

Neonatal Sistemik Kandidiyazis ve Hiperalimentasyon*

Dr. Nesrin Doğruel / Dr. Behçet Tınaztepe*** /
Dr. Zeynep Süllü** / Dr. Keriman Tınaztepe******

Neonatal (yenidoğan) devrede Kandidanın neden olduğu illihap ağız ve vagen gibi yüzeyel mukozalarda ve deride sık görülmesine karşıt septisemi ile yaygın iç organ harabiyetleri yapması nadirdir. Hacettepe Çocuk Patolojisinde 1964-1970 yılları arasında tetkik edilen 800 çocuk otopsisinde % 3.1 oranında ve 5 tip derin fungus enfeksiyonu (Kandida, Aspergillus, Mukor, Kriptokok ve Penisilyum) olduğu ve bunlar arasında Kandidanın % 66.6 oranı ile en sık görüldüğü bulunmuştur.¹⁴⁻¹⁶ Yine bu tetkikimizde Kandida enfeksiyonlarının daha çok erken süt çocukluğu devresindeki bebeklerde, diğerlerinin de daha ileri yaştaki çocuklarda görülmeğe meyil gösterdiği izlenmiştir.¹⁶

Kemoterapi, antibiyotik tedavisi, travma, hipokalsemi, asidoz, malignite, malnütrisyon ve malabsorbsiyon gibi çeşitli durumların bu sap-rofitlerin hastalık yapabilmesine yol açtığı bilinmektedir.^{1-3,5-6,9-16} Son senelerin en önemli tedavi yöntemlerinden biri olan tüm intravenöz beslenme (Hiperalimentasyon), Wilmore ve Dudrick tarafından geliştirilmiştir.¹⁷ Bu yöntemin kullanılması ile aksi taktirde ölecek olan bir çok hastanın kurtulduğuna ilişkin yayınlar vardır.^{4,7,17} Bu uygulamanın komplikasyonlarından birinin kandida septisemisi olduğuna ait bildiri-ler dünya literatüründe bir kaç tanedir.¹⁻³

Bu yazının amacı yenidoğan devresinde hiperalimentasyon uygulan-
lanan ve otopside sistemik kandidiyazis tanısı koyduğumuz iki yeni va-

* Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Patoloji Departmanı çalışmalarından

** Pediatri Öğretim görevlisi, Pediatrik Patoloji fellovu

*** Patoloji Profesörü

**** Pediatri Profesörü Pediatrik Patolojist

kamızı bildirmek ve derin mantar infeksiyonları dizimizde ilk defa olarak saptadığımız bu ilişkinin nedenlerini tartışmaktır.

Vakaların Sunulması

Vaka 1: On beş günlük kız çocuğu hastanemize kusma yakınmasıyla yatırıldı. 40 haftalık komplikasyonsuz seyreden bir hamilelik sonrası ikiz eşi olarak baş gelişiyile hastanede doğan bebeğin, öyküsünden kusmalarının 1 haftalıkken başladığı, her yediğini yemekten 5 dakika sonra kustuğu, iki günde bir kaka yaptığı anne ve babanın kardeş çocukları olup diğer iki kardeşinin sağ ve sağlıklı oldukları öğrenildi. Hastaneye kabulündeki fizik muayanesinde ateş: 36,5°C, nabız: 140/dk., teneffüs 40/dk idi. Deri ve skleraları ikterik olan bebeğin ekstremiteleri hafif spastikti ve kasılmaları oluyordu. Batında distansiyon olup karaciğer kosta kenarında 1 cm ele geliyordu.

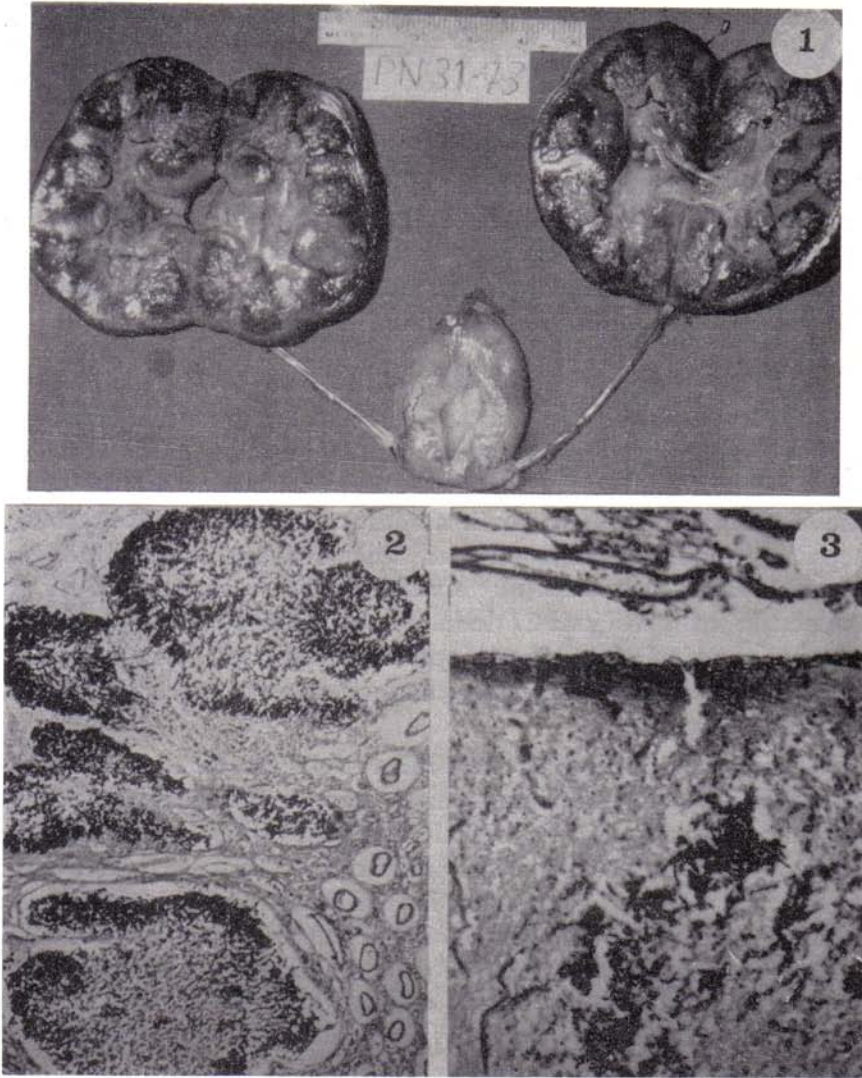
Laboratuvar bulgularından idrar normaldi, Hb: 16.57 gr/dl., beyaz küreleri 14000/mm³, periferik yaymada % 60 parçalı, % 38 lenfosit, % 2 çomak vardı. Trombositleri bol, alyuvarları normokrom normositerdi, Hematokrit % 48, kan elektrolitleri Na: 131 mEq/lt, Cl: 71 mEq/lt, total bilirubin 16 mg/dl., direkt bilirubin 12 mg/dl., boğaz ve gaita kültürlerinde patogen bakteri üremedi. Boş batın grafisinde yukarı karın bölgesinde çift gaz görünümü vardı. Hasta yatışının ikinci günü inkomplet duodenal tıkanıklık düşünülerek ameliyata alındı. Explorasyonda annuler pankreas saptanmasıyla duodenoduodenostomi yapıldı. Ameliyattan önce başlanan ampicillin ve kanamisine ameliyat sonrası devam edildi. Genel durumu iyi seyreden hastanın kusmaları başlaması nedeniyle ikinci günü nazogastrik sonda tekrar takıldı. Hastanın sarılığı gittikçe azaldı. Yeteri kadar kalori alamayan ve devamlı kilo kaybeden hastaya (Dudrick'in tarif ettiği teknikle) Hiperalimentasyon başlandı.^{4,17} 400 cc Travenol içerisine 100 cc. % 30 luk dextroz konularak 125 cc/1 kg. verilmeğe başlandı. Ameliyatının 10. günü kusmalarının devam etmesi üzerine yapılan mide duodenum tetkikinde baryumun mideden duodenuma geçişi normaldi. Takipnesi, interkostal ve substernal retraksiyonları başladı.

Ateşi zaman zaman 38°C ye çıkıyordu. Elektrolit kontrolünde BUN: 108 mg/dl., CO₂: 7.85 mEq/lt., Na: 158 mEq/lt., CL: 102 mEq/lt. idi. Ense sertliği, zaman zaman kasılmaları olan hastaya ampicillin ve kanamisin kesilerek metisillin ve gentamisin başlandı. Yapılan elektrolit kontrollerinde asidozu devam ediyordu. Bikarbonatla düzeltilmeye çalışıldı. Genel durumu giderek bozulan hasta yatışının 16. günü kaybedildi.

Postmortem muayene: Yaşına göre III° den malnütrisiyonu olan 1885 gr. ağırlığında 43 cm. boyundaki 1 aylık kız çocuğunun dış muayenesinde karında sağ paramedian 5-6 cm. uzunluğunda vertikal cerrahi insizyon izi görülmüyordu. İç organlarının muayenesinde: mide, transvers kolon, jejunumun bir kısmı karaciğerin alt yüzüne yapıştı. Anastomoz yeri çalışıyordu. Özofagus mukozasında yaygın olarak 0.1 - 0.2 cm. çaplarında yuvarlak beyaz plâklar görülmüyordu. Böbrekler iki taraflı büyük, ağırlıkları 50 gr., (Normal değer 27 gr) parankima genişlemiş, kesit yüzlerinde hem korteks hem medullayı tutan 0.1 - 0.2 cm. çaplarında gri-sarı renkte abse odakları mevcuttu (Şekil 1). Peritonsiller bölge ve dil üzerinde de aynı lezyonlara rastlandı. Beyinde de yaygın olarak septik emboliler çıplak gözle 1-2 mm.lik odalar halinde görülmüyordu. Mikroskopik tetkikte başlıca böbrekte (Şekil 2), meninksler, beyin (Şekil 3), karaciğer, kalb, adrenal, akciğer, diyafragma, çizgili adele, larinks, ve dil kökünde çoklukla polimorf nüveli lökositlerin bulunduğu, histiosit ve plazma hücrelerinin oluşturduğu granulomlar içinde saptanan mantar, morfolojik nitelikleriyle kendida olarak tanımlandı. Granulomlar ve çevresinde doku reaksiyonu olmaksızın kandida miçelyum ve tomurcuk şekilleri barsak mukozasında, akciğer alveol ve bronşiollerinde ve dil kökünde de mevcuttu.

Vaka 2: Yedi günlük erkek hasta sarılığı nedeniyle hastaneye yatırıldı. 20 gün sonra eksitus oldu. Yedi aylık hamileliği takiben hastanede komplikasyonsuz 1500 gram ağırlığında doğduğu, ailenin dördüncü çocuğu olup diğer iki kardeşinin sağlam, bir kardeşinin 2 aylıkken nefes darlığından öldüğü, anne ve babanın sıhhatli oldukları öğrenildi. Fizik muayenede ateş: 36°C, nabız: 124/dk., teneffüs: 30/dk., ağırlık: 1150 gr., boy: 40 cm., deri ve skleralar ikterikti. Laboratuvar bulguları: Hb: 20.5 gr/dl, beyaz küreleri 6000/mm³, periferik yaymasında % 36 parçalı, % 64 lenfosit, trombosit kümeleri vardı, alyuvarları normokrom normositerdi. Retikulosit % 0.4, Na: 132 mEq/lit., K: 6.2 mEq/lit., kan grubu 0 Rh (+), anne kan grubu B Rh (-), Coombs (-), VDRL (-), eritrosit enzimleri normaldi. Boğaz kültüründe β hemolitik streptokok, gaita kültüründe % 80 proteus, % 20 E.coli; göbek kültüründe E.coli üredi. Kan pH'sı 7.26; PO₂: 76.5 mm Hg; PCO₂: 23 mm Hg; total CO₂: 11 mEq/lit., HCO₃: 10.1 mEq/lit., baz fazlalığı (-), 15 mEq/lit., total bilirubin 21.6 mg/dl., direkt bilirubin 0.8 mg/dl. olarak bulundu.

Hastaya hiperbilirubinemisi nedeniyle iki kez 0 Rh(+) kanla exchange tranfüzyon uygulandı. Penicillin ve kanamisin tedavisinde iken ishal ve kusmaları başladı. Antibiyotikleri ampicillin ve gentamisine değiştirildi. Ağızdan beslenemiyen hastaya 5 gün süreyle hiperalimentasyon uygulandı. Asidozu düzeltildi. Genel durumu gittikçe bozulan hasta, hastaneye yattıktan 20 gün sonra eksitus oldu.



Şekil 1

Böbreklerde Kandida abse ve granulomları.

Şekil 2

Böbrek dokusunda yaygın Kandida granulomları, gümüşleme boyası x 45

Şekil 3

Meninksler ve beyin dokusunda Kandida spor ve miçelyumları, PAS boyası x 45

Postmortem muayene: Ağırlık 1165 gr., boy: 40 cm., baş çevresi 28 cm., göğüs çevresi 24 cm., karın çevresi 20 cm. olan vakanın beslenmesi iyi olmayıp deri altı yağ dokusu hemen hemen yoktu. Tırnaklar parmak ucuna kadar uzanmıyor, göbek pubise yakındı. İç organların

muayenesinde splenomegali (Vaka: 6 gr., normal 2.1 gr.) ve karaciğerde konjesyon gözlemlendi. Böbrekler beklenenden büyük (Vaka: 19 gr., normal: 9.7 gr.), timus küçük (Vaka: 1.5 gr., normal: 3.1 gr.) tü. Sisterna magna çevresinde subaraknoid kanama mevcuttu. Mikroskopik muayenede ise; kalb, akciğer, larinks, karaciğer, pankreas, adrenaller, çizgili adele ve santral sinir sisteminde septik embolik fungus granulomları, böbrekte granulo-mata, dalakta granulo-suz fungus miçelyum ve tomurcuk şekilleri görüldü. Fungus morfolojik yönden *Kandida* olarak tanımlandı. Ayrıca akciğer ve adrenallerde yaygın olarak venül ve kapillerlerde fibrin trombusları saptandı.

Tartışma

Opportunistik (fırsatçı) fungus enfeksiyonları patolojik olarak yüzeysel ve derin fungus enfeksiyonları olarak iki bölüme ayrılabilir. Fungus enfeksiyonlarının, tedavi yöntemlerinin gelişmesine rağmen literatürdeki sınırlı vakalar hariç, klinik tanıdaki zorluklar, genellikle vakaların otopsilerde tanımlanmasına yol açar. Bulgular derin fungus enfeksiyonlarının öldürücü seyretmesi ile yorumlanabilir. Nitekim evvelki bir çalışmamızda tesbit ettiğimiz 27 derin fungus enfeksiyonlarının ancak ikisi, o da başka nedenlerle yapılan biopsiler sonucu hasta hayatta iken, 25 i ise otopsilerde tanımlanmış, patogenezi ve hazırlayıcı nedenleri ayrıntılı olarak tartışılmıştır.¹⁶

Gittikçe artan sayıda ve sık görülen enfeksiyon etkeni olan bu saprofit fungusun patogeneze kazanmasına hazırlayıcı nedenlerin çok değişik olduğu bilinmektedir. Bu nedenlere yenileri eklenmektedir. Yeni tedavi yöntemlerinin patoloğlar için önemi açıktır. Serimize yeni eklediğimiz her iki vakamızda uygulanmış hiperalimentasyon ile derin kandida enfeksiyonları arasındaki ilişki ne olabilir? 1968'de uygulanmaya başlanan hiperalimentasyon tedavisi¹⁷ ve onu takip eden sistemik kandidiyazis vakaları¹⁻³ literatürde sınırlı da olsa böyle bir ilişkinin varlığını göstermiştir. İki vakamız bu yönden araştırıldığında her ne kadar hiperalimentasyon tedavisi uygulanmışsa da bunun yanı sıra her ikisi de antibiyotik tedavisi görmüş asidozlu hastalardır. Asidoz ve derin fungus enfeksiyonu arasındaki ilişkiye daha önce değinilmişti.¹⁴⁻¹⁶ Ayrıca bir nolu vakada uygulanan cerrahi müdahale, *Kandida*'nın portal yolla sistemik kan dolanımına girmesine neden olabilir. Her ne kadar hiperalimentasyon yoluyla kan glukoz seviyesinin yükseldiği ve bunun da *kandida*'nın gelişmesini kolaylaştırdığı düşünülebilirse de tekniğe uygun intravenöz beslenenlerde bu seviyeye ulaşmadığı bildirilmiştir.⁷

Kateterin sağ atrium ve büyük venler içine konulması besleyici maddelerin kandaki yoğunluğunun çabucak düşmesini sağlamaktadır. Amacı itibariyle incebarsak fonksiyonlarının yapay yolla katater ara-

cılığı ile sağladığı düşünülürse değişik besleyici maddelerin kan yoluyla verilmesi direkt yolla *Kandida* enfeksiyonları için hazırlayıcı bir neden olarak görülmüyor. Ne varki hiperalimentasyon uygulanan 118 hastanın 10'unda verilen sıvıya karşı metabolik komplikasyonlar olarak asidoz, dehidratasyon, hipokalsemi, hipokalemi ve hepatit gibi durumların geliştiği yayımlanmıştır.⁸ Bu gibi hallerin gelişmesi ise *Kandida*'nın patogeneite kazanmasındaki hazırlayıcı etkenler olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan evvelki bir çalışmamızdaki 18 derin *Kandida* enfeksiyonlarında hiperalimentasyon uygulanmadığı halde; tanı, besleme veya tedavi gayeleri ile 6 vakada uygulanan kateterizasyonun (nazogastrik tüp dahil) enfeksiyona hazırlayıcı neden olacağına değinmiştik.¹⁵ Kanımızca, mekanik yolla yapılan hücre zedelenmesi dolayısıyla *Kandida* kolaylıkla patogeneite kazanmaktadır, ayrıca kateterizasyonlar yalnız kandidiasis'e değil, bakteriyel sepsislere de neden olurlar.^{2,8} Bunun gibi klinikte hiperalimentasyon uygulanan hastalarda yalnız kateterin çıkarılması ile hastaların iyi oldukları bildirilmiştir.¹

Sonuç olarak diyebiliriz ki hiperalimentasyon, kandidiasis patogeneinde yalnız başına bir neden olmaktan çok, bilinen hazırlayıcı nedenleri içeren bir yöntemdir.

İkinci vakamızın kısaca tartışmaya değer diğer bir yönü de *kandida* sepsisi ve post mortem tanımlanan intravasküler koagülasyon ilişkisidir. İntravasküler koagülasyon nedenleri konumuz dışıdır. Son senelerde *Kandida*'nın de intravasküler koagülasyon yaptığına ait bildiriler vardır.^{6,12,13} Her ne kadar *Kandida*'nın bu gibi durumlarda oynadığı rol kesinlikle belli değilse de bazı varsayımlarda bulunulabilir. *Kandida*'nın bilinen endo veya ekzotoksini yoktur. Bu nedenle damar içinde fibrin oluşması belkide *Kandida*'nın büyümesi¹² veya parçalanması esnasında oluşan maddelerle ilişkili olabilir.

Özet

Hiperalimentasyon uygulanmış iki yeni doğan bebekte gelişmiş ve nekropside tanımlanmış sistemik kandidiasis bildirilmiştir. Saprofit bir fungus olan *Kandida*'nın derin bir fungus enfeksiyonu olarak gelişmesinde hazırlayıcı nedenler arasında hiperalimentasyonun yerine değinilmiş ve vakalardan birinde gelişen intravasküler koagülasyon nedenleri tartışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ashcroft, K. W., Leape, L. L.: *Candida Sepsis Complicating parenteral feeding*, JAMA, 1: 454, 1970.
2. Boeckman, C. R., and Krill, C. E.: *Bacterial and fungal Infections Complicating Parenteral Alimentation in Infants and Children*, J. Pediat. Surg. 5: 117, 1970.

3. Curry, C. R., Quide, P. G.: Fungal Septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation, *N. Engl. J. Med.* **285**: 1221, 1971.
4. Dudrick, S. J., Wilmore, D. W., Vars, H. M., and Rhoads, J. E.: Long-Term total parenteral nutrition With growth, development, and positive nitrogen balance, *Surgery* **64**: 134, 1968.
5. Ellis, C. A., Spivack, M. L.: The Significance of Candidemia, *Ann. Inter. Med.* **67**: 511, 1967.
6. Falla, A., Talavera, I. T., and Rapkin, R. H.: Candida sepsis and Disseminated Intravascular Coagulation in a postoperative infant., *Clin. Pediat.* **14**: 294, 1975.
7. Filler, R. M., Eraklis, A. V., Rubin, V. G., and Das, J. B.: Longterm total parenteral nutrition in infants, *N. Engl. J. Med.* **281**: 589, 1969.
8. Heird, W. C., Driscoll, J. M., Schullinger, J. N., et al: Intravenous alimentation in pediatric patients, *J. Pediatr.* **80**: 351, 1972.
9. Hill, H. R., Mitchell, T. G., Matsen, J. M., and Quie, P. G.: Recovery form Disseminated Candidiasis in a premature Neonate, *Pediatr.* **53**: 748, 1974.
10. Krause, W., Mathies, H., and Wolf, K.: Fungaemia and fungemia after oral administration of Candida Albicans, *Lancet* **1**: 598, 1969.
11. Lehner, T.: Systemic cCandidiasis and Renal Involvement, *Lancet* **1**: 1414, 1964.
12. Philippidis, P., Lawrence, N., Sibinga, M. S. and Maria, A., Dapnea, V.: Disseminated Intravascular Coagulation in Candida Albicans septicemia, *J. Pediatr.* **78**: 683, 1971.
13. Prochazka, J. V., Lucas, R. N., Beuchamp, C. J. and Strauss, R. G.: Systemic Candidiasis with Disseminated Intravascular Coagulation, *Am. J. Dis. Child.* **122**: 255, 1971.
13. Prochazka, J. V., Lucas, R. N., Beuchamp, C. J. and Strauss, R. G.: Systemic Candidiasis with Disseminated Intravascular Coagulation, *Am. J. Dis. Child.* **122**: 1971.
14. Tinaztepe, B. and Tinaztepe, K.: Cerebral Mucormycosis in a child, *Turk. J. Pediat.* **8**: 206, 1966.
15. Tinaztepe, B. Tinaztepe, K.: Generalized Cryptococcosis without central nervous System involvement in an infant with Malabsorption Syndrome. *Turk. J. Pediat.* **11**: 156, 1969.
16. Tinaztepe, B., Tinaztepe, K.: Opportunistic Deep Fungus Infections in Children-Turk, *J. Pediat.* **13**: 13. 1971.
17. Wilmore, D. W., and Dudrick, S. J.: Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusive by vein, *JAMA*, **203**: 860, 1966.