NHIỄM NẤM MÁU Ở TRẺ ĐẺ NON DƯỚI 32 TUẦN: ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Thị Quỳnh Nga[1,2], Bùi Tiến Công[2]
Đặng Thị Thu Thủy[2], Phạm Thảo Nguyên[1,2] và Lê Đức Quang[1,✉]
[1]Trường Đại học Y Hà Nội
[2]Bệnh viện Nhi Trung ương

Nhiễm nấm máu là nguyên nhân chính gây bệnh và tử vong đặc biệt ở trẻ đẻ non có cân nặng thấp. Nghiên cứu nhằm đánh giá tình trạng nhiễm nấm máu và tỷ lệ kháng thuốc chống nấm ở trẻ đẻ non dưới 32 tuần. Trong 102 trẻ cấy máu dương tính với nấm, tuổi thai trung bình là 29 ± 2,3 tuần, cân nặng trung bình là 1307 ± 357 gram. Chẩn đoán ban đầu chủ yếu là nhiễm khuẩn sơ sinh (50%) và suy hô hấp (25,5%). Nổi bật nhất là tiểu cầu < 150 G/L chiếm 74,5%. Chủng nấm đa số là Candida (97,1%), trong đó C. Albicans (54%), C. parasilosis (16,7%), 2 trường hợp đồng nhiễm C.krusei/C.guilliermondii và C.albicans/ C.krusei. Có 3 bệnh nhân (2,9%) nhiễm Kodamaea Ohmeri. Tỷ lệ kháng thuốc chiếm 8,5% với fluconazole, 1 trường hợp trung gian với Amphotericin B và Caspofungin. Tỉ lệ tử vong chung 27,5%, cao nhất khi nhiễm đồng thời 2 chủng nấm 100%, tiếp theo là K.ohmeri chiếm 66,7%. Tình trạng nhiễm nấm và kháng thuốc ở trẻ sinh non dưới 32 là vấn đề cần quan tâm đặc biệt. Các biện pháp can thiệp sớm và thích hợp là cần thiết để giảm thiểu tình trạng kháng thuốc và nguy cơ tử vong trên lâm sàng.

Từ khóa: Nhiễm nấm máu, đẻ non, trẻ sơ sinh, kháng thuốc chống nấm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm máu ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ đẻ non, là một vấn đề nghiêm trọng với tỷ lệ mắc khoảng 5% và xu hướng ngày càng gia tăng.[1,2] Tuy nhiên, chẩn đoán bệnh gặp nhiều thách thức do triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu và các xét nghiệm cận lâm sàng còn hạn chế về độ nhạy. Điều này dẫn đến nguy cơ phát hiện muộn, làm tăng tỷ lệ tử vong và kéo dài thời gian điều trị. Trong số các loại nấm gây bệnh, *Candida* là căn nguyên thường gặp nhất tại các đơn vị hồi sức sơ sinh (NICU), bên cạnh một số loài nấm ít gặp hơn như *Aspergillus, Cryptococcus* và *Kodaemea ohmeri*. *Nhiễm nấm Candida xâm lấn* là nguyên nhân gây nhiễm trùng khởi phát muộn phổ biến thứ ba ở trẻ sơ sinh dưới 1500g, đồng thời chiếm 30% nguyên nhân tử vong ở trẻ có cân nặng dưới 1000g.[3]

Các yếu tố nguy cơ dẫn đến nhiễm nấm xâm lấn trong NICU bao gồm: đẻ non, đặt đường truyền tĩnh mạch trung tâm, viêm ruột hoại tử, sử dụng kháng sinh phổ rộng, nuôi dưỡng tĩnh mạch và đặt nội khí quản.[4] Nguy cơ này có mối tương quan nghịch với tuổi thai và cân nặng khi sinh – trẻ càng non tháng và nhẹ cân, nguy cơ mắc bệnh càng cao.[5]

Nấm Candida có thể xâm nhập hầu hết các cơ quan trong cơ thể, gây ra nhiều biến chứng nghiêm trọng như mù lòa, tổn thương thần kinh trung ương và rối loạn phát triển thần kinh. Khi hệ thần kinh trung ương bị ảnh hưởng, tỷ lệ tử vong có thể lên tới 30 - 60%, để lại hậu quả thần kinh nặng nề ở trẻ sống sót.[6]

Do đó, nghiên cứu này được thực hiện

Tác giả liên hệ: Lê Đức Quang
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: ducquangleyhn@gmail.com
Ngày nhận: 17/03/2025
Ngày được chấp nhận: 11/05/2025

nhằm nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị nhiễm nấm máu ở trẻ sơ sinh đẻ non. Việc hiểu rõ hơn về diễn tiến bệnh, các yếu tố ảnh hưởng đến điều trị và tình trạng kháng thuốc sẽ giúp đưa ra các chiến lược phòng ngừa và can thiệp hiệu quả, góp phần cải thiện tiên lượng cho nhóm trẻ nguy cơ cao này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành trên 102 trẻ sơ sinh non dưới 32 tuần tuổi nhập viện tại Trung tâm Sơ sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2018 đến tháng 08/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Trẻ sơ sinh tuổi thai ≤ 32 tuần cấy máu dương tính với nấm, điều trị tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/2018 đến 08/2021.

- Có sự chấp thuận của cha mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Trẻ đã được dùng thuốc dự phòng nấm trước đó.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, khảo sát tình trạng nhiễm nấm và kháng thuốc chống nấm ở trẻ sơ sinh dưới 32 tuần. Phân tích 102 trẻ đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

Một số tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu: Mẫu máu được thu thập và nuôi cấy để định danh chủng nấm gây bệnh theo quy trình tại Khoa Vi sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương. Kháng sinh đồ thuốc chống nấm được đánh giá bằng phương pháp vi sinh tiêu chuẩn (MIC - Minimum Inhibitory Concentration).

Biến số trong nghiên cứu: Dữ liệu được thu thập thông qua hồ sơ bệnh án và xét nghiệm vi sinh. Thông tin thu thập bao gồm:

Đặc điểm nhân khẩu học: Tuổi thai, cân nặng khi sinh, giới tính.

Các biến lâm sàng: Thân nhiệt, triệu chứng thần kinh, hô hấp, tiêu hóa…

Các biến cận lâm sàng: Số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, CRP…

Kết quả vi sinh: Loại nấm gây nhiễm, mẫu kháng thuốc chống nấm.

Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 20.0.

Phân tích số liệu: Mô tả và phân tích số liệu theo mục tiêu đề tài.

- Biến định tính: Tỷ lệ phần trăm.
- Biến định lượng: Trung bình ± độ lệch chuẩn (phân phối chuẩn), hoặc trung vị (IQR) với biến không phân phối chuẩn.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương số 447/BVNTW-VNCSKTE ngày 11/3/2021. Tất cả bố mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp đều được cung cấp thông tin đầy đủ về mục tiêu, quy trình và quyền lợi trước khi tham gia nghiên cứu. Thông tin cá nhân được bảo mật hoàn toàn và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu từ 01/2018 đến 08/2021 chúng tôi đã thu thập được 102 trẻ sơ sinh được chẩn đoán nhiễm nấm máu điều trị tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương đủ tiêu chuẩn đưa vào phân tích. Các kết quả thu được như sau:

Trong 102 trẻ đẻ non tham gia nghiên cứu, tuổi thai trung bình là 29 ± 2,3 tuần, với 16,6% bệnh nhân có tuổi thai < 28 tuần và cân nặng lúc sinh trung bình là 1307 ± 357 gram với 58,7% bệnh nhân có cân nặng < 1500g. Bệnh nhân gặp chủ yếu ở trẻ nam (60,8%). Tuổi nhập viện trung bình là 13,5 ± 9, tuổi nhiễm nấm trung bình 17 ± 12,42 ngày tuổi, đa số bệnh nhân nhiễm nấm sau 1 tuần tuổi. Chẩn đoán ban đầu chủ yếu là nhiễm khuẩn sơ sinh (50%) và suy hô hấp (25,5%) (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm chung trẻ sơ sinh đẻ non nhiễm nấm máu

Đặc điểm chung trẻ sơ sinh đẻ non nhiễm nấm máu		Số trẻ (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	62	60,8
	Nữ	40	39,2
Cân nặng lúc sinh (gram)	Trung bình cân nặng ($\bar{x}$ ± SD gram): 1307 ± 357 gram		
	< 1000	22	41,3
	1000 – 1499	38	37,2
	1500 – 2500	42	21,5
Tuổi thai (tuần)	Trung bình tuổi thai ($\bar{x}$ ± SD tuần): 29 ± 2,3 tuần		
	< 25	3	2,9
	25 – 27	14	13,7
	28 – 32	85	83,4
Thời gian nhập viện	Tuổi nhập viện: 13,5 ± 9 ngày, tuổi nhiễm nấm 17 ± 12,4 ngày.		
Chẩn đoán khi nhập viện	Suy hô hấp sơ sinh	26	25,5
	Nhiễm khuẩn sơ sinh	51	50,0
	Viêm ruột hoại tử	3	2,9
	Viêm màng não	5	4,9
	Suy giảm miễn dịch	1	1,0
	Khác	16	15,7
Thời gian nhiễm nấm (tuần)	< 1	9	8,9
	1 - <2	23	22,5
	2 - <3	27	26,5
	> 3	43	42,1

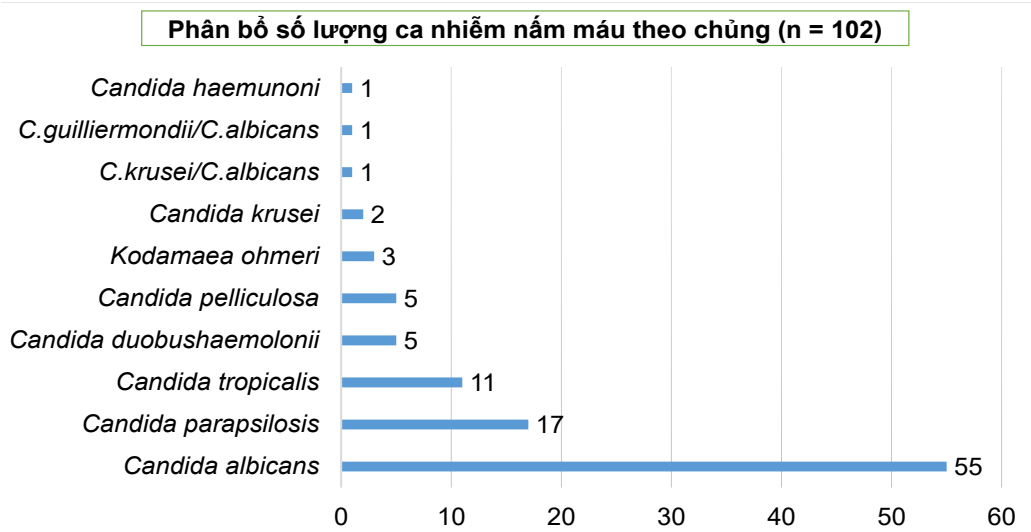
Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm huyết học nhiễm nấm máu

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng		Số trẻ (n)	Tỷ lệ (%)
Thân nhiệt	Sốt	1	1,0
	Hạ nhiệt độ	7	6,8
	Bình thường	94	92,2
Triệu chứng thần kinh	Li bì	12	11,8
	Giảm trương lực cơ	21	20,6
	Co giật	4	3,9
	Giảm phản xạ sơ sinh	27	26,5

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng		Số trẻ (n)	Tỷ lệ (%)
Triệu chứng tiêu hóa	Chướng bụng	28	27,5
	Phân máu	3	2,9
Triệu chứng hô hấp	Cơn ngừng thở > 20s	10	9,8
	Thở rên	5	4,9
	Rút lõm lồng ngực	21	20,5
	Thở máy xâm nhập	64	62,7
	Thở oxy hoặc thở không xâm nhập	38	37,3
Số lượng bạch cầu (G/L)	> 15	37	36,3
	< 5	11	10,8
	5 – 15	54	52,9
Số lượng tiểu cầu (G/L)	< 50	35	34,3
	50 – 100	26	25,5
	100 -150	20	19,6
	> 150	21	20,6
CRP (mg/L)	> 10	54	52,9
	< 10	48	47,1
Đường huyết (mmol/L)	Tăng đường huyết > 6,9	17	16,7
	Hạ đường huyết < 2,6	7	6,8

Biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu: sốt (1,0%), hạ thân nhiệt (6,8%) hoặc thân nhiệt bình thường (92,2%). Biểu hiện triệu chứng thần kinh như giảm trương lực cơ (20,6%), li bì (11,8%) hoặc co giật (3,9%), biểu hiện tiêu hóa chướng bụng (27,5%) hay phân máu (3,0%). Đa số bệnh nhân suy hô hấp cần hỗ trợ thở máy không xâm nhập (62,7%). Xét nghiệm huyết học nổi bật nhất là tình trạng giảm tiểu cầu chiếm 74,5%. Có 23,7% bệnh nhân có rối loạn đường huyết. Các xét nghiệm khác ít biến đổi.

Chủng nấm phân loại được đa số là Candida 99/102 (97,1%). Phổ biến nhất là *C. Albicans* 55/102 (54,0%), đứng thứ 2 là *C. parasilosis* 17/102 (16,7%), 2 trường hợp đồng nhiễm đồng thời 2 chủng nấm *C.krusei/ C.guilliermondii và C.albicans/ C.krusei*. Có 3 bệnh nhân (2,9%) nhiễm nấm Kodamaea Ohmeri.



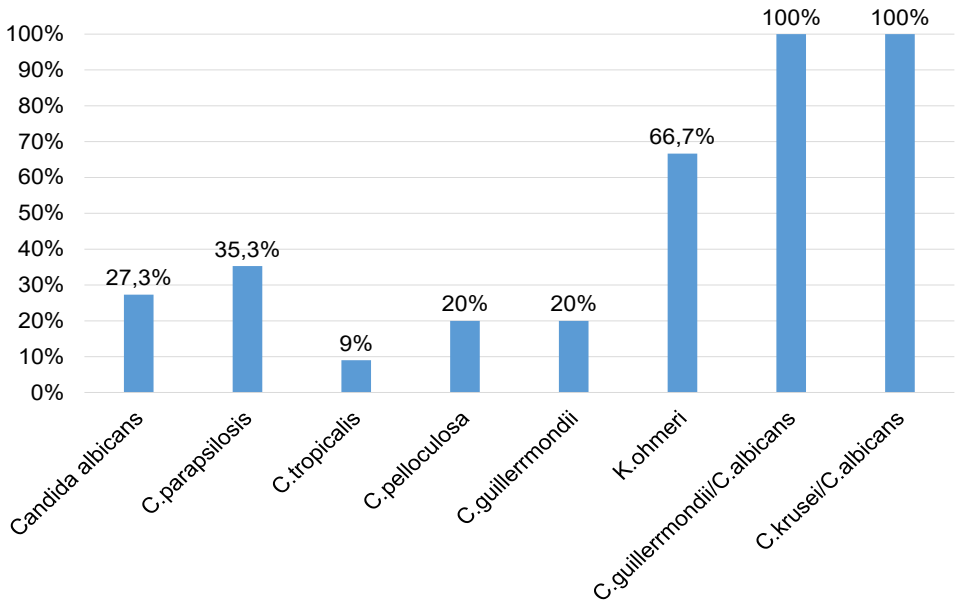
Biểu đồ 1. Mô hình nhiễm nấm theo từng chủng

Bảng 3. Tỷ lệ kháng thuốc chống nấm

Chủng nấm	Fluconazole	Voriconazole	Amphotericin B	Caspofungin	Micafungin
C. Albicans	0/55	0/55	0/55	0/55	0/55
C.Parasilosis	1/17	0/17	0/17	0/17	0/17
C.Tropicalis	2/11	0/11	0/11	-	0/11
C. Pelliculosa	0/5	-	0/5	0/5	0/5
C.guillierrmondii	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5
C. Kruisei	0/1	0/3	0/3	0/3	0/3
Chung	8/94 (8,5%)	0/91 (0%)	0/96 (0%)	0/85 (0%)	0/96 (0%)

C. Albicans, *C. parasilosis*, *C. Tropicalis* nhạy cảm 100% với Amphotericin B, Caspofungin, Micafungin và Voriconazole. Đối với Fluconazole, có 1 trường hợp nhiễm *C. Abicans* (1,8%) nhạy cảm phụ thuộc liều, 1 trường hợp (5,9%) nhiễm *C. Parasilosis* kháng Fluconazole với MIC 32 mcg/ml, 2 trường hợp (18,2%) kháng Fluconazole với MIC 16 mcg/ml và 32 mcg/ml.

Có 4 mẫu nấm *Candida pelliculosa* nhạy cảm với Amphotericin B, Fluconazole và Voriconazole (100%). Trong 5 mẫu nấm *Candida guillierrmondii* cho thấy nấm *Candida guillierrmondii còn nhạy với Amphotericin B và Caspofungin (100%), kháng Fluconazole (100%). Trong 3 mẫu nấm Candida Krusei* cho thấy 2 mẫu nhạy cảm với Amphotericin B và Caspofungin (100%), 1 mẫu (33%) nhạy cảm trung gian với Amphotericin B và Caspofungin. Có 3 mẫu nấm *Kodamaea ohmeri* và 1 mẫu nấm *Candida haemunoni* không có kháng sinh đồ.



Kết quả điều trị	Số trẻ (n)	Tỷ lệ (%)	Thời gian nằm viện	Min	Max
Ra viện	74	72,5	41,5 ± 23,5	13	125
Tử vong	28	27,5	7 ± 19,4	1	71
Tổng	102	100	34,5 ± 26	1	125

Biểu đồ 2. Tỷ lệ tử vong do nhiễm nấm máu theo chủng

Các trẻ sơ sinh nhiễm nấm đều có thời gian nằm điều trị trung bình kéo dài. Trong nhóm ra viện có bệnh nhân có thời gian nằm viện tới 125 ngày. Đặc biệt, trong nhóm tử vong có bệnh nhân nằm viện tới 71 ngày. Tỉ lệ tử vong cao lên đến 27,5%. Tỷ lệ tử vong cao nhất trẻ nhiễm đồng thời 2 chủng nấm 100%, tiếp theo là tỉ lệ tử vong do *K.ohmeri* chiếm 66,7%

IV. BÀN LUẬN

Trẻ sơ sinh đặc biệt dễ nhiễm nấm xâm lấn, với tỷ lệ mắc có thể cao gấp 3 đến 5 lần so với trẻ em hoặc người lớn.[7] Tuổi thai và cân nặng lúc sinh thấp là các yếu tố nguy cơ quan trọng của nhiễm nấm do hệ miễn dịch của trẻ chưa trưởng thành và các can thiệp xâm lấn được áp dụng trong quá tình chăm sóc và điều trị trẻ.[8] Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân nhiễm nấm là nhóm đẻ non có cân nặng < 1500g. Thông thường, nhiễm nấm liên quan đến nhiễm trùng huyết khởi phát muộn và nhiễm trùng bệnh viện. Đây là một nguyên nhân không phổ biến của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân nhiễm nấm sau 1 tuần tuổi (91,1%). Tuy nhiên, vẫn có 9 trường hợp (8,9%) được ghi nhận nhiễm nấm trong vòng 1 tuần sau sinh.

Chẩn đoán nhiễm nấm máu là một thách thức khó khăn do các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng thường không đặc hiệu, biểu hiện đa dạng ở nhiều cơ quan. Các triệu chứng lâm sàng chính của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu cũng tương đồng với các nghiên cứu khác bao gồm[9]: thân nhiệt không ổn định, biểu hiện thần kinh (giảm trương lực cơ, li bì, co giật), tiêu hóa (bụng chướng, ỉa phân máu) hay suy hô hấp. Đa số bệnh nhân suy hô hấp cần hỗ trợ thở máy không xâm nhập (62,7%). Thở máy

cũng được cho là yếu tố nguy cơ của nhiễm nấm xâm lấn do Candida theo các nghiên cứu khác.[10]

Các xét nghiệm huyết học thường được sử dụng để dự đoán tình trạng nhiễm nấm nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu thấp. Sự thay đổi về số lượng bạch cầu, CRP hay đường huyết trong nhiễm nấm xâm lấn không có sự khác biệt so với nhiễm trùng do các căn nguyên khác.[11] Tuy nhiên, giảm tiểu cầu có thể được coi là chỉ số có thể dự đoán trong nhiễm trùng do nấm ở trẻ sơ sinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 79,4% trẻ giảm tiểu cầu, tương tự như nghiên cứu của các kết quả nghiên cứu của Farhana et al (73,3%), Kavthekar et al (87,5%).[12] Các nghiên cứu của Parvez A et al. và Guida JD et al. cũng cho thấy giảm tiểu cầu thường gặp trong nhiễm khuẩn sơ sinh do nấm hoặc các vi khuẩn gram âm hơn là các căn nguyên khác.[13]000/mm(3

Candida là căn nguyên nhiễm nấm thường gặp nhất ở trẻ sơ sinh, và là căn nguyên gây bệnh thứ 3 trong nhiễm khuẩn sơ sinh muộn ở trẻ có cân nặng rất thấp. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy chủng nấm phân loại được đa số là Candida (97,1%), chỉ có 2,9% bệnh nhân nhiễm nấm Kodamaea Ohmeri. Phổ biến nhất trong nghiên cứu là C. Albicans (54,0%), tương tự như các nghiên cứu trước đó của Adilia Warris et al (52,5%), Kaitlin Benedict et al (60,2%).[14,15] Tuy nhiên, có nhiều báo cáo gần đây cho thấy tỷ lệ gia tăng đáng kể của các Candida non-albicans (CAN), trong một số nghiên cứu, tỷ lệ các CAN chiếm ưu thế và vượt trội hơn *C. albicans*.[9,16]

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 8,5% bệnh nhân kháng fluconazole của các chủng nấm *C. Parasilosis* (1/17), *C. Tropicalis* (2/11) và *C. Guillierrmondii* (5/5), có 1 bệnh nhân nhiễm *C. Albicans* nhạy cảm với Fluconazlole phụ thuộc liều. Không có chủng nấm nào trong nghiên cứu kháng với Voriconazole, Amphotericin B, Caspofungin và Micafungin. Có 1 trường hợp nhiễm *C. Krusei* nhạy cảm trung gian với Amphoterin B và Caspofungin. Các kết quả trên thấp hơn khá nhiều so với các nghiên cứu của Kheya Ghosh Uttam et al (13,0)% Candida kháng fluconazole, 11% kháng amphotericin B; 2,5% nhạy cảm trung gian 5% kháng với cả caspofungin và micafungin).[17] Tình trạng kháng nhóm azole được cho là có liên quan đến việc sử dụng rộng rãi fluconazole trong dự phòng nấm ở trẻ đẻ non. Tại đơn vị của chúng tôi, việc dự phòng nấm bằng fluconazole không được chỉ định thường quy.

Các trẻ sơ sinh nhiễm nấm đều có thời gian nằm điều trị trung bình kéo dài. Trong nhóm ra viện có bệnh nhân có thời gian nằm viện tới 125 ngày. Đặc biệt, trong nhóm tử vong có bệnh nhân nằm viện tới 71 ngày. Tỉ lệ tử vong cao lên đến 27,5%. Tỷ lệ tử vong cao nhất trẻ nhiễm đồng thời 2 chủng nấm 100%, tiếp theo là tỉ lệ tử vong do *K.ohmeri* chiếm 66,7%. Tại Đài Loan, nghiên cứu năm 2018 của Jen-Fu Hsu và cộng sự trên 113 trẻ sơ sinh nhiễm nấm, có 32 trẻ tử vong được cho là có liên quan đến nhiễm Candida xâm lấn, chiếm tỷ lệ 28,3%.[18] Tỷ lệ tử vong do nhiễm nấm xâm lấn ở trẻ sơ sinh khác nhau tùy từng quốc qua và thay đổi trên từng đối tượng sơ sinh. Tuy nhiên, nhiễm nấm Candida xâm lấn vẫn là nguyên nhân hàng đầu tử vong ở nhóm trẻ đẻ non. Bên cạnh nhiễm nấm Candida xâm lấn gần đây nấm Kodamaea ohmeri là một nguyên nhân hiếm gặp nhưng tỉ lệ tử vong cao có thể lên đến 66,7%.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo phổ nhiễm nấm máu tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nhiễm nấm máu chủ yếu là Candida với tỷ lệ hay gặp nhất là *C. Albicans*. Tỷ lệ kháng thuốc chống nấm fluconazole là 8,5% và xuất hiện

chủng nhạy cảm trung gian với Amphotericin B và Caspofungin. Cần có thêm nhiều nghiên cứu để cập nhật tình trạng nhiễm và kháng thuốc chống nấm ở trẻ sơ sinh để nâng cao chất lượng điều trị.

Lời cám ơn

Chúng tôi xin chân thành cám ơn các bác sĩ, điều dưỡng, bệnh nhi và gia đình bệnh nhi tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương đã hỗ trợ và hợp tác để nghiên cứu này thực hiện thành công.

Cam kết không xung đột lợi ích

Các tác giả xin cam kết không có bất kì xung đột lợi ích nào liên quan đến quá trình thực hiện và kết quả của nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ramdin TD, Chibabhai V, Saggers RT, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes associated with candidaemia in very low birth weight infants at a tertiary South African Hospital over a 7-year period (2013 – 2019). *Clin Epidemiol Glob Health*. 2023;20. doi:10.1016/j.cegh.2023.101247

2. Wu IH, Tsai MH, Lai MY, et al. Incidence, clinical features, and implications on outcomes of neonatal late-onset sepsis with concurrent infectious focus. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):465. doi:10.1186/s12879-017-2574-7

3. Hundalani S, Pammi M. Invasive fungal infections in newborns and current management strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(7):709-721. doi:10.1586/14787210.2013.811925

4. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;18 Suppl 7:38-52. doi:10.1111/1469-0691.12040

5. Baltogianni M, Giapros V, Dermitzaki N. Recent Challenges in Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis in Neonates. *Child Basel Switz*. 2024;11(10):1207. doi:10.3390/children11101207

6. Bersani I, Piersigilli F, Goffredo BM, et al. Antifungal Drugs for Invasive Candida Infections (ICI) in Neonates: Future Perspectives. *Front Pediatr*. 2019;7:375. doi:10.3389/fped.2019.00375

7. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, et al. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007;44(9):1187-1193. doi:10.1086/513196

8. Ahmed SH, Mokhtar EM, El-Kholy IM, et al. Fungal neonatal and infantile sepsis in Egypt: Risk factors and identification of fungal isolates. *Afr J Clin Exp Microbiol*. 2020;21(1):14-20. doi:10.4314/ajcem.v21i1.2

9. Pandita N, Peshin C, Wasim S, et al. Profile of fungal septicaemia in new born at a tertiary care hospital in North India. *Int J Contemp Pediatr*. 2017;4(2):455-459. doi:10.18203/2349-3291.ijcp20170688

10. Lona-Reyes JC, Gómez-Ruiz LM, Cordero-Zamora A, et al. Incidence and factors associated with invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit in Mexico. *An Pediatr*. 2022;97(2):79-86. doi:10.1016/j.anpede.2021.07.008

11. Tezer H, Canpolat FE, Dilmen U. Invasive fungal infections during the neonatal period: diagnosis, treatment and prophylaxis. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(2):193-205. doi:10.1517/14656566.2012.647685

12. Kavthekar SO, Desouza J, Chougale RA, et al. Study of correlation between thrombocytopenia and fungal sepsis in neonates. *Int J Paediatr Geriatr*. 2019;2(1):25-

28. doi:10.33545/26643685.2019.v2.i1a.24

13. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, et al. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1411-1415. doi:10.1542/peds.111.6.1411

14. Warris A, Pana ZD, Oletto A, et al. Etiology and Outcome of Candidemia in Neonates and Children in Europe: An 11-year Multinational Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(2):114-120. doi:10.1097/INF.0000000000002530

15. Benedict K, Roy M, Kabbani S, et al. Neonatal and Pediatric Candidemia: Results From Population-Based Active Laboratory Surveillance in Four US Locations, 2009-2015. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2018;7(3):e78-e85. doi:10.1093/jpids/piy009

16. da Silva CM, de Carvalho AMR, Macêdo DPC, et al. Candidemia in Brazilian neonatal intensive care units: risk factors, epidemiology, and antifungal resistance. *Braz J Microbiol Publ Braz Soc Microbiol*. 2023;54(2):817-825. doi:10.1007/s42770-023-00943-1

17. Uttam KG, Gupta P, Poddar S. Fungal Sepsis in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit: A Cross-sectional Study. *Pediatr Infect Dis*. 2022;4(2):33-37. doi:10.5005/jp-journals-10081-1320

18. Hsu JF, Lai MY, Lee CW, et al. Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):194. doi:10.1186/s12879-018-3100-2

Summary

INVASIVE FUNGAL INFECTION IN PRETERM INFANTS UNDER 32 WEEKS: CLINICAL CHARACTERISTICS, LABORATORY FINDINGS, AND TREATMENT OUTCOMES

Invasive candidemia is a major cause of morbidity and mortality, particularly in preterm infants with low birth weight. This study aims to evaluate the incidence of candidemia and antifungal resistance rates in preterm infants under 32 weeks of gestation. Among 102 neonates with positive fungal blood cultures, the mean gestational age was 29 ± 2.3 weeks old, and the mean birth weight was 1307 ± 357 grams. The most common initial diagnoses were neonatal sepsis (50%) and respiratory distress syndrome (25.5%). Notably, thrombocytopenia (< 150 G/L) was observed in 74.5% of cases. The predominant fungal species was *Candida* (97.1%), with *C. albicans* (54%) and *C. parapsilosis* (16.7%). Two cases presented co-infections with *C. krusei*/ *C. guilliermondii* and *C. albicans*/ *C. krusei*. Additionally, Kodamaea ohmeri was identified in three patients (2.9%). Antifungal resistance was found in 8.5% of cases for fluconazole, and one case showed intermediate susceptibility to amphotericin B and caspofungin. The overall mortality rate was 27.5%, with the highest mortality observed in cases of dual fungal infections (100%), followed by K. ohmeri infections (66.7%). The increasing incidence of candidemia and antifungal resistance in preterm infants under 32 weeks gestation is a critical concern. Early and appropriate interventions are essential to minimize drug resistance and reduce clinical mortality risks.

Keywords: Candidemia, preterm birth, neonate, antifungal resistance.