



Çocuklarda İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarında Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Risk Factors in Invasive *Candida* Infections in Children

Anıl Doğan Bektaş¹(ID), Emine Olcay Yasa²(ID), Zafer Habip³(ID), Esra Koçoğlu³(ID)

¹ Memorial Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Bektaş AD, Yasa EO, Habip Z, Koçoğlu E. Çocuklarda invaziv kandida enfeksiyonlarında risk faktörlerinin değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2023;17(3)147-155.

Öz

Giriş: Bu çalışmanın amacı steril vücut bölge kültürlerinde *Candida* spp. üremesi olan çocuklardan izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı, invaziv kandidiyazis için risk faktörlerinin ve mortalite üzerinde etkili olan faktörlerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi pediyatrik yataklı servisleri ve yoğun bakımlarında Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında steril vücut bölge kültürlerinde *Candida* spp. üremesi saptanan hastalar mikoloji laboratuvar kayıtlarından tespit edilip hasta bilgileri ve epikriz dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, mikrobiyolojik ve klinik verileri mikoloji laboratuvar kayıtlarından ve dosyalarından kaydedildi.

Bulgular: Altmış üç hastada (%55.75) *C. albicans*, 15 (%13.27)'er hastada *C. glabrata* ve *C. parapsilosis*, 14 (%12.39) hastada *C. tropicalis*, yedi (%6.19) hastada *C. kefyr*, üç hastada (%2.65) *C. krusei* ve birer hastada (%0.88) *C. guilliermondii*, *C. lipolytica*, *C. lusitanae* olduğu görülmüştür. Hastaların %91.1'inde en az bir risk faktörü mevcuttu. Hastanede yatış süresinin uzunluğu, altta yatan malignite ve immün yetmezlik, kardiyak yetmezlik, kalıcı üriner kateter ve santral venöz kateter kullanımı, total parenteral nütrisyonla beslenme ve diyaliz mortaliteyle ilişkili faktörlerdi. Antifungal tedavi kullanımının sağkalıma etkisinin olumlu olduğu görüldü. *C. parapsilosis* üremesi olanlarda yaş grubunun daha küçük, yatış, mekanik ventilatörde kalma, geniş spektrumlu antibiyotik kullanma süresinin daha uzun olduğu ve yine daha uzun süre antifungal tedavi aldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. *C. albicans*'ın çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda, *C. parapsilosis*'in ise yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. Risk faktörleri açısından *C. albicans* immün yetmezlik ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıyla ilişkili iken, *C. parapsilosis* cerrahi müdahale varlığı, *Candida* kolonizasyonu, kronik akciğer hastalığı, kalıcı

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the distribution of *Candida* species isolated from children with *Candida* spp. growth in sterile body site cultures, the risk factors for invasive candidiasis, and the factors affecting mortality.

Material and Methods: Patients with *Candida* spp. growth in sterile body region cultures in Clinic of Child Health and Diseases, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, İstanbul Medeniyet University, pediatrics inpatient services and intensive care units between January 2017 and December 2018 were identified from mycology laboratory records, and patient information and epicrisis files were retrospectively analyzed. Demographic, microbiological and clinical data of the patients were recorded from mycology laboratory records and files.

Results: In 63 (%55.5) patients *C. albicans*, in 15 (%13.27) patients *C. glabrata* and *C. parapsilosis*, in 14 (%12.39) patients *C. tropicalis*, in seven (%6.19) patients *C. kefyr*, in three (%2.15) patients *C. krusei* and (%0.88) *C. guilliermondii*, *C. lipolytica*, *C. lusitanae* were found in one patient each. Of the patients, 91.1% had at least one risk factor. Length of hospitalization, underlying malignancy and immunodeficiency, cardiac failure, use of indwelling urinary and central venous catheters, total parenteral nutrition and nutrition, and dialysis were factors associated with mortality. It was observed that the use of antifungal treatment had a positive effect on survival. It was found that in those with *C. parapsilosis* growth, the age group was younger, the duration of hospitalization, staying on mechanical ventilator, using broad-spectrum antibiotics was longer, and receiving antifungal treatment for a longer period of time, and it was found to be statistically significant. It was observed that *C. albicans* was higher in patients hospitalized in the pediatric intensive care unit, and *C. parapsilosis* was higher in patients hospitalized in the neonatal intensive care unit. In terms of risk factors, *C. albicans* was associated with immu-

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Anıl Doğan Bektaş

Memorial Bahçelievler Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul-Türkiye

E-mail: anil_dogan_88@hotmail.com

Geliş Tarihi: 04.09.2022

Kabul Tarihi: 01.01.2023

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 08.09.2023

©Telif Hakkı 2023 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

üriner ile santral venöz kateter kullanımı ve enteral beslenme yokluğuyla ilişkili saptandı. Her iki türün de mortalite ile ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak hastanemizde invaziv kandidiyazisli çocuklarda en sık etken hala *C. albicans* olmakla beraber, iki yıllık periyotta non-*albicans* türlerin artış hızı daha fazla saptanmış, yenidoğan yoğun bakımda ise literatürde belirtilenin aksine *C. parapsilosis* daha baskın suş olarak görülmüştür. Hastanede yatış süresinin uzunluğu, altta yatan malignite ve immün yetmezlik, kardiyak yetmezlik, kalıcı üriner kateter ve santral venöz kateter kullanımı, total parenteral nutrisyon (TPN) ile beslenme ve diyaliz, mortaliteyle ilişkili faktörlerdir. İnvaziv kandida enfeksiyonlarında lokal epidemiyolojik verilerin ve risk faktörlerinin bilinmesi ampirik tedavi için oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv *Candida* enfeksiyonu, çocuk, risk faktörleri

Giriş

Candidalar, insanlarda en yaygın bulaşıcı mantar patojenleridir ve doğada oldukça yaygındır. Ayrıca insan vücudunda deri, mukoza ve gastrointestinal kanalda normal flora üyeleri olarak bulunurlar (1). *Candida* cilt, boğaz ve vajina gibi birçok farklı anatomik bölgeden izole edilebilmektedir. Bu nedenle, *Candida* enfeksiyonları genellikle endojen kaynaklıdır. *Candida* çeşitli doku ve organlarda sınırlı lokal enfeksiyonlara neden olabileceği gibi ciddi invaziv ve sistemik enfeksiyonlara da neden olabilir (2). *Candida* türleri nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir. *Candida* türleri, ABD'de kan dolaşımı enfeksiyonlarının dördüncü en yaygın nedenidir (3,4). Prematüre, immün yetmezlik, kronik ve kritik hastalığı olan çocuklarda daha sık görülen bir enfeksiyon faktörüdür. *Candida* türleri, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde pediatrik hasta grubunda invaziv mantar hastalığının en sık nedeni ve santral kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonlarının (CCBSI) ikinci en sık nedenidir (5). *Candida* enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi güç, mortalite ve morbiditesi yüksektir (6). Bu nedenle hastanede yatan hastaların invaziv *Candida* enfeksiyonu gelişimi açısından takibi, risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve uygun örneklerin alınması çok önemlidir. Belirtilen durumlar nedeniyle erken tanı ve uygun tedavi sağkalım açısından son derece önemlidir. Kandidemi, çocuklarda ciddi bir ölüm nedenidir. Aynı zamanda yüksek morbidite ile birlikte hastanede kalış süresini ve sağlık bakım maliyetlerini arttıran bir nedendir. Yaygın enfeksiyonla ilişkili risk faktörlerini belirlemek çok önemlidir. Bu çalışmada Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemizde izlenen steril vücut bölgelerinden alınan kültürlerde *Candida* spp. üreyen çocuklarda *Candida* türleri, invaziv kandidiyazis ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşlarına bağlı invaziv enfeksiyonlara sahip çocukların demografik özellikleri, risk faktörleri ve ölüm oranları karşılaştırıldı. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar hastanemizde invaziv kandidiyazis açısından riskli hastaların belirlenmesine olanak sağlamış, prognoz ve tedavinin belirlenmesine katkı sağlamıştır.

nodeficiency and the use of broad-spectrum antibiotics, while *C. parapsilosis* was associated with the presence of surgical intervention, *Candida* colonization, chronic lung disease, permanent urinary and central venous catheter use, and lack of enteral nutrition. The relation between both species and mortality was not statistically significant.

Conclusion: In conclusion, although *C. albicans* is still the most common cause in children with invasive candidiasis in our hospital, the rate of increase in non-*albicans* species was found to be higher in the two-year period. Length of hospitalization, underlying malignancy and immunodeficiency, cardiac insufficiency, use of indwelling urinary and central venous catheters, total parenteral nutrition (TPN), nutrition and dialysis are factors associated with mortality. Knowledge of local epidemiological data and risk factors in invasive *Candida* infections is very important for empirical treatment.

Keywords: Invasive *Candida* infection, child, risk factors

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız için etik kurul onayı 27.02.2019 tarihinde alınmıştır. Çalışmaya Ocak 2017 ile Aralık 2018 arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesinde hastaneye yatırılan ve takip edilen ve steril saha vücut kültürlerinde *Candida* spp. üremesi saptanan pediatrik hastalar dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak mikrobiyoloji laboratuvar kayıtlarından belirlendi. Hasta dosyalarından *Candida* izolasyonu sırasında izole edilen *Candida* suşu, *Candida* suşunun izole edildiği bölge, üreme sayısı, hastanede kalış süresi ve prognozu kaydedildi. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu (ICI), *Candida* türlerinin steril vücut bölgelerinde üremesi olarak tanımlandı. Nozokomiyal enfeksiyon, hastaneye yatıştan sonraki 48 saat içinde ICI'nin ortaya çıkması olarak tanımlandı. Hastaların *Candida* enfeksiyonundan üç ay önce hastaneye yatış öyküleri değerlendirildi. Hastanın ölüm durumu *Candida* izolasyonundan sonraki 30 gün içinde ölü olarak değerlendirildi. Prematürite <37 gebelik haftası olarak tanımlandı. Kandidemi, herhangi bir *Candida* türünün kandan izolasyonu olarak tanımlandı. Santral venöz kateteri olan ve tanımlanmış bir enfeksiyon odağı olmayan hastanın herhangi bir kan kültürü veya kateter kültüründen *Candida* spp. üremesi kateter ilişkili kandidemi olarak kabul edildi. Kan kültürü pozitif olanlarda toplam kateterli gün sayısı kateter günü olarak ifade edildi. Ampirik tedavi, kültür sonucu pozitif çıkmadan önce antifungal başlanması, antifungal profilaksi ise kültür alınmadan 24 saat veya daha önce sistemik antifungal tedavi alınması olarak tanımlandı. Kültür zamanı ile antifungal tedavinin başlangıcı arasında 72 saatten fazla zaman geçmişse başlangıç tedavisi yetersiz kabul edildi.

Candida Türlerinin Tespiti

Hastadan alınan kan ve diğer steril vücut sıvıları (BOS, plevral ve peritoneal sıvılar) BACT/ALERT FA Plus (Biomerieux, Fransa) şişelerine konularak BACT/ALERT 3D otomatik kan kültürü sisteminde inkübe edildi. Cihazın pozitif sinyal verdiği şişeler *bloody*, *chocolatey* ve *eosin metilen blue* besiyerine (Biomerieux) inoküle edilerek inkübasyon için fırına alındı. Takip

sırasında üreme ortamlarında mantar üremesi gösterenler, mantarın identifikasyonu için merkez laboratuvarın mikoloji birimine gönderilmiş ve burada Vitek MS (Biomerieux, France) ile tür düzeyinde identifiye edilmiştir. İdrar örnekleri önce kanlı ve kromojenik (Biomerieux) besiyerlerine inoküle edildi. On altı-24 saatlik inkübasyondan sonra üreyen koloniler teşhis için merkez laboratuvara gönderilmiş ve Vitek MS ile cins ve tür tayini yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS versiyon 15.0 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare ve Fisher's exact testleriyle karşılaştırıldı. Normal dağılmayan (parametrik olmayan) değişkenlerin gruplar arasında değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tek değişkenli hasta sağkalımı için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin sayısındaki değişim oranı regresyon analiziyle analiz edildi. p değeri 0.05'in altında olan vakalar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak kabul edildi.

Bulgular

Candida enfeksiyonu olan çocukların yaşları 0.17 ile 218 ay arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 24 aydı. Çocukların %50.5'i kız, %49.5'i erkektir. Hastanede yatış için medyan değer 29 gündü (Tablo 1).

Hastaların %13.2'sine pnömoni, %11.5'ine nörolojik hastalık, %8.8'ine prematürite ve %8.8'ine abdominal cerrahi patoloji tanısı kondu (Tablo 2).

Hastaların %15.04'ü yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ), %44.25'i çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBB), %38.9'u serviste tedavi görmüştür (Tablo 3).

Yüz üç (%91.1) hastada en az bir risk faktörü vardı. Altta yatan hastalık 103 (%91.1) hastada en sık görülen risk faktörüdür. İzlemde *Candida* enfeksiyonu öncesi geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı 100 (%88.5) hastada, kalıcı üriner kateter 87 (%76.9) hastada, santral venöz kateter 75 (%66.3) hastada, mekanik ventilatör varlığı 58 (%51.3) hastada ve parenteral beslenme 55 (%48.6) hastada mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

		n (%)
Ortanca yaş (ay)		24
Min. Maks. yaş (ay)		0.17-214
Cinsiyet	Kız	57(%50.5)
	Erkek	56(%49.5)
Hastanede yatış süresi (Ortanca gün)		29

Tablo 2. Hastaların altta yatan tanıları

Altta yatan hastalıklar	n (%)
Pnömoni	15 (%13.2)
Nörolojik hastalık	13 (%11.5)
Abdominal cerrahi patolojisi	10 (%8.8)
Prematürite	10 (%8.8)
Diğer*	10 (%8.8)
Hematolojik/Onkolojik malignite	9 (%7.9)
Sepsis	9 (%7.9)
Primer immün yetmezlik	8 (%7)
Travma	8 (%7)
Kardiyak anomalisi	4 (%3.5)
Çoklu konjenital anomali	4 (%3.5)
Nörometabolik hastalık	4 (%3.5)
Renal anomali	4 (%3.5)
Diabetes mellitus tip 1	3 (%2.6)
Nefrotik sendrom	2 (%1.8)
Kistik fibroz	1 (%0.9)

*Romatolojik hastalık, ülseratif kolit, üriner sistem enfeksiyonu.

Tablo 3. Hastaların yattıkları servislerin dağılımı

Yatan hasta servisi	n (%)
Pediyatrik yoğun bakım ünitesi	50 (%44.2)
Yenidoğan yoğun bakım ünitesi	17 (%15.0)
Büyük çocuk servisi	16 (%14.1)
Pediyatrik nefroloji servisi	8 (%7)
Süt servisi	7 (%6.1)
Pediyatrik cerrahi servisi	5 (%4.4)
Pediyatrik enfeksiyon servisi	4 (%3.5)
Pediyatrik hematoloji-onkoloji servisi	3 (%2.6)
Pediyatrik cerrahi yoğun bakım ünitesi	2 (%1.7)
Pediyatrik göğüs hastalıkları servisi	1 (%0.9)

Candida türlerinin yoğun bakım yatışlarına göre dağılımı incelendiğinde beş hastada *C. albicans*, dört hastada *C. glabrata*, yedi hastada *C. parapsilosis* ve iki hastada *C. tropicalis* saptanmıştır. ÇYBÜ'de yatarak tedavi gören 34 hastada en bol bulunan suş *C. albicans*'tı. Üç hastada *C. glabrata*, beş hastada *C. parapsilosis*, yedi hastada *C. tropicalis*, iki hastada *C. kefir* ve bir hastada *C. lusitanae* saptandı. SICU yatışı olan bir hastada *C. parapsilosis* ve bir hastada *C. guilliermondii* saptanmıştır (Şekil 1).

Candida enfeksiyonlu 113 hastanın 18 (%15.9)'ünde mortalite gözlemlendi. *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve non-*albicans* aşırı büyümesi olan hastalarda ölüm oranları sırasıyla %15.8, %26 ve %9.5 idi. Hastanede kalış süresi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunurken ($p < 0.05$), hastanede kalış süresi ile

Tablo 4. Kültür pozitif Candida enfeksiyonlarında risk faktörlerinin dağılımı (n= 113)

Risk faktörleri	n (%)
Altta yatan hastalık	103 (91.1%)
Geniş spektrumlu antibiyotik	100 (88.5%)
Kalıcı üriner kateter	87 (76.9%)
Ampirik antifungal kullanımı	78 (69.0%)
Santral venöz kateter	75 (66.3%)
Mekanik ventilasyon	58 (51.3%)
Total parenteral beslenme	55 (48.6%)
Cerrahi girişim	49 (43.3%)
Nörolojik rahatsızlık	45 (39.8%)
Kortikosteroid kullanımı	40 (35.4%)
Çoklu hastaneye yatış	24 (21.2%)
İmmün yetmezlik	23 (20.3%)
Kronik renal yetmezlik	20 (17.7%)
Kronik akciğer hastalığı	21 (18.5%)
Renal replasman tedavisi	17 (15.0%)
Kalp yetmezliği	15 (13.2%)
Candida kolonizasyonu	12 (10.6%)
Kemoterapi	9 (7.9%)
Hematolojik malignite/Solid tümör	9 (7.9%)
Travma	8 (7%)
Diyabet	5 (4.4%)

mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). Santral venöz kateter, idrar sondası, kalp yetmezliği, hematolojik/onkolojik malignite varlığı ile mortalite arasındaki ilişki anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 5).

C. albicans hastalarının TPN süresi (29.59 ± 48.67), *albicans* olmayan hastalardan (43.04 ± 43.22) daha kısaydı ($p = 0.036$). *C. albicans*'lı hastalarda (33.11 ± 44.56) antibiyotik kullanım süresi diğer hastalara göre (46.64 ± 40.67) daha kısaydı ($p = 0.039$) (Tablo 6).

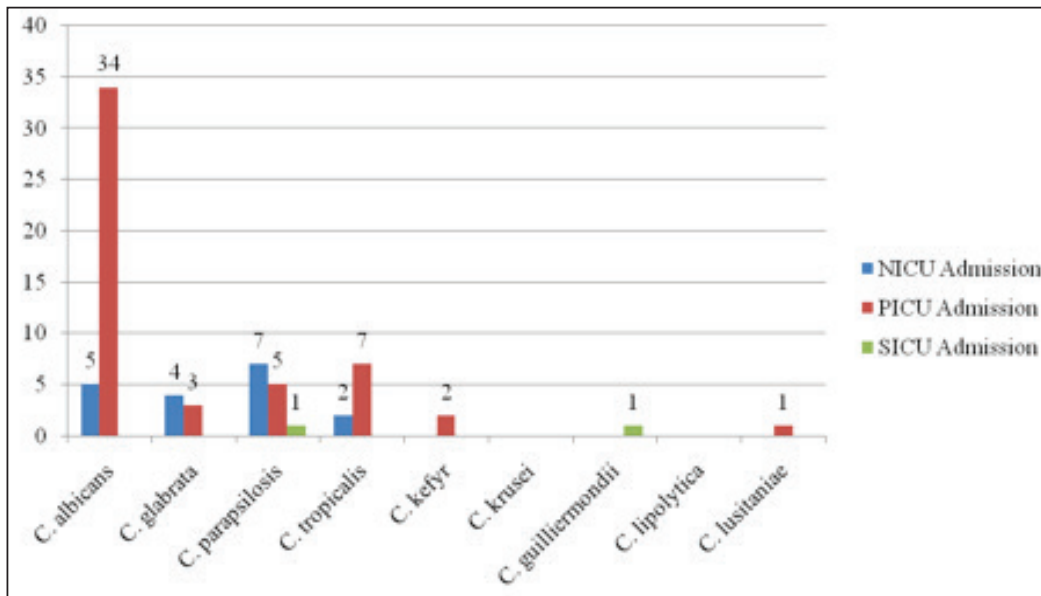
C. parapsilosis'li hastalar, *C. parapsilosis* dışındaki *albicans* dışı türlere göre daha gençti ($p < 0.001$). Ayrıca hastanede yatış süresi, mekanik ventilasyon, antibiyotik ve antifungal süresi daha uzundu ($p < 0.05$) (Tablo 7).

C. albicans hastalarında yoğun bakım ünitesine yatış oranı (%7.94) diğer hastalara göre (%24) daha düşüktü ($p = 0.018$), yoğun bakım ünitesine yatış oranı (%53.97) diğer hastalara göre (%32) daha yüksekti ($p = 0.020$). *C. parapsilosis*'li hastalarda yoğun bakım ünitesine yatış oranı (%46.67) diğer hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 8).

İmmün yetmezlik oranı (%26.98) *C. albicans* hastalarında diğer hastalara göre (%12.00) daha yüksekti ($p = 0.049$). *C. parapsilosis*'li hastalarda cerrahi girişim oranı (%73.3), *Candida* kolonizasyon oranı (%26.67) ve kronik akciğer hastalığı oranı (%40) diğer hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 9).

C. albicans'lı hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı diğer hastalara göre daha yüksekti ($p = 0.002$). *C. parapsilosis*'li hastalarda TPN varlığı daha yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 10).

C. albicans ve *C. parapsilosis*'te ölüm oranları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 11). Tüm hastalarda risk faktörü sayısındaki artışın mortaliteyi 0.717 kat arttırdığı (%95 GA= 0.583-0.882) ($p = 0.002$) bulundu (Tablo 12).

**Şekil 1.** Candida türlerinin yoğunbakım yatışlarına göre dağılımı.

Tablo 5. Sağ kalanlar ve ölenler arasındaki demografik özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

		Sağ (n= 95)	Exitus (n= 18)	Toplam (n= 113)	p
Cinsiyet	Kız	49	8	57	0.500
	Erkek	46	10	56	
Yaş (ortanca-ay)		33.00	14.00	24.00	0.500
Hastanede yatış süresi (ortanca-gün)		28.00	35.50	29.00	0.035**
Çoklu hastanede yatış		19	5	24	0.450
Prematürite		6	4	10	0.240
Cerrahi girişim		39	10	49	0.250
<i>Candida</i> kolonizasyonu		8	4	12	0.080
İmmün yetmezlik		12	11	23	<0.001**
Travma		6	1	7	0.900
Diabetes		6	0	6	0.900
Kronik akciğer hastalığı		19	2	21	0.370
Kalp yetmezliği		10	5	15	0.040**
Kronik böbrek yetmezliği		18	2	20	0.420
Nörolojik rahatsızlık		38	7	45	0.9930
Malignite		4	5	9	0.001**
Üriner kateter		69	18	87	0.011**
Santral venöz kateter		57	18	75	0.001**
Mekanik ventilasyon		46	12	58	0.150
Total parenteral beslenme		38	17	55	<0.001**
Kortikosteroid		30	10	40	0.051
Geniş spektrumlu antibiyotik		82	18	100	0.090
Antifungal tedavi kullanımı		64	14	78	0.380
Renal replasman tedavisi (diyaliz)		11	6	17	0.018**
Kemoterapi		5	4	9	0.015**
<i>C. albicans</i> varlığı		53	10	63	0.985
<i>C. parapsilosis</i> varlığı		11	4	15	0.222
Yoğun bakım yatışı		56	13	69	0.528

Tablo 6. *C. albicans* and non albicans türleri açısından yaş, hastanede yatış süresi ve risk faktörleri

	<i>C. albicans</i>			non-albicans			P
	Ort.	SS	Ortanca	Ort.	SS	Ortanca	
Yaş (ay)	56.97	±65.15	24.00	71.03	±75.59	33.00	0.806
Hastanede yatış süresi (gün)	40.79	±47.76	29.00	47.76	±47.42	29.50	0.781
Mekanik ventilasyon süresi	28.15	±38.63	17.50	32.00	±28.78	22.50	0.492
TPN süresi	29.59	±48.67	15.00	43.04	±43.22	22.50	0.036**
Kortikosteroid süresi	18.50	±22.94	10.00	14.43	±13.27	11.50	0.920
Antibiyotik kullanma süresi	33.11	±44.56	21.00	46.64	±40.67	35.00	0.039**
Antifungal süresi	20.07	±30.00	14.00	24.71	±19.90	20.00	0.076
Diyaliz süresi	1.40	±1.26	1.00	1.57	±1.51	1.00	0.793
Kemoterapi süresi	35.57	±24.83	30.00	28.00	±9.90	28.00	0.766

Tablo 7. *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis* dışındaki non-*albicans* türleri açısından yaş, hastanede yatış süresi ve risk faktörleri

	<i>C. parapsilosis</i>			<i>Non-albicans, C. parapsilosis</i> harici			p
	Ort.	SS	Ortanca	Ort.	SS	Ortanca	
Yaş (ay)	12.32	±30.39	5.00	70.98	±71.15	43.50	<0.001**
Hastanede yatış süresi (gün)	90.67	±43.08	87.00	36.71	±44.15	23.00	<0.001**
Mekanik ventilasyon süresi	48.78	±31.14	58.00	26.24	±34.43	17.00	0.032**
TPN süresi	52.93	±53.80	27.50	30.15	±42.56	15.00	0.185
Kortikosteroid süresi	14.43	±12.00	10.00	17.64	±21.42	10.00	0.788
Antibiyotik kullanma süresi	76.47	±43.60	63.00	31.67	±39.96	19.00	<0.001**
Antifungal süresi	33.15	±18.38	28.00	19.95	±26.74	14.00	<0.001**
Diyaliz süresi	3.00	±2.83	3.00	1.27	±1.03	1.00	0.083
Kemoterapi süresi	30.00	±.	30.00	34.38	±23.51	31.50	1.000

Tablo 8. *C. albicans* ve *C. parapsilosis* açısından servis ve yoğun bakım servisinde yatış karşılaştırması

		<i>C. albicans</i>				p	<i>C. parapsilosis</i>				p
		Evet		Hayır			Evet		Hayır		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Servis yatışı	Yes	34	(53.97)	29	(58.00)	0.668	6	(40.00)	57	(58.16)	0.187
	No	29	(46.03)	21	(42.00)		9	(60.00)	41	(41.84)	
YYBÜ yatışı	Yes	5	(7.94)	12	(24.00)	0.018**	7	(46.67)	10	(10.20)	<0.001**
	No	58	(92.06)	38	(76.00)		8	(53.33)	88	(89.80)	
PYBÜ yatışı	Yes	34	(53.97)	16	(32.00)	0.020**	5	(33.33)	45	(45.92)	0.361
	No	29	(46.03)	34	(68.00)		10	(66.67)	53	(54.08)	
CYBÜ yatışı	Yes	0	(.00)	2	(4.00)	0.109	1	(6.67)	1	(1.02)	0.122
	No	63	(100.00)	48	(96.00)		14	(93.33)	97	(98.98)	

Tablo 9. *C. albicans* ve *C. parapsilosis* açısından risk faktörleri oluşturan alta yatan hastalık ve katater kullanımı için p değerleri karşılaştırma tablosu

	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>
	p	p
Cerrahi girişim	0.903	0.012**
<i>Candida</i> kolonizasyonu	0.671	0.030**
İmmün yetmezlik	0.049**	0.468
Travma	0.939	0.218
Diyabet	0.468	0.371
Kronik akciğer hastalığı	0.406	0.022**
Kalp yetmezliği	0.141	0.994
Kronik renal yetmezlik	0.568	0.634
Kronik hepatik yetmezlik	0.100	0.072
Nörolojik rahatsızlık	0.973	0.561
Malignite	0.492	0.842
Üriner katater varlığı	0.261	0.023**
SVK varlığı	0.634	0.003**

Tablo 10. *C. albicans* ve *C. parapsilosis* risk faktörleri ve tedavilerinde mekanik ventilasyon, TPN kullanımı ve p değerleri karşılaştırma tablosu

	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>
	p	p
Mekanik ventilasyon varlığı	0.528	0.471
TPN varlığı	0.528	<0.001**
Enteral beslenme yokluğu	0.377	0.831
Kortikosteroid varlığı	0.143	0.327
Geniş spektrumlu antibiyotik	0.002**	0.134
Antifungal varlığı	0.842	0.113
Diyaliz varlığı	0.782	0.842
Kemoterapi	0.166	0.842
Çoklu hastanede yatış	0.774	0.900

Tablo 11. *C. albicans* ve *C. parapsilosis* mortalite oranları

	Sağ		Eksitus		p
	n	R %	n	R %	
<i>C. albicans</i>	10	(15.87)	53	(84.13)	0,616
<i>C. parapsilosis</i>	3	(21.43)	11	(78.57)	

Tablo 12. Tüm hastalarda risk faktörleri sayısının mortalite üzerine etkisi

	B	S.E.	Exp (B)	95% CI		p
				Alt	Üst	
Risk faktörleri	-0.333	0.106	0.717	0.583	0.882	0.002**
Sabit	4.521	1.037	91.904			0.001**

Tartışma

Pediyatrik invaziv kandida enfeksiyonlarını değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Blyth ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yenidoğanların %58'inde ve çocukların %70'inde kandidenin vasküler kateterlere bağlı olduğunu bulmuşlardır (7). Bu çalışmada yenidoğanlarda prematüre ve yoğun bakımda olmak, çocuklarda hematolojik malignite ve nötropeni başlıca risk faktörleriydi. Zaoutis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 168 hastanın 153'ünde prospektif olarak dissemine kandidiyazis için risk faktörleri saptanmıştır ve bunlar prematürite, altta yatan hastalık, uzun süreli hastanede yatış, cerrahi operasyon, immüsupresyon, kemik iliği transplantasyonu, üçten uzun süren kandidemi günler ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır (5,8). Conde-Rosa ve arkadaşlarının erişkin ve pediyatrik popülasyonda yaptıkları çalışmada, kandidemi olguları retrospektif olarak değerlendirilmiş, potansiyel risk faktörleri SVK (%97.8), kalıcı üriner kateter (%73.3), mekanik ventilasyon (%64.4) ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (%95.6) bildirilmiştir (9). Ağın ve arkadaşları, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan kandidemili hastalarda yaptıkları vaka kontrol çalışmasında risk faktörlerini değerlendirmişlerdir (10). Çalışma sonucunda altta yatan hastalık (%92.3), mekanik ventilatör kullanımı (%80.8), SVK varlığı (%59.6), TPN (%76.9) ve idrar sondası kullanımı (%45) risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Belet ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, çocuklarda invaziv kandidoz gelişen tüm hastaların altta yatan bir hastalığı olduğunu; antimikrobiyal tedavi (%94), yoğun bakımda yatış (%57) ve parenteral beslenmenin (%42) ana risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir (11). Çalışmamızda 113 hastanın 100 (%91.1)'ünde en az bir risk faktörü vardı. En sık görülen risk faktörleri altta yatan hastalık (%91.1), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%88.5), kalıcı üriner kateter varlığı (%76.9), SVK varlığı (%66.3), mekanik ventilatörde kalma (%51.3) ve TPN ile besleme (%48.6) idi. Yüksek kateter ilişkili enfeksiyon oranı, kandidemili hastalarda kateter bakımının ve kateterlerin erken çıkarılmasının önemini vurgulamaktadır. Zaoutis ve arkadaşları, kandidemili çocuklarda en sık altta yatan hastalıkların

onkolojik (%24), gastrointestinal (%15) ve kardiyak patolojiler olduğunu; hastaların %53'ünün yoğun bakımda, %27'sinin genel pediatri veya cerrahi servisinde ve %20'sinin onkoloji servisinde takip edildiğini bildirmiştir (8). Çalışmamızda altta yatan primer tanılar sıklık sırasına göre pnömoni, nörolojik hastalıklar, prematürite ve abdominal cerrahi patoloji olarak belirlendi. Hastalarımızın çoğu (%60.9) tanı anında yoğun bakımda yatmaktaydı. PICU, NICU ve SICU yatış oranları sırasıyla %44.2, %15 ve %1.7 idi. Çalışmamızda invaziv kandidiyazis için demografik özellikler ve risk faktörleri literatür ile benzerdi. Çalışmamızda bulduğumuz bu veriler invaziv *Candida* enfeksiyonlarının en çok antibiyotik tedavisi kullanan, kalıcı üriner ve santral venöz kateteri olan, total parenteral beslenme alan, yoğun bakımda yatan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaları etkilediğini göstermektedir. Altta yatan birincil hastalıkların ve klinik durumların varlığı da hastanede yatış süresinin uzamasına ve bu işlemlere olan ihtiyacın artmasına neden olur ve bu risk faktörlerinin varlığı *Candida* enfeksiyonu riskini artırır. *C. albicans*, çocuklarda invaziv mantar hastalığının en yaygın nedenidir. *Candida* epidemiyolojisindeki son değişiklikler, non-*albicans* kandidemi oranlarının, özellikle *C. parapsilosis* insidansının arttığını göstermektedir. Son araştırmalara göre *albicans* dışı *Candida* türleri çocuklarda İSO'nun yarısından fazlasını oluşturmaktadır (12). Çocuklardan izole edilen en yaygın *Candida* türü *C. albicans*'tir. Roilidies ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, neonatal kandidiyazis olgularının %66'sında *C. albicans*'i etken olarak bulmuşlardır (13). *C. parapsilosis*, ICI'li çocuklardan izole edilen ikinci en yaygın suştur. *C. parapsilosis*'li hastaların çoğunda kalıcı üriner veya santral venöz kateter ve total parenteral beslenmeyi gerektiren hastalıklar vardır (14). Parenteral beslenme ve yüksek glikoz konsantrasyonu, biyofilm gelişimini destekler. *C. parapsilosis* fungemi ile parenteral beslenme kullanımı arasında güçlü bir ilişki vardır (14).

Çalışmamızda *C. albicans*'in TPN ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile hatta daha kısa süreli TPN ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile anlamlı ilişkisi olduğu gözlemlendi. Macdonald ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada en

sık görülen tipin *C. albicans* olduğunu ve ortaya çıkışını TPN ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının kolaylaştırdığını ancak süre ile bir ilişki bildirmediklerini vurgulamışlardır (15). TPN ve SVK kullanımına genellikle yoğun bakımda yatan veya yandaş hastalığı olan hastalarda ihtiyaç duyulur. Buna rağmen TPN ile beslenmenin hastane dışı ve ev ortamlarında dahi *C. parapsilosis* enfeksiyonlarını arttırdığına dair bir çalışma mevcuttur (16). Çalışmamızda *C. parapsilosis* ile hem kalıcı ürener kateter kullanımı hem de SVK kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunurken ($p < 0.05$) TPN kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis* dışındaki *albicans* dışı suşların risk faktörlerini karşılaştırdığımızda genç yaş grubu, hastanede daha uzun süre yatış, mekanik ventilatörde kalma ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanma süresi ile anlamlı bir korelasyon bulundu ($p < 0.05$). Uzamış hastanede yatış varlığında TPN ve SVK kullanımı gibi invaziv girişimlerin olasılığının artması ve mekanik ventilatörde kalış süresinin uzaması da *C. parapsilosis*'in bu hastalarla anlamlı ilişkisini desteklemektedir. *C. parapsilosis* ile ilgili risk faktörlerini değerlendiren çalışma sayısı yeterli değildir. Bu nedenle çalışmamız risk faktörlerinin değerlendirilmesi açısından az sayıdaki çalışmadan biridir.

Mevcut çalışmada da ÇYBÜ'de yatan hastalarda *C. albicans*'ın daha sık ve anlamlı olduğu saptanırken YBÜ'de yatan hastalarda *C. parapsilosis* sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. *C. albicans* suşu olan hastalarda immün yetmezlik ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı anlamlı iken *C. parapsilosis*'te cerrahi girişim varlığı, *Candida* kolonizasyonu, kronik akciğer hastalığı, kalıcı ürener ve santral venöz kateter varlığı, total parenteral beslenme ve beslenme anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Çelebi ve arkadaşları, Ocak 1997-Aralık 2005 tarihleri arasında kandidemili çocuk hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında, maligniteli hastalarda en sık izole edilen türün non-*albicans* (%71.3) *Candida* türleri olduğunu bildirmişlerdir (17). *C. albicans* ve non-*albicans* *Candida* suşlarının demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve epidemiyoloji bilgisi bu hastaların tedavisine yön vermesi açısından önemlidir. Dutta ve Palazzi, Teksas'ta yaşları altı aydan 18 yıla kadar olan kandidemili hastalarda yaptıkları çalışmada demografik veriler, altta yatan tanı, risk faktörleri, klinik özellikler, yayılım veya 30 günlük mortalite açısından *C. albicans* ve non-*albicans* türleri arasında fark bulamamışlardır (18). Belet ve arkadaşları, *C. albicans* ve non-*albicans* *Candida* suşlarına bağlı invaziv kandidiyazis gelişen çocuklarda demografik ve klinik özellikler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir (11). Çalışmamızda invaziv kandidiyazisli 113 hastanın demografik özellikleri, epidemiyolojisi ve *C. albicans* ve *albicans* dışı türler için risk faktörleri karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. *Candida*'yı mortalite ile doğrudan ilişkilendirmek zordur. *Candida* mortalitesi ile ilgili

yayınlardaki oranlar çalışmanın türüne göre farklılık göstermektedir. Kandidemili çocuklarda ölüm oranları %10 ile %26 arasında değişmektedir (12,19-21). Çalışmamızda mortalite oranı %15.9 olarak bulundu. Mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesinde hastanede kalış süresi, immün yetmezlik, kalp yetmezliği, malignite, kalıcı ürener kateter ve SVK varlığı, TPN ile beslenme ve renal replasman tedavisi (dializ) ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0.05$). Yoğun bakımda yatış ile mekanik ventilatörde kalış ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bunun nedeninin yoğun bakımda yatan ve mekanik ventilatör desteği alan hastalara verilen sağlık hizmetiyle ilgili olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak, *Candida* suşlarında en sık görülen risk faktörlerinin belirlenmesi, invaziv girişimler varlığında ICI oranının yüksek olması nedeniyle enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve dikkatli kateter bakımının öneminin kavranmasına yardımcı olacaktır. Çalışmamızda invaziv kandidiyazisli çocuklarda ölüm oranı %15.9 olarak bulundu ve altta yatan immün yetmezlik, kalp ve kronik karaciğer yetmezliği, malignite, kalıcı ürener kateter ve santral venöz kateter varlığı, TPN varlığı ve uzunluğu, enteral beslenme eksikliği, dializ, uzun süreli hastanede yatış, kemoterapi tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin süresi mortaliteyi arttıran risk faktörleriydi. Bu veriler hastanemizde invaziv kandidiyazis riski taşıyan hastaları belirlememizi sağlayacak ve ampirik tedavi ve hasta sağlığı hizmetlerinin seçiminde yol gösterici olacaktır. Uygun tedavinin başlatılması, hastanede kalış süresinin kısaltılmasına ve sağlık bakım maliyetlerinin düşürülmesine de katkıda bulunabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için S. B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2019/071 Tarih: 27.02.2019).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - ADB, EOY; Tasarım - ADB; Denetleme - ADB, EOY; Kaynaklar - ADB, ZH, EK, EOY; Veri toplanması ve/veya işleme - ADB, ZH, EK; Analiz ve/veya yorum - ADB; Literatür taraması - ADB; Yazıyı yazan - ADB; Eleştirel inceleme - ADB, EOY, EK, ZH.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Willke AT, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008, 2411-27.
2. Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM. *Fundamental medical mycology*. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2012, pp. 656. <https://doi.org/10.1002/9781118101773>
3. Pfaller MA, Diekema DJ. *Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem*. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-63. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-06>

4. Seyedmousavi A, İlkit M, Durdu M, Ergin Ç, Polat SH, Melchers WJG, et al. *Candida* and candidosis: Updates on epidemiology, diagnosis, treatment, antifungal drug resistance and host genetic susceptibility. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2015;45(1):1-11.
5. Fisher BT, Ross RK, Localio AR, Prasad PA, Zaoutis TE. Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States. *Clin Infect Dis* 2013;58(1):74-7. <https://doi.org/10.1093/cid/cit679>
6. Erdem F, Tuncer Ertem G, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi [Epidemiological and microbiological evaluation of nosocomial infections caused by *Candida* species]. *Mikrobiyol Bul* 2012;46(4):637-48.
7. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriot, D, et al. Not just little adults: Candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009;123(5):1360-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2055>
8. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(7):635-41. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000128781.77600.6f>
9. Conde-Rosa A, Amador R, Perez-Torres D, Colón E, Sánchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, et al. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center. *PR Health Sci J* 2010;29(1):26.
10. Ağın H, Devrim I, İşgüder R, Karaarslan U, Kanık E, Günay İ, et al. Risk factors for candidemia in pediatric intensive care unit patients. *Indian J Pediatr* 2014;81(11):1158-62. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1343-5>
11. Belet N, Çiftçi E, Aysev D, Güriz H, Uysal Z, Taçyıldız N, et al. Invasive *Candida* infections in children: The clinical characteristics and species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* spp. *Türk Pediatr* 2011;53(5):489.
12. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(12):1252-7. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182737427>
13. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Dotis J, Hatzioannidis E, Tsivitanidou M, et al. Neonatal candidiasis: Analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(10):745-50. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1210-9>
14. Levy I, Rubin LG, Vasishta S, Tucci V, Sood SK. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Rev Infect Dis* 1998;26(5):1086-8. <https://doi.org/10.1086/520277>
15. de Paula Menezes R, de Oliveira Melo SG, Bessa MAS, Silva FF, Alves PGV, Araújo LB, et al. Candidemia by *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: Human and environmental reservoirs, virulence factors, and antifungal susceptibility. *Braz J Microbiol* 2020;51(3):851-60. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00232-1>
16. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(10):1395-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>
17. Ramos-Martínez A, Pintos-Pascual I, Guinea J, Gutiérrez-Villanueva A, Gutiérrez-Abreu E, Díaz-García J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the clinical profile of candidemia and the incidence of fungemia due to fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*. *J Fungi* 2022;8(5):451. <https://doi.org/10.3390/jof8050451>
18. Seagle EE, Jackson BR, Lockhart SR, Georgacopoulos O, Nunnally NS, Roland J, et al. The landscape of candidemia during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Clin Infect Dis* 2022;74(5):802-11. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab562>
19. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VA, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses* 2021;64(2):152-6. <https://doi.org/10.1111/myc.13225>
20. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis* 1998;26(3):642-5. <https://doi.org/10.1086/514580>
21. Cano M, Perz J, Craig A, Liu M, Lyon G, Brandt M, et al. Candidemia in pediatric outpatients receiving home total parenteral nutrition. *Med Mycol* 2005;43(3):219-25. <https://doi.org/10.1080/13693780410001731592>