

Çocuklarda Mikafungin Kullanımının Değerlendirilmesi

Evaluation of Micafungin Use in Children

Edanur YEŞİL¹(ID), Solmaz ÇELEBİ¹(ID), Melike SEZGİN EVİM²(ID), Arife ÖZER¹(ID), Cansu TURAN¹(ID), Demet TİMUR³(ID), Salih Çağrı ÇAKIR⁴(ID), Beyhan BÜLBÜL¹(ID), Beyza ENER³(ID), Adalet Meral GÜNEŞ²(ID), Nilgün KÖKSAL⁴(ID), Hilal ÖZKAN⁴(ID), Betül SEVİNİR⁵(ID), Duygu DÜZCAN KİLİMCİ⁶(ID), Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU¹(ID)

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

¹ Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bursa, Turkey.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

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

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikoloji Bilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Medical Mycology, Bursa, Turkey.

⁴ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa.

⁴ Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Neonatology, Bursa, Turkey.

⁵ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

⁵ Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology, Bursa, Turkey.

⁶ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Manisa.

⁶ Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Manisa, Turkey.

* Bu çalışma, 34. Antibiyotik ve Kemoterapi Demeği (ANKEM) Kongresi (1-5 Mayıs 2019, Marmaris)'nde sözlü bildiri birincilik ödülü almıştır.

Makale Atfı: Yeşil E, Çelebi S, Sezgin Evim M, Özer A, Turan C, Timur D ve ark. Çocuklarda mikafungin kullanımının değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2020;54(1):120-134.

ÖZ

Mikafungin, invaziv kandidiyazis gibi bilinen öncelikli endikasyonları dışında, beklenen yan etki potansiyelinin düşük olması nedeniyle, özellikle karaciğer ve böbrek yetmezliği bulguları gelişmiş olan ve diğer grup antifungallere bağlı yan etki gözlenmiş hastalarda önerilmektedir. Bu çalışmada mikafungin tedavisi alan çocuk olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastanemiz çocuk klinik ve yoğun bakım ünitelerinde Kasım 2016-Ocak 2019 tarihleri arasında yatan ve mikafungin kullanılan 125 çocuk olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Klinik veriler, mikafungin endikasyonu, tedavinin birinci ve dördüncü günü kan değerleri, ilaç yan etkileri ve etkinliği değerlendirilmiştir. Olguların %60 (75/125)'i erkek olup, ortalama yaş 58 ± 67 (0-215.30) ay olarak belirlenmiştir. Olguların yaklaşık yarısında (%48) malignansi, %13'ünde ise prematürite komorbiditeleri saptanmıştır. Malignansili olguların %62 (n= 37)'sini hematolojik [akut lenfositik lösemi (n= 27), akut miyeloid lösemi (n= 9), miyelodisplastik sendrom (n= 1)], %38 (n= 23)'ünü ise onkolojik [nöroblastom (n= 6), Hodgkin lenfoma (n= 4), non-Hodgkin lenfoma (n= 2), sarkom (n= 5), hepatoblastom (n= 1), diğerleri (n= 5)] malignansilerin oluşturduğu tespit edilmiştir. Majör yatış nedenini sepsis (%53) oluşturmuştur. Olguların immünsupresan tedavi (n= 68, %54), nötropeni (n= 61, %49), santral venöz kateter (n= 102, %82), nazogastrik sonda (n= 63, %50), endotrakeal entübasyon tüpü (n= 49, %39), idrar sondası (n= 14, %11), total parenteral beslenme (n= 81, %65) gibi çeşitli risk faktörleri olduğu gözlenmiştir. Olguların

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Edanur Yeşil, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, 16059, Görükle, Bursa, Türkiye. Tel (Phone): +90 224 295 0538, E-posta (E-mail): eda_hacettepe@hotmail.com

%13 (n= 16)'ünü postoperatif hastalar oluşturmuştur. Toplam 23 (%18) hastanın 97 adet klinik örneğinde (kan, endotrakeal aspirat sıvısı, balgam, idrar vb.) *Candida* türleri üremiştir. *Candida* türleri üreyen hastaların 13'ünde üreme kan kültürlerinde olup izolatların çoğunluğunu (n= 8, %62) *Candida albicans* dışı türler oluşturmuştur. Kandidemilerin tamamında izolatlar ekinokandin duyarlı olup, medyan dört gün içerisinde kan kültürleri negatifleşmiştir. Tüm olgular (n= 125) değerlendirildiğinde mikafunginin dördüncü gününde C-reaktif protein düzeyinde anlamlı azalma, sodyumda hiponatremi olmaksızın artış, alanin aminotransferaz yüksekliğinde gerileme olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Toplam 39 (%31) hastada mikafungin tedavisi öncesinde medyan yedi (1-60) gün çeşitli antifungal tedaviler kullanılmıştır. Bu 39 hastanın 14 (%36)'ünde karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'nde bozukluk, 10 (%26)'unda hipokalemi, 5 (%13)'ünde böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olduğu görülmüştür. On (%26) hastada önceki antifungale bağlı gelişen hipokalemi; mikafungin tedavisi sonrası düzelmiştir ($p = 0.0001$). Antifungale bağlı olsun/olmasın KCFT'de bozukluk nedeniyle mikafungin verilen hastalarda (n= 47, %38) izlemde alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferazda gerileme görülmüştür (sırasıyla, $p = 0.0001$ ve $p = 0.0001$). Mikafungin tedavisinin ilk 30 günü içerisinde 19 (%15) hasta kaybedilmiş olup, birinde kandidemi tespit edilmiştir. Hiçbir hastada mikafungin ilişkili önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Çalışmamız mikafunginin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin yüksek olduğu yenidoğan dahil çocuk olgularda, güvenli ve etkili bir seçenek olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Antifungal; çocukluk dönemi; mikafungin.

ABSTRACT

Micafungin is recommended especially in patients with liver and kidney failure and in the presence of other side effects due to antifungals apart from its known priority indications such as invasive candidiasis. The aim of this study was to evaluate the children who have received micafungin treatment. In the study, 125 children who were hospitalized in the pediatric wards and intensive care units of our hospital and had used micafungin between November 2016 and January 2019 were analyzed retrospectively. Clinical data, micafungin indication, blood values on the first and fourth days of the treatment, side effects of the drug and efficacy were evaluated. Sixty percent (75/125) of the patients were male and the mean age of all the patients were 58 ± 67 (0-215, 30) months. Approximately half of the cases (48%) had malignancy and 13% of them were premature. Sixty-two percent (n= 37) of the malignancies were hematological (27 acute lymphocytic leukemia, nine acute myeloid leukemia, one myelodysplastic syndrome) and 38% (n= 23) were oncological (six neuroblastoma, four Hodgkin lymphoma, two Non-Hodgkin's lymphoma, five sarcomas, one hepatoblastoma, five others) malignancies. The major cause of hospitalization was sepsis (53%). The patients had several risk factors like immunosuppressive therapy (n= 68, 54%), neutropenia (n= 61, 49%), central venous catheter (n= 102, 82%), nasogastric tube (n= 63, 50%), endotracheal intubation tube (n= 49, 39%), urinary catheter (n= 14, 11%) and total parenteral nutrition (n= 81, 65%). Thirteen percent (n= 16) of the cases were post-operative patients. *Candida* species were cultivated in 97 clinical specimens (blood, endotracheal aspirate, sputum, urine, etc.) among 23 (18%) of the patients. Thirteen (10%) of the patients had candidemia and 62% of them were non-albicans strains. In all candidemias, strains were echinocandin susceptible, and blood cultures were negative within four days. When all the patients (n= 125) were evaluated, a significant decrease in C-reactive protein, an increase in sodium, and a decrease in alanine aminotransferase were observed on the fourth day of micafungin treatment ($p < 0.05$). A total of 39 (31%) patients underwent various antifungal treatments for median seven (1-60) days prior to micafungin treatment. Fourteen (36%) of these 39 patients, had elevated liver function tests (LFT), 10 (26%) of them had hypokalemia, and five (13%) of them had elevated renal function tests. Ten (26%) patients had antifungal-induced hypokalemia previously; and potassium levels were normalized after micafungin treatment ($p = 0.0001$). The patients for which micafungin treatment was chosen due to elevated liver function tests (n= 47, 38%), whether the antifungal induced or not; alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels were decreased after micafungin treatment ($p = 0.0001$ and $p = 0.0001$, respectively). Nineteen (15%) of the patients have died within the first 30 days of micafungin treatment and one of them had candidemia. No micafungin treatment related significant side effects were observed in any of the patients. Our study showed that micafungin could be a safe and effective option in pediatric cases including newborns with high liver and kidney function tests.

Keywords: Antifungal; childhood; micafungin.

GİRİŞ

Ekinokandinler insan hücrelerinde bulunmayan 1,3-β-D-glukan sentezini inhibe ederek etki gösteren kaspofungin, mikafungin ve anidulafunginden oluşan bir antifungal grubudur¹. Anidulafungin, erişkin popülasyonda randomize kontrollü çalışmalarla güvenlik ve etkinliğini kanıtlayabilmişken, pediatrik popülasyonda bu konuda yetersiz sayıda farmakokinetik çalışma olması nedeniyle kullanım onayı alamamıştır². Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA), üç ay ve üzeri çocuklarda kaspofungin kullanımını, dört ay ve üzeri çocuklarda ise mikafungin kullanımını onaylamıştır³. Mikafungin yenidoğan dahil tüm yaş gruplarında Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) tarafından onaylıdır⁴. Mikafungin ve kaspofungin yarı sentetik lipopeptitler olup pediatrik hastalarda invaziv kandidiyazis tedavisinde, intravenöz tedavinin uygun olduğu özefageal kandidiyazis tedavisinde, invaziv aspergillozun kurtarma tedavisinde, febril nötropeninin ampirik tedavisinde endikedir^{2,5}. Kaspofungin geçici transaminaz yüksekliği yapmakla birlikte hafif karaciğer ile böbrek yetersizliklerinde doz ayarlaması gerektirmektedir. Mikafungin kullanımında da böbrek ve hafif-orta karaciğer yetersizliklerinde doz ayarlaması yapılmaz. Genel olarak ekinokandinlerin göz, idrar ve beyin omurilik sıvısı (BOS) dışında diğer enfeksiyon bölgelerinde yeterli terapötik düzeye ulaşabildiği bilinirken, mikafunginin yenidoğanda 10 mg/kg/gün dozunda BOS'a geçtiği gösterilmiştir^{2,4,5}. Mikafungin *Candida* türlerine karşı fungisidal, *Aspergillus* türlerine karşı fungistatik etkilidir.

Memelilerde hücre duvarı bulunmaması nedeniyle, mantar hücre duvarına etkili olan mikafunginin toksik etkisinin minimal olması beklenir ve bu nedenle yüksek dozlarda tolere edilebilir. Bununla birlikte, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkilere, yüksek ateş, infüzyonla ilişkili reaksiyonlara, filebit, karaciğer enzimlerinde yükselme, alkalin fosfataz yüksekliği, hipoglisemi, elektrolit bozukluğu gibi yan etkilere neden olabildiği saptanmıştır⁶. Mikafungin kliniğimizde, öncelikli olarak invaziv kandidiyazis olgularında kullanılmakla birlikte, yan etki potansiyelinin düşük olması nedeniyle, özellikle karaciğer ve böbrek yetmezliği bulguları gelişmiş olan hastalar ile diğer grup antifungallere bağlı yan etki gözlenmiş hastalarda da kullanılmaktadır. Mikafunginin yenidoğan ve çocukluk yaş grubunda kullanım deneyimi ve bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada, antifungal tedavide mikafungin kullanılan olguların klinik verilerini araştırmak, etki ve yan etki durumunu incelemek, laboratuvar parametrelerini tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırarak Türkiye'de pediatrik hastalarda yakın zamanda kullanıma giren mikafungin tedavisi ile ilgili deneyimlerimizi paylaşmak ve verilerimizi mevcut literatür eşliğinde tartışmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 26.02.2019, Karar no: 2019-4/22).

Çalışmamızda, çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniklerinde (yenidoğan ve çocuk yoğun bakım üniteleri, hematoloji-onkoloji hastanesi, diğer yan dal klinikleri) Kasım 2016-Ocak

2019 tarihleri arasında yatan ve antifungal tedavi olarak mikafungin endikasyonu konulan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastalar yatış tanısı, komorbiditeleri, kültürleri, fungal enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörleri, mikafungin başlama endikasyonu, tedavi öncesi-sonrası kan biyokimyası karşılaştırılması, olası ilaç yan etkileri ve etkinliğini ölçmek üzere değerlendirildi. Hastaların mikafungin tedavisinin birinci (mikafungin -2 gün/+1 gün arası) ve dördüncü günlerinde (3-5. günler arası) çalışılmış olan lökosit, hemoglobin, trombosit, C-reaktif protein (CRP), üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), sodyum ve potasyum değerleri kaydedildi. Tüm bu verilere retrospektif olarak hastaların elektronik dosyalarından ulaşıldı.

İzolatların Elde Edilmesi ve Tanımlanması

Kültürler, mikrobiyoloji ve mikoloji laboratuvarında uluslararası standartlara göre çalışıldı⁷. Laboratuvarımız rutininde, alınmış olan kan ve steril vücut sıvıları BACTEC Peds Plus/Fx (Becton-Dickinson, Sparks, MD, ABD) kültür şişelerine inoküle edildi. Şişeler otomatik kan kültür sisteminde (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, ABD) izlendi. Pozitif sinyal veren şişelerden yapılan Gram boyama işleminde maya görülmesi durumunda kanlı agar ve antibiyotikli Sabouraud dekstroz agara (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, ABD) pasajlar yapıldı. Üreyen maya kolonileri germ tüp testi, klamidospore oluşumu, kromojenik besiyerindeki morfoloji ve API ID 32 C sistemi (BioMerieux Diagnostic System, Grenoble, Fransa) kullanılarak tanımlandı. İdrar, derin trakeal aspirat (DTA), balgam, dışkı gibi diğer örnekler SDA, antibiyotikli SDA, *Candida* için kromojenik besiyeri ve beyin kalp infüzyon agara ekilerek yedi gün takip edildi ve üremeler kan örneklerinde olduğu gibi tanımlandı. Kan, steril vücut sıvıları ve idrar örneklerinde üreyen *Candida* türlerinin amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve anidulafungin in vitro duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" M27A-3 yöntemi ile gerçekleştirildi⁸. Elde edilen minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) referans yöntemin ek dokümanına (M27-S3) göre değerlendirildi⁹. Klinik sınır değerlerin olduğu durumlarda sonuçlar duyarlı (S), doza bağlı duyarlı (SDD), orta duyarlı (I) ve dirençli (R) olarak yorumlandı. Klinik sınır değerlerin olmadığı durumlarda epidemiyolojik eşik değerlerden yararlanıldı¹⁰. Epidemiyolojik eşik değer ve altında olanlar vahşi tip suş, epidemiyolojik eşik değer üstünde olanlar vahşi olmayan suş olarak tanımlandı.

Tanımlamalar

Mutlak nötrofil sayısının 1-12 ay arasında $< 1000/\text{mm}^3$, diğer yaş gruplarında $< 1500/\text{mm}^3$ olması nötropeni olarak tanımlandı. CRP $> 0.5 \text{ mg/dl}$ değerleri pozitif olarak kaydedildi¹¹. Üçüncü kuşak sefalosporin, karbapenem, aminoglikozid ve glikopeptit kullanımı geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olarak kabul edildi.

Çalışmamızda, invaziv mantar enfeksiyonu (İME) kaynaklar eşliğinde kanıtlanmış (proven), muhtemel (probable) ve olası (possible) olarak üç kategoride literatür eşliğinde tanımlandı¹².

Pediyatrik enfeksiyon hastalıkları rutinimizde, kılavuzlar doğrultusunda, nötropenik kanser hastalarına, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen dört günü geçen ya da dört gün sonra yeni çıkan ateş durumlarında, İME düşünülerek ampirik amfoterisin B, ekinokandin ya da vorikonazol kullanılmaktadır¹³. Nötropenik olmayan hastalarda invaziv kandidiyazis tedavisinde flukonazol ya da ekinokandin, nötropenik olgularda ekinokandin ya da lipozomal amfoterisin B tercih edilmektedir¹⁴. Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan yenidoğanlarda İME profilaksisinde flukonazol kullanılmaktadır. İME gelişen yenidoğanda flukonazol tercih edilirken, flukonazol profilaksisi alanlarda amfoterisin B deoksikolat ya da mikafungin kullanılmaktadır². Tüm yaş grubu hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan ya da antifungal tedavi yan etki veya toksisitesi gelişen hastalarda ise mikafungin uygun endikasyonu varsa tercih edilmektedir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 23.0 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart deviasyon, medyan, minimum ve maksimum olarak verildi. Verilerin karşılaştırılmasında, bağımlı gruplarda normal dağılım gösteren değişkenlerde "Paired Samples T Test", normal dağılım göstermeyen değişkenlerde "non-parametrik Wilcoxon testi" kullanıldı. Normal dağılımlı bir seride üç ve daha fazla bağımsız ortalama arasındaki farkı karşılaştırmak amaçlı normal dağılımlı seride tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılmayan seride Kruskal Wallis analizi kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Kasım 2016-Ocak 2019 tarihleri arasında toplam 125 hastaya ortalama 16 ± 11.3 (3-95, ortanca 15) gün mikafungin tedavisi verilmiştir. Olguların bazı klinik ve demografik özellikleri Tablo I'de, bazı risk faktörleri Tablo II'de özetlenmiştir.

Toplam 23 (%18) hastanın 97 adet klinik örneğinde (kan, endotrakeal aspirat sıvısı, balgam, idrar vb.) *Candida* türlerinin ürediği saptanmıştır. *Candida* türleri üreyen hastaların 13'ünde üreme kan kültürlerinde olup izolatların çoğunluğunu ($n = 8$, %62) *Candida albicans* dışı türlerin oluşturduğu tespit edilmiştir. Hastaların 6 (%5)'sında kandidüri saptanmıştır. Bir hastada kan kültüründe *Candida lusitanae* üremesinin yanı sıra idrarında da aynı etkenin ürediği gözlenmiştir. Kalan dört hastada ise değişik bölgelerden (trakeostomi sürüntüsü, dışkı, balgam, kateter) alınan örneklerinde *Candida* üremesi olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bir olguda kan kültüründe *Saccharomyces cerevisiae* üremiştir.

Kan ve idrar kültürlerinde üreyen toplam 19 izolata antifungal duyarlılık çalışılmıştır. Tablo III'te antifungal duyarlılık sonuçları özetlenmiştir. Kan kültürlerinde *Candida* ve türleri üreyen olguların tamamında mikafungin tedavisinden medyan dört gün (ortalama 5.9 ± 3.3 ; 2-10 gün aralığında) sonra alınan kan kültürlerinde üreme olmadığı gözlenmiştir.

Tüm hastalarda ($n = 125$) tedavinin birinci ve dördüncü günü bakılan bazı kan sayımı ve biyokimya değerleri Tablo IV'te sunulmuştur. Mikafungin sonrası istatistiksel olarak

Tablo 1. Hastaların Bazı Klinik ve Demografik Özellikleri

	Ort ± SD (min-maks, med)	n (%)
Toplam hasta sayısı		125 (%100)
Yaş (ay)	58 ± 67 (0-215, 30)	
Cinsiyet (erkek)		75 (%60)
Hastanede yattığı bölüm		
ÇHOK		61 (%49)
YYBÜ		33 (%26)
ÇSHK ve YBÜ		31 (%25)
Yatış tanısı		
Sepsis		66 (%53)
Kemoterapi ve KİT planı		30 (%24)
Pnömoni		10 (%8)
Kalp yetmezliği		9 (%7)
Diğer		10 (%8)
Hastane yatış süresi (gün)	57 ± 43 (5-283, 48)	
Majör komorbidite ^a		
Malignansi (hematolojik= 37, onkolojik= 23)		60 (%48)
Prematürite		16 (%13)
Postoperatif hasta ^b		16 (%13)
Primer immün yetmezlik		13 (%10)
Serebral palsi		9 (%7)
Konjenital kalp hastalığı		6 (%5)
Diğer		5 (%4)
İnvaziv mantar enfeksiyonu		
Kanıtli		14 (%11)
Muhtemel		11 (%9)
Olası		100 (%80)
Mikafunginle eş zamanlı geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süresi, oranı	12 ± 9.3 (0-43, 12)	118 (%94)
Mikafungin öncesi çeşitli antifungal tedavilerin kullanım süresi, sayı ve oranı ^c	11 ± 11.4 (1-60.7)	39 (%31)
Bu olgularda mikafungine geçiş nedenleri:		n/N (%)
KCFT yüksekliği		14/39 (%35)
Hipokalemi		10/39 (%26)
BFT anormalliği		5/39 (%13)
Yan etki dışı nedenler (klinisyen önerisi)		10/39 (%26)

Tablo I. Hastaların Bazı Klinik ve Demografik Özellikleri (devamı)

	Ort ± SD (min-maks, med)	n (%)
Mikafungin tedavisi öncesinde olguların bazı biyokimyasal değerlerinin profili:		
KCFT yükseklığı		47 (%38)
Hipokalemi		21 (%17)
BFT anormallığı		12 (%10)
KCFT, BFT, potasyum normal		45 (%35)
Toplam mortalite		30 (%24)
İlk 30 gün mortalited		19 (%15)

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, med: Ortanca, ÇHOK: Çocuk hematoloji ve onkoloji kliniği, YBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, ÇSHK: Çocuk sağlığı ve hastalıkları klinikleri, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, KİT: Kemik iliği transplantasyonu, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri, BFT: Böbrek fonksiyon testleri.

^a Tüm hastalarda majör bir komorbidite saptanmıştır.

^b Postoperatif 10 hastada konjenital kalp hastalığı mevcuttu.

^c Bu bölümdeki yüzdeler önceden antifungal alan 39 hastaya göre ayarlanmıştır. Diğer yüzdeler toplam hasta sayısına (n= 125) göre hesaplanmıştır.

^d Kaybedilen iki olgunun kültüründe *Candida* türleri üremiştir. Kandidemi (n= 1), kandidüri (n= 1) mevcuttu.

Tablo II. Hastaların Bazı Risk Faktörleri (n= 125)

Risk faktörü	n (%)
İmmünesupresif tedavi	68 (%54)
Nötropeni	61 (%49)
Santral venöz kateter	102 (%82)
Nazogastrik sonda	63 (%50)
Endotrakeal entübasyon	49 (%39)
İdrar sondası	14 (%11)
Total parenteral beslenme	81 (%65)
Postoperatif (kardiyovasküler, toraks, gastrointestinal cerrahi)	18 (%13)

anlamli düzeyde CRP'de azalma ($p= 0.001$), ALT'de azalma ($p= 0.009$), sodyumda hiper-natremi olmaksızın artış ($p= 0.01$), hemoglobinde artış ($p= 0.005$) olduğu görülmüştür. Özellikle malignansi olan grupta eritrosit süspansiyonu (ES) desteği ihtiyacının fazla olduğu belirlenmiştir. ES almayan (n= 87, %70) olgularda mikafungin tedavisinin birinci ve dördüncü günü, hemoglobin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p= 0.734$).

Öncesinde hipokalemi ve nefrotoksisite gelişmiş 33 (%27) hastada önceki antifungale ya da diğer nedenlere bağlı hipokaleminin; mikafungin sonrası düzeldiği gözlenmiş ($p= 0.011$), kreatinin değerlerinde değişiklik olmamıştır ($p= 0.943$). Böbrek fonksiyon test-

Tablo III. Antifungal Duyarlılığı Yapılan İzolatların Minimum İnhibitör Konsantrasyonları/Aralığı ve Duyarlı veya Vahşi Tip İzolatların Sayısı

Candida türü (n) 13 kandidemi 6 kandidürü	Duyarlı veya vahşi tip izolat sayısı																	
	Flukonazol			İtrakonazol			Posakonazol			Vorikonazol			Anidulafungin			Amfoterisin B		
	MİK/MİK aralığı (µg/ml)	S/VT	MİK/MİK aralığı (µg/ml)	S/VT	MİK/MİK aralığı (µg/ml)	S/VT	MİK/MİK aralığı (µg/ml)	S/VT	MİK/MİK aralığı (µg/ml)	S/VT	MİK/MİK aralığı (µg/ml)	S/VT	MİK/MİK aralığı (µg/ml)	S/VT	MİK/MİK aralığı (µg/ml)	S/VT	MİK/MİK aralığı (µg/ml)	S/VT
<i>C. albicans</i> (7)	≤ 0.125-0.25	7	≤ 0.03-0.5	5	≤ 0.03-0.25	6	≤ 0.03-0.125	7	≤ 0.015-0.125	7	≤ 0.03-0.125	7	≤ 0.015-0.125	7	0.125-0.5	7	0.125-0.5	7
<i>C. parapsilosis</i> (3)	0.5-8	1	≤ 0.03-0.125	3	≤ 0.03	3	0.06-0.25	2	≤ 0.015-2	3	0.06-0.25	2	≤ 0.015-2	3	0.06-0.25	3	0.06-0.25	3
<i>C. guilliermondii</i> (2)	4	2	0.125-2	1	≤ 0.03	2	≤ 0.03-0.125	2	0.5-1	2	≤ 0.03-0.125	2	0.5-1	2	≤ 0.03-0.125	2	≤ 0.03-0.125	2
<i>C. lusitania</i> (2)	0.25-0.5	2	0.125	2	≤ 0.03	2	≤ 0.03	2	0.06-0.5	2	≤ 0.03	2	0.06-0.5	2	0.06-0.125	2	0.06-0.125	2
<i>C. glabrata</i> (1)	2	^a	0.5	1	≤ 0.03	1	≤ 0.03	1	0.125	1	≤ 0.03	1	0.125	1	1	1	1	1
<i>C. tropicalis</i> (1)	2	1	1	0	0.5	0	0.06	1	0.25	1	0.06	1	0.25	1	1	1	1	1
<i>C. kefyr</i> (1)	0.25	1	0.5	^b	0.06	1	0.06	1	125	1	0.06	1	125	1	0.25	^b	0.25	^b
<i>C. krusei</i> (1)	^c	1	2	0	0.25	1	0.5	1	0.125	1	0.5	1	0.125	1	0.5	1	0.5	1
<i>C. catenulata</i> (1)	0.5	^d	0.06	^d	≤ 0.03	^d	≤ 0.03	^d	0.03	^d	≤ 0.03	^d	0.03	^d	4	^d	4	^d

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, S: Duyarlı; VT: Vahşi tip.

^a *C. glabrata* da flukonazol için duyurular kategorisi bulunmamaktadır. İzolat doza bağlı duyarlıdır.^b *C. kefyr* de itrakonazol ve amfoterisin B için klinik veya epidemiyolojik eşik değer olmadığından MİK yorumu yapılmamıştır.^c *C. krusei* flukonazole intrinsek dirençli kabul edildiğinden MİK değerlerine bakılmamıştır.^d *C. catenulata* da antifungal ilaçlar için klinik ve epidemiyolojik eşik değer bulunmadığından MİK yorumu yapılmamıştır.

Tablo IV. Mikafungin Tedavisinin Birinci (Mikafungin -2 Gün/+1 Gün Arası) ve Dördüncü Günü (3-5. Günler Arası) Bazı Kan Sayımı ve Biyokimya Parametreleri Karşılaştırılması

		Ort ± SD	(min-maks), med	p
CRP (mg/dl)	1. gün	7 ± 7.7	(0.1-32), 4.1	0.001
	4. gün	5.7 ± 6.5	(0.1-29), 2.8	
Hb (g/dl)	1. gün	9.9 ± 1.9	(6-15), 9.7	0.005
	4. gün	10.3 ± 2	(5.2-16), 10	
Beyaz küre (/mm ³)	1. gün	8600 ± 9068	(10-39.000), 5300	0.29
	4. gün	8687 ± 7880	(20-48.000), 7300	
Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³)	1. gün	5131 ± 6500	(0-35.000), 3100	0.448
	4. gün	5272 ± 6400	(0-45.000), 3300	
Trombosit (/mm ³)	1. gün	141.207 ± 149.175	(6600-648.000), 79.000	0.088
	4. gün	147.547 ± 146.906	(6000-682.000), 97.000	
Üre (mg/dl)	1. gün	46.6 ± 53.3	(4-449), 28	0.862
	4. gün	46.6 ± 55	(3-404), 26	
Kreatinin (mg/dl)	1. gün	0.66 ± 0.58	(0.27-5), 0.46	0.16
	4. gün	0.67 ± 0.8	(0.19-7.5), 0.48	
ALT (U/L)	1. gün	114 ± 185	(6-1044), 36	0.009
	4. gün	97 ± 168	(4-979), 34	
AST (U/L)	1. gün	141 ± 334	(5-2582), 40	0.076
	4. gün	103 ± 255	(4-2091), 36	
Sodyum (mEq/L)	1. gün	135 ± 12.3	(10-157), 136	0.01
	4. gün	137 ± 5.6	(119-160), 137	
Potasyum (mEq/L)	1. gün	3.7 ± 0.9	(2-6.4), 3.6	0.052
	4. gün	3.9 ± 0.7	(1.8-6.6), 3.8	

* Mikafungin tedavisinin birinci (mikafungin -2 gün/+1 gün arası) ve dördüncü günü (3-5. günler arası) bakılan laboratuvar değerleri.

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, med: Ortanca, CRP: C-reaktif protein, Hb: Hemoglobin, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz.

lerinde bozukluk nedeniyle mikafungin verilen hastalarda hemogram ve biyokimyasal parametrelerde tedavinin birinci ve dördüncü gününde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Hipokalemi nedeniyle antifungal olarak mikafungin tercih edilen 21 (%17) olguda ise potasyumda artış olduğu gözlenmiştir ($p= 0.0001$) (Tablo V). Bu hastaların 10'unda daha önce kullanılan antifungale bağlı hipokalemi gelişmiştir.

Öncesinde KCFT'de bozukluk nedeniyle mikafungin verilen hastaların ($n= 47$, %38) tedavinin birinci ve dördüncü günü biyokimya parametreleri karşılaştırılmıştır (Tablo VI). ALT ve AST değerlerinde gerileme olduğu görülmüştür (sırasıyla, $p= 0.0001$ ve $p= 0.0001$).

Tablo V. Hipokalemi Görülen Hastaların (n= 21, %17) Mikafungin Sonrası Potasyum Değerleri*

		Ort ± SD	(min-maks), med	p
Potasyum (mEq/L)	1. gün	2.7 ± 0.39	(2-3.5), 2.8	0.0001
	4. gün	3.6 ± 0.45	(2.6-4.4), 3.6	

* Mikafungin tedavisinin birinci günü (mikafungin -2 gün/+1 gün arası) ve dördüncü günü (3-5. günler arası) bakılan laboratuvar değerleri.
Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, med: Ortanca.

Tablo VI. Karaciğer Fonksiyon Testlerinde Bozukluk Görülen Hastalarda (n= 47, %38) Mikafungin Tedavisinin Birinci ve Dördüncü Günü Bazı Biyokimya Parametreleri Karşılaştırılması*

		Ort ± SD	(min-maks), med	p
ALT (U/L)	1. gün	245 ± 246	(30-1044), 154	0.0001
	4. gün	180 ± 231	(11-979), 89	
AST (U/L)	1. gün	288 ± 500	(5-2582), 120	0.0001
	4. gün	159 ± 362	(6-2091), 58	

* Mikafungin tedavisinin birinci günü (mikafungin -2 gün/+1 gün arası) ve dördüncü günü (3-5. günler arası) bakılan laboratuvar değerleri.
Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, med: Ortanca, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz.

Öncesinde başka bir antifungal kullanılıp tedavisi mikafungin ile değiştirilen yenidoğan dahil olgularda (n= 39/125, %31) mikafunginin birinci ve dördüncü günü bazı kan sayımı ve biyokimya değerleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası sadece CRP'de azalma anlamlı bulunmuştur (p= 0.025). KCFT yüksekliği nedeniyle mikafungin tercih edilen, öncesinde antifungal kullanılan olgularda (n= 14/39, %36) ALT, AST değerlerinde azalma olmakla birlikte, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hipokalemi yan etkisi nedeniyle antifungal tedavi değişikliğine gidilen olgularda (n= 10/39, %26) potasyum değerlerinde hiperkalemi olmaksızın anlamlı artış olduğu görülmüştür (p= 0.003); kreatinin ve sodyumda (n= 5/39, %13 olguda) değişiklik olmamıştır.

Yenidoğan 33 (%26) olgu incelendiğinde mikafungin kullanımının birinci ve dördüncü günü tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında hipernatremi olmaksızın sodyum artışının (p= 0.003) ve kreatininde azalmanın (p= 0.014) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. KCFT yüksekliği nedeniyle mikafungin tedavisi verilen yenidoğanlarda (n= 11, %33) AST değerinde düşme (p= 0.045), hipokalemi nedeniyle mikafungin tedavisi verilenlerde (n= 5, %15) kan üre seviyesinde azalma (p= 0.023), potasyumda artış olduğu (p= 0.046) gözlenmiştir. Öncesinde başka bir antifungal kullanıp (n= 12, %36) KCFT yüksekliği nedeniyle mikafungin tedavisi verilen 4 (%33) yenidoğanda üre, ALT, AST değerlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Öncesinde başka bir antifungal kullanıp hipokalemi nedeniyle mikafungin verilen 5 (%42) yenidoğanda ise potasyum ve sodyumda artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.04, p= 0.017).

Nötropenik olgular nötropeni derecesine göre (< 100, 100-500, 500-1500/mm³) sınıflandırıldığında, mikafungin tedavisiyle birinci ve dördüncü gün hemogram ve biyokimyasal parametrelerinin yüzde değişim farkı arasında beyaz küre ve nötrofil değerleri haricinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Olgular mikafungin tedavisinin yan etkileri açısından incelendiğinde, eş zamanlı kemoterapi de almakta olan iki olguda mikafungin infüzyonu sonrası bulantı ve kusma geliştiği gözlenmiştir. Hiçbir hastada tedavi değişimi gerektirecek önemli bir yan etki gözlenmemiştir.

Olguların %15 (n= 19)'i mikafungin tedavisinin ilk 30 günü içerisinde kaybedilmiş olup yalnız birinde kandidemi tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

İnvaziv fungal enfeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen, hastane yatışını uzatan ve maliyeti artıran önemli bir sorundur. İnvaziv kandidiyaziste mortalite %20-30 arasında değişmektedir. En büyük risk faktörleri; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral beslenme, intravasküler kateterizasyon varlığı, immünsupresyon, düşük doğum ağırlığı, fungal kolonizasyon, nekrotizan enterokolit, mekanik ventilasyon ve geçirilmiş cerrahi girişimlerdir¹⁵. Çalışmamızda olguların %94'ünün geniş spektrumlu antibiyotik aldığı, %82'sinde santral venöz kateterinin olduğu, %65'inin parenteral beslenmekte olduğu gözlenmiştir.

Ekinokandinler, invaziv fungal enfeksiyon şüphelenilen ve kanıtlanan erişkinlerde kullanılabilirken, çocuk hastalar ile ilgili veriler sınırlıdır. FDA dört ay ve üzeri, EMA ise yenidoğan dahil tüm yaş gruplarında mikafungin kullanımı için onam vermiştir^{3,4}. Ülkemizde 18 Haziran 2016 tarihinden itibaren Sağlık Uygulamalar Tebliği (SUT) geri ödeme kapsamındadır. Öncesinde "klasik amfoterisin B'ye alerjik reaksiyon gösterdiğinin uzman hekim raporu ile belgelenmesi ya da hastanın karaciğer veya böbrek fonksiyon testlerinin laboratuvar verileri ile bozuk olduğunun belgelenmesi halinde mikafungin kullanılabilir" şeklinde mikafungin kullanım ilkeleri belirtilmişken, 21 Mart 2018 tarihli SUT değişikliği doğrultusunda bu şartlar kaldırılmıştır¹⁶. Olgularımızın %48 (n= 60)'ine SUT değişimi öncesi mikafungin başlandığı saptanmıştır.

Mikafunginin yenidoğanda kullanım bilgileri sınırlı olup, beyin omurilik sıvısı (BOS)'na geçiş için yüksek dozlara gereksinim duyulması ilaç hakkındaki önemli belirsizlikler arasında yer almaktadır. Mikafungin kliniklerimizde SUT ödeme kapsamında, 2-4 mg/kg/gün, tek doz, maksimum 200 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Yenidoğanlarda ise 10 mg/kg/gün dozunda kullanılmış ve bu dozlarda tolere edilebilmiştir. EMA'da mikafunginin yüksek dozlarda BOS'a geçebilmesi nedeniyle 10 mg/kg/gün verilebileceğini belirtmiştir⁴. Yenidoğanda 15 mg/kg/gün dozunda kullanılıp yan etki gözlenmeyen çalışmalar da mevcuttur¹⁷.

Kuse ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada⁶; invaziv kandidiyazis nedeniyle mikafungin tedavisi alan 202 erişkin olgu ile lipozomal amfoterisin B tedavisi alan 190 erişkin

olgular karşılaştırılmıştır. Mikafungin ve lipozomal amfoterisin B'nin tedavi başarıları benzer görülmüş, tedavi sırasında görülen yan etkilerin mikafungin grubunda daha az olduğu gözlenmiştir. Çocuklarda invaziv kandidiyazis olgularında yapılmış benzer bir çalışmada da, 48 olguya mikafungin, 50 olguya lipozomal amfoterisin B verilmiş, tedavi etkinliği benzer bulunmuş olup; hipokalemi, ateş, infüzyon ilişkili reaksiyon gibi yan etkilerin mikafungin grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır¹⁸. Mikafungin ve kaspofunginin invaziv kandidiyazisde karşılaştırıldığı erişkin hasta grubunda yapılan çalışmada tedavi etkinliği ve yan etki kıyaslamasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir¹⁹.

Çalışmamızda mikafungine bağlı ateş, infüzyon ilişkili reaksiyon, ishal gibi yan etkiler gözlenmemiş olup iki olguda infüzyon sonrası bulantı ve kusma gözlenmiştir. Ancak, eş zamanlı kemoterapi verilen bu hastalarda mevcut yan etkinin mikafungine bağlı olmadığı düşünülmüştür. Nitekim, mikafungine devam edilmesine rağmen, sonraki dozlarda bu yan etkilerin oluşmadığı gözlenmiştir. İME olan olguların hiçbirinde *Candida*'ya bağlı endoftalmis, endokardit, karaciğer/dalak tutulumu gibi sistemik kandidiyazis bulgularının olmadığı izlenmiştir.

Çalışmamızda olguların %94'ünde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olduğu belirlenmiş, tedaviye mikafungin eklenmesi ve ardından CRP'de azalma gözlenmesi nedeniyle, bu azalmanın büyük ölçüde mikafungin ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Diğer laboratuvar parametrelerini düzeltmek amacıyla çeşitli medikal tedavilerin (elektrolit replasmanı, hepatotoksisite/nefrotoksisiteye neden olan tedavinin kesilmesi vb.) de verilmesinden dolayı, veriler doğrultusunda mikafunginin bu parametreleri olumsuz etkileyecek yan etkilere neden olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızda kan ve idrar kültürlerinde üreyen toplam 19 izolata antifungal duyarlılık çalışılmıştır. İn vitro antifungal duyarlılık testlerinde anidulafungin ya da mikafungin, ekinokandin duyarlılığının tespitinde eşdeğer olarak kullanılabilirdiğinden, bu çalışmada da laboratuvarımız rutininde bulunan anidulafungin sonuçları mikafungin etkinliği açısından yeterli kabul edilmiştir²⁰. Klinik sınır ve epidemiyolojik eşik değerleri bulunmadığı için değerlendirilemeyen *Candida catenulata* hariç diğer bütün izolatlar anidulafungine (mikafungin dahil ekinokandinlere) duyarlı bulunmuştur. Kandidemi olan olguların 5 (%38)'i yenidoğan olup, 3 (%23)'ünde *C.albicans* dışı türler üremiştir. Antifungal duyarlılık çalışılan *Candida* türlerinin hepsinde ekinokandin duyarlılığı gözlenmiş olup, tüm üremelerde ortanca dört günde kontrol kültürler üremesiz gelerek mikafungin ile etkili tedavi yapılmıştır. Antifungal ilaç seçiminin epidemiyoloji üzerindeki etkisini izlemek için *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık paternlerini takip etmek ve düzenli sürveyans çalışmaları yapmak gerekmektedir.

S.cerevisiae fungemisi olan olgumuz, 3.5 yaşında leptomeningeal karsinomatozis tanısı olan, uzun süredir deksametazon tedavisi kullanmakta olup çocuk yoğun bakım ünitesinde entübe olarak izlenmiştir. Total parenteral beslenme alan olgunun ateş ve akut faz reaktanlarında yükselme olması üzerine nozokomiyal septisemi tanısıyla alınan periferik dört kan kültüründe *S.cerevisiae* ürediği saptanmıştır. Mikafungin tedavisi ile tedavinin

dördüncü günü akut faz reaktanları ve kan kültürleri negatifleşmiştir. Bu olguda predizozan olarak uzun süre kortikosteroid kullanımı nedeniyle immünsupresyonun olduğu ve ishal nedeniyle *S.cerevisiae* içeren probiyotik verildiği saptanmıştır. Ülkemizde ve yurt dışında ekinokandin tedavisi ile iyileşen benzer olgular bildirilmiştir^{21,22}.

Bu çalışmada yer alan yenidoğan bebekler incelendiğinde, KCFT yüksekliği nedeniyle mikafungin tedavisi verilen yenidoğanlarda ALT, AST değerlerinde azalma görülmüştür. AST'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavide daha önce kullanılan antifungale bağlı olarak gözlenen hipokalemi durumunda sodyum ve potasyum değerlerinde mikafungin tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Tübülopatisi olan tüm yenidoğanlarda ise, kreatininde azalma ve sodyumda artış istatistiksel olarak anlamlı olup, veri sayısı yetersiz olmakla birlikte, tübülopati durumunda yenidoğanda mikafungin tedavisinin öncelikli tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır. Benzer bir çalışmada da mikafungin kullanımının yenidoğanda güvenli ve etkin kullanılabileceği gözlenmiştir²³.

Çalışmamızda olguların %15 (n= 19)'i mikafungin tedavisinin ilk 30 günü içerisinde kaybedilmiş olup bunlardan sadece iki olgunun kültürlerinde mantar üremesi olduğu saptanmıştır. Primer hemofagositik lenfositosis tanısı olan ve immünsupresan tedavi ile total parenteral beslenme alan bir olguda kan kültüründe *C.albicans* üremiştir. Diğer olgu ise, konjenital kalp hastalığı nedeniyle yeni opere olmuş bir Down sendromlu olup idrar kültüründe *Candida keyfr* üremiştir. Predispozan faktör olarak bu olgunun entübe olduğu, idrar sondası ve santral venöz kateteri bulunduğu ve geniş spektrumlu antibiyotik ile total parenteral beslenme aldığı izlenmiştir. Her iki olguda da 10 günün üzerinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olduğu gözlenmiştir.

Ekinokandinlerin kullanılma sıklığı hastanede yatan çocuklarda zamanla önemli ölçüde artmıştır. Çocuklarda hastanede yatış süresinin uzaması, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, geçirilmiş operasyon, kateterizasyon/parenteral beslenme uygulanması gibi risk faktörlerinin artışı invaziv kandidiyazis gelişimini artırmakta ve etkin tedavi için yan etki potansiyeli düşük, güçlü antifungal ilaçlara gereksinimi artırmaktadır. Mikafunginin yan etki potansiyelinin düşük ve kaspofungine göre yenidoğan ve üç ayın altındaki bebekler de dahi endikasyon doğrultusunda kullanılabilir olması, pediatriye yenidoğan dahil tüm çocukluk yaş grubunda önerilebilecek sistemik bir antifungal olabileceğini düşündürmektedir.

SUT ödeme kapsamına alındıktan sonra, ülkemizde pediatrik hastalarda ilk mikafungin kullanım deneyimi kliniğimizde olmuştur. Mikafungin etkinlik ve yan etkisi araştırılan, deneyimlerimizi paylaştığımız bu çalışmamız, literatür taramamız kapsamında, Türkiye'de gerçekleştirilen en geniş yaş grubu ve hasta sayısını içeren çalışmadır.

Sonuç olarak bu çalışma, İME tedavisinde mikafunginin, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan hastalar da dahil olmak üzere yenidoğandan itibaren tüm çocukluk yaş grubunda, güvenli ve etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wagener J, Loiko V. Recent insights into the paradoxical effect of echinocandins. *J Fungi (Basel)* 2017;4(1):5.
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(7):38-52.
3. Food and Drug Agency, Mycamine Drug Information, 23/03/2019 <https://www.fda.gov/advisory-committees/pediatric-advisory-committee/mycamine-micafungin-sodium-briefing-materials>. Erişim tarihi: 22/05/2019.
4. Mycamine: EPAR-Product Information, 01/03/2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mycamine-epar-product-information_en.pdf. Erişim tarihi 22/05/2019.
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Cornelius JC, Kieren AM, 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* 2016;62(4):1-50.
6. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Digumarti R, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for *Candidaemia* and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *The Lancet* 2007;369(9572):1519-27.
7. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arıkan-Akdaglı S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(7):9-18.
8. Clinical and Laboratory Standard Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard-third edition CLSI document M27-A3, 2008. CLSI, Wayne, PA.
9. Clinical and Laboratory Standard Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard-third edition. CLSI document M27-S3, 2008. CLSI, Wayne, PA.
10. Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. *J Clin Microbiol* 2012;50(9):2846-56.
11. Ahsan S, Noether J. Neutropenia, pp: 332-333. In: Arcara KM, Tschudy MM (eds), *The Harriet Lane Handbook*. 2012, 19th ed. The Johns Hopkins Hospital, Elsevier, Mosby.
12. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens AD, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
13. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):427-31.
14. Katragkou A, Roilides E. Best practice in treating infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(3):225-9.
15. Tsekoura M, Ioannidou M, Pana ZD, Anna-Bettina H, Charalampous A, Iosifidis E, et al. Efficacy and safety of echinocandins for the treatment of invasive candidiasis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(1):42-8.
16. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ 21/03/2018, Sayı:30367, <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/03/20180321-8.htm>. Erişim tarihi 22/05/2019.
17. Rivera-Chaparro ND, Ericson J, Wu H, Simith PB, Clark R, Benjamin DK, et al. Safety, effectiveness, and exposure-response of micafungin in infants: Application of an established pharmacokinetics model to electronic health records. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(2):26-8.

18. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(9):820-6.
19. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):883-93.
20. Posteraro B, Torelli R, Carolis E, Posteraro P, Sanguinetti M. Antifungal susceptibility testing: current role from the clinical laboratory perspective. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6(1):2014030.
21. Fadhel M, Patel S, Liu E, Levitt M, Asif A. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a critically ill patient with acute cholangitis and long term probiotic use. *Med Mycol Case Rep* 2019;23:23-5.
22. Eren Z, Gurol Y, Sonmezoglu M, Eren HS, Celik G, Kantarci G. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient following probiotic treatment. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(2):351-5.
23. Çağrı ÇS, Solmaz Ç, Hilal Ö, Köksal N, Dorum BA, Yeşil E, et al. Yenidoğanlarda mikafungin kullanımı sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2019;53(1):70-80.