



Kandida Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Mikafungin Tedavisinin Klinik Analizi: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Analysis of Micafungin Treatment in Children with *Candida* Infection: A Single Center Experiment

Ayşe Şahin¹(iD), Nazan Dalgıç¹(iD), Ayşe Barış²(iD), Banu Özata Abanoz¹(iD)

¹ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Şahin A, Dalgıç N, Barış A, Özata Abanoz B. Kandida enfeksiyonu olan çocuklarda mikafungin tedavisinin klinik analizi: tek merkez deneyimi. J Pediatr Inf 2020;14(4):201-207.

Öz

Giriş: Ekinokandinler yetişkinlerde olası ve kanıtlanmış invaziv kandidoz tedavisinde önerilmektedir. Bununla birlikte, çocuklarda invaziv kandidoz tedavisinde ekinokandinlerin kullanımı için çok az şey bilinmektedir. Mikafungin, invaziv kandida enfeksiyonlarının hem tedavisi hem de önlenmesi için onaylanmıştır. Bu çalışmada kandida enfeksiyonu tedavisinde mikafungin kullanılan çocuk hastalar retrospektif olarak irdelenmiştir. Hastaların klinik özellikleri ve mikafungin tedavisinin sonuçları literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, 01 Ocak 2017-01 Ocak 2019 tarihleri arasında kandida enfeksiyonu tanısı alan ve mikafungin ile tedavi edilen, 28 gün ile 16 yaş arasında 10 çocuk hasta dahil edildi. Hastaların mikrobiyolojik ve laboratuvar verileri, demografik ve klinik özellikleri, invaziv kandidoz için risk faktörleri, mikafungin tedavi özellikleri ve yan etkiler geriye dönük olarak elektronik dosyalardan kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaş 22 ay (1.5 ile 178 ay arasında) idi. Hastalardan izole edilen kandida türleri *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. tropicalis*, *C. albicans*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii* idi. En sık altta yatan hastalık gastrointestinal anomali ve ona bağlı gelişen sorunlardı. En sık görülen risk faktörleri; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme, mekanik ventilasyon, santral ven kateterinin bulunmasıydı. Mikafungin median dozu 2 mg/kg/gün idi. Hastalara en az 3 gün en fazla 23 gün kullanıldı. Mikafungin'e bağlı herhangi bir yan etki görülmedi.

Sonuç: Çocuk hastalardan oluşan sınırlı vaka serimizde MCFG, hem kanıtlanmış hen de olası invaziv kandida enfeksiyonlarının tedavisinde etkili bulunmuştur ve olumsuz bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Mikafungin, çocuk, invaziv kandidoz

Abstract

Objective: For the treatment of invasive candidiasis (IC) which is confirmed or suspected in adults, echinocandins are usually recommended. In children; however, very little is known about using echinocandins for IC management. Micafungin (MCFG) is approved for both treatment and prevention (prophylaxis) of invasive *Candida* infections. In this study, pediatric patients diagnosed with *Candida* infection and treated with MCFG were evaluated retrospectively. Clinical characteristics of the patients and the results of MCFG treatment were discussed in light of the literature.

Material and Methods: The study included 10 pediatric patients aged between 28 days and 16 years. They were diagnosed with *Candida* infection between January 01, 2017 and January 01, 2019, and were treated with MCFG. The patients' microbiological and laboratory data, demographic and clinical characteristics, risk factors for IC, MCFG treatment characteristics and the side effects were recorded retrospectively from electronic records.

Results: The median age of the patients in the study was 22 months (range 1.5 to 178 mo). *Candida* species isolated from the patients were *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. tropicalis*, *C. albicans*, *C. kefyr* and *C. guilliermondii*. The most common underlying disease was gastrointestinal anomaly and related problems. The most common risk factors included the use of broad-spectrum antibiotics, total parenteral nutrition, mechanical ventilation, and central venous catheter. The median dose of MCFG was 2 mg/kg per day (d) and was applied to the patients for a minimum of 3 days and a maximum of 23 days. There were no side effects observed.

Conclusion: In our limited case series of pediatric patients, MCFG was found effective in treating both proven and suspected invasive *Candida* infections and no adverse side effects were observed.

Keywords: Micafungin, children, invasive candidiasis

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Ayşe Şahin

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
İstanbul-Türkiye

E-mail: ayseturgutsahin@gmail.com

Geliş Tarihi: 18.05.2020

Kabul Tarihi: 28.08.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 18.12.2020

Giriş

Candida (C) türlerinden kaynaklanan invaziv hastalıklar çoğunlukla tıbbi gelişmeyle bağlantılı olup, temel olarak sağlık hizmetlerine bağlı ölüm ve hastalığın birincil nedeni olarak bilinir (1). Dünya genelinde her yıl 750.000'in üzerinde invaziv kandidoz (IC) vakası bildirilmektedir (2). *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* invaziv hastalıkların %90'ından fazlasının sorumlusudur (1).

Flusitozin, triyazololler (örneğin flukonazol ve vorikonazol) ve amfoterisin B, invaziv kandida tanısı alan çocuk hastaların tedavisinde kullanılan antifungal ajanlardan bazılarıdır. Bununla birlikte, bu ajanların kullanımında direnç ve dayanıklılık sorunları ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle, bu sorunların üstesinden gelecek yeni antifungal ajanlar bulmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (3).

Son zamanlarda geliştirilmiş bir antifungal ajan sınıfı olan ekinokandinler mikafungin (MCFG), kaspofungin ve anidulafunginden oluşur. Bunlar yarı sentetik siklik lipopeptitlerdir ve çalışma modları, memeli hücre duvarlarında bulunmayan mantarların hücre duvarında beta (1,4) -D-glukan sentezini engellemektir (4).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) en son rehberinde, IC ve kandidemi tanısı alan nötropenik ve nötropenik olmayan hastalar için başlangıç antifungal tedavi olarak ekinokandinler önerilmiştir (1). Ek olarak, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (ESCMID) tarafından önerilen son yönergeler, IC (5,6)'de birinci basamak tedavi olarak ekinokandinleri belirtmektedir.

Bunun nedeni, geniş spektrumlu ve etkili antifungal özelliğe sahip olması, karaciğer ve böbreklerin işlevleri üzerinde minimum etki göstermesi ve diğer ilaçlar üzerinde obstrüktif etkisinin bulunmamasıdır (7).

Bu çalışmada, üçüncü basamak bir pediatri kliniğinde kandida enfeksiyon tanısı alan yenidoğan olmayan çocukların tedavisinde MCFG kullanımı geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri takip sürecinde MCFG tedavi dozunun ve süresinin yan etkileri açısından incelendi ve literatür eşliğinde tartışıldı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 01 Ocak 2017-01 Ocak 2019 tarihleri arasında pediatri kliniğinde tanılanmış veya olası kandida enfeksiyonu tanısı alan ve MCFG ile tedavi edilen (> 28 gün ile < 16 yaş arası) 10 çocuk hasta dahil edildi. Yenidoğan dönemindeki ve 16 yaşın üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 2552, Tarih: 01.10.2019).

Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalık Mikozları Çalışma Grubu Enstitüsü (EORTC/MSG), Avrupa Kanser/Kanser/İnvaziv Man-

tar Enfeksiyonları Araştırma ve Tedavi Örgütü Kooperatif Grubu Birliği ve Mikoz Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Birliğine göre tanılanmış IC, bulaşıcı belirti ve semptomlarla birlikte, normalde steril bir bölgede *Candida* spp.'nin saptanması olarak tanımlanır. Olası IC tanısı, IC risk faktörleri ve bulaşıcı bir hastalık süreciyle uyumlu laboratuvar anomalileri veya klinik radyolojik anomaliler dikkate alınarak araştırmacıların klinik kararına göre konuldu (8,9). <500 µ/L mutlak nötrofil sayısı, nötropeni olarak tanımlandı (10).

MCFG ile tedaviye verilen geri bildirim türü, araştırmacıların kararına göre belgelendi. IC belirtilerinin/semptomlarının tamamen veya kısmen hafifletilmesi olumlu bir yanıt olarak, kalıcı belirtiler/semptomlar, hastalığın ilerlemesi veya herhangi bir nedenden kaynaklanan ölüm ise tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmekte olup standart tanımları yansıtır (11).

Hastaların demografik yapıları, klinik, mikrobiyolojik ve laboratuvar verileri, altta yatan hastalıkları, hastanede yatış sırasında konulan tanı, cerrahi işlem, santral ven katateri bulunup bulunmadığı, mekanik ventilasyon, parenteral beslenme durumları, elektronik dosya kayıtlarından alındı. Kandida enfeksiyonu tanısının koyulduğu tarih, mikafungin tedavisine başlama zamanı, dozu ve kullanım süresi, hastanede kalınan süre, önceki antifungal tedavi ve antibiyotik tedavisi kaydedildi. Mikafungin tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında; tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), C-reaktif protein (CRP), üre, kreatinin değerlendirildi. Hepatosplenik kandidiyazis değerlendirmek için göz muayenesi, kalp tutulumu için ekokardiyografi, ultrasonografi ve gerekli hallerde bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı.

İzolatlar

Kan kültürü analizleri BD Bactec FX (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, ABD) tarafından yapıldı. İzolatlar, matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon-uçuş süresi kütle spektrometresi ile tür düzeyinde tanımlandı (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, Almanya). In vitro duyarlılık testi (Sensititre Yeast One, TREK Diagnostic Systems, İngiltere), üreticinin talimatlarına göre yapıldı ve sonuçlar buna göre değerlendirildi. Türe özgü açıklayıcı klinik sınır değerler (CBP'ler) ve epidemiyolojik eşik değerleri (ECV), Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) M60 ve M59 kılavuzlarında verilen tavsiyelere uygundur (12,13).

İstatistiksel Analiz

Demografik ve temel özellikler için betimsel bir analiz yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS yazılımının 20.0 sürümü (SPSS, Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Hasta sayısı 30'un altında olduğu için betimleyici istatistiklerde medyan değer kullanıldı. Ayrıca, veri setinin dağılımının normal olmaması ve aykırı değerler olması halinde, ortalama yerine medyan kullanılabilir.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların ortanca yaşı 22 ay (1.5 ile 178 ay arasında) idi. Hastalardan üçü kızdı (%30). Hastaların demografik, klinik ve mikrobiyolojik özellikleri ile MCFG tedavi protokolleri, Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastanede kalış süresine ilişkin medyan değer 32 gün olup (16-75 gün arasında), MCFG tedavisinin medyan süresi 14 gündür (3-23 gün arasında). Mikafungin tedavisine başladıktan sonra kültür negatifliğine kadar geçen medyan süre 3.5 gündü. İki hastada kandidalı kültürde *Klebsiella pneumonia* büyümesi gözlemlendi.

İnvaziv mantar enfeksiyonu için kolaylaştırıcı risk faktörleri arasında en yaygın olanı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü ve bunu takip eden total parenteral beslenme (TPN), yoğun bakımda uzun süre kalma, santral ven kateterinin bulunması, mekanik ventilasyonda izlem ve nötropeni varlığıdır (Tablo 2). Hastaların kandida enfeksiyonu gelişmeden önce kullandığı geniş spektrumlu antibiyotikler sırasıyla meropenem (n=6), vankomisin (n=3), piperasilin-tazobaktam (n=3), amikasin (n=2) ve seftazidim (n=1) idi.

C. tropicalis, en sık izole edilen kandida türüydü. Diğer kandida türleri arasında *C. orthopsilosis*, *C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. guilliermondii* ve *C. kefyr* bulunuyordu. Hastalardan izole edilen kandida türleri, antifungal duyarlılıkları ve MIC değerleri Tablo 3'te verilmiştir. Yedi hasta kanıtlanmış, üç hasta olası IC enfeksiyonu tanısı almıştır.

Birinci olası IC enfeksiyonu vakası (Hasta No: 3), ateş, ağızda yara, yemek yerken ve yutkunurken ağrı, yemek yiyememe şikayetleri gözlenen 14 yaşında bir hastaydı. Hastanın bukkal mukozasında, damağında, dilinde ve orofarinksinde beyaz plaklar vardı. Elde edilen laboratuvar tetkik sonuçlarına göre beyaz kan hücreleri 26,200/mm³, trombosit sayısı 485,000/mm³ (polimorfonükleer lökositler; 20,900/mm³, lenfosit; 1230/mm³, eozinofil 2860/mm³, anisositöz, hipokromi ve periferik kan sayımında yoğun bant oluşumu), CRP 147 mg/dL (normal <0,5 mg/dL) ve toplam IgE 4570 IU/ml idi (referans aralık 0-52 IU/ml). Hasta, orofaringeal ve özofageal kandidiyazis olarak değerlendirildi. İzleminde hiperimmünoglobulin E sendromu (Hiper IgE sendromu) tanısı kondu. Üç günlük flukonazol tedavisine yanıt vermeyince MCFG tedavisine başlandı ve 72 saat içinde klinik yanıt alındı. Tedavi 14 günde tamamlandı ve hasta taburcu edildi.

İkinci vaka (Hasta No: 9), tekrarlayan gram-negatif sepsis nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan, uzun süre boyunca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmış 3.5 aylık bir kızdı. Geniş spektrumlu antibiyotik etkisi altında klinik kötüleşme, ateş, trombositopeni ve CRP artışı nedeniyle, olası kandida enfeksiyonu dikkate alınarak günde 2 mg/kg ampirik MCFG tedavisine başlandı. Tedavi sonrasında genel durumu düzelen hastada kültür büyümesi gözlenmedi. Antifungal tedavi 14 gün sonra tamamlandı.

Üçüncü vaka (Hasta No: 5), akut miyeloid lösemi tanısıyla kemoterapi alırken febril nötropeni (mutlak nötrofil sayısı 450/µL) nedeniyle hastaneye kaldırılan 13 yaşında bir erkekti. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin beşinci gününde ateş şikayetinin devam etmesi üzerine toraks tomografisinde iki fungal nodül saptandı. Tedavi protokolüne amfoterisin B ilave edildi. Tedavide ateş şikayeti devam eden ve abdomen MRI yapılması için sevk edilen hastanın karaciğer ve dalağında çok sayıda mikroapse görüldü. Bunun üzerine tedavi protokolüne kaspofungin ilave edildi. Klinik yanıt alınmaması nedeniyle sekizinci gününde tedavi protokolü, günde 2 mg/kg MCFG olarak değiştirildi. Bu tedavinin dördüncü gününde, hastanın ateşi düştü ve klinik yanıt alındı. MCFG tedavisi 23 günde tamamlandı ve hasta, oral antifungal profilaksi verilerek taburcu edildi.

Hastalar altta yatan hastalıkları açısından değerlendirildiğinde, beş hastada gözlenen gastrointestinal kanal ve iki hastada gözlenen MSS patolojisi dahil, konjenital anomalilerin en yaygın nedenler olduğu görüldü. İzleminde iki hastada lösemi olduğu saptandı ve bir hastaya hiper IgE sendromu tanısı konuldu.

MCFG öncesinde yedi hastaya farklı antifungal ajanlar (beş hastaya flukonazol ve iki hastaya amfoterisin-B) verildi. Flukonazol tedavisi sırasında bir hastada transaminaz yükselmesi nedeniyle, tedavi protokolü MCFG olarak değiştirildi. Diğer altı hastada, klinik veya laboratuvar yanıt alınmadığı için MCFG tedavisi başlandı. Hastaların hiçbirisi, MCFG tedavisi sırasında yan etki geliştirmede ve ilacın kesilmesini gerektiren bir durum gözlenmedi.

V-P şant uygulanan hasta, ateş ve solunum bozukluğu nedeniyle acil servise başvurdu. Pnömani nedeniyle yoğun bakım ünitesine alınan hastanın kanında ve plevral kültürlerinde *C. tropicalis* büyümesi vardı. BOS kültüründe üreme olmadı, şant enfeksiyonu değerlendirilmedi, ancak kardiyopulmoner yetmezlik nedeniyle MCFG tedavisinin dördüncü gününde hasta kaybedildi.

Tartışma

Çocuklarda invaziv mantar enfeksiyonlarının en yaygın nedeni olan kandida türleri, Avrupa, Latin Amerika ve ABD'de sağlık hizmetlerine dayalı kan dolaşımı enfeksiyonlarının en yaygın üçüncü etiyolojisidir (14). *C. albicans* hala IC enfeksiyonunda en sık izole edilen tür olmakla birlikte, son yıllarda *albicans* dışı kandida (NAC) oluşumu artmıştır (10,15,16). Çalışmamızda, üç hastadan (%33,3) *C. tropicalis*, iki hastadan (%22,2) *C. orthopsilosis*, bir hastadan (%11,1) *C. parapsilosis*, bir hastadan (%11,1) *C. albicans*, bir hastadan (%11,1) *C. kefyr* ve bir hastadan (%11,1) *C. guilliermondii* izole edildi.

Kandida enfeksiyonunun gelişmesine yol açan ve konakçı ile ilgili faktörler vardır. Kishimoto ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, IFH'li 13 hastanın 11'inde kandida enfeksi-

Tablo 1. Hasta özellikleri, alta yatan hastalıklar ve mikafunjin tedavisi

Hasta No	Cinsiyet	Yaş (Ay)	Alta yatan hastalık	Tanı	Risk faktörleri	Kandida türleri (Kaynaklar)	MCFG ile ilgili dozu (mg/kg/gün)	MCFG ile ilgili süreleri (gün)	Negatif Kültür (gün)*	Hastanede kalma süresi	MCFG ile ilgili olumsuz reaksiyonlar	Sonuç/Yanıt
1	E	13	Konjenital hidroşefali VP şant	Sepsis, Prömotoraks, Plevral empiyem	MV, CVC Geniş spektrumlu AB	<i>C. tropicalis</i> (kan ve plevra)	2	3	-	16	-	Kardiyo pulmoner yetmezlik Ölüm
2	E	1.5	Konjenital DT anomali ¹	Sepsis	MV, CVC, TPN Geniş spektrumlu AB	<i>C. orthopsiosis</i> (kan)	2	15	1	80	-	Yanıt
3	E	168	Primer bağışıklık yetmezliği	Orofaringeal Kandidiyazis		Negatif kültür	3	14	-	17	-	Yanıt
4	K	4	Konjenital DT anomali ²	İleus	TPN, CVC, Geniş spektrumlu AB	<i>C. tropicalis</i> (kan)	3	14	2	26	-	Yanıt
5	E	156	AML	Febril nötropeni	Nötropeni, Geniş spektrumlu AB	Negatif kültür	2	23	-	46	-	Yanıt
6	E	24	Konjenital DT anomali ³	Sepsis ICH	Geniş spektrumlu AB	<i>C. orthopsiosis</i> (kan)	2	14	2	26	-	Yanıt
7	E	42	ALL	Febril nötropeni kandida sepsis	Nötropeni, Geniş spektrumlu AB	<i>C. kefyr</i> (kan)	2	14	5	70	-	Yanıt
8	E	53	Konjenital hidroşefali VP şant	VP şant enfeksiyonu	EVD, Geniş spektrumlu AB	<i>C. albicans</i> <i>C. guilliermondii</i> (kan)	2	17	6	38	-	Yanıt
9	K	3.5	Çoklu konjenital anomali ⁴	ICU <i>Klebsiella</i> sepsis	MV, TPN, Geniş spektrumlu AB CVC Gastrostomi	Negatif kültür	2	14	-	75	-	Yanıt
10	K	20	Konjenital DT anomali ⁵	Sepsis	CVC, TPN, Geniş spektrumlu AB	<i>C. parapsiosis</i> (kan)	2	14	6	16	-	Yanıt

VP: Ventriküloperitoneal, MV: Mekanik ventilasyon, EVD: Ekstra ventriküler dren, CVC: Santral ven kateteri, AB: Antibiyotikler, DT: Sindirim borusu, AML: Akut miyeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, TPN: Total parenteral beslenme, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, İCI: İnvasiv kandida enfeksiyonları, ¹volvulus, konjenital megakolon, ²kısa bağırsak sendromu, ³özofageal atrezi, ⁴anal stenoz, dektrokardi, kısa bağırsak sendromu, ⁵Konjenital malabsorpsiyonu. *Mikafunjin tedavisine başladıktan sonra kültür negatifliğine kadar geçen süre.

Tablo 2. Risk faktörleri

Risk faktörleri	Hastalar (n: 10)
Geniş spektrumlu antibiyotik	10
Total parenteral beslenme	6
Yoğun bakım ünitesi	5
Santral ven kateteri	4
Mekanik ventilasyon	3
Nötropeni	2

Tablo 3. Kandida türleri, antifungal duyarlılık profilleri

Hastalar	Kandida türleri	Minimum antifungal inhibitör konsantrasyonla (µg/ml) (Açıklayıcı Kategoriler)								
		FLC	ITC	POS	VRC	AFG	AMB	CAS	MFG	5FC
1	<i>C. tropicalis</i>	1 (S)	0.25(WT)	0.25 (WT)	0.12 (S)	0.015 (S)	1 (WT)	0.015 (S)	0.015 (S)	< 0.06
	<i>C. tropicalis</i>	1 (S)	0.12 (WT)	0.06 (WT)	0.12 (S)	0.03 (S)	1 (WT)	0.03 (S)	0.015 (S)	1
2	<i>C. orthopsilosis</i>	1 (S)	0.12	0.06 (WT)	0.06 (S)	0.5 (S)	0.5 (WT)	0.12 (S)	0.25 (S)	0.12
3	<i>C. tropicalis</i>	1 (S)	0.12 (WT)	0.06 (WT)	0.12 (S)	0.03 (S)	0.5 (WT)	0.03 (S)	0.03(S)	0.25
4	<i>C. orthopsilosis</i>	1 (S)	0.06	0.03 (WT)	0.03 (S)	2 (S)	1 (WT)	0.5 (S)	1(S)	< 0.06
5	<i>C. kefyri</i>	1	0.06	0.06	0.03	0.5	2	0.25	1	0.25
6	<i>C. albicans</i>	0.25 (S)	0.06	0.03 (WT)	< 0.008 (S)	0.015 (S)	0.5 (WT)	0.015 (S)	<0.008 (S)	0.12
	<i>C. guilliermondii</i>	2 (WT)	0.06	0.03 (WT)	0.03	0.5 (S)	0.5	0.5 (S)	0.25 (S)	< 0.06
7	<i>C. parapsilosis</i>	1 (S)	0.12	0.06 (WT)	0.03 (S)	2 (S)	1 (WT)	0.5 (S)	2 (S)	0.25

S: Olası, R: Dirençli, WT: Vahşi tür, FLC: Flukonazol, ITC: İtrakonazol, 5FC: Flusitozin, CAS: Kaspofungin, AFG: Anidulafungin, POS: Posakonazol, VRC: Vorikonazol, MFG: Mikafungin, AMB: Amfoterisin B.

yonu tespit edilmiştir. Konjenital anomali ve malignitenin, altta yatan mantar enfeksiyonu için konakçı ile ilgili faktörlerden en yaygın olduğu tespit edilmiştir (10). Çalışmamızda sıkça karşılaştığımız altta yatan neden, anal atrezi, özofagus atrezisi, konjenital megakolon ve MSS'ye bağlı gelişen konjenital anomaliler (10 hastadan ikisi) dahil, gastrointestinal kanala bağlı gelişen anomalileri (10 hastadan beşi) içeren konjenital anomalilerdir.

Normal gastrointestinal bariyer, kandidiyazisin önlenmesinde önemli bir rol oynar. Son araştırmalar, altta yatan gastrointestinal sistem anomalileri olan bebeklerin sistemik kandida enfeksiyonuna daha yatkın olduğunu ve antimikrobiyal tedavi gören hastalarda cerrahi tedaviden kaynaklanan mukozal bozulma ve normal gastrointestinal floranın ortadan kaldırılmasının kandida enfeksiyonlarına yatkınlığa neden olduğunu göstermektedir (17,18).

Santral ven kataterinin bulunması, kötü huylu hastalık, bağımsızlık baskılayıcı ilaçların veya geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların kullanımı, total parenteral beslenme, solunum veya kardiyovasküler hastalıklar, konjenital immün yetmezlikler (örneğin kronik granülo-matoz hastalıklar, Hiper IgE sendromu, yakın zamanda cerrahi operasyon geçirmiş olma veya yoğun bakım ünitesinde kalma ve mekanik ventilasyon) gibi çeşitli IC risk faktörleri vardır (19,20).

Santaloya ve arkadaşları tarafından 384 vaka ile çok merkezli bir klinikte yürütülen prospektif çalışmada, geniş spektrumlu antibiyotik ve CVC kullanımının tüm yaş gruplarında en yaygın (%70'in üzerinde) risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (21). Kandidemili çocuk hastalarla yapılan bir başka çalışmada, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının en yaygın risk faktörü olduğu bildirilmiştir (22). Hastalarımızda en yaygın IC risk faktörleri, diğer çalışmalara benzer şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi görmek, CVC kullanımı, uzun süre hastanede ve YBÜ'de kalma ve TPN uygulamasıydı.

Amfoterisin B ve flukonazol gibi geleneksel tedaviler, kandida enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir. Ancak, amfoterisin B dayanıklılığının düşük olması ve flukonazole dirençli kandida türlerinin ortaya çıkması, etkili ve daha güvenli alternatiflerin geliştirilmesini gerektirmiştir (23).

Diğer antifungal ajanlar söz konusu olduğunda ekinokandinler, flukonazole dirençli *C. krusei* ve *C. glabrata* dahil, *Candida* spp'ye karşı etkili fungusit aktivite gibi önemli bir avantajlara sahiptir. Bunun yanında, karaciğer toksisitesi veya renal ya da ciddi ilaç etkileşimlerine nispeten düşük eğilim gösterirler (24).

Çocuk IC hastalarında MCFG'nin etkisi, MCFG'yi lipozomal amfoterisin B ile karşılaştıran beklenen, çift kör, rastgele

bir araştırma kapsamında bir alt çalışmada en az 14 gün boyunca birinci basamak IC tedavisi olarak araştırılmıştır. Tedavi edilmesi amaçlanan gruba toplam 106 hasta dahil edilmiştir. Lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilen 50 hastadan 38'i ve mikafungin ile tedavi edilen 48 hastadan 35'i için kaydedilen tedavi başarısı sırasıyla %76.0 ve %72.9 olmuştur. Tedavilerin her ikisinin de dayanıklılık seviyesi iyidir. Bunların ışığında MCFG, çocuklarda ve yetişkinlerde *C. albicans* ve *albicans* dışı türlerin neden olduğu yeni teşhis edilmiş veya dirençli kandidemi için etkili ve güvenli bir tedavi vaat etmektedir (24).

Güney Amerika, Latin Amerika, Avrupa ve Asya-Pasifik bölgesini kapsayan yirmi yıllık bir gözetim çalışmasında, 39 ülkeden elde edilen 15308 invaziv kandida izolatı mikafungin duyarlılığı açısından incelenmiştir. Avrupa'da mikafungin direnci sadece *C. albicans* ve *C. glabrata* türlerinde saptanmış olup direnç oranları sırasıyla %0.1 ve %0.6'dır. Çalışmamıza dahil edilen yedi izolatta mikafungin MIC değerleri oldukça düşüktü ve direnç veya vahşi olmayan tür izolatlar gözlenmedi (25).

MCFG tedavi dozu: 40 kg ve üzeri hastalar ve 4 aydan büyük ancak 40 kg'ın altında olan çocuklar için intravenöz solüsyon hazırlanmasında kullanılan toz form için önerilen dozlar, sırasıyla günde 50-200 ve 1-4 mg/kg'dır. 4 aydan küçük çocuklar için yükleme dozu gerekmez (26). Hastalarımıza uyguladığımız MCFG dozu günde 2-3mg/kg idi.

Ampirik antifungal tedaviye yanıt veren çocuklar için, tedavi süresine rehberlik eden hiçbir veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte tedavi süresi, kandidemi için belirlenen süreden çok farklı olmamalıdır. Bu süre genellikle *Candida* spp'nin kan dolaşımından kayıtlı klirensi ve kandidemi ile ilişkili tüm belirtilerin sona ermesinden sonraki iki haftadır. Farklı çalışmalarda, IC için MCFG tedavisinin ortalama süresi 14 gün, en az 8 ve en fazla 4 haftadır (11,24).

Hastalarımızda MCFG kullanım medyan süresi 14 gündü. En kısa kullanım süresi üç, en uzun kullanım süresi ise 23 gündü.

Viscoli ve arkadaşları tarafından gerçek insan popülasyonunda 108 çocuk ve yetişkin hastada olası ve kanıtlanmış invaziv kandidiyazis üzerine yapılan çok merkezli prospektif bir gözlemsel çalışmada, olumsuz reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakan kişilerin oranının sadece %4 (4/108) olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, hastaların %67'si (70/104) tedavi sonunda olumlu yanıt kaydederken, %90'ı (97/108) toplam sağkalım olarak kaydedilmiştir (11).

Tsekoura ve arkadaşlarının çocuklarda IC tedavisinde ekinokandinlerin etkinliği ve güvenliği üzerine yaptığı meta-analiz çalışması, tedavi başarısı ile olumsuz reaksiyon insidansı arasında anlamlı bir fark ortaya koymamıştır. Ancak, amfoterisin B grubuna kıyasla MCFG grubunda daha az hastada ilacın kesilmesini gerektiren durumlar gözlenmiştir (4).

MCFG'nin yan etkileri arasında ateş, döküntü, flebit, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, hipokalemi ve karaciğer fonksiyon bozuklukları yer almaktadır. 1.3-β-D-glukan, mantar hücre duvarlarına özgü olduğu ve insan hücrelerinde bulunmadığı için, MCFG ile ilişkili olumsuz reaksiyonlar en düşük seviyededir (27).

Hastalarımızda, MCFG tedavisi sırasında ilacın kesilmesini gerektirecek herhangi bir yan etki görülmedi. Konjenital megakolon tanısı alan bir günlük hasta operasyona alındı ve 32. günde karaciğer enzimlerinde flukonazol antifungal ajanların arması üzerine flukonazol kesilerek günde 5 mg/kg MCFG başlandı. Hasta, MCFG tedavisine klinik olarak iyi yanıt verdi ve kontrol kan kültüründe büyüme gözlenmedi. İzlemde ALT ve GGT değerleri normale döndü ve hasta, 14 günde tamamlanan tedavisinin ardından taburcu edildi.

Sonuç

Çocukları dahil ettiğimiz hastalarımızda, kanıtlanmış ve olası IC tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak MCFG kullanıldı. Kandida enfeksiyonunun tedavisinde, MCFG çocukluk çağında ümit verici bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir, ancak konu hakkında daha geniş hasta serileriyle daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışma için Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2552, Tarih: 01.10.2019).

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - AŞ, ND; Tasarım - AŞ; Denetleme - AŞ, ND; Kaynaklar - AŞ, ND, AB; Veri toplanması ve/veya İşlemesi - AŞ, AB, BÖA; Analiz ve/veya Yorum - AŞ, ND, AB; Literatür Taraması - AŞ; Yazıyı Yazan - AŞ; Eleştirel İnceleme - AŞ, ND, AB, BÖA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2015;62:e1-e50. [CrossRef]
2. Vasileiou E, Apsemidou A, Vyzantiadis T-A, Tragiannidis A. Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines. *Current medical mycology* 2018;4:28. [CrossRef]
3. Scott LJ. Micafungin: a review in the prophylaxis and treatment of invasive *Candida* infections in paediatric patients. *Pediatric Drugs* 2017;19:81-90. [CrossRef]
4. Tsekoura M, Ioannidou M, Pana ZD, Haidich AB, Antachopoulos C, Iosifidis E, et al. Efficacy and safety of echinocandins for the treatment of invasive Candidiasis in children: a meta-analysis. *The Pediatric Infect Dis J* 2019;38:42-9. [CrossRef]

5. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102:433-44. [\[CrossRef\]](#)
6. Hope W, Castagnola E, Groll A, Roilides E, Akova M, Arendrup M, et al. 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;38-52. [\[CrossRef\]](#)
7. Funaki T, Miyairi I. Breakthrough candidemia in children on micafungin. *Pediatric Infect Dis J* 2018;37:1258-60. [\[CrossRef\]](#)
8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, 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;46:1813-21. [\[CrossRef\]](#)
9. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020 12;71:1367-76. [\[CrossRef\]](#)
10. Kishimoto K, Kasai M, Kawamura N, Ito Y, Yoshida M, Hasegawa D, et al. Clinical features in proven and probable invasive fungal disease in children and adolescents at a pediatric referral center: a 5-year experience. *World J Pediatr* 2019;1-6. [\[CrossRef\]](#)
11. Viscoli C, Bassetti M, Castagnola E, Cesaro S, Menichetti F, Ratto S, et al. Micafungin for the treatment of proven and suspected invasive candidiasis in children and adults: findings from a multicenter prospective observational study. *BMC Infect Dis* 2014;14:725. [\[CrossRef\]](#)
12. Wayne PA. Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing. *CLSI supplement*. 2nd ed. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2018:M59. [\[CrossRef\]](#)
13. Wayne P. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts. *CLSI supplement*. *CLSI supplement*. 1st ed. 2017, M60. [\[CrossRef\]](#)
14. Palazzi DL, Arrieta A, Castagnola E, Halasa N, Hubbard S, Brozovich AA, et al. Candida speciation, antifungal treatment and adverse events in pediatric invasive candidiasis: results from 441 infections in a prospective, multi-national study. *Pediatric Infect Dis J* 2014;33:1294-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Chan S, Baley ED, Hossain J, Di Pentima MC. Candida species bloodstream infections in hospitalised children: A 10-year experience. *J Paediatr Child Health* 2015;51:857-61. [\[CrossRef\]](#)
16. Noni M, Stathi A, Vaki I, Velegaki A, Zachariadou L, Michos A. Changing epidemiology of invasive candidiasis in children during a 10-year period. *Journal of Fungi* 2019;5:19. [\[CrossRef\]](#)
17. Weichert S, Reinshagen K, Zahn K, Geginat G, Dietz A, Kilian AK, et al. Candidiasis caused by Candida kefyr in a neonate: case report. *BMC Infect Dis* 2012;12:1-4. [\[CrossRef\]](#)
18. Cugno C, Cesaro S. Epidemiology, risk factors and therapy of candidemia in pediatric hematological patients. *Pediatr Rep* 2012;4:e9. [\[CrossRef\]](#)
19. Emiroglu M. Micafungin use in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:821-34. [\[CrossRef\]](#)
20. Marodi L, Johnston RB. Invasive Candida species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate host defense mechanisms. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:693-7. [\[CrossRef\]](#)
21. Santolaya ME, Thompson L, Benadof D, Tapia C, Legarraga P, Cortés C, et al. A prospective, multi-center study of Candida bloodstream infections in Chile. *PLoS One* 2019;14:e0212924. [\[CrossRef\]](#)
22. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009;123:1360-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Benjamin DK, Kaufman DA, Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Manzoni P, et al. A phase 3 study of micafungin versus amphotericin b deoxycholate in infants with invasive candidiasis. *Pediatric Infect Dis J* 2018;37:992. [\[CrossRef\]](#)
24. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, et al. Micafungin Invasive Candidiasis Study Group: Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:820-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN (Eds). Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for Candida species from 1997-2016. *Open forum infectious diseases*; USA: Oxford University Press, 2019. [\[CrossRef\]](#)
26. Wasmann RE, Muilwijk EW, Burger DM, Verweij PE, Knibbe CA, Brüggemann RJ. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:267-86. [\[CrossRef\]](#)
27. Kaushik A, Kest H. The role of antifungals in pediatric critical care invasive fungal infections. *Crit Care Res Pract* 2018;2018:8469585. [\[CrossRef\]](#)