DOI: 10.4274/mjima.galenos.2019.2019.30

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2019;8:30

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.galenos.2019.2019.30>

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2019;8:30'da Yayınlanmış Olan İngilizce Yazının Birebir Türkçe Versiyonudur.

Osteoartiküler Kandida Enfeksiyonu: Üç Olgu Sunumu ve 44 Hastalık Literatür Derlemesi

Osteoarticular *Candida* Infection: Report of Three Cases and Literature Review of 44 Patients

® Firdevs AKSOY¹, ® Nurten Nur AYDIN¹, ® Ertuğrul ÇAKIR², ® Mustafa KOÇAK³, ® Şükrü OĞUZ¹, ® Esra ÖZKAYA⁴, ® İlknur TOSUN⁴,
® Gürdal YILMAZ¹, ® İftihar KÖKSAL¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Öz

Funguslara bağlı kemik eklem enfeksiyonları nadirdir. Kandida türlerine bağlı osteomyelit de oldukça nadir görülen bir durumdur. Etken olarak en sık *Candida albicans* görülür, ancak son yıllarda non-*albicans Candida*'ların da osteomyelitlerde sıklığının arttığı bildirilmektedir. Bu yazıda non-*albicans Candida* osteomyeliti olan üç olgu sunuldu. Osteoartiküler tutulumu bakıldığında olguların birinde lomber vertebra, birinde el, diğerinde ise ayak osteomyeliti vardı. Olguların üçünde diabetes mellitus ve uzun süreli antibiyotik kullanımı ortak risk faktörleriydi. Vertebral osteomyelit olan olguda ayrıca cerrahi girişim ve yabancı cisim varlığı diğer risk faktörleriydi. Olguların tanısında manyetik rezonans görüntüleme kullanıldı ve alınan derin doku kültüründe etken izole edildi. Tüm olgulara cerrahi debridman yapılarak altı hafta ile 24 hafta arasında değişen sürede antifungal tedavi verildi. Olgularda klinik ve radyolojik takiplerde enfeksiyon tekrarlamadı. Ayağında osteomyeliti olan olgu akut serebrovasküler hastalık nedeni ile eksitus oldu. Çalışmamızda Nisan 2010-Haziran 2019 tarihleri arasında osteoartiküler *Candida* enfeksiyonu ile ilgili literatür taraması yapıldı ve 44 olgu derlendi. Çalışmamızda bu olguları sunmadaki amacımız, kandidaya bağlı osteoartiküler enfeksiyonlara dikkati çekmek ve etken tanımlanmasıyla hedefe yönelik tedavinin önemini vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Spondilodiskit, flukonazol, kasprofungin, sistematik derleme, lipozomal amfoterisin b

Abstract

Fungal infections in the bones and joints are rare. *Candida* spp. osteomyelitis is also a very rare entity. The most common pathogen is *Candida albicans*, but an increase in the incidence of non-*albicans Candida* osteomyelitis has been reported in recent years. Herein, we present three patients with non-*albicans Candida* osteomyelitis. Osteoarticular involvement occurred in the lumbar vertebrae in one patient, in the hand in one patient, and the foot in the other patient. Diabetes mellitus and long-term antibiotic use were common risk factors in all three cases. In the patient with vertebral osteomyelitis, surgical intervention and foreign body were other risk factors. Magnetic resonance imaging was used in the diagnosis and the pathogens were isolated from deep tissue cultures. Surgical debridement was performed in all cases and antifungal treatment was given for 6-24 weeks. There was no reinfection or relapse during clinical and radiological follow-up. The patient with osteomyelitis of the foot died due to acute cerebrovascular disease. In our study, the literature review for publications related to osteoarticular *Candida* infection was made between April 2010 and June 2019 and 44 cases are reviewed. Our aim in this study was to draw attention to *Candida* osteoarticular infections and to emphasize the importance of targeted treatment by defining the pathogen.

Keywords: Spondylodiscitis, fluconazole, caspofungin, systematic review, liposomal amphotericin b

Atf: Aksoy F, Aydın NN, Çakır E, Koçak M, Oğuz Ş, Özkaya E, Tosun İ, Yılmaz G, Köksal İ. Osteoarticular *Candida* Infection: Report of Three Cases and Literature Review of 44 Patients. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2019;8:30.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Firdevs Aksoy, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
Tel.: +90 533 253 52 31 E-posta: faslanaksoy@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1926-1273
Geliş Tarihi/Received: 12.04.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 07.10.2019
©Telif Hakkı 2019 Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.

Sunulduğu Kongre: Bu çalışma 2016 yılında 6. EKMUD Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yayınlanma tarihi: 31 Ekim 2019

Giriş

Funguslara bağlı kemik eklem enfeksiyonları nadirdir. Kandidaya bağlı osteomiyelit de oldukça nadir görülen bir durumdur^[1,2]. Sıklıkla hematogen yayılımla olmakla birlikte, direkt inokülasyon ve komşuluk yoluyla da gelişebilir^[2-6]. Erişkinlerde iskelet sisteminde özellikle vertebral tutulum başta olmak üzere diğer kemik yapılar da tutulabilmektedir^[1,7,8]. Kandida enfeksiyonu için klinik bulgu ve radyolojik görüntüleme spesifik değildir^[3,6].

Etken olarak en sık *Candida albicans* görülür, ancak son yıllarda non-*albicans Candida*'ların da osteomiyelitlerde sıklığının arttığı bildirilmektedir^[7,9,10]. Güncel kılavuz önerilerinde, cerrahi ve uzun süreli antifungal (en az 6 ay) tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilebildiği bildirilmektedir^[3,7,11]. Hastalarda nörolojik defisit gelişmesi, spinal instabilite durumu, büyük apse varlığı ve tedavi altında semptomlarda ilerleme olması veya iyileşme olmaması cerrahi tedavi endikasyonlarıdır^[3,7,12,13].

Özellikle uzun süreli antibakteriyel tedaviye yanıt alınmayan olgularda, hastaların altta yatan hastalıklarına göre farklı anatomik lokalizasyonlarda osteoartiküler kandida enfeksiyonlarının ortaya çıkabileceği ve etkenlerin dökümanite edilebilmesi için derin doku kültürü (DDK) alınarak tedavinin düzenlenmesi önem arz etmektedir.

Bu yazıda, osteoartiküler enfeksiyonlarda kandidaların etken olabileceğine dikkati çekmek, literatürdeki benzer olguların özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Olgu Sunumları

Olgu 1

On yıldır diabetes mellitusu (DM) olan 50 yaşında erkek hasta üç ay önce sol el 4. parmakta travmaya sekonder yumuşak doku enfeksiyonu tanısıyla üç ay boyunca aralıklı olarak ismini bilmediği antibiyotikler kullanmıştır. Hasta parmağında şişlik, ağrı ve düzelmeyen akıntılı yara şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın muayenesinde sol el 4. parmak dorsal yüz distal interfalangeal eklem seviyesinde, 1 cm çapında, fibrinli açık yara, ulnar tarafta 1,5 cm çaplı, tabanı nekroze ve eklem yapısının gözlendiği pürülan akıntı vardı. Laboratuvar incelemelerinde HbA1c: %12,1 (4,5-6), C-reaktif protein (CRP): 0,04 mg/dl (<0,5), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 6 mm/saat (0-20) ve beyaz küre: $9,62 \times 10^3/\mu\text{l}$ (4,8-10,8) idi. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve DDK planlandı, kontrolsüz DM tanısıyla Endokrinoloji Kliniği'ne yatırıldı. MRG'de sol el 4. falanks interfalangeal eklem düzeyinde deride fistülize, 13x13 mm boyutunda periferik kontrastlanan apse ile uyumlu koleksiyon, 4. falanks orta ve distal kesiminde osteomiyelit ve septik artritis ile uyumlu bulgular vardı (Şekil 1A). Apsedrene edilerek, DDK alındı, örnek merkez mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Kültürde *Candida parapsilosis* üredi. Etken tanımlanması "matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry" (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, Almanya) ile tür düzeyinde yapıldı. Antifungal duyarlılık testi Sensititre YeastOne™ (TREK Diagnostic System, East Grinstead, Birleşik Krallık) ile çalışıldı. Antifungal duyarlılık sonuçlarında minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri belirtilmedi. Kliniğimize konsülte edilerek sistemik flukanozol (FLK) 1x800 mg intravenöz (IV) başlandı. Tedavinin birinci haftasında Ortopedi Kliniği'nce 4. parmak proksimal interfalangeal eklem hizasından debritleme ve amputasyon yapıldı. Ampute edilen parmak Patoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Histopatolojik incelemede iltihap, nekroz, ülserasyon ve osteomiyelit ile uyumlu değişiklikler gösterildi. Amputasyondan iki hafta sonra tedavisi FLK 2x400 mg peroral (PO) olarak düzenlenip, ayakta izleme alınan hasta tedaviyi kullanmak istemediğini belirtti. Hasta taburculuk sonrası poliklinik kontrolüne geldiğinde ilacı kestiğini, toplamda altı hafta kullandığını belirtti. Fizik muayenesinde güdük yeri temiz görünümdeydi. Laboratuvar incelemelerinde HbA1c: %5,5 (4,5-6), CRP: 0,07 mg/dl (<0,5) ve beyaz küre: $7,69 \times 10^3/\mu\text{l}$ (4,8-10,8) idi. Kontrol MRG'de (Şekil 1B) lezyon olmayınca kür düşünülerek tedavi uzatılmadı. Tedavi bitiminden sonra iki kez poliklinik kontrollerine gelen, aktif yakınması olmayan ve kontrol MRG'de patolojik bulgu saptanmayan hasta iki ay sonunda izlemiden çıkartıldı.

Olgu 2

Altmış bir yaşında 25 yıldır DM tanısı olan erkek hasta, bir yıl önce lomber disk hernisi nedeniyle opere edilmiş. Postoperatif alet ilişkili olduğu düşünülen L2/3 paravertebral apse ve spondilodiskit tanısıyla üç ay teikoplanin 1x400 mg intramüsküler (IM) ve rifampisin 1x900 mg PO kullanmış. Hastanın dış merkezde almış olduğu bu tanı ile ilgili elinde herhangi bir tetkik sonucu yoktu. Bel ağrısı devam eden ve destekle yürüeyebilen hasta, tedavi kesildiğinde ateş, kilo kaybı, bel ve bacak ağrılarında kötüleşme ve mobilizasyonunda belirgin kısıtlanma olması üzerine hastanemiz Beyin Cerrahi Kliniği'ne yatırılmış. Fizik muayenesinde bilateral alt ekstremitelerde 2/5 kuvvet kaybı vardı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin: 10,8 gr/dl (12-17), ESR: 68 mm/saat (0-20), CRP: 6,39 mg/dl (<0,5) ve HbA1c: %6,7 (4,5-6) olup, diğer bulgular normal sınırlardaydı. MRG'de L2-L3 korpuslarında osteoit ve diskitis mevcuttu. Ayrıca L2 korpus seviyesinde paravertebral alanda 8 mm kalınlığa ulaşan apse formasyonu vardı. Bu bulgularla ameliyat kararı verilen hastada, vida kapakları ve rod çıkartılıp apse drenajı yapıldı. Kültür alındı ve örnek merkez mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Histopatolojik inceleme yapılmadı. Apsedrenajının Gram incelemesinde maya görülmesi üzerine lipozomal amfoterisin B (AMP-B) 1x3 mg/kg IV başlanarak hasta kliniğimize devir alındı. Apsedrenajında *Candida tropicalis* üredi. Etken tanımlanması MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics,

Almanya) ile tür düzeyinde yapıldı. Antifungal duyarlılık testi Sensititre YeastOne™ (TREK Diagnostic System, East Grinstead, Birleşik Krallık) ile çalışıldı. Antifungal duyarlılık sonuçlarında MİK değerleri belirtilmedi. Tedavinin birinci ayında çekilen MRG'de L2/3 düzeyinde spondilodiskit, intradiskal apse ve L1 vertebra inferiorunda osteomyelit izlendi (Şekil 2). Hastaya girişimsel radyoloji tekrar apse drenajı yaptı. Aps e kültüründe üreme olmadı. İkinci drenajdan sonra toplamda üç ay IV AMP-B

Şekil 1. A) Tedavi öncesi çekilen sol el manyetik rezonans görüntüleme (MRG): MRG yağ baskılı T1 ağırlıklı kontrastlı imajda; sol el 4. parmak orta ve distal falanksta kemik yapıda deformasyon ve bütünlük kaybı, medüller kemik yapı ve yumuşak dokuda kontrast tutulumu, interfalangeal eklem düzeyinde 13x13 mm boyutlarında deride fistülize, periferik kontrast tutulumu gösteren apse formasyonu (beyaz ok) izlenmiştir. B) Tedavi sonrası çekilen sol el MRG: Sol el 4. parmak orta ve distal falanks amputasyonu sonrası altıncı ay MRG yağ baskılı T1 ağırlıklı kontrastlı imajda; 4. parmak proksimal falanks, deri-deri altı yumuşak dokularda kontrastlanan patolojik boyanma saptanmadı

alan hastanın tedavisi FLK 2x400 mg PO olarak düzenlenip, ayakta izleme alındı. Tedavi sonunda laboratuvar değerleri incelendiğinde CRP: 0,78 mg/dl (<0,5), beyaz küre: $7,49 \times 10^3/\mu\text{l}$ (4,8–10,8) ve ESR: 43 mm/saat (0–20) idi. Antifungal tedavisi altı aya tamamlandı, bilateral alt ekstremitelerde 1/6 kuvvet kaybı nedeniyle fizik tedavisine devam edildi. Hasta yaşadığı şehirde fizik tedavisine devam etme kararı aldığından izlemiden çıkarıldı.

Olgu 3

Yetmiş yaşında, 20 yıldır DM tanısı olan kadın hasta, dört ay önce ürosepsis tanısı ile yoğun bakım ünitesinde takip edilirken her iki ayağında birden fazla yara oluştuğunu anlattı. Taburculuk sonrası lokal tedavi ve bakım alan hasta yaralarında kötüleşme olması üzerine polikliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde ateş 38,1 °C, diğer vital bulguları stabil idi. Sağ ayak dorsal yüzde lokalize, 5 cm genişliğinde üzeri fibrinli açık yara, sol ayak dorsal yüzde 7 cm genişliğinde üzeri fibrinli açık yara ve sol ayak 1. parmak medial yüzde 4 cm genişliğinde nekrotik alan vardı, diğer fizik muayenelerinde patolojik bulgu yoktu. Foley sondası olan hastanın idrarı bulanık görünümdeydi. Laboratuvar incelemelerinde HbA1c: %7,6 (4,5–6), CRP: 4,9 mg/dl (<0,5), ESR: 89 mm/saat (0–20), kreatinin: 2,08 mg/dl (0,51–0,95), idrarın direkt mikroskopik incelemesinde silme lökosit, idrar Gram incelemesinde lökosit görüldü, mikroorganizma yoktu. Diğer bulgular normal sınırlardaydı. Her iki ayaktan DDK alınarak örnek Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Hastaya bilateral ayak MRG çekildi. MRG'de sağ ve sol ayak bileğinde tarsal-metatarsal eklem düzeyinde deri-deri altı dokuda ve kaslarda kontrast artışı izlenen hastada ön planda selülit ve miyozit olduğu raporlandı (Şekil 3). Ampirik olarak

Şekil 2. Tedavi öncesi çekilen lomber manyetik rezonans görüntüleme (MRG): MRG T1 ağırlıklı (A), T2 ağırlıklı (B) ve kontrastlı T1 (C) ağırlıklı imajlarda; L2–3 vertebra düzeyinde intervertebraldisk ve diskovertbral bileşkede T1A'da hipointens, T2A kesitlerde hiperintens, kontrastlı T1 ağırlıklı imajda heterojen kontrast tutulumu gösteren spondilodiskit ile uyumlu bulgular ve intradiskal mesafede periferik kontrast tutulumu gösteren intradiskal apse formasyonu izlendi. Ayrıca, L1, L2 ve L3 vertebra düzeyinde flegmon ile uyumlu, anterior epidural yumuşak dokuda kalınlaşma ve kontrast tutulumu, anterior paravertebral yumuşak dokuda ve paraspinal kaslarda enflamasyon ile uyumlu kontrast tutulumu izlenmektedir

ertapenem 1x500 mg IV başlandı. İdrar kültüründe de genişlemiş spektrumlu β -laktamaz pozitif *Escherichia coli* üremesi oldu. Her iki ayaktan alınan DDK'de *Candida metapsilosis* üremesi oldu. Ertapenem tedavisine kaspofungin (CAS) 1x50 mg IV eklendi. Hasta antifungal tedavinin üçüncü haftasında plastik cerrahi kliniği tarafınca opere edildi. Ameliyat sırasında hastada osteomyelit düşünülerek sol ve sağ ayakta nekrotik dokular debride edilip, sol ayak 1. parmak metatarsofalangeal eklem seviyesinden ve 2. parmak interfalangeal eklem seviyesinden amputasyon yapıldı. Materyalin histopatolojik incelemesinde iskemi ve nekroz bulguları vardı. İntraoperatif alınan materyalin kültüründe *C. metapsilosis* ve *Stenotrophomonas maltophilia* üredi. Etken tanımlanması MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) ile tür düzeyinde yapıldı. Antifungal duyarlılık testi Sensititre YeastOne™ (TREK Diagnostic System, East Grinstead, Birleşik Krallık) ile çalışıldı. Antifungal duyarlılık sonuçlarında MİK değerleri belirtilmedi. Ertapenem kesilerek, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMX) 3x160/800 mg IV başlandı. Altı hafta CAS, iki hafta TMP/SMX tedavisi alan hasta, FLK 1x400 mg PO önerilerek taburcu edildi. Hasta taburcu olduktan iki ay sonra tedavisi devam ederken, akut serebrovasküler hastalık tanısıyla Nöroloji Yoğun Bakım ünitesinde izleme alındı ve eksitus oldu.

Literatür Derlemesi

Çalışmamızda osteoartiküler kandida enfeksiyonu gelişen üç olgu sunulmuş olup, ilgili yayınlara yönelik literatür taraması Nisan 2010-Haziran 2019 tarihleri arasında yapıldı. Anahtar kelimeler olarak "*Candida* osteomyelitis", "*Candida* arthritis", "*Candida* spondylodiscitis" kullanılarak PubMed, Google Scholar ve Web of Science tarandı. Tarama tam basılı metine ulaşılan çalışmalar, İngilizce diliyle yazılanlar ve insan çalışmaları ile sınırlandırıldığında toplam 42 çalışma bulundu^[4,5,9,10,14-51].

Literatür taraması Algoritma 1 ve Tablo 1'de gösterildi. Değerlendirilen 42 çalışmada hastaların 29'u (%66) erkek, 15'i (%34) kadındı. Yaş ortalamaları $53,1 \pm 17,7$ idi. Olguların 22'sinde (%48) *C. albicans*, 23'ünde (%50) *non-albicans Candida* izole edilmiş olup bir (%2) olguda kandida tiplendirilememiştir. En sık saptanan risk faktörü geçirilmiş cerrahi öyküsü olup 16 (%36) olguda vardı. Osteoartiküler sistem tutulumlarından en sık lokalizasyonun 18 (%41) olguda vertebra olduğu görüldü. Antifungal tedavide en çok tercih edilen ajan 25 (%57) olguda azoller ve sırasıyla 10 (%23) olguda ekinokandinler, sekiz (%18) olguda polyenler ve bir (%2) olguda kombine tedavi idi. Olguların 37'sinde (%84) iyileşme görülürken, dört (%9) olgu kaybedildi.

Tartışma

Kandida türleri nadir olmakla birlikte osteoartiküler sistemi etkileyerek osteomyelite neden olabilmektedir^[1]. Genel olarak bakıldığında etken olarak en sık *C. albicans* görülür, ancak son yıllarda *non-albicans Candida*'ların da osteomyelitlerde sıklığının arttığı bildirilmektedir^[7,9,52]. Yapılan literatür

Şekil 3. Tedavi öncesi çekilen bilateral ayak manyetik rezonans görüntüleme (MRG): MRG STIR sağ (A) ve sol (B) ayak imajlarda; metatarsal alanda dorsal yüzde belirgin, deri-deri altı yumuşak doku ve kas yapılarında sinyal intensite artışı selülit ve miyozit lehine değerlendirildi

Algoritma 1. Taranan ve çalışmaya dahil edilen yayımların sayısını gösteren akış diyagramı

incelemesinde *C. albicans* %48, non-*albicans Candida* %50 oranında görülmektedir (Tablo 1). Yapılan bir çalışmada kandida osteomiyelitinde etken olarak *C. albicans* (%69), *C. tropicalis* (%15) ve *C. glabrata* (%8) görülmüştür^[11]. Bununla birlikte, iki retrospektif çalışmada, non-*albicans Candida*'nın kandida osteomiyelitinde giderek daha sık görüldüğü ve bakterilerle, özellikle de *Staphylococcus aureus* ile miks enfeksiyonların olabileceği gösterilmiştir^[7,9]. Bizim olgularımızın her üçünde de non-*albicans Candida* izole edildi. İzole edilen etkenler son yıllardaki etkenlerle benzerlik göstermektedir. Etken tanımlanması MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) ile tür düzeyinde yapıldı. Antifungal duyarlılık testi Sensititre YeastOne™ (TREK Diagnostic System, East Grinstead, Birleşik Krallık) ile çalışıldı. Antifungal duyarlılık testlerine göre tedavilere devam edildi.

Kandida osteomiyeliti subakut veya kronik seyir gösterebilmektedir^[7,53]. Erişkinde osteoartiküler sistemde en sık etkilenen bölge vertebralar olup sıklıkla lomber bölge tutulmaktadır^[7,38]. Kandida vertebra tutulumunda, genellikle intervertebral diskin merkezine yerleşerek disk kırığının daralmasına neden olur. Bu da vertebral uç plaklarının ve alttaki vertebral kemiğinin hasar görmesine ve destrüksiyonuna neden olur^[2,5,14]. Bu durum kandida osteomiyelitinin tedavi edilmediği durumda hastalığın progresyonuna ve destrüksiyonda artışa sebep olur^[36]. Osteoartiküler enfeksiyonlarda uzun süreli antibakteriyel tedaviye yanıt alınamayan olgularda, özellikle kandida için risk faktörü bulunan hastalarda kandida türlerinin akla getirilmesi gerektiği çalışmalarda vurgulanmıştır^[52]. Bizim olgularımızdan birinde lomber vertebra, birinde el, diğerinde ayakta osteomiyelit vardı. Ancak kemik destrüksiyonu ile ilgili herhangi bir bulgu yoktu. Hastaların üçü de apse formasyonu ile başvurmuştu.

Kandida osteomiyeliti için risk faktörleri santral venöz kateterler, immünoşüpresyon, IM ilaç kullanımı, DM, cerrahi ve antibiyotik kullanımıdır^[14,54-56]. Ayrıca kandidaların biyofilm oluşturması prostetik eklem enfeksiyonu gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. *C. albicans* enfeksiyonlarının çoğu konakta veya tıbbi cihazların, protezlerin yüzeylerinde biyofilm oluşumu ile ilişkilidir^[57]. Bizim olgularımızın üçünde DM ve uzun süreli antibiyotik kullanımı ortak risk faktörleri olup vertebral osteomiyelit olan hastamızda biyofilm varlığı gösterilmese de ayrıca cerrahi girişim ve yabancı cisim varlığı diğer risk faktörleriydi. Ayrıca olgu 3'te diğer risk faktörlerine ek olarak yoğun bakımda yatış öyküsü de vardı.

Mantarların sebep olduğu osteomiyelitlerin tanısında laboratuvar testleri spesifik değildir. Örneğin; enflamasyon biyobelirteçleri olan ESR ve CRP hafif yükselir^[4,14,37]. Fungal osteomiyelitli 207 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların %87'sinde ESR yüksek bulunmuştur^[1]. Bazen alkalen fosfataz yükselebilir^[2]. Nadiren kan ve idrar kültür pozitifliği olur^[5]. Bu nedenle klinik ve

standart laboratuvar parametreler kandida osteomiyeliti tanısı için yeterli olmayabilir. Literatürle benzer olarak olgu 2 ve 3'de ESR ve CRP yüksekliği vardı ancak olgu 1'de normal sınırlardaydı. Tanıda osteomiyelitten şüphelenildiğinde görüntüleme olarak MRG hastalığın erken tanısında tomografiye göre daha sensitif ve spesifik olduğundan daha sık tercih edilmektedir^[6,58,59]. Lifeso'nun^[60] yaptığı çalışmada MRG %96 sensitif, %92 spesifik olarak tespit edilmiştir. Torres Ramos ve ark.'nın^[2] yaptığı çalışmada da MRG'nin daha spesifik ve sensitif olduğu, ayrıca epidural ve paraspinal enfeksiyon varlığını oldukça iyi bir şekilde gösterdiği bildirilmiştir. Bizim olgularımızın her üçünde tanıda görüntüleme yöntemi olarak MRG kullanılmış ve apse formasyonları tespit edilmiştir.

Enfeksiyon hastalıklarının kesin tanısında en önemli tanı yöntemi etkenin izolasyonudur. Kandida vertebral osteomiyelitin kesin mikrobiyolojik tanısı için biyopsi örneğinin kültürü yapılarak, biyopsi ve/veya kültür sonucuna göre tedavi düzenlenmelidir^[2,27,61]. Doğru tanı ve tedavi için biyopsi ve kültüre olan ihtiyaç çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır^[7,9]. Fungal osteomiyelit tedavisi çok farklı olduğu için mikroorganizmanın belirlenmesi önemlidir^[61]. Miller ve Mejicano^[1], ilk biyopsi kültürünün negatif olması durumunda, ancak fungal osteomiyelit için yüksek bir olasılık varsa, ikinci bir biyopsi yapılmasını önermektedir. Eğer ikinci biyopsi de negatif ise, cerrahi işlemle biyopsi ve kültür yapılması önerilmektedir. Olgularımızda DDK alınarak kültür yapılmış ve kültür sonucunda her üç olguda da non-*albicans Candida* üremiştir. Her üç olgumuzda da ilk alınan DDK'da etken tanımlanabilmiştir.

Osteoartiküler enfeksiyonların tedavisinde medikal tedavi ile birlikte gerektiğinde cerrahi tedavinin de uygulanması önem arz etmektedir^[1,3,4]. Osteoartiküler kandida enfeksiyonlarda FLK ve ekinokandinler sık kullanılan antifungal tedavilerdir (Tablo 1). Özellikle polyenler kullanıma girinceye kadar FLK daha çok tercih edilmiştir^[1]. Flukanozolun kemik doku konsantrasyonu insanlarda yaklaşık olarak %33, hayvan çalışmalarında %100 olarak saptanmıştır. Amfoterisin B'nin de kemik dokuya geçişinin iyi olduğu ancak ekinokandinlerle ilgili yeterli veri olmadığı bildirilmektedir^[62]. Eltoukhy ve Crank^[63] yaptığı bir çalışmada FLK ve AMP-B'nin kemik dokuya geçişi yeterli bulunmuşken, ekinokandinler, posakonazol, vorikonazol ve itraconazolun kemik dokuya geçişi belirsiz bulunmuştur.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2009 kandida kılavuzunda osteoartiküler eklem enfeksiyonlarında ilk tercih FLK veya AMP-B idi^[64]. IDSA 2016'daki kandida kılavuz güncellemesinde son zamanlardaki olgu serilerinde FLK ve ekinokandinler, AMP-B'ye üstün olmaları nedeni ile güçlü öneri, düşük kanıt düzeyinde önerilmektedir^[3]. Ancak kandida osteomiyelitinin tedavisinde ekinokandin kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır^[11]. Antifungal tedaviler sistemik verilmekle

Tablo 1. Kandida osteomiyeliti olan olgularına ait literatür derlemesi

Yazar	Yıl	Olgu sayısı	Cinsiyet/yaş	Lokalizasyon	Etken	Risk faktörleri	Tedavi	Sonuç
Cho ve ark. ^[14]	2010	1	Kadın/70	Vertebral	<i>C. parapsilosis</i>	Cerrahi	FLK	İyileşme
Dailey ve Young ^[15]	2011	1	Erkek/69	Vertebral	<i>C. glabrata</i>	Antibiyotik kullanımı	AMP-B	İyileşme
Burton ve ark. ^[16]	2011	1	Erkek/72	Vertebral	<i>C. parapsilosis</i>	DM, cerrahi	FLK	İyileşme
Sung ve Chun ^[17]	2011	1	Kadın/63	Ayak bileği	<i>C. parapsilosis</i>	DM, HT	AMP-B	İyileşme
Lu ve ark. ^[18]	2012	1	Erkek/75	Diz eklemi	<i>C. krusei</i>	DM, AML	POS→CAS	Eksitus
Lim ve ark. ^[19]	2012	1	Erkek/73	Omuz eklemi	<i>C. parapsilosis</i>	-	FLK	Takipte
Yuste ve ark. ^[20]	2012	1	Kadın/42	İliak kemik	<i>C. albicans</i>	Cerrahi	FLK	İyileşme
Grimes ve ark. ^[21]	2012	1	Kadın/63	Vertebral	<i>C. albicans</i>	Cerrahi	FLK	Takipte
Fleming ve ark. ^[22]	2012	1	Kadın/65	Ayak	<i>C. albicans</i>	Cerrahi	FLK	İyileşme
Kumar ve ark. ^[23]	2012	1	Kadın/27	Diz eklemi	<i>C. tropicalis</i>	-	AMP-B→FLK	İyileşme
Joshi ^[24]	2012	1	Erkek/63	Vertebral	<i>C. albicans</i>	KBY, HCV, alkol kullanımı	FLK	İyileşme
Kelesidis ve Tsiodras ^[25]	2012	1	Erkek/41	Vertebral	<i>C. albicans</i>	HIV	CAS	İyileşme
Springer ve Chatterjee ^[26]	2012	1	Kadın/65	Omuz eklemi	<i>C. albicans</i>	DM, romatoid artrit	MİKA→FLK	İyileşme
Kaldau ve ark. ^[9]	2012	1	Erkek/60	Ayak bileği	<i>C. tropicalis</i> <i>C. krusei</i>	Antibiyotik kullanımı, immünosüpresyon	Lipozomal AMP-B	İyileşme
Bali ve ark. ^[27]	2013	1	Erkek/55	Maksilla	<i>C. albicans</i>	-	FLK	Re-enfeksiyon
Chen ve ark. ^[28]	2013	1	Erkek/41	Vertebral	<i>C. albicans</i>	IV ilaç kullanımı	FLK	İyileşme
Marupudi ve ark. ^[29]	2013	1	Erkek/74	Vertebral	<i>C. albicans</i>	Cerrahi, DM	FLK	İyileşme
Prevost and English ^[30]	2013	1	Erkek/62	Kosta	<i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i>	Cerrahi	FLK	İyileşme
Eves ve ark. ^[31]	2013	1	Erkek/73	Kosta	<i>Candida spp.</i>	Cerrahi	FLK	İyileşme
Savall ve ark. ^[32]	2013	1	Erkek/22	Vertebral	<i>C. albicans</i>	Cerrahi	FLK	İyileşme
Imamura ve ark. ^[33]	2014	1	Kadın/45	Dirsek	<i>C. albicans</i>	SLE	FLK	İyileşme
Tan ve ark. ^[34]	2014	1	Erkek/47	Vertebral	<i>C. glabrata</i>	İmmünosüpresyon, testiküler seminom, psöriatrik artrit	CAS→POS	İyileşme
Taneja ve ark. ^[35]	2014	1	Erkek/68	Kalça	<i>C. albicans</i>	KBY, Crohn hastalığı, immünosüpresyon	FLK	Eksitus
Brembilla ve ark. ^[5]	2014	1	Erkek/27	Vertebral	<i>C. albicans</i>	Cerrahi	FLK	İyileşme
Lopez ve ark. ^[10]	2014	1	Erkek/51	El başparmak	<i>C. parapsilosis</i>	Cerrahi	CAS→FLK	İyileşme
Toki ve ark. ^[36]	2014	1	Kadın/54	El parmağı	<i>C. glabrata</i>	Travma, antibiyotik kullanımı	ITR→FLK→FLS	İyileşme
Oksi ve ark. ^[37]	2014	1	Erkek/37	Vertebral	<i>C. dubliniensis</i>	IV ilaç kullanımı	Lipozomal AMP-B→FLK	İyileşme
Kulcheski ve ark. ^[38]	2015	1	Erkek/39	Vertebral	<i>C. albicans</i>	Antibiyotik kullanımı, travma, alkolik	FLK	İyileşme
Magano ve ark. ^[39]	2015	1	Erkek/36	Kosta, kostokondral	<i>C. albicans</i>	Cerrahi, antibiyotik kullanımı	CAS	İyileşme
Oichi ve ark. ^[40]	2015	1	Erkek/79	Vertebral	<i>C. tropicalis</i>	İmmünosüpresyon, KKY	MİKA→FLK	İyileşme

Tablo 1. Devamı

Yazar	Yıl	Olgu sayısı	Cinsiyet/yaş	Lokalizasyon	Etken	Risk faktörleri	Tedavi	Sonuç
Gopinathan ^[4]	2016	2	Kadın/19 Erkek/64	Vertebral Vertebral	<i>C. tropicalis</i> <i>C. tropicalis</i>	KBY, immünoşüpresyon DM, KBY	AMP-B→FLK FLK	İyileşme Takibi yok
Jones ve ark. ^[41]	2016	1	Kadın/25	Kalça	<i>C. albicans</i>	İmmünoşüpresyon	FLK	İyileşme
Gamarra-Hilburn ve ark. ^[42]	2016	1	Kadın/68	Dirsek	<i>C. parapsilosis</i>	Romatoid artrit	CAS→ FLK	İyileşme
Çevik ve ark. ^[43]	2016	1	Erkek/35	Diz eklemi	<i>C. albicans</i>	Cerrahi	AMP-B	İyileşme
Ma ve ark. ^[44]	2016	1	Erkek/52	Vertebral	<i>C. tropicalis</i>	AML, immünoşüpresyon	MİKA	İyileşme
Iacuzzo ve Monticelli ^[45]	2017	1	Erkek/86	Pubis	<i>C. albicans</i>	-	FLK	İyileşme
Nahra ve ark. ^[46]	2017	1	Kadın/31	Sakrum	<i>C. albicans</i>	-	MİKA→FLK	İyileşme
Yingling ve ark. ^[47]	2017	1	Kadın	Ayak bileği	<i>C. parapsilosis</i>	KBY, HIV, demans, antibiyotik kullanımı	FLK→CAS eklendi	Eksitus
Attie ve ark. ^[48]	2018	2	Erkek/40 Erkek/45	Mandibula Mandibula	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	IV madde kullanımı cerrahi IV madde kullanımı cerrahi	FLK FLK	İyileşme İyileşme
Gagliano ve ark. ^[49]	2018	1	Erkek/66	Vertebral	<i>C. glabrata</i>	DM, spondiloartrozis, HCV	AND	İyileşme
Heath ve ark. ^[50]	2019	1	Erkek/65	Sternum	<i>C. auris</i>	KOAH, KBY, cerrahi	POS	Eksitus
Kaushal ve ark. ^[51]	2019	1	Kadın/29	Maksillofasiyal	<i>C. tropicalis</i>	Damakta ülser	AMP-B	İyileşme

FLK: Flukonazol, AMP-B: Amfoterisin B, CAS: Kaspofungin, FLS: Flusitozin, VOR: Vorikonazol, MİKA: Mikafungin, ITR: İtrakonazol, POS: Posakonazol, AND: Anidulafungin, IV: İntravenöz, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, HCV: Hepatit C virüsü, HT: Hipertansiyon, AML: Akut miyeloid lösemi, SLE: Sistemik lupus eritematozus, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, DM: Diabetes mellitus, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

birlikte AMP-B deoksilat veya FLK gibi ajanlar kemik içine de verilebilmektedir, ancak bu uygulama tartışmalıdır^[5,65,66]. Antifungal tedavi en az altı ay süreyle uygulandığı zaman iyileşme oranları belirgin şekilde daha yüksek olmaktadır^[3,7,11]. Kandida osteomiyelitte cerrahi debridman sıklıkla antifungal tedavi ile birlikte yapılır^[4,52,67]. Özellikle cerrahi tedavi vertebral osteomiyelitte, medikal tedavi altında nörolojik defisiti gelişen, vertebral instabilite olan, büyük apseleri veya kötüleşen semptomları olan hastalarda endikedir^[7,13,14,38]. IDSA 2016'da kandida kılavuz güncellemesinde de seçilmiş hastalarda, cerrahi tedavi güçlü öneri, düşük kanıt düzeyinde önerilmiştir^[3]. Yapılan çalışmalarda hastaların %57'sinde cerrahi ve antifungal tedavi kombinasyonu uygulanmış ve %88 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir^[9,11]. Bizim olgularımızın üçüne kombine antifungal tedavi ile cerrahi tedavi uygulandı. Bir hastada FLK, bir hastada AMP-B, bir hastada da CAS tedavisi verildi. İdame tedavide iki hastada oral FLK kullanıldı. Olgularımızın antifungal tedavi süreleri altı hafta ile 24 hafta arasında değişmekteydi. Çalışmalar olgu sunumları ve olgu serileri üzerinden olduğundan tedavi süresi ile ilgili net bir öneri olmamakla birlikte IDSA 2016 kılavuzunda altı aylık antifungal tedavi ile başarılı

sonuçlar elde edilebileceği vurgulanmaktadır^[3]. Ayrıca 2014'te yapılan 23 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada antifungal tedavinin, cerrahi ile birlikte ortalama 45 (38-83) gün süre uygulandığında başarılı olunduğu sonucu bildirilmiştir^[68]. Olgu 1'de amputasyonla birlikte tedavi süresi toplam altı hafta idi.

Sonuç

Kandida osteomiyeliti risk faktörlerinin olduğu ve/veya uzun süreli antibiyoterapiye yanıtız osteoartiküler enfeksiyonlarda mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Erken tanı ve tedavi mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Etken tanımlamasına mutlaka önem verilip tedavi uygun bir şekilde planlanarak hastaların izleme alınması sağlanmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif bir çalışma olup etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif olup bilgilendirilmiş onam formu alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.A., N.N.A., Konsept: F.A., N.N.A., Dizayn: F.A., N.N.A., Veri Toplama veya İşleme: E.Ç., M.K., Ş.O., E.Ö., İ.T., F.A., Analiz veya Yorumlama: F.A., N.N.A., İ.K., Literatür Arama: F.A., N.N.A., G.Y., Yazan: F.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

References

1. Miller DJ, Mejicano GC. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review. Clin Infect Dis. 2001;33:523-30.
2. Torres-Ramos FM, Botwin K, Shah CP. *Candida* spondylodiscitis: an unusual case of thoracolumbar pain with review of imaging findings and description of the clinical condition. Pain Physician. 2004;7:257-60.
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2015;62:1-50.
4. Gopinathan A, Kumar A, Rao SN, Kumar K, Karim S. Candidal Vertebral Osteomyelitis in the Midst of Renal Disorders. J Clin Diagn Res. 2016;10:3-5.
5. Bremilla C, Lanterna LA, Risso A, Bonaldi G, Gritti P, Resmini B, Viscone A. Cervical Bone Graft *Candida albicans* Osteomyelitis: Management Strategies for an Uncommon Infection. Case Rep Orthop. 2014;2014:986393.
6. Ozdemir N, Celik L, Oğuzoğlu S, Yıldırım L, Bezircioğlu H. Cervical vertebral osteomyelitis and epidural abscess caused by *Candida albicans* in a patient with chronic renal failure. Turk Neurosurg. 2008;18:207-10.
7. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, Moriyama B, Alexander E, Roilides E, Brause B, Walsh TJ. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011). Clin Infect Dis. 2012;55:1338-51.
8. Cornely OA, Lasso M, Betts R, Klimko N, Vazquez J, Dobb G, Velez J, Williams-Diaz A, Lipka J, Taylor A, Sable C, Kartsonis N. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. J Antimicrob Chemother. 2007;60:363-9.
9. Kaldau NC, Brorson S, Jensen PE, Schultz C, Arpi M. Bilateral polymicrobial osteomyelitis with *Candida tropicalis* and *Candida krusei*: a case report and an updated literature review. Int J Infect Dis. 2012;16:16-22.
10. Lopez R, Hunter AR, Geoghegan O, Demertzi E. *Candida parapsilosis* osteomyelitis. BMJ Case Rep. 2014;2014.
11. Slenker AK, Keith SW, Horn DL. Two hundred and eleven cases of *Candida* osteomyelitis: 17 case reports and a review of the literature. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73:89-93.
12. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, Hendershot EF, Holtom PD, Huddleston PM, Petermann GW, Osmon DR, Infectious Diseases Society of America. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. Clin Infect Dis. 2015;61:26-46.
13. Khazim RM, Debnath UK, Fares Y. *Candida albicans* osteomyelitis of the spine: progressive clinical and radiological features and surgical management in three cases. Eur Spine J. 2006;15:1404-10.
14. Cho K, Lee SH, Kim ES, Eoh W. *Candida parapsilosis* spondylodiscitis after lumbar discectomy. J Korean Neurosurg Soc. 2010;47:295-7.
15. Dailey NJ, Young EJ. *Candida glabrata* spinal osteomyelitis. Am J Med Sci. 2011;341:78-82.
16. Burton MJ, Shah P, Swiatlo E. Misidentification of *Candida parapsilosis* as *C. famata* in a clinical case of vertebral osteomyelitis. Am J Med Sci. 2011;341:71-3.
17. Sung J, Chun KA. *Candida parapsilosis* arthritis involving the ankle in a diabetes patient: a case report. J Korean Soc Radiol. 2011;64:587-91.
18. Lu H, Marengo MF, Mihu CN, Garcia-Manero G, Suarez-Almazor ME. Rare case of septic arthritis caused by *Candida krusei*: case report and literature review. J Rheumatol. 2012;39:1308-9.
19. Lim KB, Kwak YG, Kim YS, Park KR. Shoulder joint infectious arthritis and acromioclavicular joint osteomyelitis due to *Candida*. Ann Rehabil Med. 2012;36:573-7.
20. Yuste JR, Alfonso M, Bustos C, Quintana J, Rubio M, Villas C, Del Pozo JL. Iliac bone *Candida albicans* osteomyelitis in a patient with iliac crest bone autograft: a case report and review of the literature. Infection. 2012;40:445-9.
21. Grimes CL, Tan-Kim J, Garfin SR, Nager CW. Sacral colpopexy followed by refractory *Candida albicans* osteomyelitis and discitis requiring extensive spinal surgery. Obstet Gynecol. 2012;120:464-8.
22. Fleming L, Ng A, Paden M, Stone P, Kruse D. Fungal osteomyelitis of calcaneus due to *Candida albicans*: a case report. J Foot Ankle Surg. 2012;51:212-4.
23. Kumar S, Bandopadhyay M, Bandopadhyay M, Mondal S, Pal N, Banerjee P. A rare case of *Candida tropicalis* arthritis in a patient of β thalassemia. Annals of Tropical Medicine and Public Health. 2012;5:362.
24. Joshi TN. *Candida albicans* spondylodiscitis in an immunocompetent patient. J Neurosci Rural Pract. 2012;3:221-2.
25. Kelesidis T, Tsiodras S. Successful treatment of azole-resistant *Candida spondylodiscitis* with high-dose caspofungin monotherapy. Rheumatol Int. 2012;32:2957-8.
26. Springer J, Chatterjee S. *Candida albicans* prosthetic shoulder joint infection in a patient with rheumatoid arthritis on multidrug therapy. J Clin Rheumatol. 2012;18:52-3.
27. Bali R, Sharma P, Gupta P, Gaba S. Chronic candidal osteomyelitis of mid face: A therapeutic dilemma. J Oral Biol Craniofac Res. 2013;3:151-3.
28. Chen CH, Chen WL, Yen HC. *Candida albicans* lumbar spondylodiscitis in an intravenous drug user: a case report. BMC Res Notes. 2013;6:529.
29. Marupudi S, Papali A, Hines S. *Candida albicans*: An Unusual Cause of Osteomyelitis and Empyema Post Cholecystectomy. Chest. 2013;144:232.
30. Prevost N, English JC. *Candida* rib osteomyelitis: Erythema and nodule in midline scar. J Am Acad Dermatol. 2013;69:205-7.
31. Eves S, Sayeed R, Potter M. A case of rib fungal osteomyelitis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014;67:81-3.
32. Savall F, Dedouit F, Telmon N, Rougé D. *Candida albicans* spondylodiscitis following an abdominal stab wound: forensic considerations. J Forensic Leg Med. 2014;23:1-3.
33. Imamura H, Iwamoto T, Momohara S. Unusual case of an elbow mass caused by *Candida* arthritis in a patient with systemic lupus erythematosus. Hand Surg. 2014;19:409-11.
34. Tan AC, Parker N, Arnold M. *Candida glabrata* vertebral osteomyelitis in an immunosuppressed patient. Int J Rheum Dis. 2014;17:229-31.
35. Taneja AK, Torriani M, Simeone FJ. Septic arthritis and osteomyelitis of the hip by *Candida albicans*. J Rheumatol. 2014;41:2270.
36. Toki S, Hibino N, Sairyo K, Takahashi M, Yoshioka S, Yamano M, Henmi T. Osteomyelitis Caused by *Candida glabrata* in the Distal Phalanx. Case Rep Orthop. 2014;2014:962575.

37. Oksi J, Finniliä T, Hohenthal U, Rantakokko-Jalava K. *Candida dubliniensis* spondylodiscitis in an immunocompetent patient. Case report and review of the literature. *Med Mycol Case Rep.* 2014;3:4-7.
38. Kulcheski AL, Graells XS, Benato ML, Santoro PG, Sebben AL. Fungal spondylodiscitis due to *Candida albicans*: an atypical case and review of the literature. *Rev Bras Ortop.* 2015;50:739-42.
39. Magano R, Cortez J, Ramos E, Trindade L. *Candida albicans* osteomyelitis as a cause of chest pain and visual loss. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
40. Oichi T, Sasaki S, Tajiri Y. Spondylodiscitis concurrent with infectious aortic aneurysm caused by *Candida tropicalis*: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2015;23:251-4.
41. Jones N, Garcez T, Newman W, Denning D. Endogenous *Candida* endophthalmitis and osteomyelitis associated with CARD9 deficiency. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
42. Gamarra-Hilburn CF, Rios G, Vilá LM. Olecranon bursitis caused by *Candida parapsilosis* in a patient with rheumatoid arthritis. *Case Rep Rheumatol.* 2016;2016:2019250.
43. Çevik R, Tekin R, Gem M. *Candida* arthritis in a patient diagnosed with spondyloarthritis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49:793-5.
44. Ma L, Tong H, Ruan L, Ling Z, Ren Y, Zhou X. Successful treatment of *Candida tropicalis* osteomyelitis with Micafungin in a leukemia patient. *IDCases.* 2016;6:109-11.
45. Iacuzzo C, Monticelli J. *Candida albicans* Osteomyelitis Pubis: The Possible Pathogenic Role of Pelvic Irradiation. *Case Rep Orthop.* 2017;2017:5961917.
46. Nahra R, Hoedt C, Jagga S, Ren S, Kim TWB. *Candida albicans* Sacral Osteomyelitis Causing Necrosis of a Sacral Nerve Root: A Case Report. *JBJS Case Connect.* 2017;7:48.
47. Yingling JM, Sun L, Yoon R, Liporace F. A rare case of *Candida parapsilosis* osteomyelitis: a literature review and proposed treatment algorithm. *Patient Saf Surg.* 2017;11:31.
48. Daya Attie M, Anderson IA, Portnof J. Mandibular osteomyelitis associated with *Candida albicans* in marijuana and heroin abusers. *Ann Maxillofac Surg.* 2018;8:355-7.
49. Gagliano M, Marchiani C, Bandini G, Bernardi P, Palagano N, Cioni E, Finocchi M, Bellando Randone S, Moggi Pignone A. A rare case of *Candida glabrata* spondylodiscitis: case report and literature review. *Int J Infect Dis.* 2018;68:31-5.
50. Heath CH, Dyer JR, Pang S, Coombs GW, Gardam DJ. *Candida auris* sternal osteomyelitis in a man from Kenya visiting Australia, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:192-4.
51. Kaushal D, Sharma A, Kesarwani A, Kalita JM. Chronic *Candida* osteomyelitis of hard palate and nose: A diagnostic quandary. *Med Mycol Case Rep.* 2019;24:1-4.
52. Lopez R, Hunter AR, Geoghegan O, Demertzi E. *Candida parapsilosis* osteomyelitis. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
53. Arias F, Mata-Essayag S, Landaeta ME, Capriles CH, Pérez C, Núñez MJ, Carvajal A, Silva M. *Candida albicans* osteomyelitis: case report and literature review. *Int J Infect Dis.* 2004;8:307-14.
54. Harvey RL, Myers JP. Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital. *Arch Intern Med.* 1987;147:2117-20.
55. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med.* 1989;87:614-20.
56. Neale TJ, Muir JC, Mills H, Horne JG, Jones MR. *Candida albicans* vertebral osteomyelitis in chronic renal failure. *Postgrad Med J.* 1987;63:695-8.
57. Cobo F, Rodriguez-Granger J, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, Navarro-Mari JM. *Candida* Prosthetic Joint Infection. A Review of Treatment Methods. *J Bone Jt Infect.* 2017;2:114-21.
58. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med.* 1997;336:999-1007.
59. Williams RL, Fukui MB, Meltzer CC, Swarnkar A, Johnson DW, Welch W. Fungal spinal osteomyelitis in the immunocompromised patient: MR findings in three cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:381-5.
60. Lifeso RM. Pyogenic spinal sepsis in adults. *Spine (Phila Pa 1976).* 1990;15:1265-71.
61. Schiedo RM, Lavelle W, Sun MH. Lumbar Spinal *Candida glabrata* Treated Without Surgical Intervention: A Case Report. *Cureus.* 2017;9:1371.
62. Fischman AJ, Alpert NM, Livni E, Ray S, Sinclair I, Callahan RJ, Correia JA, Webb D, Strauss HW, Rubin RH. Pharmacokinetics of 18F-labeled fluconazole in healthy human subjects by positron emission tomography. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1270-7.
63. Eltoukhy NS, Crank CW. Antifungal distribution into cerebrospinal fluid, vitreous humor, bone, and other difficult sites. *Current Fungal Infection Reports.* 2010;4:111-9.
64. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
65. Marra F, Robbins GM, Masri BA, Duncan C, Wasan KM, Kwong EH, Jewesson PJ. Amphotericin B-loaded bone cement to treat osteomyelitis caused by *Candida albicans*. *Can J Surg.* 2001;44:383-6.
66. Sealy PI, Nguyen C, Tucci M, Benghuzzi H, Cleary JD. Delivery of antifungal agents using bioactive and nonbioactive bone cements. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1606-15.
67. Wellinghausen N, Moericke A, Bundschuh S, Friedrich W, Schulz AS, Gatz SA. Multifocal osteomyelitis caused by *Candida dubliniensis*. *J Med Microbiol.* 2009;58:386-90.
68. Miller AO, Gamaletsou MN, Henry MW, Al-Hafez L, Hussain K, Sipsas NV, Kontoyiannis DP, Roilides E, Brause BD, Walsh TJ. Successful treatment of *Candida* osteoarticular infections with limited duration of antifungal therapy and orthopedic surgical intervention. *Infectious Diseases.* 2015;47:144-9.