

Khảo sát việc sử dụng thuốc trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn tại Bệnh viện Nhi Đồng 2

Investigation on the use of antifungal agents in the treatment of invasive fungal infections at Children's Hospital 2

Nguyễn Thị Yến^{1*}, Đặng Nguyễn Đoan Trang^{2,3},
Võ Công Nhận¹, Trần Kim Phụng¹ và
Nguyễn Quang Liêm¹

¹Bệnh viện Nhi Đồng 2,
²Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh,
³Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm vi nấm gây bệnh, đánh giá sự phù hợp của thuốc kháng nấm và xác định kết quả điều trị nhiễm nấm xâm lấn tại Bệnh viện Nhi Đồng 2. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên 239 hồ sơ bệnh án của bệnh nhân sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn từ 01/01/2022 đến 30/09/2022. Tính phù hợp của việc sử dụng thuốc kháng nấm được xác định dựa trên "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn" của Bộ Y tế năm 2021. **Kết quả:** *Candida albicans*, *Candida tropicalis* và *Candida parapsilosis* chiếm tỷ lệ lần lượt là 41,6%, 21,8% và 19,8%. *Aspergillus* chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ là 2,0%. Tỷ lệ sử dụng thuốc kháng nấm phù hợp là 94,1%. Tỷ lệ tử vong chung là 13,4%. **Kết luận:** Nghiên cứu đã cung cấp các dữ liệu chung về đặc điểm nhiễm nấm và sử dụng thuốc điều trị nhiễm nấm xâm lấn trên trẻ em, từ đó góp phần vào việc xây dựng phác đồ điều trị cụ thể cho đối tượng bệnh nhân này.

Từ khóa: Nhiễm nấm xâm lấn, nhiễm *Candida* máu, trẻ em.

Summary

Introduction: This study aims to investigate the characteristics of pathogenic fungi, to evaluate the appropriateness of antifungal therapies, and to identify treatment outcomes at Children's Hospital 2. **Subject and method:** A retrospective descriptive cross-sectional study was conducted based on analysis of 239 medical records of patients who have been prescribed with antifungal therapy for invasive fungal infections from 01/01/2022 to 30/9/2022. The appropriateness of antifungal agent was assessed based on the "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Invasive Fungal Infections" issued by the Ministry of Health in 2021. **Result:** *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida parapsilosis* represented 41.6%, 21.8%, and 19.8%, respectively. The prevalence of *Aspergillus* specimens isolated was 2.0%. The overall appropriate use of antifungal medications was 94.1%. The rate of mortality observed was 13.4%. **Conclusion:** The study provided an overview on characteristics of invasive fungal infections and treatment in pediatric patients, which could contribute in establishing a specific treatment guideline for this population.

Keywords: Invasive fungal infections, Candidemia, pediatric.

Ngày nhận bài: 5/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 16/9/2024

* Tác giả liên hệ: nguyenlethien@gmail.com - Bệnh viện Nhi Đồng 2

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm xâm lấn là bệnh nhiễm trùng cơ hội, đặc biệt trên các BN suy giảm miễn dịch và cũng là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ sinh non và nhẹ cân. Nghiên cứu tại Trung tâm Sơ sinh của Bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy tỷ lệ tử vong do nhiễm nấm *Candida* xâm lấn là 26,7%¹. Trên đối tượng trẻ em, nghiên cứu về nhiễm nấm xâm lấn còn khá hạn chế. Tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, tình hình nhiễm nấm và tiêu thụ thuốc kháng nấm từ đầu năm 2022 có xu hướng gia tăng theo thời gian. Tuy nhiên, trong những năm gần đây bệnh viện chưa có nghiên cứu đầy đủ về khảo sát nhiễm nấm xâm lấn, với mong muốn cập nhật các hướng dẫn cho thực hành lâm sàng và cung cấp thêm thông tin cho bác sĩ, được sử dụng để chẩn đoán, điều trị và dự phòng sớm các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Khảo sát việc sử dụng thuốc trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn tại Bệnh viện Nhi Đồng 2" với mục tiêu: *Khảo sát đặc điểm vi nấm gây bệnh, đánh giá sự phù hợp của thuốc kháng nấm và xác định kết quả điều trị nhiễm nấm xâm lấn.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân (BN) điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 01/2022 đến 09/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: BN được chỉ định thuốc kháng nấm toàn thân (bao gồm điều trị dự phòng, kinh nghiệm và đặc hiệu).

Tiêu chuẩn loại trừ: BN được chẩn đoán và điều trị thuốc kháng nấm trước khi nhập viện hoặc có các chẩn đoán nhiễm nấm không phải là nhiễm nấm xâm lấn bao gồm: Nhiễm nấm da, niêm mạc, hầu họng, thực quản, âm đạo, u nấm do *Aspergillus* spp.

2.2. Phương pháp

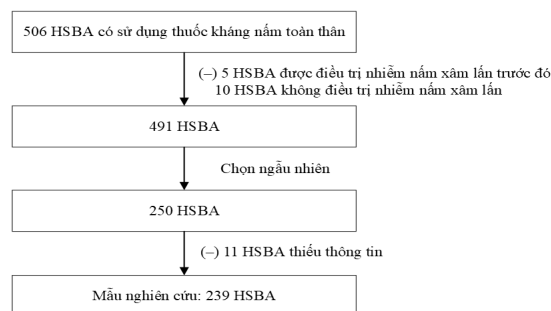
Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả, hồi cứu trên hồ sơ bệnh án (HSBA) của BN.

Cỡ mẫu: Công thức tính cỡ mẫu: $n = Z^2 p(1-p)/d^2$, Với $Z = 1,96$ và $d = 0,05$.

Chọn $p=0,89$ theo nghiên cứu của Mendoza-Palomar và cộng sự².

Kết quả cho số lượng cỡ mẫu tối thiểu là 151 BN. Nghiên cứu dự kiến chọn mẫu ngẫu nhiên tối thiểu 200 BN thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ. Số BN thực tế được chọn vào nghiên cứu là 239 BN.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn những HSBA thỏa tiêu chuẩn lựa chọn mẫu và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ trong khoảng thời gian từ 01/01/2022 đến 30/9/2022, lập danh sách đánh số thứ tự từ 1-N, sử dụng hàm quay số ngẫu nhiên trong excel chọn ngẫu nhiên 250 HSBA.



Hình 1. Quá trình lựa chọn mẫu nghiên cứu

Các nội dung khảo sát:

Thông tin về BN

Tuổi, giới tính, cân nặng, trẻ sinh non (< 37 tuần), bệnh lý kèm theo, xét nghiệm cận lâm sàng.

Thông tin về vi nấm gây bệnh

Đặc điểm vi nấm theo loại mẫu bệnh phẩm (BP) và chủng nấm phân lập.

Thông tin về việc sử dụng thuốc kháng nấm

Việc chỉ định, lựa chọn thuốc kháng nấm (dự phòng, kinh nghiệm, đặc hiệu) và biến cố bất lợi.

Điều trị đặc hiệu (điều trị đích) chỉ định khi chẩn đoán chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn.

Điều trị kinh nghiệm chỉ định khi chẩn đoán "nhiều khả năng" hoặc chẩn đoán "có thể" nhiễm nấm xâm lấn.

Điều trị dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở các đơn vị hồi sức cấp cứu, trên BN có bệnh máu ác tính.

Phù hợp về chỉ định và liều dùng dựa trên Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn, Bộ Y tế, 2021.

Kết quả điều trị

Kết quả điều trị khi xuất viện, thời gian nằm viện, thời gian điều trị sau khi ngưng thuốc kháng nấm, thời gian cấy máu âm tính.

Phương pháp xử lý số liệu: Các số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0. Thống kê mô tả được áp dụng để xác định các số trung bình, số trung vị và tỷ lệ phần trăm. Các kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Đây là nghiên cứu dựa trên việc thu thập dữ liệu từ hồ sơ điều trị nội trú của BN, không can thiệp trên BN. Tất cả các thông tin về BN sẽ được bảo mật hoàn toàn và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu khoa học. Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Nhi Đồng 2 phê duyệt theo Quyết định số 31/GCN-BVNĐ2 ngày 17 tháng 01 năm 2023.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Độ tuổi trung vị của BN trong mẫu nghiên cứu là 3,2 (0,5-8,4) tuổi. Tỷ lệ BN nam cao hơn nữ. Tỷ lệ trẻ sinh non là 10,5%. Các đặc điểm chung của BN trong mẫu nghiên cứu được trình bày tóm tắt qua Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của BN trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị
Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (n = 239)	
Tuổi (năm), TV (KTPV)	3,2 (0,5-8,4)
Giới tính nam (n, %)	134 (56,1)
Cân nặng (kg), TV (KTPV)	13,0 (7,0-25,5)
Trẻ sinh non (<37 tuần) (n, %)	25 (10,5)
Bệnh nhiễm khuẩn đồng mắc (n, %)	188 (78,7)
Nhiễm khuẩn huyết	155 (64,9)
Viêm phổi	120 (50,2)
Nhiễm khuẩn ổ bụng	44 (18,4)
Giá trị xét nghiệm cận lâm sàng trước khi dùng thuốc kháng nấm	
Giá trị bạch cầu trung tính (Tế bào/mm ³), TV (KTPV)	1.500 (200-5.300)
Giá trị tiểu cầu (Tế bào/mm ³), TV (KTPV)	107.000 (53.000-226.000)
eGFR (ml/phút/1,73m ²), TV (KTPV)	109,2 (73,3-140,1)

*TV (KTPV): Trung vị (Khoảng tứ phân vị)

3.2. Đặc điểm vi nấm gây bệnh

Có 183/239 (76,6%) BN được chỉ định tìm, định danh vi nấm. Trong đó, có 101 (55,2%) BN có bệnh phẩm (BP) dương tính với nấm với tổng số BP dương tính là 192 mẫu. Các BP phân lập được vi nấm chủ yếu từ đường hô hấp và máu với tỷ lệ lần lượt là 43,2% và 39,6%. Sự phân bố chủng vi nấm phân lập xét theo bệnh nhân được trình bày tại Bảng 2.

Bảng 2. Sự phân bố chủng vi nấm

Chủng vi nấm phân lập được	Số bệnh nhân (n, %)
<i>Candida albicans</i>	42 (41,6)
<i>Candida spp.</i>	29 (28,7)
<i>Candida tropicalis</i>	22 (21,8)
<i>Candida parapsilosis</i>	20 (19,8)
<i>Candida utilis</i>	4 (4,0)
<i>Candida guilliermondii</i>	2 (2,0)
<i>Candida pulcherrima</i>	2 (2,0)
<i>Candida pelliculosa</i>	1 (1,0)
<i>Candida glabrata</i>	1 (1,0)
<i>Aspergillus spp.</i>	2 (2,0)
Nấm men (không định danh)	8 (7,9)

3.3. Đặc điểm sử dụng thuốc kháng nấm

Tỷ lệ thuốc kháng nấm được sử dụng trong trường hợp điều trị dự phòng, điều trị kinh nghiệm và điều trị đặc hiệu lần lượt là 35,1%, 48,5% và 16,4%. Đa số BN trong mẫu nghiên cứu được chỉ định đơn trị thuốc kháng nấm. Sự thay đổi thuốc kháng nấm trong điều trị được ghi nhận trên 32/239 (15,0%) BN. Ghi nhận 115/239 (48,1%) BN có biến cố bất lợi dựa theo thông tin từ HSBA. Tỷ lệ biến cố bất lợi được ghi nhận của amphotericin B deoxycholat là 56,6% (hạ kali máu, phản ứng tiêm truyền, độc tính trên thận). Đặc điểm sử dụng thuốc kháng nấm được trình bày tại Bảng 3.

Bảng 3. Đặc điểm sử dụng thuốc kháng nấm

Đặc điểm	Giá trị
Phác đồ kháng nấm (n, %)	
Đơn trị	231 (96,7)
Phối hợp (Amphotericin B + Fluconazol)	8 (3,3)
Thuốc kháng nấm lựa chọn ban đầu (n, %)	
Amphotericin B deoxycholat	125 (52,3)
Fluconazol	112 (46,9)
Voriconazol	2 (0,8)
Thời gian sử dụng thuốc kháng nấm (ngày), TV (KTPV)	
Thời gian sử dụng thuốc kháng nấm	12 (7-18) ngày
Thời gian từ khi nhập viện đến khi sử dụng thuốc kháng nấm	16 (6-24) ngày
Thời gian từ khi sử dụng kháng sinh đến khi chỉ định thuốc kháng nấm	16 (6-24) ngày
Đặc điểm thay đổi thuốc kháng nấm (n = 239) (n, %)	
Không thay đổi	197 (92,5)
Thay đổi thuốc kháng nấm	32 (15,0)
Thay đổi liều dùng	8 (3,8)
Thay đổi đường dùng	2 (0,9)
Nguyên nhân thay đổi thuốc kháng nấm (n = 32) (n, %)	
Không đáp ứng điều trị	17 (53,1)
Xuống thang điều trị	11 (34,4)
Tác dụng phụ của thuốc (độc thận, phản ứng tiêm truyền, hạ kali khó kiểm soát)	4 (12,5)

Có 230/239 trường hợp được đánh giá là phù hợp về chỉ định thuốc kháng nấm điều trị nhiễm nấm xâm lấn, tương ứng tỷ lệ là 96,2% (nguyên nhân là do không có dấu hiệu lâm sàng phù hợp với bệnh cảnh nhiễm nấm xâm lấn (sốt/sốc nhiễm trùng..) và không thỏa tiêu chí điều trị (yếu tố nguy cơ/xét nghiệm cận lâm sàng/điểm *Candida*/tiêu chí Ostrosky Zeichner...). Có 225 trường hợp phù hợp về liều dùng (liều nạp và liều duy trì) và 5 trường hợp chưa phù hợp theo khuyến cáo (nguyên nhân là do chưa hiệu chỉnh liều duy trì của fluconazol phù hợp khi tuổi và cân nặng thay đổi). Tỷ lệ phù hợp về liều dùng là 97,8%. Tỷ lệ phù hợp chung về đánh giá điều trị nhiễm nấm xâm lấn là 94,1%.

3.4. Kết quả điều trị

Tỷ lệ BN sau điều trị có tình trạng không thay đổi, nặng hơn hoặc tử vong là 26,4%. Đối với BN nhiễm *Candida* máu, có 6/42 trường hợp tử vong, 4/22 trường hợp tử vong ở nhóm trẻ sơ sinh và 3/14

trường hợp tử vong ở nhóm trẻ sinh non, tương ứng tỷ lệ lần lượt là 14,3%, 18,3% và 21,4%. Với 46 BN điều trị đặc hiệu, có 31 BN có kết quả cấy máu âm tính. Kết quả điều trị được trình bày tại Bảng 4.

Bảng 4. Kết quả điều trị

Đặc điểm	Giá trị
Tình trạng xuất viện (n = 239) (n, %)	
Khỏi	17 (7,1)
Giảm	159 (66,5)
Không thay đổi	11 (4,6)
Nặng hơn	20 (8,4)
Tử vong	32 (13,4)
Thời gian nằm viện (ngày), TV (KTPV)	28 (17-44)
Thời gian cấy máu âm tính sau khi sử dụng thuốc kháng nấm (ngày), TV (KTPV)	8 (5-12)
Thời gian điều trị tiếp tục sau khi ngưng kháng nấm (ngày), TV (KTPV)	2 (0-7)

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Tỷ lệ trẻ sinh non trong mẫu nghiên cứu là 10,5%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Silvester và cộng sự³ có tỷ lệ trẻ sinh non là 9,4%. Tỷ lệ BN có tình trạng nhiễm khuẩn của mẫu nghiên cứu là 78,7%. Kết quả này gần với nghiên cứu của Matic và cộng sự⁴ trên 42 trẻ nhập Hồi sức nhiễm *Candida* máu có tỷ lệ nhiễm khuẩn là 78,6%. Điều trị tình trạng nhiễm khuẩn dẫn đến việc sử dụng kháng sinh phổ rộng kéo dài cũng làm gia tăng nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn. Tỷ lệ giảm tiểu cầu của mẫu nghiên cứu là 65,7%. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng có sự khác biệt số lượng tiểu cầu giữa nhóm nhiễm khuẩn huyết do nấm và vi khuẩn ở trẻ sơ sinh. Sự giảm số lượng tiểu cầu ở nhóm nhiễm nấm có ý nghĩa hơn so với nhóm nhiễm vi khuẩn ($p < 0,01$), từ đó số lượng tiểu cầu được gợi ý là yếu tố dự đoán nhiễm nấm xâm lấn ở trẻ sinh non và có tiềm năng trong chẩn đoán sớm nhiễm nấm⁵. Tuy nhiên, tình trạng giảm tiểu cầu không đặc hiệu và cũng ghi nhận trong các bệnh lý nhiễm khuẩn khác ở trẻ sơ sinh.

Đặc điểm vi nấm gây bệnh

Tỷ lệ mẫu bệnh phẩm cho kết quả nuôi cấy và định danh vi nấm dương tính vẫn còn thấp. Nhìn chung, *Candida albicans* vẫn là chủng *Candida* phân lập được nhiều nhất trong các báo cáo về nhiễm nấm xâm lấn^{1,3}. Nhóm nghiên cứu ghi nhận khoảng 30,0% các chủng vi nấm phân lập chưa được định danh cụ thể loài với tỷ lệ *Candida* spp. và *Aspergillus* spp. lần lượt là 28,7% và 2,0%. Đó cũng là rào cản cho việc quyết định thuốc kháng nấm do tỷ lệ đề kháng sẽ thay đổi theo chủng nấm.

Đặc điểm sử dụng thuốc kháng nấm

Đơn trị liệu vẫn là liệu pháp đầu tay với hầu hết trường hợp nhiễm nấm xâm lấn và phối hợp thuốc kháng nấm được xem là liệu pháp cứu cánh. Amphotericin B cũng là một trong những thuốc kháng nấm được sử dụng đầu tay để điều trị nhiễm nấm xâm lấn với chi phí thấp hơn tuy nhiên cần lưu ý về biến cố bất lợi trong quá trình điều trị và tỷ lệ

mẫu nghiên cứu ghi nhận là 56,6%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Palazzi và cộng sự⁶ trên 423 BN nhiễm *Candida* xâm lấn ghi nhận biến cố bất lợi xảy ra thường xuyên hơn khi điều trị bằng polyen so với điều trị bằng thuốc kháng nấm khác ($p < 0,001$).

Kết quả điều trị

Tỷ lệ BN sau điều trị có tình trạng không thay đổi, nặng hơn hoặc tử vong là 26,4%, cho thấy nhiễm nấm xâm lấn là một trong những bệnh lý nhiễm trùng có tiên lượng nặng và tỷ lệ tử vong cao. Nghiên cứu của Shuping và cộng sự⁷ trên 2996 trẻ nhiễm *Candida* máu có tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày lên đến 38,0%. Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy xu hướng gia tăng chiến lược dự phòng ở nhóm đối tượng nguy cơ cao (bệnh nhân có bệnh máu ác tính⁸, trẻ sinh non⁹,...). Nghiên cứu của Jessica và cộng sự⁹ cho thấy kết quả dự phòng bằng fluconazol góp phần giảm tỷ lệ nhiễm *Candida*, nhiễm *Candida* xâm lấn và nhiễm *Candida* xâm lấn hoặc tử vong so với trẻ sơ sinh dùng giả dược, tương ứng ($p < 0,001$; OR = 0,28; 95% CI: 0,18-0,41), ($p < 0,001$; OR = 0,20; 95% CI: 0,08-0,51) và ($p = 0,003$; OR = 0,48; 95% CI: 0,30-0,78). Thời gian nằm viện sẽ tùy thuộc vào đáp ứng điều trị với thuốc kháng nấm, tình trạng lâm sàng và các bệnh lý khác của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của Shuping L và cộng sự⁷ có thời gian nằm viện dài hơn là 34,0 (18,0-54,0) ngày. Thời gian cấy máu âm tính sau khi sử dụng thuốc kháng nấm trong mẫu nghiên cứu là 8 (5-12) ngày. Trong nghiên cứu của Demir và cộng sự¹⁰ trên trẻ nhiễm *Candida* máu, mặc dù kháng nấm đồ nhạy cảm với fluconazol, do dự xuống thang điều trị với fluconazol có thể là một trong những lý do gia tăng đề kháng nhóm echinocandin. Vì vậy, việc xuống thang điều trị nên được cân nhắc với các chủng *Candida* nhạy cảm, bệnh nhân lâm sàng ổn định và kết quả cấy máu âm tính.

V. KẾT LUẬN

Nhiễm nấm xâm lấn vẫn là một trong những bệnh lý nhiễm trùng có tiên lượng nặng và tỷ lệ tử vong cao, trong đó tác nhân hàng đầu là *Candida* và thuốc kháng nấm chủ yếu trong điều trị là

amphotericin B deoxycholat. Kết quả nghiên cứu đã cung cấp các dữ liệu chung về đặc điểm nhiễm nấm và việc sử dụng thuốc điều trị nhiễm nấm xâm lấn trên BN trẻ em, từ đó góp phần vào việc xây dựng các phác đồ điều trị cụ thể cho đối tượng BN này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Tiến Công, Lê Thị Lan Anh, Đinh Thị Ngọc Mai, Phạm Thị Thu Nga, Nguyễn Thị Quỳnh Nga (2021) *Kết quả điều trị nhiễm nấm Candida máu ở trẻ đẻ non dưới 32 tuần tại Bệnh viện Nhi Trung ương*. Tạp chí Nhi khoa, 14(3), tr. 21-27.
2. Mendoza-Palomar N, Garcia-Palop B, Melendo S, et al (2021) *Antifungal stewardship in a tertiary care paediatric hospital: The proafungi study*. BMC Infectious Diseases 21: 1-7.
3. Silvester EJ, Watanabe MM, Pittet LF et al (2021) *Candidemia in children: A 16-year longitudinal epidemiologic study*. The Pediatric Infectious Disease Journal 40(6): 537-543.
4. Matic T, Novak M, Braovac D et al (2021) *Characteristics, risk factors and predictors for candidemia in the pediatric intensive care unit at the university hospital centre zagreb in croatia: A 9-year retrospective study*. The Pediatric Infectious Disease Journal 40(11): 981-986.
5. Yang YC, Mao J (2018) *Value of platelet count in the early diagnosis of nosocomial invasive fungal infections in premature infants*. Platelets 29(1): 65-70.
6. Palazzi DL, Arrieta A, Castagnola E et al (2014) *Candida speciation, antifungal treatment and adverse events in pediatric invasive candidiasis: Results from 441 infections in a prospective, multi-national study*. The Pediatric Infectious Disease Journal. 33(12): 1294-1296. doi:10.1097/inf.0000000000000431.
7. Shuping L, Mpembe R, Mhlanga M et al (2021) *Epidemiology of culture-confirmed candidemia among hospitalized children in South Africa, 2012-2017*. The Pediatric Infectious Disease Journal 40(8): 730-737.
8. Olivier-Gougenheim L, Rama N, Dupont D et al (2021) *Invasive fungal infections in immunocompromised children: Novel insight following a national study*. The Journal of Pediatrics 236: 204-210.
9. Ericson JE, Kaufman DA, Kicklighter SD et al (2016) *Fluconazole prophylaxis for the prevention of candidiasis in premature infants: A meta-analysis using patient-level data*. Clinical Infectious Diseases 63(5): 604-610.
10. Öcal Demir S, Bacalan F, Çevik S, Çolak Pirinçcioğlu H, Kılınç M, Tomar L (2021) *Candidemia in non-neutropenic pediatric patients in an intensive care unit*. Journal of Contemporary Medicine 11(3): 340-345.