çıkarılması, erken anti-fungal tedavinin başlanması, yeni bir drenaj aparatının kalıcı olarak yerleştirilmeden önce sterilizasyonun sağlanması (en az yedi gün süreyle) şarttır¹⁶. Rölapsları engellemek için total kümülatif Amp-B dozu 25-30 mg/kg olarak önerilmektedir¹³. Şanta bağlı sekonder kandidal ventrikülitis durumunda intraventriküler Amp-B verilmelidir^{13,16}.

Sonuç

Amphotericin-B'nin 1958 yılında ve 5-FC'nin 1972 yılında antifungal tedaviye girmesinden sonra invaziv kandidal enfeksiyonlara bağlı mortalite oranı uygun antifungal tedavinin hemen başlanması ile yaklaşık %60'dan %25'e düşüş göstermiştir. 1978 yılından itibaren yenidoğanlarda invazif *Candida* enfeksiyonu ve menenjit vakalarını içeren 1978 yılından beri yayınlar^{2,7,45} incelendiğinde, ölüm oranının %26'dan² %36'ya⁷ yükseldiği görülmektedir. *Candida* menenjitinde tedavide başarılı olmak için en önemli konu uygun antifungal tedaviye hemen başlanmasıdır⁴⁵. Tedavi başarısında ayrıca mantarın türü de etkili olmaktadır. *C. albicans*'ta mortalite oranı *C. parapsilosis*'e göre çok daha yüksek olmaktadır^{3,9}. Mortalite oranındaki bu fark birçok faktöre bağlıdır; *C. parapsilosis* önemli bir virülans faktörü olan psödohipf oluşturmaz.

Candida menenjitli yenidoğanlarda enfeksiyonun uzun süreli prognoz ve sonuç üzerine katkılarını belirlemek oldukça güçtür. Chesney ve arkadaşları⁴⁵ başarılı tedavi edilmiş 16 kandida menenjitli tanılı hastada önemli nörolojik sekel geliştiğini gözlemlemiş, %50'sinde akuaduktal stenoz ve hidrosefali, %55'inde psikomotor retardasyon saptanmıştır. Kandidemili (25 vaka) ve kandida menenjitli (8 vaka) yenidoğanlarda mortalite ve morbiditenin kıyaslandığı bir çalışmada hastalarda %44,

kontrollerde %16 oranında ölüm ve yaşayanlardan hasta grubunda %29, kontrol grubunda ise %14 oranında sekel oluşumu bildirilmiştir⁴⁶. Bu yazıda prematürel birçok faktör yönünden değerlendirilmiş ve menenjit olsun veya olmasın kandideminin hastanın sonu açısından oldukça önemli yan etkilerinin olduğu vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, et al. Candidal meningitis in neonates: a 10 year review. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 458-463.
2. Perfect JR, Durack DT. Fungal menengitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DTL (eds). *Infections of the Central Nervous System* (2nd ed). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia: 1997: 721-739
3. Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: Comparison of *albicans* and *parapsilosis* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 88-93.
4. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 319-324.
5. El-Masry FA, Neal TJ, Subhedar NV. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr* 2002; 91: 198-202.
6. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group: Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1119-1124.
7. Faix RG. Systemic *Candida* infections in infants in intensive care nurseries: high incidence of central nervous system involvement. *J Pediatr* 1984; 105: 616-622.
8. Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, et al. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1086-1088.
9. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical feature of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 504-508.
10. Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, et al. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 39-43.
11. Sanchez PJ, Cooper BH. *Candida lusitanae*: sepsis and meningitis in a neonate. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 758-759.
12. Chesney PJ, Justman RA, Bogdanowicz WM. *Candida* meningitis in newborn infants: a review and report of combined amphotericin B-flucytosine therapy. *Johns Hopkins Med J* 1978; 142: 155-160.
13. Chiou CC, Wong TT, Lin HH, et al. Fungal infection of ventriculoperitoneal shunts in children. *Clin Infect Dis* Dec 1994; 19: 1049-1053.
14. San-Blas G, Travassos LR, Fries BC, et al. Fungal morphogenesis and virulence. *Med Mycol* 2000; 38: 79-86.

15. Jong AY, Stins MF, Huang SH, et al. Traversal of *Candida albicans* across human blood-brain barrier in vitro. *Infect Immun* 2001; 69: 4536-4544.
16. Montero A, Romero J, Vargas JA, et al. *Candida* infection of cerebrospinal fluid şant devices: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 67-74.
17. Moylett EH. Neonatal *Candida* meningitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 115-122.
18. Lupetti A, Taavanti A, Davini P, et al. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemi in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2363-2369.
19. English BK, Schroeder HW Jr., Wilson BC. Immaturity of the fetal and neonatal immune system. In: Rich RR, Fleischer TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW Jr. (eds). *Clinical Immunology Principles and Practice*, Vol 1. London: Mosby, 2001: 40.1-40.10.
20. Huang YC, Li CC, Lin TY, et al. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 819-822.
21. Chmell H. *Candida albicans* meningitis following lumbar puncture. *Am J Med Sci* 1973; 266: 465-467.
22. Lipton SA, Hickey WF, Moris JH, et al. Candidal infection in the central nervous system. *Am J Med* 1984; 76: 101-108.
23. Chen JY. Neonatal candidiasis associated with meningitis and endophthalmitis. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36: 261-265.
24. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, et al. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis. Further characterization. *Pediatrics* 2001; 107: 61-66.
25. Weisse ME, Aronoff SC. Neonatal infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed) Philadelphia: Saunders, 2004:1012.
26. Hostetter MK. *Candida* species. In: Long S, Pickering LK, Prober CG (eds). *Pediatric Infectious Diseases* Churchill Livingstone 2003: 1203-1213.
27. Bayer AS, Edwards JE Jr., Seidel JS, et al. *Candida* meningitis: report of seven cases and review of the English literature. *Medicine* 1976; 55: 477-486.
28. Faix RG. *Candida parapsilosis* meningitis in a premature infant. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2: 462-464.
29. Dyke MP, Ott K. Severe thrombocytopenia in extremely low birthweight infants with systemic candidiasis. *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 298-301.
30. Parker JC Jr., Cleary TJ, Kogure K. The effects of transient candidemia on the brain: preliminary observations on a rodent model for experimental deep candidosis. *Surg Neurol* 1979; 11: 44-48.
31. Arisoy ES, Arisoy AE, Dunne WM Jr. Clinical significance of fungi isolated from cerebrospinal fluid in children. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13: 128-133.
32. Incesu L, Akan H, Arslan A. Neonatal cerebral candidiasis: CT findings and clinical correlation. *J Belge Radiol* 1994; 77: 278-279.
33. Fujita S, Hashimoto T. Detection of serum *Candida* antigens by enzyme-linked immunosorbent assay and a latex agglutination test with anti-*Candida albicans* and anti-*Candida krusei* antibodies. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 3132-3137.
34. Elsayed S, Fitzgerald V, Massey V, Hussain Z. Evaluation of the Candigen enzyme-linked immunosorbent assay for qualitative detection of *Candida* species antigen. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 344-346.
35. Flathaut M, Sanglard D, Monod M, et al. Rapid detection of *Candida albicans* in clinical samples by DNA amplification of common regions from *C. albicans*-secreted aspartic proteinase genes. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 395-401.
36. Leibovitz E. Neonatal candidosis: clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 69-73.
37. Committee on Infectious Diseases. *Candidiasis*. In: Pickering L (eds): *Red Book* (25th ed). Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2000: 98-201.
38. Medoff G, Comfort M, Kobayashi GS. Synergistic action of amphotericin B and 5-fluorocytosine against yeast-like organisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 138: 571-574.
39. Kingo AR, Smyth JA, Waisman D. Lack of evidence of amphotericin B toxicity in very low birth weight infants treated for systemic candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1002-1003.
40. Butler KM, Rench MA, Baker CJ. Amphotericin B as a single agent in the treatment of systemic candidiasis in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 51-56.
41. Jarlow JO, Born P, Bruun B. *Candida albicans* meningitis in a 27 weeks premature infant treated with liposomal amphotericin-B (AmBisome). *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 419-420.
42. Weitkamp JH, Poets CF, Sievers R, et al. *Candida* infection in very low birth infants: outcome and nephrotoxicity of treatment with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Infection* 1998; 26: 11-15.
43. Gurses N, Kalaycı AG. Fluconazole monotherapy for candidal meningitis in a premature infant. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 645-646.
44. Epelbaum S, Laurent C, Morin G, et al. Failure of fluconazole treatment in *Candida* meningitis. 1993; 123: 168-169.
45. Chesney PJ, Justman RA, Bogdanowicz WM. *Candida* meningitis in newborn infants: a review and report of combine amphotericin B-flucytosine therapy. *Johns Hopkins Med J* 1978; 142: 155-160.
46. Lee BE, Cheung PY, Roninson JL, et al. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight, <1,250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 559-565.