

Yenidoğanlarda Antifungal İlaç Kullanımı

The Use of Antifungal Drugs Used in Newborn

Selvi Gülaşı¹,
Ümit Çelik²

¹KTO Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Adana

²Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Adana

Geliş Tarihi/Received: 01 January 2016

Kabul Tarihi/Accepted: 14 April 2016

Özet

İnvaziv candidiyazis, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nozokomiyal sepsislerin yaklaşık %10'undan sorumlu olup ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda Candida türleri için kullanılan antifungal ilaçlarla ilgili bilgiler artış olmakla birlikte etkinlik ve güvenilirlik ile ilgili çalışmalar ve sonuçlar hala yetersizdir. Çalışmaların çoğu farmakokinetik ve farmakodinamik değerlendirmelere odaklanmıştır. Neonatal candidiyazisin yenidoğandaki farklı patofizyolojisi nedeniyle etkinlik erişkin çalışmalarından yapılacak çıkarımlarla değerlendirilemez. Şu ana kadar amfoterisin B deoksikolat, flukonazol ve mikafungin yenidoğan invaziv candidiyazis tedavisi için önerilen ilaçlar olarak görünmektedir. Burada tıbbi literatür taranarak yenidoğanda antifungal ilaçların kullanımı ile ilgili son bilgiler derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Antifungal ajanlar, Candida, invaziv candidiyazis, yenidoğan

Abstract

Invasive candidiasis is responsible for about 10% of nosocomial sepsis and it continues to be significant cause of serious morbidity and mortality in very low birth weight infants. Although the informations about the antifungal drugs which used for Candida species are increasing, studies and conclusions about the efficacy and safety are still insufficient. Most of the studies have focused on the pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations and obtained from adult patients. However, effectiveness of the therapy can not be same in newborns due to the different pathophysiology of neonatal candidiasis in newborn, the inferences can not be considered from adult studies. Until now, amphotericin B deoxycholate, fluconazole and micafungin seems to be effective therapy for the treatment of neonatal invasive candidiasis. Herein, the medical literature has been scanned and compiled with the latest information about the use of antifungal agents in newborn.

Keywords: Antifungal agents, Candida, invasive candidiasis, neonate

GİRİŞ

Candida yenidoğanlarda özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde yüksek mortalite ve morbidite ile birlikte olan önemli bir enfeksiyon nedenidir. ÇDDA bebeklerdeki nozokomiyal sepsislerin yaklaşık %10'undan sorumludur (1). ÇDDA ve ADDA bebeklerde artmış risk varken 750 gram altındaki bebeklerde orantısız bir risk artışı izlenir; <750 gram bebeklerde 750-1000 gram arası bebeklere göre invaziv candidiyazis (İK) riski üç kat fazladır (1). Yenidoğan ünitesine tüm yatışlardaki kümülatif sıklığı ise %1-4 arasındadır. Son yıllarda invaziv neonatal candidiyazis oranında azalma olmasına rağmen hastalıkla ilişkili mortalite hala %20-30 oranındadır ve yaşayanlarda nörogelişimsel bozukluk %59-73

gibi yüksek oranlardadır. Candida türleri arasında Candida albicans yenidoğanlarda en sık saptanan patojendir. Bununla birlikte ÇDDA bebeklerde Candida parapsilosis'e ait olgu sıklığı yaklaşık %25'tir. Azol grubu antifungallere dirençleri ile tanınan Candida glabrata ve Candida krusei yenidoğan ünitelerinde daha az görülür (1).

Yenidoğanda İK'in erken dönemde mortalitesi ve geç dönemde yıkıcı sonuçları klinik araştırmalar ve yeni antifungallerin geliştirilmesi için yapılan çalışmalarda itici bir güç olmuştur. Amfoterisin preparatları ve flukonazol hala temel tedavi ajanlarıdır ancak, yeni antifungaller (örneğin ekinokandinler) yenidoğanlarda tedavi alternatifleri içinde yerini almıştır. Bu antifungal ilaç grupları monoterapi olarak kullanılabilirliği, kabul edilebilir güvenli profillerinin olması, candidanın

Yazışma Adresi: Selvi Gülaşı, Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Adana
e-posta: selvigulasi@myynet.com

Atıf yapmak için: Gülaşı S, Çelik Ü. Yenidoğanlarda Antifungal İlaç Kullanımı. Selcuk Med J 2018;34(1): 40-50.

Açıklama: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkarı ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

oluşturduğu biyofilm tabakasına karşı deneysel etkinliklerinin olması ve *Candida glabrata*, *Candida krusei* gibi türlere etkili olmaları nedeniyle kullanılabilir görünmektedirler. Burada yenidoğanda kullanılan antifungal ajanların özelliklerine ve kullanımına ilişkin literatür bilgileri derlenmiştir.

Yenidoğanda Antifungal İlaçların Özellikleri

Bebeklerde ve çocuklarda fungal enfeksiyonların patofizyolojisinin farklı olması, bebeklerin ve çocukların immün cevabındaki ve ilaç dağılımındaki farklılıklar nedeniyle çocuk ve yenidoğan bebeklerdeki dozlar erişkin dozlarından farklıdır. En iyi dozun ne olduğunun bilinmesi fungal enfeksiyonların tedavisindeki birkaç faktörden biridir.

Yenidoğanın immatür immün sistemi ve oldukça geçirgen olan kan-beyin bariyeri nedeniyle *Candida* enfeksiyonlarının yenidoğanda santral sinir sistemi (SSS) tutulumu veya hematogen *Candida* meningoensefaliti (HKME) şeklindeki klinik sıklığı %15'in üzerindedir (2). Ayrıca bebeklerin renal ve metabolik işlevleri hızlıdır. Örneğin, flukonazolün klirensi yenidoğan döneminde erişkinin iki katıdır. Bu nedenle flukonazol, vorikonazol ve mikafungin gibi antifungaller erişkine göre daha yüksek doz gerektirir.

Farmakodinamik çalışmalar genel olarak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara dayanmaktadır. Doz-cevap ilişkisi çocuklarda erişkinden farklıdır. Yaşa özel farmakokinetik (FK) ve farmakodinamiklerin (FD) anlaşılması klinik sonuçların düzeltilmesine katkı sağlayacaktır.

1. Triazololler

Triazololler, fungal sitokrom p450 bağlı enzim olan lanosterol 14-alfa-demetilaz inhibisyonu ile ergosterol sentezini inhibe ederek fungal hücre zarında toksik sterollerin birikmesine neden olur.

1.1. Birinci basamak triazololler

Bu grupta flukonazol ve itrakonazol bulunur. Her ikisinin intravenöz ve oral formu vardır. Spektrumları *Candida* türlerinin çoğunu (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitane*) kapsar.

1.1.1. Flukonazol

Flukonazol, fungal hücre zarında ergosterol sentezini inhibe ederek hücre zarı geçirgenliğini bozar. Fungistatiktir. Böbrek, karaciğer ve beyin omurilik sıvısına (BOS) iyi penetre olur. Karaciğerde bir miktar metabolize olarak idrarla değişmeden atılır. Flukonazolün yüksek biyoyararlılığı (>%90) ve BOS'a mükemmel geçişi (yaklaşık %80) vardır. Klirensi büyük oranda renaldir. Bununla beraber yenidoğanlar ve bebekler önemli derecede FK farklılıklar gösterebilirler (geniş dağılım aralığı ve azalmış sistemik klirens gibi).

Tedavi için 25 mg/kg yüklemeyi takiben günlük doz 12 mg/kg dır. Terapötik serum konsantrasyonunun oluşması için birkaç gün geçmesi gerektiğinden bu yükleme dozunun gerekliliği vardır (3).

C. albicans ve *C. parapsilosis* enfeksiyonlarının yoğun olduğu yenidoğan ünitelerinde en sık kullanılan antifungaldir. Bazı merkezler izole edilen candidalardan yaklaşık %8'inde azol direnci bildirilmiştir (4). *C. albicans* ve *C. parapsilosis* hemen her zaman flukonazole hassastır. *C. krusei* doğal olarak flukonazole dirençlidir, *C. glabrata*'da da direnç oranı %50'nin üzerindedir.

Flukonazolün çocuklarda izlenen en sık yan etkisi gastrointestinal irritasyon ve karaciğer enzimlerinde hafif yükselmedir. Ancak erişkinlerde idiyosenkrazik karaciğer yetmezliği, iki pediatrik olguda hepatotoksisite ve böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Sınırlı FK bilgi nedeniyle flukonazol yenidoğandaki kullanım için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, U.S. Food and Drug Administration) onayı alamamıştır. Avrupa İlaç Birimi (EMA, European Medicines Agency) ise 0-17 yaş arası İK, mukozal candidiyazis, kriptokokkal menenjit ve immün yetmezlikli hastalarda ve İK'in profilaksisinde kullanımı onaylamıştır (5).

Daha önce bahsedilen çalışmalardan bazılarında flukonazolün yenidoğandaki güvenilirlik profili için de değerlendirme yapılmış, özellikle flukonazolün karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda klinik olarak karaciğer enzimlerinde belirgin artış izlenmemiş ve hastaların hepsinde flukonazol kesilince enzim değerleri bazale dönmüştür (6, 7).

1.1.2. Itrakonazol

Itrakonazol filamentöz mantarlara karşı fungisidal ve *Candida* türleri için fungistatik etkilidir. Itrakonazolün FK özellikleri; proteine yüksek bağlanma, karaciğerde fazlasıyla metabolize olma ve değişken oral absorpsiyon (gastrik asidik çevre, yiyecek alım, oral formülasyonun kendisine göre) şeklindedir. Itrakonazolün biyoyararlılığı doz bağımlıdır. Bu nedenle hem çocuk hem de erişkinlerde günlük dozun ikiye bölünerek verilmesi önerilir.

Itrakonazolün immün yetmezlikli erişkin hastalarda orofaringeal ve özefajeal candidiyaziste kullanılması FDA ve EMA tarafından kabul edilmiştir (8). Fakat pediatrik hastalar için henüz ruhsat almamıştır.

Itrakonazolün en sık yan etkisi (%8-12) gastrointestinal semptomlardır. Çocuklarda iyi tolere edilir. Ancak, CYP3A enziminin inhibisyonuna bağlı olan ilaç-ilaç etkileşimleri ilaç güvenliği açısından önemli bir risktir. Özellikle itrakonazol kullanımı ile

vinkristin nörotoksitesisi iyi bilinmektedir (9).

Yenidoğanda ve çocuk yaş grubunda itrakonazol kullanımı lineer olmayan oral biyoyararlanma, yüksek FK çeşitlilik-değişkenlik, bu yaş grubundaki etkinlik ve güvenlilikle ilgili verilerin eksikliği nedeniyle henüz önerilememektedir.

1.2. İkinci basamak triazololler

Bu grupta vorikonazol, posakonazol ve ravukonazol bulunmaktadır. Bunlar tıbbi olarak önemli mayalara karşı etkili, geniş spektrumlu antifungallerdir (6). *Candida albicans*, *dubliniensis*, *tropicalis*, *lusitane* ve *parapsilosis* vorikonazole ve hemen daima da posakonazole hassastır. *C. glabrata*'da azollere çapraz direnç gelişimi siktir; yani *C. glabrata* eğer flukonazole dirençli ise genellikle vorikonazole de dirençlidir.

1.2.1. Vorikonazol

Vorikonazol Amerika ve Avrupa'da, nötropenik olmayan hastalardaki *candida* enfeksiyonları ve flukonazole dirençli ağır İK enfeksiyonlarında 2-12 yaş arasında kullanılmaktadır. İntravenöz ve oral formu vardır. Oral biyoyararlanım yaklaşık %90'dır. Yüksek oranda (%58) proteine bağlanır. Geniş dağılım hacmi vardır ve BOS'a geçişi iyidir. Ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize edilir, %5'ten azı değişmeden idrarla atılır. Çocuklarda vorikonazolün FK'i düşük dozlarda lineerdir, vücut ağırlığı ilaca maruziyette esas katkı sağlayan parametredir. Çocuklarda erişkinlere göre düşük vorikonazol dozları ile yüksek eliminasyon sağlanır.

Erişkinlerde ve büyük çocuklarda vorikonazol ile doz bağımlı görme bozuklukları (artmış parlaklık, bulanık görme) ve deride fotosensitizasyon gibi istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Gelecekteki çalışmalar vorikonazolün prematüre bebeklerde güvenli olup olmadığını ve gelişmekte olan retina üzerine etkilerini incelemelidir.

Vorikonazol için yenidoğandaki etkinlik çalışmaları olgu sunumları ile sınırlıdır. Kohli ve arkadaşları (10) *candida* enfeksiyonu ve kalp hastalığı olan iki yenidoğanda oral vorikonazol (4 mg/kg/doz günde iki kez) ile başarılı sonuç bildirmiştir.

Yenidoğan popülasyonunda vorikonazol henüz alternatif bir tedavi olarak önerilememektedir, çünkü FK, SSS'ne penetrasyon ve güvenilirlik için hala çalışmalar yeterli değildir. Vorikonazolün kullanılmak zorunda olduğu olgular için önerilen doz her 12 saatte bir 7 mg/kg olup hedef plazma konsantrasyonunun 1-5 µg/mL olması izlenmelidir (11).

1.2.2. Posakonazol

Posakonazol mayaların çoğuna ve azollere dirençli

Candida türlerine karşı etkindir. İlaç oral alındığında erişkinlerde iyi tolere edilir ve etkinliği iyidir. Gastrorezistan tabletleri ve oral süspansiyonları olup oral alamayanlar için intravenöz formu da vardır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%98) ve birincil olarak dışkıyla, minimal olarak da renal yolla atılır. En sık yan etki hastaların %25'inde görülebilen gastrointestinal semptomlarıdır.

Amerika'da erişkin ağır immün yetmezlik hastalarında yaygın candidiyazis, orofaringeal candidiyazis ve aspergillus tedavisi ve profilaksisinde kullanımı kabul edilmiştir. Ancak bebeklerde henüz kabul görmemiştir. 18 yaş altı için EMA tarafından da ruhsat verilmemiştir (12).

Posakonazolün yenidoğanda kullanımı ile ilgili veri yoktur. Sadece diğer ajanlara dirençli hastalıkta kurtarma tedavisi olarak önerilebilir (10).

1.2.3. İsavukonazol

İsavukonazol, geniş spektrumlu yeni bir triazoldür. İsavukonazolün ön ilacı olan isavukonazonium oral ve intravenöz alımdan sonra suda çözünüp hızla aktif bileşen olan isavukonazole ve inaktif ön ilaca dönüşür. İtrakonazol ve vorikonazolden farklı olarak isavukonazolün intravenöz formu suda çözünürlüğü arttıran ancak nefrotoksite için risk oluşturan siklodekstrin içermez. Bu da onu tercih edilir kılar.

Diğer azol grubu ilaçlarla aynı etki mekanizmasına sahip olup çapraz direnç gelişimi bu grupta da önemlidir. Tolerabilitesi ve güvenilirliği iyidir. Sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olan, özellikle de CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla etkileşimi vardır. Rifampin, rifabutin, efavirenz, ritonavir, karbamazepin, uzun etkili barbituratlar, fenitoin ve oral kontraseptiflerin isavukonazol ile birlikte alımı isavukonazolün sistemik klirensini artırır. Bununla birlikte, itrakonazol ve vorikonazole göre daha az, posakonazol ile benzer oranda ilaç etkileşimi olduğu söylenebilir (13).

Birçok *Candida* türüne (*C. glabrata*, *C. krusei*) in vitro etkilidir. *Candida* türlerine karşı in vitro etkisi flukonazol, itrakonazol ve Amfoterisin B ile karşılaştırıldığında daha fazla, vorikonazol ve posakonazol ile benzerdir. *C. krusei*'ye karşı vorikonazol ve flukonazolden daha etkin bulunmuştur. İn vitro olarak *Aspergillus* ve *Cryptococcus*'a da etkin olduğu gösterilmiştir. İsavukonazolün erişkinlerde yapılan FK ve FD çalışmalarında yüksek biyoyararlılık, uzun yarı-ömür, geniş dağılım aralığı olduğu ve esas olarak karaciğerden atılımının olduğu izlenmiştir.

En sık yan etki karaciğer enzimlerinde yükselme, bulantı, kusma, karın ağrısı, dispne, enjeksiyon

yerinde reaksiyon, başağrısı ve hipokalemidir. Hepatik hastalıklarda dozun %50 azaltılması, ağır hepatik yetmezlikte kullanımdan kaçınılması önerilir (13). Vorikonazol kullanımında bildirilen görme bozukluğu ve fotosensitivite isavuconazol kullanımında bildirilmemiştir. Şu ana kadar bildirilen ciddi bir yan etki olmamıştır.

Oral kapsül ve intravenöz flakon formların (Cresemba®, Isavuconasium sulfate, Basilea Pharmaceutica International Ltd and Astellas Pharma Inc.), 18 yaş ve üzeri hastalarda kullanımı FDA (kabul no: N207500, kabul tarihi: 6 Mart 2015) ve erişkin hastalarda kullanımı EMA (kabul no: J02, kabul tarihi: 23 Haziran 2015) tarafından kabul edilmiştir (13, 14).

FK ve FD, etkinlik, güvenilirlik açısından pediatrik popülasyondaki klinik çalışmalar henüz tamamlanmadığından ve klinik bilgiler hâlâ erişkin çalışmalarıyla sınırlı olduğundan yenidoğanda isavuconazol kullanımı henüz önerilememektedir.

1.2.4. Ravukonazol

İkinci basamak bir triazoldür. Sıklıkla fungusidaldir. Biyoyararlanımı %47-74 arasında bildirilmektedir. Yarı ömrü yaklaşık 100 saattir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada doku düzeyinin kan düzeyine göre 2-6 kat yüksek olduğu gösterilmiştir. FDA onayı olmayıp henüz küçük bebeklerde kullanımı ile ilgili öneri sunulmamıştır.

2. Polyenler

Polyen sınıfında amfoterisin B deoksikolat (AmB) ve lipid-bazlı formüller olan ampfoterisin B koloidal dispersiyon (ABCD), lipozomal amfoterisin B (L-AmB) yer alır. Polyenler fungal hücre duvarı komponenti olan ergosterollere bağlanıp membran geçirgenliğini artırır ve hücre ölümüne neden olur. Tüm bu amfoterisin formülleri henüz yenidoğan hasta grubu için FDA onayı almamıştır ancak, spesifik tedavi rehberleri olmamasına rağmen yenidoğanda İK tedavisinde kullanılmaktadır. EMA sadece L-AmB'nin derin İK'te ilk seçenek tedavi olarak kullanımına izin vermiştir ve hala ABCD üretimi askıdadır (15-17).

Polyenlerin yenidoğanda kullanımı bazı faktörleri gerektirir: i) Amfoterisin B formülleri SSS'ne (fakat BOS'a değil) penetre olur ve HKME ile karakterize neonatal candidiyazis için iyi bir seçenektir, ii) Böbrek dokusuna penetrasyonu oldukça iyidir; kandidüri veya renal fungal enfeksiyonlarda etkindir, iii) AmB'nin yenidoğanda değişken farmakokinetiği olası tedavi yetersizliği veya istenmeyen toksisite durumunda bir şans oluşturur.

2.1. Amfoterisin B deoksikolat

Amfoterisin B deoksikolat (AmB) fungal hücre

zarının sterollerine bağlanır, membran bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne neden olur. Klinikle ilişkili Candida türlerinin çoğu (*C. lusitaniae*, *C. glabrata* ve *C. krusei* dışında) bu ilaca duyarlıdır. İnvaziv fungal enfeksiyonlar için birinci basamak tedavilerden biridir. Ancak yenidoğanda güvenilirlik ve etkinlik ile ilgili veriler sınırlıdır.

Erişkinlere göre yenidoğanda AmB'nin FK'i ve FD'i çeşitlilik gösterir. Bildirilen ilaç yarı ömrü daha uzundur. Prematüre bebeklerde ve çocuklarda yapılan FK ve FD çalışmalarda 1-1.5mg/kg/gün üzeri tüm dozlar için ilacın yarı ömrü, dağılım hacmi ve klirensi hastalar arasında aşırı çeşitlilik göstermiştir. Bununla beraber AmB ürünlerinin FK'nin çalışıldığı malignensi hastası olan 9-16 ay arası 57 çocukta, 1 mg/kg/gün dozun, yaşı daha küçük ve ağırlığı az olan hastalara göre yaşı daha büyük ve ağırlığı fazla olan hastalarda doz aşımına neden olduğu görülmüştür (18). BOS'a geçiş de yaş ile ilişkili görünmektedir. Erişkinlerde BOS değeri serum konsantrasyonunun %2-4'ü iken ortalama gestasyon yaşı 27.4 haftalık prematürelde AmB'nin BOS konsantrasyonu eş zamanlı serum konsantrasyonunun yaklaşık %40'ı kadardır. BOS konsantrasyonunun meningeal inflamasyona, kan-beyin bariyerinin immatüresine veya her ikisine bağlı olup olmadığı açık değildir.

Sınırlı sayıda yenidoğanı içeren çoğu kandidemi veya menenjit olan bebeklerde AmB etkinliği ile ilgili çalışmaların çoğunda 1 mg/kg/gün dozda ve sıklıkla flusitozin ile birlikte verilen AmB'ye klinik cevap oranı %75'in üzerindedir. Gözlemsel 10 yıllık retrospektif bir çalışmada ortalama gestasyon yaşı 26.2 hafta ve doğum ağırlığı 820 gram olan 106 yenidoğanın 23'ünde candida menenjitisi olup AmB ile (kümülatif doz ortanca değeri 30 mg/kg, tedavi süresi ortanca değeri 31 gün) tedavi edilenlerde candida ilişkili mortalite %26 (6/23) bulunmuştur (19).

Hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları nadir değildir. Ani hipersensitivite reaksiyonları yenidoğanda nadir olup test dozu gerekmez. Erişkinlerde nefrotoksisite en dikkate değer yan etki iken bu durum yenidoğanlarda sık değildir. Bu konudaki bilgi azlığı candidanın nefronlara invaze olması sonucu olan kreatinin artışının yanlış olarak AmB'ye bağlanmasına ve doz azaltılmasına neden olabilmektedir. Bu da bir kısır döngü halinde enfeksiyonun ağırlaşmasına, kreatininin daha çok artışına ve daha fazla doz azaltma ve ilacı kesmeye gidebilen yanlış uygulamalara neden olabilir.

AmB'nin güvenilirliği henüz randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmemiştir. Bazı gözlemsel

çalışmalarda bebek ve çocuklarda güvenli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca erişkine göre nefrotoksisite bebek ve çocuklarda daha düşük bulunmuştur. Ortalama gestasyon yaşı 26 hafta ve doğum ağırlığı 863 gram olan 92 bebekte yapılan gözlemsel çalışmada en az üç doz AmB verilen (ortalama günlük doz 0.9 mg/kg) bebeklerden 15'inde (%16) serum kreatinin artışı ve 16'sında (%17) hipokalemi izlenmiştir (20). Bebeklerin çoğunda kreatinin artışı geçicidir, tedavi bitiminde bazal değerler izlenir (20). 753 ADDA bebekte yapılan bir çalışmada geleneksel AmB tedavisi ile birlikte yeterli hidrasyon ve 4 mEq/kg/gün üzerinde sodyum desteği verilmesi ile bu popülasyonda nefrotoksisiteden korunulduğu bildirilmiştir.

2.2. Lipid bazlı amfoterisin B preparatları: amfoterisin B kolloidal dispersiyon (ABCD) ve lipozomal amfoterisin B

Lipid bazlı amfoterisin B preparatları genelde standart preparatlarla intoleransta, tedavi yetersizliğinde veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırlar. Bu preparatlarla diğer ilaçlara göre nisbeten daha yüksek dozlu olmalarına rağmen renal toksisitenin daha az olduğu öne sürülmektedir. Daha düşük nefrotoksisite renal dokuya daha az penetre olmasından kaynaklanır; bu da lipid bazlı amfoterisin B preparatlarının neonatal kandidemi tedavisinde geri plana atar. Sonuçta, amfoterisin B lipid preparatları kullanılacaksa idrarın steril olduğunun kanıtlanması önerilir.

Lipid bazlı amfoterisin B preparatlarının etkinliği için çalışmalar yetersizdir. FK ve FD özellikler yenidoğan ve çocuklarda tam değerlendirilememiştir. Farklı lipid formların FK ve FD olarak çeşitlilik gösterdiği hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Ortalama gestasyon yaşı 28.4 hafta ve doğum ağırlığı 1090 gram olan kandidiazis tespit edilen ve L-AmB ile tedavi edilen (kümülatif doz 45.2 mg/kg) 40 prematüre bebekte klinik kür oranı %72 saptanmıştır (21). Amfoterisin B lipid preparatları verilen 124 bebeğin olduğu bir çalışmada karaciğer enzimlerinde (%0-37) ve kreatininde (%0-5) hafif artış ve potasyumda hafif azalma (%0-5) olduğu izlenmiştir. Çalışmada ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (21).

Flukonazol ile Amfoterisin B kullanımını karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde mortalite açısından fark bulunmamıştır. Ancak bu analizlerde hasta sayısı oldukça azdır (22). Çok merkezli gözlemsel bir çalışmada en sık reçete edilen antifungalın flukonazol olduğu, ikinci sırada amfoterisin B kullanıldığı, en sık endikasyonun yenidoğanda invaziv fungal enfeksiyon ve çocuklarda febril nötropeni profilaksisi olduğu,

ancak uygun günlük doz kullananların %1 den az olduğu bu nedenle direnç gelişim endişesi bulunduğu ve istenen klinik cevapların alınmadığı endişesi belirtilmiştir.

Güçlü randomize kontrollü çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle yenidoğanda invaziv kandidiazis tedavisinde açık bir tanımlama yapılamamıştır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin rehberlerinin önerisi başlangıç tedavisinde AmB 1 mg/kg/gün, alternatif olarak flukonazol 12 mg/kg/gün veya idrar kültürünün negatif olduğu durumda amfoterisin B lipid preparatları 5 mg/kg/gün kullanılabilirliği şeklindedir.

3. Ekinokandinler

Bu grupta kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin bulunur. Bu ilaçların sadece parenteral formu vardır. Etki mekanizması temel olarak, bir fungus spesifik enzim olan ve fungal hücre duvarındaki bir şeker olan flukanın biyosentezi için gerekli olan (1,3) β -D-glukan sentazı inhibe etmektir. Birçok Candida türüne hatta flukonazole dirençli olan türlere (C. albicans, parapsilosis, glabrata, tropicalis ve krusei) fugalidal etkilidir. C. parapsilosis'in in vitro ortamda kendi doğası gereği ekinokandinlere dirençli olup bu in vivo terapötik etki ile korele değildir ve tedavi başarısızlığı görülmez (12). Etki mekanizması, düşük toksisitesi ve minimal ilaç-ilaç etkileşimi azollere göre daha üstündür.

Ekinokandinlerin kullanımı bazı durumlara bağlıdır: i) BOS'a penetre olmazlar, fakat hayvan çalışmalarında beyin parankimine penetre olduğu (ki bu HKME düşünülen yenidoğanlar için önemlidir) öne sürülmüştür, ii) İn vitro ortamda C. parapsilos'in ekinokandine dirençli olduğu görünse de in vivo olarak bu etki izlenmez ve diğer antifungaller ile aynı sonuçları verir, iii) Yüksek doz ve uzun süre mikafungin kullanımı ile hepatik tümör gelişimi arasında prelinik olarak saptanan ilişki EMA'yı diğer ajanlar varlığında mikafungini ikinci kuşak olarak kullanmayı önermeye yönlendirmiştir. Ekinokandinler idrarda terapötik konsantrasyona ulaşmadığından kandidürde kullanılmazlar (23). Bazı ekinokandinlerin FK'i yenidoğan ve prematürelere geniş bir şekilde çalışılmaktadır.

3.1. Kaspofungin

Kaspofunginin in vitro olarak Candida türlerine fugalidal olduğu, bu etkinin konsantrasyon bağımlı olduğu ve uzamış post-antifungal etkisinin olduğu (12 saat) gösterilmiştir (23).

İlaç, lineer FK'e sahiptir ve karaciğerde metabolize olur. Yarı ömrü yaklaşık 10 saattir. Bu sınıftaki diğer

ilaçlar gibi kaspofunginin de idrar konsantrasyonu düşüktür. Ancak bu düşük renal penetrasyon kandidürisi olan bebeklerde tedavi başarısızlığına neden olmamaktadır. Üç aydan küçük bebeklerde kaspofungin 25 mg/m²/gün dozunda erişkinlerdekine benzer kan düzeyi oluşturur.

FDA tarafından 3 ay-17 yaş, EMA tarafından 12 ay-17 yaş çocuklarda kandidemide kullanımı kabul edilmiştir (24).

Kaspofungin'in İK'de etkinliğini inceleyen olgu sunumu şeklinde küçük çalışmalar vardır. Gestasyon yaşı ortancası 27 hafta ve doğum ağırlığı ortancası 727 gram olan 13 bebekte yapılan retrospektif ve gözlemsel çalışmada geleneksel antifungallere (AmB, flukonazol veya flusitozin) rağmen persistan kandidemide kaspofungin 1 mg/kg/gün intravenöz verilmesi ile üç günde steril kan kültürü elde edildiği bildirilmiştir (25).

Bildirilen en sık yan etkiler ateş, anemi, döküntü, hipokalemi ve yükselmiş karaciğer enzimlerinin olmasıdır. Bu yan etkiler ilacı kesecek ağırlıkta olmamaktadır ve ilaç kesilmesini gerektirmez. Yan etkilerin ortaya çıkışı ilaç konsantrasyonu ile ilişkili değildir. Yenidoğanlarda güvenilirlik, tolerabilite ve etkinlik açısından invaziv kandidiaziste AmB ile karşılaştırma çalışmaları yürütülmektedir.

3.2. Mikafungin

Mikafungin yaşa özel düzeyi olan tek antifungal ajandır ve yenidoğanın fungal enfeksiyonlarına çözüm getirmesi umulmaktadır. Yenidoğanda klinik ve FK araştırmalarda çalışılan tek ekinokandindir. Proteine yüksek oranda bağlanır. Akciğer, karaciğer ve dalak dahil bir çok dokuya dağılımı iyidir. HKME hayvan modellerinde SSS'e kısıtlı geçiş bildirilmesine rağmen yüksek doz mikafungin SSS enfeksiyonlarında da başarılıdır. Mikafunginin fungisidal etkisi konsantrasyon bağımlıdır.

Bebek ve çocuklarda dozu iyi tanımlanmıştır. FDA üç aydan büyük çocuklar için ruhsat vermiştir. EMA ve Japon kurumları yenidoğan için de ruhsat vermiştir (26, 27).

Vücut ağırlığı ile klirens arasında ters orantı olduğunu gösteren FK çalışmalara göre ilaç kan düzeyi oluşturmak için vücut ağırlığı azaldıkça mg/kg bazında daha yüksek dozlar gereklidir. Gestasyon yaşı 24-40 hafta ve postnatal yaş 2-119 gün arası olan bebeklerde yapılan dört FK çalışmada yüksek sistemik klirens olduğu ve büyük çocuk veya erişkinlere göre göreceli olarak daha yüksek dozlar gerektiği görülmüştür. Bu çalışmalardaki bebeklerde 10 mg/kg/gün doz ile %80'in üzerinde bebekte SSS'de terapötik

düzye sağlanmış (28). Yenidoğanlar da dahil iki yaş altı bebeklerin alındığı bir çalışmada prematüre ve term bebekler arasında güvenilirlik ve etkinlik ile ilgili anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu çalışmadaki bulgulara göre mikafungine bağlı istenmeyen etkiler ılımlı olup ilaç kesilmesini gerektiren yan etki olmamıştır. Çalışmada güvenilirlik analizindeki sonuçlar daha önceki çalışmalar ile tutarlı bulunmuştur (29).

En sık bildirilen tedavi ilişkili yan etkiler karaciğer enzimlerinde geçici yükselme ve hipokalemidir (%3). Yüksek dozları (15 mg/kg) prematüre bebekleri içeren küçük bir kohortta çalışılmıştır; ancak henüz tolere edilebilen en yüksek dozun ne olduğu tanımlanmamıştır.

Tanımlanmış enfeksiyonun tedavisi yanısıra mikafungin antifungal profilakside flukonazole alternatiftir ve flukonazol dirençli türler olan *C. glabrata*, *C. krusei* ve *Aspergillus* türlerine etkilidir. Kök hücre nakli yapılan hastalarda transplantasyon sonrası profilakside flukonazol ile mikafunginin karşılaştırıldığı çalışmada mikafungin daha etkili bulunmuştur. Bu çalışmada beş hasta olup dördünde nötropenik dönem boyunca invaziv fungal enfeksiyon izlenmemiştir.

Mikafungin ile AmB'yi güvenlik ve etkinlik açısından karşılaştıran Faz III randomize kontrollü çalışmalar halen sürmektedir.

3.3. Anidulafungin

Anidulafungin'in flukonazole dirençli *Candida* türlerine fungisidal etkisi vardır. Proteine bağlanma yüksek orandadır (>%99) ve lineer FK gösterir. Diğer ekinokandinlere göre yarı ömrü daha uzundur (20 saat). Küçük bir kohortta yapılan çalışmada bebek ve yenidoğanlarda 1.5 mg/kg/gün olarak verilen doz erişkinlerdeki 100 mg/gün'e karşılık gelecek şekilde ilaç düzeyi sağlamıştır. Aynı FK çalışmada ciddi bir ilaç ilişkili yan etki izlenmemiş ve yeterince tolere edilebildiği gösterilmiştir (30). Çocuklarda FDA ve EMA tarafından kullanımı henüz onaylanmamıştır. Yenidoğanda yeterli çalışma olmadığından henüz yenidoğanda kullanımı ile ilgili öneri yoktur.

3.4. Aminokandin

Aminokandin sadece intravenöz formu olan en yeni ekinokandindir. Bu sınıftaki diğer ilaçlar gibi in vivo *Candida* ve *Aspergillus* türlerine etkilidir. *Candida* türleri için fungisidal etkisi minimal inhibitör konsantrasyon değerine ulaştığında ortaya çıkar. Sağlıklı gönüllülerde yapılan faz I çalışmada uzun yarı ömrü olduğu (48-58 saat) ve dozun günde bir defadan çok olmaması gerektiği bildirilmiştir. Yapılan küçük çalışmalarda iyi tolere edildiği gösterilmiş

olmakla beraber yeterli çalışma olmadığından henüz yenidoğanda kullanımı önerilememektedir.

4. Nükleozid Analogları

5-Flusitozin (5-FC), bir primidin analogudur ve fungal nükleik asit sentezini inhibe eder. Candida türleri ve Cryptococcus neoformans'a etkilidir. Mayalar karşısında fungistatik etkisi konsantrasyon bağımlıdır, in vivo ve in vitro testlerde post-antifungal etki 10 saat olarak gösterilmiştir. Sadece oral formu olup oral biyoyararlanımı %75-90'dır. Proteine çok düşük oranda bağlanır, dokulara ve vücut sıvılarına yeterince dağılır. Esas eliminasyon aktif form olarak idrarla atılım şeklindedir ve eliminasyon yarı ömrü 3-5 saat olup günde 3-4 doz şeklinde verilmelidir. Çocuklarda FK ile ilgili veriler sınırlıdır ancak çocuklarda ilaç klirensi erişkinlere göre daha yavaş görünmektedir. Bu nedenle de erişkin doz olan 100 mg/kg/gün aşırı doza neden olabilir. İlacın dar bir terapötik aralığı vardır. Erişkinlerle karşılaştırıldığında eliminasyon yarı ömrü daha uzun (erişkin için dört saat, yenidoğan için yedi saat) olduğundan yenidoğanda doz aralığının daha geniş olması (8-24 saat) önerilir.

Monoterapi olarak verildiğinde hızla direnç geliştiğinden flusitozin diğer tedavilerin kombinasyonunda kullanılır (12). Erişkinde kullanımı kriptokokkal menenjitte AmB ile kombinasyon şeklindedir. FDA tarafından yenidoğanda kullanımına ruhsat verilmemiştir (31).

Dokuya, BOS ve idrar gibi sıvılara geniş dağılımının ve penetrasyonunun olması özellikle kriptokokkal menenjit ve bu boşluklardaki candida için bu ilacı tercih edilir kılar. AmB ile kombine kullanımında hem AmB'nin doz miktarını arttırma gereksinimi hem de enfeksiyonun relaps oranı azalır.

Flusitozinin yenidoğanda yaygın kandidiaziste kullanımı rapor edilmiş olup SSS enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve HKME'de kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Bebeklerde FK, güvenilirlik, etkinlik ve güvenli hedef plazma konsantrasyonu iyi ortaya konamamış olup henüz önerilememektedir.

5. Fungal Enfeksiyonlarda Nonfarmakolojik Tedaviler

Uygun antifungal tedavinin başlanması İK tedavisinde başarı için önemli olmakla beraber yeterli değildir. Örneğin; mevcut kateterin çıkarılması veya değiştirilmesi oldukça önemlidir. Kateter çıkarmada gecikme, artmış mortalite ve kötü nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. 4579 ADDA bebeğin ve 320 candida enfeksiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada santral kateterlerin çekilmesindeki gecikmenin kısa ve uzun dönem sonuçları karşılaştırılmış; kateteri

geç çıkarılan veya değiştirilen bebeklerde mortalite oldukça yüksek ve geç dönemde 18-22 aylıkken yapılan nörogelişimsel değerlendirme sonuçları belirgin kötü bulunmuştur (32).

İK'i önlemede alınabilecek enfeksiyon kontrol önlemleri şu şekilde sıralanabilir:

i) Maternal vajinal candidiazisin saptanıp eradike edilmesi: Preterm doğum beklenen gebelerin vajinal kandidiazis açısından taranıp tedavi edilmesi yenidoğanın candidal kolonizasyonunu önlemede faydalıdır. Bu yaklaşım, tedavi edilmediği zaman invaziv enfeksiyona neden olan konjenital kütanöz candidiazis gelişimini önler.

ii) Yenidoğanda tedavi ve beslenme yönetimi: İK riskini arttıran tedaviler; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (3. ve 4. kuşak sefalosporinler, karbapenemler), H2 reseptör antagonistleri, postnatal deksametazon kullanımı candidal enfeksiyon için yüksek risk oluşturur. Geçirilen gram negatif enfeksiyonlar, santral vasküler kateter (SVK) varlığı, parenteral beslenme ve endotrakeal tüp varlığı fungal enfeksiyona zemin oluşturur. Bu konularla ilgili tedavi yönetim rehberlerinin her yenidoğan ünitesinin kendisine özel olarak geliştirilmesi İK'i de içeren bakım ilişkili enfeksiyon oranını azaltacaktır. Beslenme protokollerinin oluşturulması ve anne sütü verilmesinin teşviki nekrotizan enterokoliti, dolayısıyla İK'i azaltır. Hemodinamik açıdan stabil olan ADDA'lı bebeklerde yaşamın ilk üç gününde enteral beslenmeye başlama fungal enfeksiyon oranını azaltmakta, bağırsak florasını geliştirerek fungal çoğalmayı ve yayılmayı azaltmaktadır.

iii) İK'i önlemede SVK yönetim demeti: SVK yerleştirme ve yönetiminde standardize edilmiş protokollerin oluşturulması, asepsi kurallarını uygulama, kateter ilişkili kan akım enfeksiyonlarını azaltmaya yönelik kapalı medikasyon sistemlerinin kullanılması kandidemiye azaltır.

6. Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu ve Antifungaller

İnvaziv candidiazis, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (Extracorporeal Membran Oxygenation, ECMO) ile desteklenen çocuklarda enfeksiyona bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Hastaya bağlı olan kateterlerin çıkarılması imkansız olduğundan bu durum büyük bir sorundur. Priming sıvısına eklenince oluşan geniş dağılım hacmine ve ilaçların devrenin kendisi içine salınmasına ikincil olarak ECMO sürecinde ilaçların FK'nin değiştiği düşünülür. Ex vivo erişkin çalışmalarında ECMO, vorikonazol ve kaspofunginin

FK'ni değiştirmiştir. ECMO desteği alan çocuklarda flukonazol ile yapılan çalışmada ECMO desteği almayan çocuklara göre flukonazolün daha yüksek dağılım hacmi olduğu ancak klirensin her iki grupta benzer olduğu bildirilmiştir. Haftada bir kez 25 mg/gk ile 72 saatte bir verilen 6 mg/kg dozlarda benzer ilaç düzeyi saptanmış, bunun candida enfeksiyonlarının proflaksisi için yeterli olduğu belirtilmiştir. Tedavide ise 25 mg/kg doz hedef kan düzeyini oluşturmaya yetmemekte olup tedavi için 30-50 mg/kg doz gerektiğini belirten yayınlar vardır (33). Uygun doz ve tedavi aralıkları halen araştırma aşamasındadır.

7. Antifungal Proflaksi

7.1. Flukonazol proflaksisi

Prematürelere İK'in ağır sonuçları nedeniyle birincil önleme tedavileri aranmaktadır. İK proflaksisinde flukonazol kullanımı ilk kez 2001 yılında ÇDDA bebeklerde yapılan çalışmada bildirilmiştir. Bu alışmada İK'te belirgin bir azalma olmamış ancak candida kolonizasyonu belirgin azalmıştır. ADDA bebeklerde 3 mg/kg intravenöz flukonazol ile fungal kolonizasyonun ve İK sıklığının azaldığı, doz aralığı postnatal yaşa göre 24-72 saat arası çeşitlilik gösterir şekilde ayarlanıp bebek altı haftalık oluncaya kadar verilmesi ile haftada iki gün aynı dozun verilmesi arasında İK sıklığında fark olmadığı saptanmıştır. Böylece daha az doz ile benzer proflaktik faydanın sağlandığı bildirilmiştir (32).

Tüm bu başarılı çalışmalar ile birlikte prematüre bebeklerin hepsine proflaksi başlanması konusunda merkezler arasında fikir birliği yoktur. İlaç toksisitesi gelecekte nörogelişimsel sonuçlar, flukonazole dirençli Candida türlerinin artışı gibi sorular cevap beklemektedir. Ayrıca, flukonazol proflaksisi ile mortalitede henüz bir azalma izlenmemiştir.

7.2. Hedefli proflaksi

Prematüre bebekler, henüz immün sistemlerinin gelişmemiş olması ve invaziv tedavilere maruz kalmaları nedeniyle fungal enfeksiyonlara yatkındırlar. Bebeklerin çoğu doğumda kolonize değildir veya çok az maya kolonizasyonu vardır; bu da onları proflaksi için uygun adaylar haline getirir. Antifungal proflaksinın yaşamın ilk günlerinde başlandığında candidal kolonizasyonu azaltmada (deri, gastrointestinal sistem, solunum yolu, SVK) oldukça etkin olduğu gösterilmiştir.

Bir çok çalışmada hedefli flukonazol proflaksisi değerlendirilmiştir. Bazı araştırmacılar flukonazol verilecek bebek sayısını en aza indirmek için proflaksiden en fazla fayda görebilecek olan grubu tanımlamaya çalışmışlardır. Bertini ve arkadaşları

(34), flukonazol proflaksisini SVK'i olan ADDA bebeklere sınırlamış ve bu strateji ile flukonazol ile tedavi edilen hasta sayısı %62 oranında azalmıştır. McCrosson ve arkadaşları (35) ise proflaksi uygulamayı risk faktörü olan üç kriterden en az birine sahip olan ADDA bebeklere (üçüncü kuşak sefalosporin kullanılan, 10 günden uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik alan, SVK varlığında fungal kolonizasyon için kanıtı olan) kısıtlamışlardır. İsrail'de üçüncü basamak bir merkezden yapılan çalışmada bir majör (doğum ağırlığının <1000 gram olması, düzeltilmiş gestasyonel yaşın <28 hafta olması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanma) ve iki minör (SVK varlığı, solunum desteği alma, inotrop desteği alma, parenteral beslenme, H₂ antagonisti kullanma, sistemik steroid kullanma, abdominal cerrahi uygulanması, doğrulanmış nekrotizan enterokolit) varlığında flukonazol proflaksisi başlanmıştır (35). Doğum ağırlığının <1000 gram ve gestasyon yaşının <28 hafta olması bir çok çalışmada kullanılan benzer kriterler olup çalışmaların çoğunda bebek gestasyon yaşi ve ağırlık kriterlerini geçince proflaksi kesilmiştir. Böylece proflaksi alan bebek sayısı azaltılmış bu sırada İK sıklığında da belirgin azalma sağlanabilmiştir.

Proflaksi uygulama ile ilgili olan en önemli endişe dirençli Candida türlerinin ortaya çıkması olup henüz böyle bir bildiri olmamıştır. İK'e neden olan dirençli suşların varlığını proflaksi öncesindeki iki yıllık dönemde ve sonrasında dört yıllık dönemde karşılaştıran bir çalışmada flukonazol dirençli Candida türü sayısı benzer bulunmuştur (32). Çok merkezli bir çalışmada iki farklı flukonazol proflaksi dozu (3 ve 6 mg/kg) karşılaştırılmış candida kolonizasyonunu azaltma ve İK'i önlemede her iki dozun benzer sonuçlar içerdıği, her iki dozla herhangi bir yan etki olmadığı ve her iki grupta da kolestaz veya karaciğer enzimlerinde artış açısından fark olmadığı izlenmiştir (6).

Avrupa rehberlerinde, ünitelerinde İK sıklığı %2 üzerinde olan ünitelere proflaksi uygulamaları, %2-5 arası olanlarda kâr-zarar oranı gözeterek mevcut risklere göre hasta seçmeleri önerilmektedir. Üniteler antifungal direnci açısından sürveyans çalışmalarını düzenli yapmalıdırlar (36). Çalışmaların biriken sonuçlarına göre, flukonazol proflaksisi İK'i önlemede etkin ve güvenli görünmektedir. Risk bazlı hasta seçimi yapmak ilaç alan grubu küçültür. Risk belirlemede bebeğin yattığı ünitenin de önemi vardır. Proflaksi, İK sıklığı yüksek olan ünitelerde ve yüksek riski olan bebeklere uygulanmalıdır. 3 mg/kg haftada iki gün doz rejimi proflaksi için yeterlidir (37). İntervenöz yol

olduğu sürece tedaviye intravenöz devam edilmesi tedavinin hastaya göre 6-8 hafta veya tam enteral beslenmeye geçilip intravenöz yol sonlandırılana kadar devam edilmesi önerilmiştir.

7.3.Nistatin profilaksisi

Nistatin ile profilaksi uygulanmasını değerlendiren çalışmalarda yaşamın ilk 72 saatinde profilaksi başlanması ile İK'te azalma saptanmış olmakla beraber flukonazol ile karşılaştırmada flukonazol kullanan grupta İK sıklığı belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur. Nistatinin hem osmolaritesinin yüksek oluşu hem de nekrotizan enterokolit olan bebeklere verilememesi profilakside kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca flukonazol enteral verildiğinde %90 absorbe olarak deri, gastrointestinal sistem, solunum yolu ve SVK kolonizasyonunu önleyebilirken nistatin absorbe olmayan bir preparattır ve sadece gastrointestinal sistem kolonizasyonunu önleyebilir. Bununla birlikte, 1500 gram altındaki 278 bebekte nistatinin her sekiz saatte bir 100.000 ünite/ml verilmesi ile flukonazolün üç günde bir 3 mg/kg verilmesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada fungal kolonizasyon ve invaziv fungal enfeksiyon gelişimi açısından gruplar arasında fark izlenmemiş ve nistatinin güvenli olduğu, iyi tolere edildiği, flukonazole alternatif olarak profilakside kullanılabileceği bildirilmiştir (38). Ancak prematüre bebeklerde kısıtlayıcı yönleri ve FK'nin yeterince çalışılmış olmamasından dolayı rutin kullanımı henüz önerilmemektedir. Eldeki kanıtlar antifungal profilakside intravenöz flukonazol kullanımının tercih edilebilir olduğu yönündedir.

Sonuç olarak; Yeni antifungaller gelişmekte, klinisyene candida tedavisinde daha fazla tedavi seçeneği sağlamaktadır. Bununla beraber yenidoğan çalışmalarındaki duraklamadan dolayı verilerin çoğu erişkin ve çocuklara aittir. Yenidoğanda antifungallerin etkinlik ve güvenilirlik verileri sınırlıdır ve çalışmaların çoğu FK/FD odaklıdır. Bu pozitif basamakla beraber bu çalışmalarda güvenilirlik ve etkinlik için insan popülasyonu gerektiğinden çalışmalar zordur.

Kandidiazisin patofizyolojisi yenidoğan ve erişkinde farklı olup erişkin çalışmalarına göre davranılamaz. Yenidoğanda candida SSS'e invazyon yapar, bu nedenle yenidoğan çalışmalarında tedavi hedefi sadece kan akımı değil zor ulaşılan bu kompartmanlardır. Üstelik yenidoğanda BOS ilaç konsantrasyonu SSS'e geçişin göstergesi değildir. Çünkü hem inflamasyonla geçirgenlik değişir hem de kan-beyin bariyeri olgunluğu gestasyonel yaşa göre değişir.

Bir diğer konu mikroorganizmayı erken tespit

edecek olan testlerin geliştirilmesidir. Çünkü İK'i olan yenidoğanda klinikte non-spesifik bulgular vardır. Erken tedavi mortalite ve nörogelişime olumlu katkı sağlar. Kan kültürü halen altın standarttır, ancak sensitivitesi çok düşüktür (<%30). Yeni teknikler (peptid nükleik asid floresan ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi) erken tanı için umut vadetmektedir. Fungal antijen olan mannan ve 1,3B-D glucan erişkinlerde yüksek spesifite (>%90), düşük sensitiviteye (%30-60) sahip olup yaşa spesifik özellikler tanımlanmadığından henüz çocuk ve yenidoğanda kullanımı kısıtlıdır.

Verilere bakılırsa AmB, flukonazol ve micafungin yenidoğanda önerilebilecek gruptur. Yenidoğandaki etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları mevcut boşluğu dolduracaktır. Neonatal candidiyazis için terapötik ajanlar ile ilgili çalışmalarda akademiler, hükümet ve endüstri birimleri beraber çalışmalıdır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Selvi Gülaşi, Adana Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Erdal Acet Cad. No:10, Seyhan, Adana, Tel: (0322) 431 6001. Mobil: 0532 393 05 42. e-mail: selvigulasi@mynet.com

KAYNAKLAR

1. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics* 2010;126:865-73.
2. Kelly MS, Benjamin DK Jr, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol* 2015;42:105-17.
3. Wade KC, Benjamin DK, Kaufman DA, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:717-23.
4. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis* 2012;55:1352-61.
5. Roerig. Diflucan (fluconazole) [package insert]. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=575> [Last accessed 15 December 2014].
6. Manzoni P, Stolfi I, Pagni L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in

- preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356:2483-95.
7. Neely M, Rushing T, Kovacs A, et al. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010;50:27-36.
 8. Itraconazole solution [package insert]. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=ae50721dee15-4ee7-9fe7-afd98c56461b> [Last accessed 30 October 2013].
 9. Moriyama B, Henning SA, Leung J, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* 2012;55:290-7.
 10. Watt K, Manzoni P, Cohen-Wolkowicz M, et al. Triazole use in the nursery: fluconazole, voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. *Curr Drug Metab* 2013;14:193-202.
 11. Neely M, Rushing T, Kovacs A, et al. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010;50:27.
 12. Lestner J, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, et al. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2012;75:1381-95.
 13. Micelli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A new broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2015;61(10):1558-65.
 14. Pharmaceutica Basilea. Basilea reports U.S. FDA approval of isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and invasive mucormycoses. Available from: <http://www.basilea.com/Investor-Relations/News-and-Media/Basileareports-U-S-FDA-approval-ofisavuconazole-for-the-treatment-ofinvasive-aspergillosis-and-invasivemucormycosis/b5a4bddf-f2f4-0e01-34d0-94ae3bef0367> [Last accessed 25 March 2015].
 15. Astellas Pharmaceuticals. AmBisome (liposomal amphotericin B) [package insert]. Available from: <http://www.astellas.us/docs/ambisome.pdf> [Last accessed 15 December 2014].
 16. Sigma - Tau Pharmaceuticals. Abelcet (amphotericin B Lipid Complex) [package insert]. Available from: http://www.sigmatau.com/products/abelcet_rx.asp [Last accessed 21 December 2014].
 17. ABCD. Johns Hopkins Antibiotic (ABX) Guide. Available from: http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540020/all/Amphotericin_B_cholesteryl_sulfate_complex_ABCD [Last accessed 20 February 2015].
 18. Nath CE, McLachlan AJ, Shaw PJ, et al. Population pharmacokinetics of amphotericin B in children with malignant diseases. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:671-80.
 19. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, et al. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000;31:458-63.
 20. Le J, Adler-Shohet FC, Nguyen C, et al. Nephrotoxicity associated with amphotericin B deoxycholate in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1061-3.
 21. Holler B, Omar SA, Farid MD, et al. Effects of fluid and electrolyte management on amphotericin B-induced nephrotoxicity among extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113:e608-16.
 22. Clerihew L, McGuire W. Antifungal therapy for newborn infants with invasive fungal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;13:CD003953.
 23. Wynn JL, Tan S, Gantz MG, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis* 2012;54:331-39.
 24. Merck. Cancidas (caspofungin) [package insert], Whitehouse Station, NJ. 2013.111. European Medicines Agency. Cancidas: EPAR - product information. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf [Last accessed 25 March 2015].
 25. Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkavilit C, et al. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005;25:770-7.
 26. Astellas Pharmaceuticals. Mycamine [package insert], Northbrook, IL. 2013.
 27. European Medicines Agency. Mycamine: EPAR, product information. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf [Last accessed 26 March 2015].
 28. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida meningoenzephalitis*: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* 2008;197:163-71.
 29. Manzoni P, Wu C, Tweddle L, et al. Micafungin in premature and non-premature infants. A

- systematic review of 9 clinical trials. *Ped Infect Dis J* 2014;33:11.
30. Autmizguine J, Guptill JT, Cohen-Wolkowicz M, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antifungals in Children: Clinical Implications. *Drugs* 2014;74(8):891-909.
 31. Valeant. Ancobon (flucytosine) [package insert]. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=2352> [Last accessed 21 December 2014].
 32. Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. *Clin Perinatol* 2010;37:611-628.
 33. Watt K, Benjamin DK Jr, Cheifetz IM, et al. Pharmacokinetics and safety of Flu-conazole in young infants supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(10):1042-7.
 34. Bertini G, Perugi S, Dani C, et al. Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high-risk, very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;147(2):162-5.
 35. Rolnitsky A, Levy I, Sirota L, et al. Targeted fluconazole prophylaxis for high-risk very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2012;171:1481-7.
 36. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. European Society of Clinical Micro-biology and Infectious Diseases 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.
 37. Ericson JE, Benjamin Jr. DK. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candidiasis in infants. *Curr Opin Pediatr* 2014;26(2):151-6.
 38. Aydemir C, Oğuz ŞS, Dizdar EA, et al. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed* 2011;96:164-8.