

Yenidoğanlarda Mikafungin Kullanımı Sonuçları

Results of the Use of Micafungin in Newborns

Salih Çağrı ÇAKIR¹, Solmaz ÇELEBİ², Hilal ÖZKAN¹, Nilgün KÖKSAL¹,
Bayram Ali DORUM¹, Edanur YEŞİL², Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU²

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa.

¹ Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Neonatology, Bursa, Turkey.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

² Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Disease, Bursa, Turkey.

Makale Atfı: Çakır SÇ, Çelebi S, Özkan H, Köksal N, Dorum BA, Yeşil E ve ark. Yenidoğanlarda Mikafungin Kullanımı Sonuçları. Mikrobiyol Bul 2019;53(1):70-80

ÖZ

İnvaziv kandidoz prematüre yenidoğanlarda yaygın ve ciddi bir enfeksiyondur. Prematüre bebeklerin prognozunu iyileştirmek için mantar enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi çok önemlidir. Yenidoğanlarda invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olan flukonazol ve amfoterisin B kullanımının nefrotoksisite, hepatotoksisite ve dirençli suşlar nedeniyle mümkün olmadığı durumlarda en son geliştirilen antifungal ilaç sınıfı olan ekinokandinlerden mikafungin kullanılmaktadır. Mikafunginin yenidoğanlarda kullanımı yeni olup, santral sinir sistemine etkili olan yüksek dozlardaki kullanım tecrübesi sınırlıdır. Bu çalışmada, üçüncü düzey yoğun bakım ünitesinde retrospektif olarak 24 aylık süre içerisinde (2016-2017) yenidoğan yoğun bakımındaki yatışları süresince kültür kanıtı veya olası invaziv mantar enfeksiyonu tedavisi için mikafungin kullanılan hastaların elektronik dosyalarını incelenmek amaçlanmıştır. Çalışmaya 10 prematüre, 5 term bebek olmak üzere toplam 15 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama doğum ağırlığı 1732 ± 999 g ve ortalama gestasyon yaşı 32.2 ± 5.8 hafta olarak belirlenmiştir. Tüm hastalarda uzun süre yoğun bakım yatışı ve invaziv kandidoz enfeksiyonu riskini arttıran faktörler tespit edilmiştir. Bu risk faktörlerinin hastalardaki sıklığına baktığımızda en sıkla, hastaların hepsinde mevcut olan santral venöz kateter ve çoklu antibiyotik kullanımı saptanırken, diğerleri sırasıyla entübasyon, total parenteral nutrisyon kullanımı ve cerrahi işlem uygulaması olarak gözlenmiştir. Dört hastanın kültüründe mantar üremesi olmuştur. Hastalardan izole edilen *Candida* türleri *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida catenulata*, *Candida parapsilosis* olarak saptanmıştır. Mikafungin tedavisine başlanan hastalardan sekizi öncesinde amfoterisin B, üçü flukonazol tedavisi almaktayken dört hasta ise herhangi bir antifungal tedavi almamıştır. Mikafungin başlama zamanı ortalama 29.9 ± 16.6 gün olarak belirlenmiştir. Mikafungin kullanım süreleri de ortalama 22.4 ± 11.2 gün olarak gerçekleşmiştir. İzlemede ise hiçbir hastada mikafungin kullanımına bağlı olarak elektrolit bozukluğu veya karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülmemiştir. Sonuç olarak flukonazol veya amfoterisin B kullanımına bağlı karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozulan veya daha önceden bozuk olan yenidoğan hastalarda ve dirençli *Candida* suşlarının neden olduğu yenidoğanın kültür kanıtı ve olası invaziv *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde yüksek doz (10 mg/kg/gün) mikafungin güvenli ve etkin bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan; invaziv *Candida* enfeksiyonu; kandidemi; mikafungin.

ABSTRACT

Invasive candidiasis is a common and serious infection in premature newborns. Preventing and treating fungal infections is very important to improve the prognosis of premature infants. Fluconazole and amphotericin B are used as the first choice in the treatment of invasive fungal infections of the newborns. In some cases, fluconazole and amphotericin B cannot be used due to nephrotoxicity, hepatotoxicity or resistant strains. Micafungin, which is among recently developed echinocandins, is the drug of choice in these cases. The use of micafungin in newborns is new and there is a limited experience about the effect of high dose usage in the central nervous system. The aim of this study was to evaluate the electronic files of patients who used micafungin for the treatment of culture-proven or possible invasive fungal infection during their hospital stay in the neonatal intensive care unit during a 24-month period (2016-2017) in the third-level intensive care unit. A total of 15 patients (10 premature and 5 term babies) were included in the study. The mean birth weight of the patients was 1732 ± 999 g and the mean gestational age was 32.2 ± 5.8 weeks. All patients had long-term intensive care and increased risk of invasive candidiasis infection. Central venous catheterization and multiple antibiotics usage were the most common risk factors in these patients. The other risk factors included intubation, total parenteral nutritional use and surgical procedure application. *Candida* species were isolated from the cultures of four patients. *Candida* species isolated from patients were *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida catenulata*, *Candida parapsilosis*. The mean time for onset of micafungin was 29.9 ± 16.6 days. Mean duration of micafungin therapy was 22.4 ± 11.2 days. Eight patients received amphotericin B, three patients received fluconazole therapy and four patients did not receive any antifungal therapy before the onset of micafungin. None of these patients had an abnormal kidney or liver function tests due to micafungin use. As a conclusion, high dose (10 mg/kg/day) micafungin is a safe and effective treatment choice both in the treatment of neonatal culture proven or probable invasive candida infections that were caused by refractory *Candida* strains, and in the case of nephrotoxicity and hepatotoxicity.

Keywords: Invasive candidiasis; candidemia; micafungin; newborn.

GİRİŞ

İnvaziv kandidoz, henüz bağışıklığı yeterince gelişmemiş prematüre yenidoğanlarda yaygın ve ciddi bir enfeksiyondur¹. Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde kandidemi sıklığı %28 olup, 750 g altında ise bu oran %43'e kadar yükselmektedir¹. Gebelik haftası esas alındığında ise 25 haftadan küçük bebeklerde bu oran %46'ya yükselmektedir¹. Bu bebekler, santral venöz kateterizasyon ve entübasyon gibi invaziv işlemler ile geniş spektrumlu antibiyotik, total parenteral besleme, antiasit ve kortikosteroid kullanımlarına daha fazla maruz kalmaktadırlar². Söz konusu durumların hepsi, bu bebeklerde özellikle *Candida* türleri başta olmak üzere invaziv fungal enfeksiyonların sıklığının artmasına yol açmaktadır². İnvaziv *Candida* enfeksiyonları, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YDYBÜ) ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır³. Mortalite oranları %21-32 olarak bildirilmektedir³. ADDA preterm yenidoğanlarda ise bu oran %50'lere yaklaşmaktadır³. Yaşayanlarda ise yüksek seviyede nörolojik sekeller görülmektedir. Bu nedenle prematüre bebeklerin prognozunu iyileştirmek için mantar enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi çok önemlidir³.

Yenidoğanlarda invaziv mantar enfeksiyonlarının (İME) tedavisinde ilk seçenekler flukonazol ve amfoterisin B'dir³. Ancak, nefrotoksisite amfoterisin B kullanımını sınırlamakta ve prematüre bebeklerde dozajlama ve emniyet konusunda belirsizlikler bulunmaktadır³. Flukonazol ise sadece mayalara karşı etkilidir ve *Candida glabrata* ve *Candida krusei* gibi bazı türler flukonazol direnci gösterebilir³.

Ekinokandinler (anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin) en son geliştirilen antifungal ilaç sınıfı olup, flukonazol dirençli suşlar ve *Aspergillus* türüne karşı bir miktar aktivite de dahil olmak üzere *Candida* türlerine karşı geniş spektrumlu etkilidirler³. Ekinokandinler arasında yer alan mikafunginin etkinliği ve güvenilirliği, yenidoğanlarda yapılan birçok sayıda klinik araştırmada farmakokinetik çalışmalarla birlikte incelenmiş ve yenidoğanlarda kullanım lisansı almıştır³. Mikafungin, fungal hücre duvarının vazgeçilmez bir bileşenini oluşturan 1,3-β-D-glukan bağlantılarının biyosentezini keserek antifungal etki göstermektedir. Bu glikol polimerleri memeli hücrelerinde olmadığından insanlarda önemli bir hücrel toksisiteye neden olmamaktadır¹. Ancak ilacın yenidoğanlardaki kullanım bilgilerinin sınırlı olması ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'na geçiş için yüksek dozlara ihtiyaç duyulması gibi aydınlatılması gereken konular bulunmaktadır. Bu yüzden seçilmiş olgulardaki kullanım verilerinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada 3. basamak bir yenidoğan YBÜ'de mikafungin kullanımı ile ilgili veriler analiz edilerek mikafungin tedavi doz ve süreleri, hastaların özellikleri, takiplerinde olabilecek sorunlar gözden geçirilerek, literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 20.02.2018 Karar no: 2018-4/38).

Bu çalışma, Güney Marmara Bölgesinde üçüncü basamak sağlık hizmeti veren hastanenin 16 yataklı YDYBÜ'sünde gerçekleştirildi. Klinik bulgulara ve kültür sonuçlarına göre kanıtlanmış veya olası İME tanısı konan Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında yatarak mikafungin tedavisi almış hastalar çalışmaya alındı.

Kültür üremesi olmayan hastalarda İME tanısı için önceden geliştirilmiş olan skorlama sistemi kullanıldı⁴. Buna göre ≥ 2 puan alan hastalara İME tanısı konuldu. Klinik sepsis için hastaların vücut sıcaklığının yüksek veya düşük oluşu, apne, oksijen veya solunum desteği ihtiyacında artış, taşikardi/bradikardi, hipotansiyon, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon bulgularının varlığı değerlendirildi⁵.

Her hasta için ayrıntılı demografik, mikrobiyolojik ve klinik veriler retrospektif olarak elektronik dosyalarından elde edildi. Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, erken membran rüptürü ve koryoamniyonit öyküsü, yatış sırasında aldıkları tanı, parenteral beslenme, steroid ve antiasit kullanımı, cerrahi işlem uygulaması, santral damar kateterizasyonu, idrar sondası, nazogastrik tüp varlığı, mekanik ventilasyon durumları kaydedildi.

İnvaziv *Candida* enfeksiyonu olasılığı tanısının konulduğu yatış günü, mikafungin başlanan gün, toplam mikafungin kullanım süresi, mikafungin dozu, hastanede toplam yatış süresi, profilaktik flukonazol kullanımı, mikafungin öncesinde antifungal kullanım bilgileri hasta dosyalarından kaydedildi. Hastaların mikafungin tedavisi öncesi, tedavi sırasındaki ve tedavi sonundaki lökopeni, lökositoz, trombositopeni, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin, kreatinin yüksekliği ve hipopotasemi durumları kaydedildi.

Candida organ tutulumu açısından; koryoretinit, endoftalmit, endokardit ve bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya ultrasonografide solid organ tutulumu varlığı hasta dosyalarından kaydedildi.

Hematolojik parametrelerdeki değişiklikler Manroe ve Rodwell skorlama sistemleri kullanılarak analiz edildi. Lökosit sayısının $5000/\text{mm}^3$ olması lökopeni, yaşamın ikinci gününden sonra lökosit $\geq 21.000/\text{mm}^3$ olması lökositoz olarak kaydedildi^{6,7}. Trombosit sayısının $< 150.000/\text{mm}^3$ olması trombositopeni olarak tanımlandı ve kaydedildi. CRP için > 0.5 mg/dL değerler pozitif olarak kaydedildi. Menenjit varlığı BOS hücre sayısı, glukoz ve protein düzeylerine ve BOS kültürüne göre teşhis edildi.

Tam kan sayımı, Cell Dyn 3700 (Abbott Diagnostics Division, Abbott Park, IL, ABD) otomatik sayacı kullanılarak gerçekleştirildi. CRP, BN II cihazı (Dade Behring Marburg, Marburg, Almanya) kullanılarak immünonefometrik olarak tespit edildi.

Kan kültürleri periferik venlerden steril teknik ile elde edildi. BACTEC Peds Plus/F (Becton-Dickinson, Sparks, MD, ABD) kültür şişelerine kan ve BOS sıvı örnekleri inoküle edildi. Tüm kültürler, otomatik bir kültür sistemi kullanılarak izlendi. Kanlı agar ve Sabouraud dekstroz agara pasajlar yapıldı. Moleküler kriterler (germ tüpü ve klamidospor oluşumu) kullanılarak izole edilen mayalar (*C.albicans* ve *albicans* olmayan türler) olarak belirlendi ve API ID 32 C sistemi (BioMerieux Diagnostic System, Grenoble, Fransa) kullanılarak kesin tanımlama yapıldı. Steril örneklerden alınan kültürlerde üreyen *Candida* türleri için yapılan in vitro antifungal duyarlılık testlerinde elde edilen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" referans yöntemlerine göre değerlendirildi⁸. Duyarlı (S), doza bağlı duyarlı (SDD) ve dirençli (R) kökenlerin belirlenmesinde klinik direnç sınır değerleri kullanılırken, vahşi tip (VT) ve vahşi olmayan tip (VOT) türlerin ayrımında ise epidemiyolojik eşik değerleri kullanıldı⁸.

Çalışmanın yapıldığı tarihlerdeki YDYBÜ mantar enfeksiyon protokolüne göre doğum ağırlığı < 1000 g olan bebeklere flukonazol profilaksisi uygulanmaktadır. Klinik fungal sepsis tedavisi için öncelikli olarak flukonazol tercih edilirken, flukonazol profilaksisi alanlar için amfoterisin B deoksikolat kullanılmaktadır. Tedaviye dirençli durumlarda veya antifungal tedavi nedeniyle toksisite geliştiğinde lipozomal amfoterisin B kullanılmaktadır. Önceden olan veya sonradan antifungal tedavi nedeniyle böbrek veya karaciğer toksisitesi gelişen hastalara mikafungin tedavisi verilmektedir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (versiyon 23.0, SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

Çalışmaya 10 prematüre, 5 term bebek olmak üzere toplam 15 hasta dahil edilmiştir. Mikafungin kullanan hastaların cinsiyet ve doğum şekli oranları, ortalama doğum ağırlığı, ortalama gestasyonel yaşı, 1. ve 5. dakika ortalama Apgar skorları ve yatış tanıları Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Temel Klinik ve Demografik Özellikleri

	Mikafungin kullanan hastalar n= 15
Erkek cinsiyet, n (%)	11 (73.3)
Sezeryan ile doğum, n (%)	11 (73.3)
Gestasyon yaşı (hafta) (ortalama $\pm$ SD)	32.2 $\pm$ 5.8
$\leq$ 28 hafta hasta sayısı, n (%)	7 (46.6)
28-37 hafta hasta sayısı, n (%)	3 (20)
$>$ 37 hafta hasta sayısı, n (%)	5 (33.4)
Doğum ağırlığı (g) (ortalama $\pm$ SD)	1732 $\pm$ 999
$<$ 1000 g hasta sayısı, n (%)	7 (46.6)
1000-1500 g hasta sayısı, n (%)	1 (6.8)
$>$ 1500 g hasta sayısı, n (%)	7 (46.6)
APGAR skoru 1. ve 5. dakika (ortalama $\pm$ SD)	
Yatış sebebi, n (%)	
Prematüre doğum	8 (53)
Konjenital kalp hastalığı	4 (26.6)
Metabolik hastalık	1 (6.8)
Multipl konjenital anomali	1 (6.8)
Hemafagositik lenfositosis	1 (6.8)

Tüm hastalar invaziv mantar enfeksiyonu skorlama sistemine göre ≥ 2 puana sahip bulunmuştur. Üç hastanın kan kültüründe ve bir hastanın trakeal aspirat sıvı kültüründe olmak üzere toplam dört hastanın kültürlerinde mantar üremesi saptanmıştır. Kültür üremesi olmayan diğer hastaların ise klinik bulgulara dayanarak olası invaziv mantar enfeksiyonu tanısı aldığı görülmüştür. Hastalardaki kültür üremeleri, enfeksiyon durumu, mortalite oranı ve ortalama İME tanı zamanı, mikafungin başlama günü, mikafungin kullanım süresi ve yatış süresi Tablo II'de verilmiştir. Hastaların hiçbirinde endoftalmit, ultrasonografide solid organlarda fungus topu ve ekokardiyografide endokardit bulgusu saptanmamıştır.

Mikafungin tedavisine başlanan hastalardan sekizi öncesinde amfoterisin B, üçü flukonazol tedavisi almaktayken, dört hastanın herhangi bir antifungal tedavi almamakta olduğu izlenmiştir. Amfoterisin B kullanmakta olan sekiz hastanın beşinde hipopotasemi, iki olguda AST, ALT yüksekliği gelişmesi ve bir hastada da *C.glabrata* üremesi olup klinik ve laboratuvar yanıtı alınamaması durumu nedeniyle mikafungin tedavisine geçiş yapılmıştır. Flukonazol kullanmakta olan üç hastada ise AST ve ALT yüksekliği gelişmesi nedeniyle tedavide mikafungine geçiş yapıldığı saptanmıştır. Öncesinde antifungal tedavi almayan diğer dört hastanın ikisinde mikafungin başlanma zamanında bilirubin ve kreatinin yüksekliği, bir tanesinde ise hipopotasemi ve AST, ALT yüksekliği mevcut olup sadece bir hastada laboratuvar değerleri normalden ilk tercih olarak mikafungin başlanmıştır. On beş hastanın 13 tanesinde mikafungin başlangıcında karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında

Tablo II. Enfeksiyon ve Mikafungin Tedavisinin Özellikleri

	Mikafungin kullanan hastalar n= 15
Üremesi olan hasta sayısı, n (%)	4 (27)
Kan kültürü üremesi	3 (20)
<i>Candida albicans</i>	1 (7)
<i>Candida glabrata</i>	1 (7)
<i>Candida catenulata</i>	1 (7)
Trakeal aspirat sıvı kültürü üremesi	1 (7)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (7)
Klinik sepsis olan hasta sayısı, n (%)	15 (100)
Menenjit bulguları olan hasta sayısı, n (%)	2 (13)
İnvaziv mantar enfeksiyonu tanı zamanı (gün) (Ort ± SD) (min-maks)	22.8 ± 12.3 (10-55)
Mikafungin başlama zamanı (gün) (Ort ± SD) (min-maks)	29.9 ± 16.6 (10-77)
Mikafungin kullanım süresi (gün) (Ort ± SD) (min-maks)	22.4 ± 11.2 (5-46)
Yatış süresi (gün) (Ort ± SD) (min-maks)	78.4 ± 49.5 (18-167)
Mortalite sayısı, n (%)	4 (27)

bozulma saptanmıştır. İzlemde ise hiçbir hastada mikafungin kullanımına bağlı olarak ateş yüksekliği, kusma gelişmezken yine hiçbir hastada sonradan gelişen hipopotasemi, trombositopeni, lökopeni, hiperbilirubinemi, AST, ALT yüksekliği görülmemiştir.

İME için araştırılan risk faktörlerinden santral venöz kateter varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve orogastrik sonda kullanımı tüm hastalarda mevcutken hiçbir hastada antiasit kullanımı saptanmamıştır. Diğer risk faktörlerinin ise hastalarda değişen oranlarda mevcut olduğu görülmüştür. İME için risk faktörlerinin hastalardaki oranları Tablo III'te gösterilmiştir.

Hastaların tedavi başlangıcındaki ve sonrasındaki laboratuvar değişim durumları Tablo IV'te gösterilmiştir. Başlangıçta hipopotasemisi olan beş hastanın hipopotasemi durumu mikafungin kullanımı sırasındaki izlemde düzelirken bir hastada hipopotaseminin devam ettiği görülmüştür. Başlangıçta kreatinin seviyesi yüksek olan üç hastanın kreatinin yüksekliğinin izlemde gerilediği saptanmıştır. Mikafungin başlandığında AST ve ALT değerleri yüksek olan sekiz hastanın izlemde beş tanesinin AST ve ALT yüksekliği normale gerilerken diğerlerinde daha da kötüleşme olmamıştır. Tedavi başlangıcında trombositopenisi olan 12 hastanın izlemde sekizinde trombositleri normal seviyelere yükselirken üçünde aynı düzeylerde devam ettiği ve bir hastada ise daha da düşme olduğu gözlenmiştir. Tüm hastaların CRP değerlerinin normale gerilediği saptanmıştır.

Steril örnek kültürlerinde üreyen ve antifungal duyarlılıkları ile MİK değerleri çalışılmış olan *Candida* türlerinin sonuçları Tablo V'te gösterilmiştir.

Tablo III. İnvaziv Kandidoz için Risk Faktörleri

	n (%)
Santral venöz kateter	15 (100)
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	15 (100)
Orogastrik sonda	15 (100)
Mekanik ventilasyon	13 (87)
Total parenteral nutrisyon	10 (67)
Cerrahi işlem	8 (54)
Flukonazol profilaksisi	7 (47)
Antenatal steroid kullanımı	3 (20)
Erken membran rüptürü	3 (20)
İdrar sondası	2 (13)
Nötropeni	1 (7)
Steroid kullanımı	1 (7)

Tablo IV. Mikafungin Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değişiklikleri

Laboratuvar parametreleri	Başlangıçta sorun olan hasta sayısı (n)	Tedavi sırası ve sonrasında sorun olan hasta sayısı (n)
AST yüksekliği	7	3
ALT yüksekliği	7	3
Bilirubin yüksekliği	7	2
Potasyum düşüklüğü	5	1
Kreatinin yüksekliği	3	0
Trombositopeni	12	4
CRP yüksekliği	15	0

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein.

Tablo V. Steril Örneklerde Üreyen Candida Türlerinin Antifungal Duyarlılıkları

Üreyen Candida türü	Antifungal minimal inhibitör konsantrasyon değeri (µg/ml)					
	Flukonazol	İtrakonazol	Posakonazol	Vorikonazol	Anidulafungin	Amfoterisin B
<i>Candida albicans</i>	0.25 (S)	0.5 (SDD)	0.25 (VOT)	≤ 0.03 (S)	0.125 (S)	1 (VT)
<i>Candida atenuolata</i>	0.5 (VT)	0.06 (VT)	< 0.03 (VT)	< 0.05 (VT)	0.03 (VT)	4 (VT)
<i>Candida glabrata</i>	1 (SDD)	0.5 (VT)	< 0.03 (VT)	< 0.03 (VT)	0.5 (R)	2 (VT)

S: Duyarlı, SDD: Doza bağlı duyarlı, R: Dirençli, VT: Vahşi tip, VOT: Vahşi olmayan tip.

TARTIŞMA

Yenidoğan bebeklerde özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı olanlarda, invaziv mantar enfeksiyonları daha sık görülmektedir¹. Bizim verilerimizde de mikafungin kullanılan 15 hastanın yedisinin (%47) ADDA olan bebekler olduğu saptanmıştır. Mikafungin kullanılan diğer bebekler ise konjenital kalp hastalığı (n= 4), multipl konjenital anomalisi (n= 1), metabolik hastalığı (n= 1) ve hemafagositik lenfositosis (n= 1) olan hastalardı. Tüm hastalarda uzun süre yoğun bakım yatışı ve invaziv kandidoz riskini arttıran faktörler tespit edilmiştir. Hastaların ortalama yatış süreleri 78.4 ± 49.5 gün olarak bulunmuştur. İnvaziv kandidoz risk faktörlerinin hastalardaki sıklığına baktığımızda tüm hastalarda en sık olarak santral venöz kateter ve çoklu antibiyotik kullanımı görülürken diğerlerinin sırasıyla entübasyon (n= 13, %87), parenteral beslenme (n= 10, %67) ve cerrahi işlem uygulaması (n= 8, %54) olduğu belirlenmiştir.

Yenidoğanlardaki invaziv *Candida* enfeksiyonlarında kültür sonuçları negatif olabilmektedir. Bu yüzden invaziv *Candida* enfeksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır⁹. Bu çalışmada mikafungin başlanan hastaların hepsinde klinik sepsis durumu ve akut faz reaktanlarında artış gözlenmiştir. Benjamin ve arkadaşları⁴ tarafından İME için belirlenen skorlama sistemine göre tüm hastaların ≥ 2 puana sahip olduğu saptanmıştır. Ancak, trakeal aspirat sıvısında *C.parapsilosis*, kanda ise *C.albicans*, *C.glabrata* ve *C.catenulata* olmak üzere toplam dört hastada üreme saptanmıştır. İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının en sık sebebi *C.albicans* olup, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.kefyr*, *C.lusitaniae*, *C.pelliculosa*, *C.glabrata*, *C.krusei* ve diğer *Candida* türleri daha az sıklıkla etken olabilmektedir^{2,10}. Ancak hastanemiz YDYBÜ'nün verilerinin bildirildiği bir çalışmada da olduğu gibi son zamanlarda YDYBÜ'lerde nonalbicans suşlar daha fazla görülmektedir⁵. Özellikle kültür pozitif invaziv *Candida* enfeksiyonları olan yenidoğan hastalarda tutulum açısından gözün muayenesi, karaciğer, dalak ve böbreğin ultrasonografi ile incelenmesi ve lomber ponksiyon ile BOS incelenmesi önerilmektedir⁹. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirisinde solid organ tutulumu, endoftalmit ve endokardit bulgusu saptanmadı. Tüm hastalara lomber ponksiyon yapılmış olup hiçbir hastanın BOS kültüründe üreme saptanmadı. BOS'ta menenjit ile uyumlu bulgu iki hastada mevcut olup tedavi sonrası izlemde bulgularında düzelme saptandı. İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının %15-20'sinde genellikle meningoensefalit şeklinde santral sinir sistemi (SSS) etkilenmesi de mevcuttur². *Candida* menenjiti olan yenidoğanların yarısında kan kültüründe üreme olmamaktadır⁹. Ayrıca *Candida* enfeksiyonuna bağlı BOS bulguları da tam olarak güvenilir değildir⁹. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu bulgusu olan yenidoğanlarda tedavi SSS'yi de kapsayacak şekilde planlanmalıdır⁹. İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde öncelikle amfoterisin B deoksikolat ve flukonazol önerilmektedir². Amfoterisin B deoksikolat 1 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir ve SSS'ye etkili olabilmektedir². Flukonazol profilaktik olarak kullanılmamış olan hastalarda 25 mg/kg yükleme ve ardından 12 mg/kg/gün dozunda tercih edilebilirken dar bir etki spektrumuna sahiptir². *C.glabrata* ve *C.krusei* flukonazole dirençlidirler³. Ekinokandinler sınıfından olan anidulafunginin yenidoğanlarda kullanımı konusunda yeterli öneri bulunmazken mikafungin ise yenidoğanlarda kullanılabilir². Kaspofunginin yenidoğanlarda kullanımı ve SSS'ye etkisi konusunda

da net veri bulunmamaktadır². Mikafungin için yenidoğanlarda önerilen doz Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği rehberine göre 2 mg/kg/gün olmakla beraber SSS enfeksiyonları için 10 mg/kg/günü aşan yüksek dozlar gerekebileceği bildirilmiştir⁹. Avrupa rehberleri mikafungin için 4-10 mg/kg/gün doz önermekle birlikte SSS'ye geçiş açısından yüksek dozların daha etkin olduğu belirtilmektedir². Ancak BOS'a geçiş konusunda ve doz güvenliği açısından veriler yetersizdir. Bir çalışmada 15 mg/kg/günün iyi tolere edildiği bildirilmiştir¹¹. Bizim Çalışmamızdaki hastaların hepsine, özellikle SSS etkinliği açısından daha güvenli olan 10 mg/kg/gün yüksek doz mikafungin uygulanmıştır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan tüm 1000 g'ın altındaki bebeklere haftada iki gün, 3-6 mg/kg/doz flukonazol profilaksisi önerilmektedir². Bu çalışmadaki doğum ağırlığı 1000 g altında olan yedi bebeğe de flukonazol profilaksisi uygulanmıştır. Nadir görülen ve dirençli *Candida* türleri olan *C.glabrata*, *C.catenulata* üremeleri 1000 g altındaki flukonazol profilaksisi alan iki hastada saptanmıştır.

Bu çalışmada mikafungin tedavisi verilen hastaların sekizi amfoterisin B, üçü flukonazol olmak üzere toplam 11'i öncesinde başka bir antifungal tedavi almıştır. Dört hasta ise herhangi bir antifungal tedavi almamıştır. Karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında bozulma olması nedeniyle 13 hastaya, dirençli enfeksiyon nedeniyle de bir hastaya mikafungin tedavisi başlanmıştır. Sadece bir hastada laboratuvar değerleri normalken ilk tercih olarak mikafungin başlanmıştır. Konjenital kalp hastalığı olan term bebekte görülen *C.parapsilosis* üremesi ve çoklu konjenital anomalisi olan bebekte görülen *C.albicans* üremesine yönelik öncelikle flukonazol ve amfoterisin B kullanılmış olup izlemde hepatotoksiste ve nefrotoksiste gelişmesi nedeniyle mikafungin tedavisine geçilmiş ve mikafungin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmişlerdir. Flukonazol profilaksisi alırken *C.catenulata* üremesi saptanan prematüre bir bebeğe yüksek doz amfoterisin B tedavisi verilmiş olup nefrotoksiste gelişmesi nedeniyle amfoterisin B kesilip mikafungin ile başarılı bir şekilde tedavi sağlanmıştır. Flukonazol profilaksisi alan ve *C.glabrata* üremesi saptanan bir bebekte, önceden başlanmış olan amfoterisin B tedavisine, klinik ve laboratuvar yanıtı alınamaması nedeniyle, mikafungin de eklenerek birlikte devam edilmiştir. Bu bebeğin izleminde nefrotoksiste görülmesi nedeniyle tedavisi sadece mikafungin ile yapılmıştır. Mikafungin tedavisine bağlı hiçbir hastada hepatotoksiste ve nefrotoksiste gelişmediği görülmüştür. Bu sonucun aksine mevcut hipopotasemisi olan beş hastanın dördünde, kreatinin yüksekliği olan üç hastanın hepsinde, AST ve ALT yüksekliği olan yedi hastanın da dördünde düzelme olduğu görülmüştür. Hastalardaki bu sonuçlar mikafungine bağlı düşük yan etki profili ile uyumlu olarak gözlenmiştir.

İnvaziv *Candida* enfeksiyonu gelişen hastalarda öncelikle santral venöz kateterin çıkarılması ve yerinin değiştirilmesi önerilmektedir. Tedavinin tüm belirti ve bulguların yok oluncaya kadar devam etmesi ayrıca kültür üremesi olan hastalarda ise negatif kültürün üzerinden iki hafta geçinceye kadar devam etmesi önerilmektedir⁹. Bu çalışmada ortalama mikafungin kullanım süresi 22.4 ± 11.2 gün olup en kısa 5 gün, en uzun 46 gün kullanılmıştır. Mikafunginin en uzun süre kullanımı *C.glabrata* üremesi olan hastada olmuştur.

Mikafungin tedavisine başlanmış olan tüm hastaların izlemde klinik sepsis durumları ve akut faz göstergelerinde düzelme görülürken üremesi olan hastalarda da üreme kontrol altına alınmıştır. Mikafungin kullanımı olan hastalardan dört tanesi ölmüştür. Üç hasta mikafungin tedavisine devam ederken ölmüştür. Ölüm sebebi olarak iki hastada ağır konjenital kalp hastalığı, bir hastada çoklu konjenital anomali ve prematüre olan bir hastada da perfore nekrotizan enterokolit varlığı tespit edilmiştir.

Avrupa ilaç ajansı, mikafunginin uzun süreli kullanımının sıçanlarda karaciğer tümörü oluşumuna sebep olabileceği bilgisinden dolayı diğer antifungallerin yan etki ya da direnç nedeniyle kullanılamadığı durumlarda mikafungin kullanılmasını önermektedir. Ayrıca SSS'ye etkinlik için yüksek dozlara çıkılması gerekmektedir². Mikafunginin karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisinin az olması, geniş spektrumlu ve etkili bir antifungal olması ayrıca diğer ilaçlar ile etkileşiminin olmaması önemli avantajları arasında yer almaktadır¹¹. Ancak yenidoğanlardaki kullanım bilgilerinin sınırlı olması ve BOS'a geçiş için yüksek dozlara ihtiyaç duyulması önemli belirsizliklerdir. Bu yüzden seçilmiş olgulardaki kullanım verilerinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalar invaziv *Candida* enfeksiyonları açısından risk altındadırlar. Bu hastalarda gelişebilecek olası invaziv *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde öncelikle kullanımı önerilen flukonazol ve amfoterisin B tedavisinin potansiyel hepatotoksik ve nefrotoksik yan etkileri bulunmaktadır. Bu hastalardaki altta yatan birincil hastalık ve enfeksiyon durumları da karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Ayrıca özellikle flukonazol profilaksisi kullanımı sırasında gelişen invaziv *Candida* enfeksiyonlarında dirençli suşlar söz konusu olabilmektedir. Amfoterisin B veya flukonazol kullanımına bağlı olarak karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozulan veya daha önceden bozuk olan yenidoğan hastalarda ve dirençli *Candida* enfeksiyonlarının neden olduğu yenidoğanın invaziv *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde, yüksek doz (10 mg/kg/gün) mikafungin güvenli ve etkin bir tedavi seçeneğidir. Bu konuda daha çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Maede Y, Ibara S, Nagasaki H, Inoue T, Tokuhisa T, Torikai M, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against fungal infections in premature infants. *Pediatr Int* 2013;55(6):727-30.
2. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, 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* 2012;18(Suppl 7):38-52.
3. Manzoni P, Wu C, Tweddle L, Roilides E. Micafungin in premature and non-premature infants: a systematic review of 9 clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(11):e291-8.
4. Benjamin DK, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):543-7.

5. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M, Ener B. Neonatal candidiasis: results of an 8 year study. *Pediatr Int* 2012;54(3):341-9.
6. Monroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95(1):89-98.
7. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988;112(5):761-7.
8. Karabıçak N, Alem N. Antifungal susceptibility profiles of *Candida* species to triazole: application of new CLSI species-specific clinical breakpoints and epidemiological cut-off values for characterization of antifungal resistance. *Mikrobiyol Bul* 2016;50(1):122-32.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2015;62(4):e1-50.
10. Altuncu E, Bilgen H, Cerikcioglu N, Ilki A, Ulger N, Bakır M, et al. Neonatal *Candida* infections and the antifungal susceptibilities of the related *Candida* species. *Mikrobiyol Bul* 2010;44(4):593-603.
11. Auriti C, Falcone M, Ronchetti MP, Goffredo BM, Cairoli S, Crisafulli R, et al. High-dose micafungin for preterm neonates and infants with invasive and central nervous system candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(12):7333-9.