

PEDİATRİK VE YENİDOĞAN HASTANE İNFEKSİYONLARINDA GÜNCELLEME

Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, BURSA
mkemal@uludag.edu.tr

ÖZET

Çocuklarda hastane infeksiyonları (Hİ) ile ilgili veriler genellikle erişkinlerden çok daha azdır. Özellikle ülkemizde çocuklarda Hİ ile ilişkili uygun verilerin (epidemiolojik veya tedavi ile ilgili) yetersiz oluşu bazen kıyaslama yapmayı zorlaştırır. Bu yazıda çocuklarda Hİ'na yönelik güncelleme özellikle 2 başlık altında verilecektir. Birinci bölümde ülkemizde çocuklarda Hİ ile ilgili epidemiolojik ağırlıklı çalışmalar kıyaslamalı olarak gözden geçirilecektir. İkinci bölümde ise çocuklarda kandida infeksiyonlarının genel değerlendirilmesi, yerleşen genel prensipler ve yenidoğan riskli bebeklerde kandida infeksiyon profilaksisinden bahsedilecektir.

Anahtar sözcükler: çocuk, hastane infeksiyonları, kandida, profilaksi, yenidoğan

SUMMARY

The Update on Pediatric and Neonatal Nosocomial Infections

The data of pediatric nosocomial infections are usually fewer than those of adults. Especially the fact that the pediatric nosocomial infections data in Turkey are insufficient sometimes makes it difficult to make comparison. In this article, update on pediatric nosocomial infections will be reviewed under two main sections. In the first one, the epidemiology-oriented studies on pediatric nosocomial infections in Turkey will comparatively be reviewed. In the second section, the general perspective of invasive candidal infections in children, and new principles of prophylaxis of candidal infections in very low birth neonates will be discussed.

Keywords: candida, children, newborn, nosocomial infections, prophylaxis

Çocuklarda hastane infeksiyonları (Hİ) ile ilgili veriler genellikle erişkinlerden çok daha azdır, yenidoğan yaş grubu gibi özel gruplar dikkate alındığında daha da kısıtlı olabilir. Özellikle ülkemiz için dikkate değer bir sorun ise çocuklarda Hİ ile ilişkili uygun verilerin (epidemiolojik veya tedavi ile ilgili) olmayışı veya kimi zaman kıyaslama yapmayı bile olanaksız kılabilecek biçimde kısıtlı oluşudur. Çocuklarda yeni tedaviler ve bunlarla ilişkili yeni bilgiler sıklıkla erişkin çalışmalarını takip ederek yerleşir. Ancak çocuk yaş gruplarının kendine özgü niteliklerine bağlı olarak tedavi ile ilişkili olarak farklı düzenlemeler olabilir. Bu yazıda çocuklarda Hİ'na yönelik güncelleme özellikle 2 başlık altında verilecektir. Birinci bölümde ülkemizde çocuklarda Hİ ile ilgili epi-

demiyolojik ağırlıklı çalışmaların kıyaslamalı olarak gözden geçirilmesinden bahsedilecektir. İkinci bölümde ise son yıllarda üzerinde özellikle durulan çocuklarda kandida infeksiyonlarının genel değerlendirilmesi, yerleşen genel prensipler ve yenidoğan riskli bebeklerde kandida infeksiyon profilaksisinden bahsedilecektir.

Ülkemizde çocuklarda Hİ epidemiyolojisi ilgili güncelleme

Çocuklardaki Hİ oranları erişkinlerle kıyaslandığında yaş grubuna göre paradoksal bazı özellikler gösterir. Çocuklarda Hİ oranları, Amerika gibi gelişmiş bazı ülkelerde genel olarak bakılacak olursa erişkin yaş grubundaki hastalara göre daha düşüktür. Çocuklarda Hİ

sıklığı yaş, hastanın özellikleri (normal servis veya yoğun bakım ünitesinde yatış dahil) ve hatta ülkenin gelişmişlik durumu ile farklılık gösterir. Amerika'da hastaneye yatan erişkin hastalarda Hİ oranı % 5-% 10 arasında iken, çocuklarda yaşla ilişkili olarak daha düşük bulunmuştur (<10 yaş % 1.5-% 4, <1 yaş % 7-% 9)⁽⁴³⁾. Hİ hızı çocuklarda yaşla ters orantılı olarak yükselir. Avrupa ülkelerinde son yıllarda yapılan prevalans çalışmalarında çocuk yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) infeksiyon oranlarının % 3-% 27 arasında değiştiği belirtilmiş, özellikle 2 yaş altındaki çocukların, en yüksek hastane infeksiyon oranlarına (% 25) sahip olduğu ifade edilmiştir⁽¹⁰⁾. Kanada'da yapılmış bir çalışmada 2 yaş altındaki çocuklara bakım verilen servislerdeki (yenidoğan ünitesi dahil) infeksiyon hızı; % 11.5, 2-4 yaş arasındaki çocuk servislerinde % 3.6, 5 yaş ve üzerinde olan çocuk servislerinde ise % 2.6 olarak tespit edilmiştir⁽¹⁹⁾. Genel olarak söylenecek olursa çocuklarda Hİ'leri YBÜ'lerinde en fazla olup, çocuk servisleri içinde yaş azaldıkça artmakta (özellikle <2 yaşta daha fazla), ancak aksine sağlıklı yenidoğanların izlendiği bebek bakım ünitelerinde ise çok daha az saptanmaktadır.

Riskli çocuklarda görülen hastalıklar erişkinlere kıyasla daha yüksek oranda ve yoğun olarak multidisipliner yaklaşımı gerektirir. Pediatrik YBÜ, hastaların yaşı dışında, başka bazı özellikleri ile de erişkin YBÜ'lerinden farklılık gösterir. Özellikle küçük bebeklerde belirgin olmak üzere çeşitli nedenlerle daha fazla müdahale yapılması (mama ve beslenme sıklığı, ishal ve kusmaya meyil, aşırı hareketliliğe bağlı damar yolu sorunları, infeksiyon kontrol önlemlerinde daha fazla sorunlar gibi) Hİ oranında artışa yolaçabilir^(20,45,47). Çoğunlukla kritik hastalığı bulunan, çocuk veya özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ise oran çok artar. Bir çocuk kliniğinde invaziv yöntemler sık kullanılıyor ama bir bütün olarak Hİ kontrol önlemleri uygulanamıyorsa Hİ oranları çok artabilir. Bu nedenle bazı gelişmekte olan ülkelerde invaziv yöntemlerin kullanımı ile ilişkili olarak Hİ oranları artmıştır (% 7.9-% 27.2)⁽⁶⁾. NNIS 1992-1997 verilerine göre ABD'de Hİ oranı her 100 hastada 6.1 ve 1000 hasta gününde 14.1 olarak tespit edilmiştir⁽¹⁸⁾. Yukarıda açıklandığı üzere özellikle

gelişmekte olan ülkelerde Hİ oranları daha fazla olabilir. Brezilya'da 2006 yılında yapılan bir çalışmada çocuklarda Hİ insidansı 9.2/1000 hasta günü ve 15.4/100 hastaneye yatış olarak tespit edilmiştir⁽⁶⁾.

Ülkemizde çocuklarda özellikle yoğun bakım olmak üzere Hİ ile ilgili bilimsel kriterler dikkate alınarak yapılmış ve yayınlanmış az sayıda çalışma vardır. Hastane genelinde infeksiyon hızı ile ilgili Türkiye'deki verilerin erişkin ve çocuk hastalarda % 1.3-16 arasında değiştiği bildirilmektedir⁽⁵⁵⁾. İnfeksiyon hızı yüksek olan hastanelerin özellikle üniversite hastaneleri olduğu ve buralarda hastaya dayalı sürveyans yapıldığı için daha yüksek ancak daha doğru rakamlar elde edildiği düşünülmektedir. Ülkemizde çocuklarda üniversite hastaneleri dışında Hİ'nin irdelendiği bir çalışma bulunamamıştır. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2002'de yapılan 6 aylık bir sürveyans çalışmasında tüm hastane genelinde (erişkin ve çocuk) Hİ hızı % 3.3 olarak bulunurken, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2003 yılında yapılan nokta prevalans çalışmasında hastane genelinde (erişkin ve çocuk) Hİ hızı % 14.2 olarak bulunmuştur^(12,24). Benzer şekilde Pamukkale Üniversitesi Hastanesi'nde erişkin ve çocuklarda yapılan 3 yıllık sürveyans çalışmasında 2006 yılına ait Hİ hızı % 4.1 olarak bildirilmiştir. Keza aynı hastanede, 2004-2006 yılları arasında tüm hastane genelinde yapılan sürveyans çalışmasında, çocuk ve çocuk cerrahisi servislerinde Hİ hızları yıllara göre sırası ile % 7.2, % 5.9, % 3.5 olarak bulunmuştur⁽⁴⁶⁾. Pamukkale Üniversitesi Hastanesi (Denizli) toplam 250 yataklı olup, çalışmanın yapıldığı yıllar arasında ortalama yılda 1300 çocuk hasta yatışının olduğu bir hastanedir. Pamukkale'de yapılan çalışma erişkinlerde yapılmış olup, çocuk servisindeki rakamlar genel olarak verilmiştir. Yoğun bakım veya klinik ayrımı ile ilgili bilgi yoktur.

Marmara Üniversitesinin çocuk servisinde, 2004 yılında yapılan sürveyans çalışmasında ise yatan tüm hastaların % 9.6'sında (103/1063) Hİ geliştiği görülmüş ve 1000 hasta gününe göre Hİ oranı 1.9 saptanmıştır⁽⁵⁰⁾. Marmara Üniversitesi çocuk servisi 4 yataklı çocuk YBÜ ve 24 yataklı klinik bölümünden oluşan, 2004 yılında toplam 1063 çocuk hastanın yatarak tedavi gördüğü bir

servistir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk kliniğinde yapılan bir çalışmada ise 2007 yılına ait Hİ hızı % 20.7, 100 hasta yatışına göre genel Hİ oranı 11.2, 1000 hasta gününe göre ise 17.9 olarak saptanmıştır. Ortalama 100 yatak kapasiteli ve yıllık 1764 kapasiteli hasta yatışı olan bu klinikte çocuk YBÜ'de Hİ oranları sırasıyla % 16.3/100 hasta yatışı ve 18.5/1000 hasta günü iken, klinikte sırasıyla % 8.4/100 hasta yatışı ve 17.3/1000 hasta günü olarak tespit edilmiştir⁽⁵²⁾. Marmara Üniversitesi Çocuk Kliniği'nde YBÜ hariç hastalarda % 9.6 Hİ oranı dikkate alındığında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk kliniğinde Hİ atak sayısı dikkate alınarak saptanan % 8.4 oranı daha düşük olmakla birlikte kıyaslanabilir bulunmuştur. Ancak bu oranlar, Pamukkale Üniversitesi'nin değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Marmara Üniversitesi ve Pamukkale Üniversitesi rakamlarında çocuk YBÜ'nin olmaması veya YBÜ yatak sayısının çok düşük olması, genel olarak yoğun bakım gerektiren veya yoğun bakım olasılığı olabilecek kritik hastaların yatırılmamış olabileceğini düşündürülebilir. Bu nedenle bu 3 hastane arasındaki sağlıklı kıyaslama yapabilmek için hastane özellikleri ve yatan hasta özelliklerinin dikkate alınması uygundur. Ancak bir bütün olarak bakıldığında bu 3 hastane arasında dikkati çekecek büyük farklar olmadığı düşünülmüştür. Yine sonuçlar arasındaki farklılıklar; farklı merkezlerde farklı sürveyans metodlarının kullanılması, çalışma süresi ile de açıklanabilir⁽¹⁴⁾.

Hİ'larının tipi dikkate alındığında, erişkin YBÜ'lerinde Hİ içinde en sık üriner sistem infeksiyonları gözlenirken, genel olarak çocuklarda % 28'lik bir oranla ilk sırayı kan akımı infeksiyonları almaktadır. Çocuklarda genellikle pnömoni % 21 ile ikinci, üriner infeksiyonlar % 15 ile üçüncü sırayı oluşturmaktadır. Cerrahi alan infeksiyonları ise % 7 oranında görülmektedir⁽³⁸⁾. Genel olarak çocuklarda YBÜ'de bildirilen tüm Hİ'nin yarısından fazlasını kan kaynaklı infeksiyonlar ve solunum sistemi infeksiyonları oluşturur. Ancak cerrahi ağırlıklı çocuk kliniklerinde çocuklarda yara yeri infeksiyonları 2. sıraya oturur⁽⁴⁷⁾. İsviçre'de çocuk hastanelerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada ortalama Hİ hızı % 6.7 bulunurken, bu Hİ içinde % 37.1 ile

bakteriyemiler birinci sırada yer almış, bunu % 20 ile üriner sistem infeksiyonları ve % 17.1 ile cerrahi alan infeksiyonları takip etmiştir⁽³⁶⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalar dikkate alındığında; Hacettepe Üniversitesi'nde çocuklarda Hİ içerisinde ilk sırada bakteriyemiler yer alırken ardından idrar yolu infeksiyonları ve cerrahi yara infeksiyonları gelmiştir⁽²³⁾. Marmara Üniversitesi çocuk servisinde ise bakteriyemi (% 38.7), idrar yolu infeksiyonları (% 34.1) ve pnömoni (% 13.3) ilk üç sırayı almıştır⁽⁴⁹⁾. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk kliniğinde hastane kaynaklı Gram pozitif bakteriyel infeksiyonlarla ilgili 2003'te yapılan bir çalışmada % 43 ile bakteriyemiler ilk sırada yer almış, ardından hastane kaynaklı pnömoniler (% 21) ve ventriküloperitoneal şant infeksiyonları (% 18) gelmiştir⁽⁷⁾. Uludağ üniversitesi çocuk kliniğinde yeni yapılmış bir çalışmada ise ilk 3 sıra primer kan akımı infeksiyonları % 29 (YBÜ; % 45, klinik; % 54), pnömoni % 24 (YBÜ; % 80, klinik; % 20), üriner sistem infeksiyonları (YBÜ; % 26, klinik; % 73) olarak saptanmıştır⁽⁵²⁾.

Çocuklarda da Hİ morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Amerika'da yapılan çalışmalarda çocuklarda Hİ'a bağlı ortalama mortalite % 11 iken, Avrupa'da 1996-1997 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada bu oran; yenidoğanlarda % 17, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatanlarda % 10 olarak bulunmuştur^(43,45). Mısır'da çocuk YBÜ'lerinde Hİ olanlarda genel mortalite oranı olmayanlara göre oldukça yüksek bulunmuştur (sırasıyla % 52, % 30)⁽¹⁰⁾. Çocuk YBÜ'lerinde Hİ saptanan hastalarda mortalite oranları; Hindistan'da % 26, Brezilya'da % 21, Fransa'da çok merkezli bir çalışmada % 10-23 arasında, ABD'de ise % 30.1 olarak saptanmıştır^(1,30,43,51). Klinik ve çocuk YBÜ mortalitelerinin ayrı ayrı incelendiği İsrail'de yapılmış olan bir çalışmada ise çocuk YBÜ mortalitesi % 5.1, klinik mortalitesi % 1.3 olarak bulunmuştur⁽¹³⁾. Çocuklarda Hİ'na atfedilen mortalite genellikle yaklaşık % 11 kadardır⁽⁴⁵⁾. Türkiye'de çocuklarda Hİ mortalitesi ile ilgili yok denecek kadar az çalışma vardır. Bu konuda Uludağ Üniversitesi çocuk kliniğinde yeni yapılmış bir çalışmada mortalite oranları çocuk YBÜ'de % 20 ve klinikte % 2.6 olarak saptanmış olup diğer ülkelerle kıyaslanabilir bulunmuş-

tur⁽⁵²⁾.

Çocuklarda kandida infeksiyonları

Kandidemi kanda kandida varlığı olarak tanınır. Kandidemi çocuklarda kontaminasyon olarak kabul edilmemeli ve hızla nedeni araştırılmalıdır. Bu durum bazen kateter ilişkili bir kolonizasyonu yansıtabilir. Ancak ciddi bir diseminasyon hastalığının göstergesi de olabilir. Tedavide infekte kateterin kaldırılması ve antifungal tedavinin verilmesi gerekir. Sadece kateterin kaldırılması yeterli bir tedavi olmaz⁽⁴²⁾. Fungusa bağlı kateter ilişkili infeksiyonda, kateteri kaldırmadan yapılan tedaviler hem çocuk hem de erişkinlerde daha kötü bir klinik gidiş gösterir^(5,11,31). Kateterin kaldırılmasında gecikme, uzamış kandidemiye yol açar ve bu durum daha yüksek oranlarda diseminasyon ile birlikte görülür. Bir çalışmada kandidemide diseminasyon hızı (akciğer, karaciğer, dalak, göz, beyin, kalp) % 17 bulunmuştur⁽⁵⁶⁾. Kandidemiye bağlı crude (kaba) mortalite hızı % 26 bulunmuştur⁽⁵⁶⁾. Özetle, uzlaşma olarak kandidemili hastalarda tedavide ana faktörlerden biri olarak kateterin kaldırılması önerilir⁽⁴²⁾. Amfoterisin B veya flukonazol ile 2 haftalık bir tedavi verilmelidir. Bütün kandidemik hastalar, infeksiyon kontrol edildikten sonra, kandidal endoftalmi açısından oftalmolojik muayeneden geçirilmelidir⁽⁴²⁾.

Kateter yerinde bırakıldığı takdirde komplikasyon ve mortalite riski hızla artar. Çocuklarda YBÜ'de bu durum aynı şekildedir. Çocuklardaki nötroopenik hastalarda kandideminin en muhtemel nedeni (intravasküler kateterden ziyade) çocuğun kendi gastrointestinal sistemi olduğundan bazı yazarlar kateterin kaldırılmasına gerek olmadığını önerebilirler⁽⁴⁾. Ancak mevcut kanıtlar hasta grubundan bağımsız kandidemi tedavisinde kateterlerin kaldırılmasını destekler^(9,39,44).

Çocuklarda kandidemi tedavisinde en fazla kullanılan ajanlar amfoterisin B ve flukonazoldür. Diğer ajanlar ekinokandin (lipozomal amfoterisin B, yeni azoller) çocuklarda henüz geniş bir kullanım alanı bulmamıştır, flukonazol ve amfoterisin B'ye yanıt vermeyen olgularda önerilebilir^(21,22,37,41,48). Amfoterisin B çocuklarda en fazla çalışılan ajandır. Erişkinlerin aksine çocuklar amfoterisin B'yi erişkinlerden daha iyi

tolere eder. İnfüzyon ilişkili yan etkiler ve nefrotoksisite daha azdır. Klasik amfoterisin B'yi tolere edemeyen veya nefrotoksisite gelişen olgularda lipozomal amfoterisin B verilebilir. Dozu erişkinlerdeki gibi 3-5 mg/kg/gündür.

Çocuklardaki flukonazol dozu, yarı ömrü çocuklarda daha kısa olduğundan, erişkinlere göre daha yüksektir. Çocuk dozu 6-12 mg/kg/gün kadardır. Yeni azol grubundan vorikonazol randomize bir çalışmada amfoterisin B kadar etkili bulunmuştur⁽²⁹⁾. Vorikonazol seçilmiş olgularda (amfoterisin B ve flukonazol verilemeyen olgularda) çocuklarda tedavi alternatifi olabilir^(29,54). Vorikonazolün de çocuklardaki eliminasyonu erişkinlere göre hızlıdır, bu nedenle 12 yaşın altındaki çocuklarda vorikonazol dozu 7 mg/kg/doz 12 saatte bir iv veya po şeklinde olup, bu dozlarda yükleme dozu uygulanması gerekmez. Ekinokandinlerden özellikle kaspofungin çocuklarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Erişkinlere göre çocuklarda klinik çalışma olarak daha az veri olmakla birlikte, yapılan çalışmaların sonucu, çocuklarda da güvenli olduğu yönündedir. Ülkemizde 3 ayın üzerindeki çocuklarda kullanılmak üzere onay almıştır. Yenidoğan bebeklerdeki kaspofungin kullanımı ülkemizde onaylı olmamasına rağmen, zorunlu olgularda yapılan çalışmalar başarı ile verilebileceğini göstermiştir^(41,48). Kaspofunginin dozu erişkinlerdeki gibi ilk gün 70 mg/m²/gün (maksimum 70 mg/gün) yükleme, daha sonraki dozlarda 50 mg/m²/gün (maksimum 50 mg/gün) idame şeklindedir. Eğer çocukta karbamazepin, deksametazon, fenitoin, rifampisin gibi karaciğer enzimlerini indükleyen ilaç kullanımı varsa kaspofungin eliminasyonu artar ve ciddi olgularda idame dozu artırılarak 70 mg/m²/gün (maksimum 70 mg/gün) olacak şekilde verilir.

Çocuklardaki kandida infeksiyonlarının tedavisinde genel olarak düşünüldüğünde flukonazol tedavisi ilk seçenektir. Çocuklardaki nötroopenik hastalarda, henüz kısıtlı bilgiler olmasına rağmen flukonazol sadece stabil ve düşük riskli olgularda kullanılmalıdır⁽⁴⁰⁾. Yüksek riskli, sistemik/viseral infeksiyon bulguları olan veya daha önceden flukonazol profilaksisi almış olgulara kandidal sistemik infeksiyonlarda flukonazol önerilmez. Bu tür olgularda amfoterisin

B (klasik veya lipozomal formu) veya buna alternatif olarak ekinokandin verilebilir⁽²⁵⁾. Çocuklarda kandidemi tedavi süresince günlük veya gūnaşırın kùltürlerin alınması uygundur. Pediatrik hastalarda flukonazol ile profilaktik tedavi konusunda çocuklardaki veriler erişkinlere göre daha kısıtlıdır. Antifungal profilaksi çocuklarda allojenik kök hücre transplantasyonu olan olgularda nötropeni süresince önerilir. Diğer immun kompromise çocuklarda rutin olarak profilaksi önerilmez⁽³⁾.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde flukonazol profilaksisi

İnvazif kandida infeksiyonları yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde önemli bir mortalite ve morbilite nedenidir. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW; ≤ 1500 g) veya aşırı küçük doğum ağırlıklı (ELBV; ≤ 1000 g) bebeklerde bu çok daha belirgindir. Bu olgulara yoğun bakım ünitelerinde invazif girişimler uygulanması bakteriyel infeksiyon riskleri nedeni ile sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik verilmesi ve uzun yatış süreleri nedeni ile invazif kandida infeksiyon riskleri yüksektir. Bu nedenle bu olgulara flukonazol profilaksisi giderek daha çok uygulanmış ve son yıllarda rutin bir yaklaşım halini almıştır. Bu konuda yapılmış kontrollü çalışmalarda flukonazol 3-6 mg/kg dozunda verilmiş ve bu çalışmaların üçünde anlamlı yarar olduğu gözlenmiştir^(26,27,28,34). Bu çalışmalar içinde en fazla olgu sayısının (322) bulunduğu çalışmada flukonazol 2-3 günde bir 3-6 mg/kg/gün iv veya po 30-45 gün süre ile verilmiş, tedavi grubunda % 3, kontrol grubunda % 13 ($p < 0.001$) kandida ilişkili ölüm saptanmıştır. Değişik retrospektif çalışmalarda; flukonazol profilaksisinin, kandida mortalitesini profilaksinin verilmediği gruplara göre anlamlı düzeyde azalttığı gözlenmiştir^(16,17,32-35,53). Flukonazol profilaksisi verilen olgularda, kandidaya bağlı mortalite % 0-2 arasında, kontrol grubunda ise % 5-9 arasında değişmiş ve aradaki farklar genellikle anlamlı bulunmuştur. Küçük prematüre bebeklerde kandida profilaksisi içinde verilen flukonazol değişik çalışmalarda farklı şemalarda verilmiş olmakla birlikte günde 3-6 mg/kg, iv veya po, 1-3 günde bir olarak ve risk grubuna değişmek üzere 45 güne kadar olan süre-

lerde verilmiştir. Flukonazolun yenidoğan bebeklerde nispeten uzun yarı ömrü iyi doku ve vücut sıvı konsantrasyonları, kandidanın epitelial ve endotelial düzeylere bağlanmasını azaltma özelliği ve kısmen de olsa biyofilm oluşumunu azaltması ve fungusit özellik göstermesi profilakside seçilecek bir ajan olmasını sağlar. Randomize kontrollü çalışmalarda profilaktik dozun minimal tedavi dozunun % 50'si ve haftada 2 kez verilmesinin etkili olabildiğini göstermiştir^(15,27,34). Flukonazol profilaksisine bağlı bebeklerde ciddi erken ve uzun süreli yan etkiler göstermemiştir. İki çalışmada geçici kolestaz saptanmıştır^(2,53). Bu çerçevede flukonazol VLBL bebeklerde güvenilir gibi durmaktadır. Flukonazol profilaksisine bağlı rezistan, flukonazol rezistan fungal infeksiyon sıklığı ve önemi de araştırılmış ancak şu anki bulgulara göre bu durum anlamlı bir klinik sonuca yol açmamıştır^(8,27,33,35). Flukonazol profilaksisi genellikle maliyet etkinlik ve tedaviye uyum açısından da uygun gibi durmaktadır. Flukonazol tedavisinin henüz kandida kolonizasyon gelişmeden önlemek üzere postnatazal birinci gün başlanması ve yüksek risk devam ettiği sürece devamı (3-6 hafta) uygun gibi durmaktadır⁽¹⁵⁾. Şu anki veriler flukonazol tedavisinin ELBV bebeklerde önerilmesinin uygun olduğunu, 1000-1500 g arasındaki bebeklerde de verilmesinin akılcı olduğunu düşündürmektedir⁽¹⁵⁾. Bu konuda yapılmış çalışmaların meta-analizinde flukonazol verilen ve verilmeyen gruplarda ortalama 16 aylık takiplerde motor ve duysal gelişim veya gelişim bozukluğu açılarından anlamlı fark gözlenmemiştir⁽⁸⁾.

KAYNAKLAR

1. Abramczyk ML, Carvalho WB, Carvalho ES, Medeiros EA: Nosocomial infection in a pediatric intensive care unit in a developing country, *Braz J Infect Dis* 2003;7(6):375-80.
2. Aghai ZH, Mudduluru M, Nakhla TA et al: Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: association with cholestasis, *J Perinatol* 2006;26(9):550-5.
3. American Academy of Pediatrics: Candidiasis, "Pickering LK, Baker JC, Long SS, McMillon JA (eds): Red Book: 2006, p.242-6, Report of the

- Committee on Infectious Diseases, 27th ed." Am Acad Pediatr, Elk Grove Village, IL (2006).
4. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S: Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia, *Am J Med* 1998;104(3):238-45.
 5. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM: Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study, *The National Epidemiology of Mycosis Survey, Clin Infect Dis* 2001;33(2):177-86.
 6. Cavalcante SS, Mota E, Silva LR, Teixeira LF, Cavalcante LB: Risk factors for developing nosocomial infections among pediatric patients, *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(5):438-45.
 7. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O et al: Nosocomial gram-positive bacterial infections in children: results of a 7 year study, *Pediatr Intern* 2007;49(6):875-82.
 8. Clerihew L, Austin N, McGuire W: Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17(4):CD003850.
 9. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA et al: International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections, *Clin Infect Dis* 1997;25(1):43-59.
 10. El-Nawawy AA, Abd El-Fattah MM, Metwally HA, Barakat SS, Hassan IA: One year study of bacterial and fungal nosocomial infections among patients in pediatric intensive care unit (PICU) in Alexandria, *J Trop Pediatr* 2006;52(3):185-91.
 11. Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT: Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained, *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(2):99-104.
 12. Ersoy Y, Fırat M, Kuzucu Ç ve ark: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde hastane infeksiyonları, İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2003;10:133-7.
 13. Frank M, Gur E, Givon-Lavi N, Peled N, Dagan R, Leibovitz E: Nosocomial bloodstream infections in children and adolescents in southern Israel: a 10-year prospective study (1992-2001), *Scand J Infect Dis* 2005;37(3):177-83.
 14. Grisar-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L et al: Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey, *Med Sci Monit* 2007;13(6):CR251-7.
 15. Healy CM, Baker CJ: Fluconazole prophylaxis in the neonatal intensive care unit, *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(1):49-52.
 16. Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, Campbell JR: Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit, *J Pediatr* 2005;147(2):166-71.
 17. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ: Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species, *Pediatrics* 2008;121(4):703-10.
 18. Horan TC, Gaynes R: Surveillance of nosocomial infections, "Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control" kitabında s.1659-702, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia (2004).
 19. Hyland M, Ofner-Agostini M, Miller M, Paton S, Gourdeau M, İshak M: the Canadian Hospital Epidemiology Committee, the Canadian Nosocomial Infections Surveillance Program (Health Canada): N-CDAD in Canada Results of the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program 1997 N-CDAD Prevalence Surveillance Project, *Can J Infect Dis* 2001;12(2):81-8.
 20. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH et al: Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System, *Am J Med* 1991;91(3B):S185-91.
 21. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even-Tov S, Shinwell E, Leibovitz E: High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(10):603-7.
 22. Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N et al: Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants, *Infection* 2000;28(4):223-6.
 23. Kanra G, Kara A: Çocuk servislerinde hastane infeksiyonları, "Doğanay M, Ünal S (eds): Hastane İnfeksiyonları" kitabında s.701-28, Hastane İnfeksiyonları Derneği Yayını No:1, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2002).
 24. Karabey S, Eraksoy H, Kaptı H ve ark: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi hastane enfeksiyonu prevalans çalışması 2003 yılı sonuçları, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2004;8(Ek 2):45.
 25. Kaufman CA, Campbell JR, Section Editor Edwards MS, Torchia MM: Treatment of candidemia in children. www.uptodate.com (Last literature review version 16.3: Nov 2008 This topic last updated: Sep 5, 2008). 18.03.2009'da ulaşılmıştır.
 26. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG: Fluconazole prophylaxis against

- fungal colonization and infection in preterm infants, *N Engl J Med* 2001;345(23):1660-6.
27. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB: Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive *Candida* infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight, *J Pediatr* 2005;147(2):172-9.
 28. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB: Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant, *Pediatrics* 2001;107(2):293-8.
 29. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M et al: Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial, *Lancet* 2005;366(9495):1435-42.
 30. Lakshmi KS, Jayashree M, Singhi S, Ray P: Study of nosocomial primary bloodstream infections in a pediatric intensive care unit, *J Trop Pediatr* 2007;53(2):87-92.
 31. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE et al: Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes, *Clin Infect Dis* 1992;14(4):875-83.
 32. Manzoni P, Arisio R, Mostert M et al: Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study, *Pediatrics* 2006;117(1):e22-32.
 33. Manzoni P, Leonessa M, Galletto P et al: Routine use of fluconazole prophylaxis in a neonatal intensive care unit does not select natively fluconazole-resistant *Candida* subspecies, *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(8):731-7.
 34. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L et al: Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology: A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates, *N Engl J Med* 2007;356(24):2483-95.
 35. McCrossan BA, McHenry E, O'Neill F, Ong G, Sweet DG: Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection, *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007;92(6):454-8.
 36. Muhlemann K, Franzini C, Aebi C et al: Prevalence of nosocomial infections in Swiss children's hospitals, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(9):765-71.
 37. Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkavilit C, Pappas A, Bedard M: Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates, *J Perinatol* 2005;25(12):770-7.
 38. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS): System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004, *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.
 39. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC et al: Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study, *Arch Intern Med* 1995;155(22):2429-35.
 40. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E et al: Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome, *Clin Infect Dis* 2004;39(2):199-205.
 41. Odio CM, Araya R, Pinto LE et al: Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12):1093-7.
 42. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al: Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the treatment of candidiasis, *Clin Infect Dis* 2004;38(2):161-89.
 43. Raymond J, Aujard Y, the European Study Group: Nosocomial infections in pediatrics: A European, multicenter prospective study, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;21:260-3.
 44. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM et al: Intravascular catheter exchanges and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group, *Clin Infect Dis* 1995;21(4):994-6.
 45. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP: Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System, *Pediatrics* 1999;103(4):e39.
 46. Saçar S, Toprak Kavas S, Asan A, Cevahir N, Serin S, Turgut H: Pamukkale Üniversitesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonları surveyansı: Üç yıllık analiz, *İnfeksiyon Derg* 2008;22(1):15-21.
 47. Shay DK, Jarvis WR: Infections associated with hospitalization: Clinical syndromes associated with hospitalization, "Long S, Pickering LK, Prober CG (eds): *Pediatric Infectious Diseases*" kitabında s.656-98, Churchill Livingstone, New York (1998).
 48. Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM et al: Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant, *J Perinatol* 2007;27(2):127-9.
 49. Soysal A, Toprak D, Yavuz B et al: Marmara Üniversitesi Pediatri Servisinde nozokomiyal infeksiyonların retrospektif incelemesi: 2003-2005 yılları, <http://www.millipediatri.org.tr/bildiriler/PP-453.htm>.

50. Soysal A, Toprak D, Yavuz B ve ark: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatri servisinde 2004 yılı nozokomiyal enfeksiyonları, Hastane Enfeksiyon Derg 2006;10(2):143-8.
51. Stockwell JA: Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit: affecting the impact on safety and outcome, *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(Suppl 2):S21-37.
52. Tuncer E: Çocuk kliniği ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda hastane enfeksiyonları: Bir yıllık sürveyans çalışması (Danışman: Mustafa Hacımustafaoğlu), Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa (2009).
53. Uko S, Soghier LM, Vega M et al: Targeted short-term fluconazole prophylaxis among very low birth weight and extremely low birth weight infants, *Pediatrics* 2006;117(4):1243-52.
54. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T et al: Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):2166-72.
55. Willke A, Gündeş SG: Türkiye’de enfeksiyon kontrol programları ve uygulamaları, *Aktüel Tıp Dergisi* 2001;6(3):1-6.
56. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE: Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(7):635-41.