

PEDİATRİDE İNVAZİF FÜNGAL İNFEKSİYONLAR VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ateş KARA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA
ateskara@me.com

ÖZET

İnvazif fungal infeksiyonlar yüksek morbiditesi ve mortalitesi ile tüm yaş gruplarında dikkat çeken klinik tablolar iken, ayrıca tedavi güçlükleri ve 2000’li yıllara kadar kısıtlı tedavi seçenekleri nedeni ile de doktorlar açısından sorun yaratan infeksiyonlardır. Tüm yaş gruplarında, Candida albicans en sık izole edilen etken olarak rapor edilmektedir. İnvazif kandida infeksiyonlarında Candida albicans’ı albicans dışı kandidalar; C.glabrata, C.tropicalis, C.krusei, C.parapsilosis, C.dubliniensis, C.pseudotropicalis, C.paratropicalis, C.lusitaniae ve C.guilliermondii takip etmektedir, yenidoğanlarda ise albicans dışı kandidalarda; C.parapsilosis ve C.glabrata daha ön plandadır. İnvazif fungal infeksiyonların bir diğer önemli etkeni olan Aspergillus türlerinin neden olduğu infeksiyonlar, yetişkinlerde olduğu gibi son yıllarda belirgin artış göstermiştir. Çocukluk çağında A.flavus ilk ve A.fumigatus ikinci sıradaki etken olarak bildirilirken, yetişkinlerde belirgin olarak A.fumigatus en sık izole edilen etken olarak rapor edilmektedir Çocuk hekimlerinin invazif fungal infeksiyonlarda başarılı olabilmeleri için daha geniş bir spektrum içerisinde düşünmeleri ve erken, etkili antifungal tedaviyi çocuklar için yaşlarını da göz önüne alarak uygun dozda erken dönemde kullanmaları gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: antifungal terapi, çocuk, fungal infeksiyonlar

SUMMARY

Invasive Fungal Infections and Treatment Approaches in Pediatrics

Invasive fungal infections have been associated with different clinical pictures with high mortality and morbidity rates in every age group; plus have caused treatment difficulties to the clinicians due to the limited choices of antifungal therapy till 2000. Candida albicans was the most isolated Candida species. Non-albicans candida species including C.glabrata, C.tropicalis, C.krusei, C.parapsilosis, C.dubliniensis, C.pseudotropicalis, C.paratropicalis, C.lusitaniae and C.guilliermondii follow Candida albicans, where as C.parapsilosis and C.glabrata were the dominant non-albicans species in newborn period. Aspergillus species form the other part of fungal infections; and have been increasing in children like the trends in adults. A.flavus is the main etiologic agent in children followed by A.fumigatus whereas A.fumigatus was the most commonly isolated Aspergillus species in adults. The key points for success of the clinicians who are dealing with childhood fungal infections are; thinking of a wide spectrum of antifungal treatment and prompt, effective selection of antifungal treatment regarding the age group.

Keywords: antifungal therapy, fungal infections, pediatrics

İnvazif fungal infeksiyonlar yüksek morbiditesi ve mortalitesi ile tüm yaş gruplarında dikkati çeken klinik tablolar iken, ayrıca tedavi güçlükleri ve 2000’li yıllara kadar kısıtlı tedavi seçenekleri nedeni ile de doktorlar açısından sorun yaratan infeksiyonlardır. Yetişkinlerde olduğu gibi çocukluk çağında da son yıllarda invazif fungal infeksiyonlara daha yoğun bir ilgi söz konusudur, ancak bu ilgi artışının olmasına

rağmen genel olarak insidansta, bir diğer ifade şekli ile fungal infeksiyonlarla karşılaşmamızda belirgin bir artış olmadığı da söylenebilir. Bu ilgi artışında, özellikle çocuklarda mortalitenin en iyi şartlarda bile, Candida infeksiyonlarında % 20 - % 40’lara, Aspergillus infeksiyonlarında ise % 80’lere kadar çıkması ve son yıllarda antifungal tedavi seçeneklerindeki artış ve tecrübe kazanılmasının rolü daha büyük gibi görün-

mektedir^(6,18). Çocukluk çağında, özellikle, organ transplantasyonu yapılmış, malignansisi olan ve cerrahi sonrasında çocuklarda ve düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde invazif fungal infeksiyonlar daha sık ve daha yüksek mortalite ile seyretmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, invazif fungal infeksiyonların hemen hemen tamamından, *Candida* ve *Aspergillus* türleri sorumludur.

Tüm yaş gruplarında, *Candida albicans* en sık izole edilen etken olarak rapor edilmektedir. İnvazif kandida infeksiyonlarında *Candida albicans*'ı albicans dışı kandidalar; *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.dubliniensis*, *C.pseudotropicalis*, *C.paratropicalis*, *C.lusitaniae* ve *C.guilliermondii* takip etmektedir, yenidoğanlarda ise albicans dışı kandidalarda; *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* daha ön plandadır⁽¹⁶⁾. Genel olarak, *Candida* türleri incelenirken yaş gruplarına göre değerlendirme yapılır, *C.albicans* hemen hemen tüm yaş gruplarında benzer dağılımı gösterir ve ilk sırada yer alırken, albicans dışı kandida infeksiyonlarında ise *C.parapsilosis* daha ziyade çocukluk çağında, *C.glabrata* ise daha ziyade ileri yaşlarda biraz daha ön plana çıkar⁽¹⁶⁾. Ancak burada parantez açarak belirtilmesi gereken önemli bir nokta, çocukluk çağında, özellikle yaşamın erken dönemlerinde (bir yaş ve altı) etken olan *C.glabrata* türlerinin, yetişkinlerden izole edilen *C.glabrata*'lara göre flukonazole daha dirençli oluşlarıdır. Yaşamın erken döneminde, *C.glabrata* suşlarında görülen bu yüksek flukonazol direncinden bu dönemde, riskli bebeklerde profilaktik kullanım nedeni ile daha fazla flukonazol kullanımı olabilir.

Yetişkinlerle çocuklarda kandida türlerinde, görülen bu farklılığın yanı sıra, kandida türlerinin neden oldukları infeksiyon klinik tablosu da değişiklik gösterir. Kandida infeksiyonları çocuklarda, özellikle yenidoğanlarda, daha çok septik şok tablosu (vakaların % 20'sinde) ile seyir gösterirken, yetişkinlerde gelişen kandida infeksiyonlarının sadece % 10.8'inde kandidemi varlığında septik şok tablosu gelişir⁽¹¹⁾. Ayrıca çocukluk çağında kandidemi sırasında önemli oranda (% 11.4) menenjit tespit edilirken, yetişkinlerde bu oran sadece % 0.8'dir⁽¹¹⁾. Bu rakamlarında gösterdiği gibi sistemik kandida infeksiyonları çocuklarda sıklıkla daha ağır klinik tab-

lolara neden olmaktadır, bir diğer ifade şekli ile sepsis ve menenjit tablosundaki özellikle küçük çocuklarda invazif mantar infeksiyonu olasılığı yetişkinlere göre çok daha yüksektir. Burada ayrıca belirtilmesi gereken bir diğer önemli nokta da yenidoğan dönemi ve özellikle düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlardır. Kandidemiler, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre doğan bebeklerde çok farklı organ tutulumları ile seyredebilir. Bu düşüncüyü destekleyen bir bulgu, idrar yolu kandida infeksiyonlarının tüm kandida infeksiyonlarının % 49'unu oluşturduğunu gösteren 2003 yılındaki bir meta-analizin sonuçlarıdır⁽⁴⁾. Ayrıca çok yakın dönemde yayınlanmış olan 1000 gramın altında doğum ağırlığına sahip 4579 yenidoğanı izleyen bir çalışmada bebeklerin % 7'sinde kandidemi gelişmiş, bebeklerin % 10'unda kandida menenjiti tespit edilmiş ve menenjit gelişen bebeklerin yarısına yakınında kan kültüründe üreme tespit edilmemiş olması da dikkat çekicidir⁽⁵⁾. Bir diğer belirtilmesi gereken nokta da; çocuklarda ve küçük bebeklerde etkili tedaviye rağmen kandidanın daha uzun süre kan kültürlerinde izole edilebilmesidir⁽¹⁷⁾. Bir diğer ifade şekli ile etkili tedaviye başlanmış olmasına rağmen negatif kültürün eldesi için sıklıkla çocuklarda daha uzun süre gerekmektedir. Bu nedenle, yetişkinlerde tedavi yetersizliği veya başarısızlığı olarak kabul edilebilecek bir bulgu olan tedavi başlanmasını takip eden ilk günlerde alınan kültürlerde hala üremenin devam etmesi, her zaman olumsuzluk göstergesi değildir ve çocuklarda, klinik tablo da değerlendirilerek, daha iyimser olunabilir⁽²¹⁾.

Kandida infeksiyonları, genellikle bir risk faktörü varlığında, gelişimini kolaylaştırıcı ortamlar ortaya çıktığında görülmektedir. Çocukluk çağında risk faktörleri aslında yetişkinlerle hemen hemen aynıdır, ancak yenidoğanlar risk faktörleri yönünden ayrı incelenmesi gereken bir grubu oluşturmaktadır. Hayatın ilk döneminde kandida infeksiyonlarının gelişimini kolaylaştıran en önemli faktörler; doğum kilosu ve doğum haftası (bebeğin gestasyonel yaşı) olarak belirtilebilir⁽³⁾. Özellikle doğum kilosu kandida infeksiyonu açısından bu dönemde en belirleyici faktör olarak görülmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerle (750 gram ve daha düşük doğum kilosu olan), düşük doğum

ağırlıklı bebekler (1500 gramdan düşük ancak 750 gramdan daha ağır doğan bebekler) karşılaştırıldığında çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kandida infeksiyonu riski belirgin şekilde yüksektir. Bir çalışmada; doğum kilosu 400-750 gram arası olan bebekler ile 751-1000 gram arası olan bebeklerde 3. günde gelişen kandida infeksiyonları incelendiğinde, doğum ağırlığı çok düşük olan bebeklerde riskin, göreceli olarak daha yüksek doğum ağırlığına sahip gruba göre 3.22 kat fazla olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁾.

Çocukluk çağında kandida infeksiyonları ile ilgili olarak; etken olarak en sık *C.albicans* tespit edilmekte ancak albicans dışı kandidalarda yetişkinlerden farklı oranlar görülebilmektedir, albicans dışı kandidalar, özellikle *C.glabrata* daha yüksek flukonazol direnci ile direnç özellikleri açısından yetişkinlerden farklıdır, klinik tablo daha geniş bir yelpazede gelişir ve sepsis tablosu göreceli olarak daha sık karşımıza çıkar ve özellikle düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda kandida infeksiyonları çok daha sık tespit edilir, ayrıca tedavinin başlanması ile negatif kültür elde edilmesi çocukluk çağında daha geç olur şeklinde çok kısa bir özet yapılabilir.

İnvazif fungal infeksiyonların bir diğer önemli etkeni olan *Aspergillus* türlerinin neden olduğu infeksiyonlar, yetişkinlerde olduğu gibi son yıllarda belirgin artış göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki önemli bir kemik iliği transplantasyon merkezinin verilerine göre 1992 yılı içerisinde *Aspergillus* infeksiyon insidansı % 7.9 iken 1998'de % 16.9 olarak bildirilmiştir⁽¹³⁾. Ayrıca yine Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) verilerine göre 1980 yılından sonra invazif kandida infeksiyonlarında genel olarak mortalite % 50 oranında düşürülebilmişken, invazif *Aspergillus* infeksiyonlarında ise mortalitede % 357'lik bir artış söz konusudur⁽¹⁴⁾. Tedavi edilmeyen invazif *Aspergillus* infeksiyonlarında mortalite bazı hasta gruplarında % 100'lere kadar çıkabilirken, amfoterisin B ile tedavi edilen vakalarda bile mortalite % 34'ün altına inmemektedir⁽¹⁰⁾. Bu şekilde rakamsal veriler bulunmasına rağmen çocukluk çağında *Aspergillus* infeksiyonları ile ilgili kesin insidansı gösterecek veriler bulunmamaktadır. Yapılmış sınırlı çalışma ile yüksek

risk grupları için, net olmamakla birlikte fikir verici, yönlendirici olabilecek bilgilere ulaşılabilmektedir. Kemik iliği transplantasyonu yapılmış 148 hastanın 1986-1996 yılları arası izleminde sekiz hastada kanıtlanmış *Aspergillus* infeksiyonu gösterilmiş, 48'inde de sistemik fungal infeksiyon şüphesi olduğu belirtilmiştir⁽¹⁰⁾. Benzer şekilde 1990 ile 1998 yılları arasında 510 pediatrik kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastanın 26'sında (% 4.79) invazif *Aspergillus* infeksiyonu gösterilmiştir.

Çocukluk çağında, yenidoğan dönemi dışarıda tutulacak olursa, tür dağılımının yetişkinlerden farklı olduğu dikkat çekmektedir. Çocukluk çağında *A.flavus* ilk sıradaki ve *A.fumigatus* ikinci sıradaki etken olarak bildirilirken yetişkinlerde belirgin olarak *A.fumigatus* en sık izole edilen etken olarak rapor edilmektedir. Bu verilerin elde edildiği Toronto çalışmasında 26 izolatin 17'si (% 65) *A.flavus* iken dördü (% 15) *A. fumigatus*⁽²³⁾, St Jude çalışmasında ise 39 izolatin 28 (% 72), *A.flavus* ve kalanları *A.fumigatus*'tur⁽¹⁾. Ancak verilerin elde edildiği bu çalışmaların göreceli olarak 1990 ve öncesi döneme ait olması ve son yıllarda yapılmış olan, vaka sayısının daha az olduğu çalışmalarda yetişkinlere paralellik gösteren ve *A.fumigatus*'un en sık etken olduğu çalışmalar da dikkati çekmektedir^(16,17).

Çocuklarda dikkate gelmesi gereken bir diğer özel durumda kronik granülatöz hastalık gibi invazif mantar infeksiyonlarına yatkınlığın arttığı immün yetmezlik tablolarının göreceli olarak daha sık görülmesidir. Ayrıca kronik granülatöz hastalık varlığında invazif aspergilloz, nötropenik hastalarda olduğundan, çok daha sık, daha ağır ve tedavisi daha zor olacak şekilde seyrederek. Genellikle etkenler; *A.fumigatus* ve *A.flavus*'tur ancak diğer klinik tablolardan farklı olarak *A.nidulus*'ta bu tabloda göreceli olarak sık rapor edilmektedir⁽²⁰⁾. Bu hasta grubunda nötropenik hastalardan farklı olan osteomyelit (özellikle kosta, vertebra ve femur) ve apse şeklinde klinik tablonun gelişimi daha sıktır.

Yenidoğanlarda klasik olarak kandida infeksiyonları çok daha sıktır, ancak *Aspergillus*'un neden olduğu klinik tablolar da karşımıza çıkmaktadır. Yenidoğan dönemi hem yetişkinlerde, hem de diğer çocuk yaş gruplarından çok daha

farklı özellikler göstermektedir. Yenidoğan döneminde steroid kullanımı, uzun süreli hastane yatışları ve düşük doğum ağırlığı en belirgin risk faktörleridir. Diğer yaş gruplarından çok farklı olarak, yenidoğanın cilt yapısının hassas olması, daha ince oluşu, fagosit fonksiyonlarının tam gelişmemiş olması nedeni ile, fiksasyon veya stabilizasyon nedeni ile kullanılan flasterler de cilt ve cilt altında *Aspergillus* enfeksiyonu gelişimine neden olmaktadır.

İnvazif *Aspergillus* enfeksiyonlarının tanısı çocukluk çağında da güçlükler içermektedir. Son yıllarda geliştirilen ve rutin klinik kullanıma girmiş olan serolojik tanı yöntemlerine rağmen görüntüleme yöntemleri hala en değerli tanısal yaklaşımlar olarak kabul edilmektedir. Ancak çocukluk çağında görüntüleme yetişkinlerdeki kadar yardımcı olmamaktadır, yetişkinlerde pulmoner aspergilloz vakalarının yaklaşık yarısında kavitasyon, % 40'ında "air crescent" oluşumu görülürken, çocuklarda (özellikle küçük çocuklarda) "air crescent" oluşumu tespit edilemez ve kavitasyon da büyük çocuklarda bile en fazla % 20-30 görülebilmektedir⁽²²⁾. Bu nedenle invazif aspergilloz şüphesi olan vakalarda radyolojik bulgular yetişkinlerdeki kadar yardımcı olmamaktadır. Tanısal amaçlı olarak kullanılan yeni antijen testleri, özellikle galaktamannan yetişkinlerde tanısal olarak hem onay almış ve gerçek anlamda klinikte de avantajlı oldukları gösterilmiştir. Ancak, çocukluk çağında onayı olmadığı gibi klinik kullanımda da ciddi kısıtlamaları bulunmaktadır. Öncelikle bugün için hala çocuklarda kullanılabilecek sınır değerler ve pozitif olarak kabul edilebilecek bir alt laboratuvar değeri belirlenebilmiş, kabul edilebilmiş değildir. Bir diğer önemli kısıtlayıcı faktör de çocuklarda yanlış pozitiflik oranının yüksek olmasıdır. Bugün hala kesin olarak neden galaktamannanın çocuklarda pozitif olduğu aydınlatılabilmemiş değildir, ancak intestinal mikrobiyotada *Bifidobacterium bifidum* (Elisa kitlerinde epitopunun reaksiyon nedeni ile) varlığının daha yoğun olması ve küçük çocuk gıdalarında ve mamalarında galaktomannan bulunması olası nedenler olarak sıralanmaktadır. Ayrıca özellikle kronik granülatöz hastalığı olanlarda olmak üzere yanlış negatiflik oranı da yetişkinlere göre daha yüksektir.

İnvazif fungal enfeksiyonların tedavisinde son yıllarda seçeneklerde ciddi artış olmasına rağmen, çocukluk çağında kullanım aslında amfoterisin B ve lipozomal amfoterisin B preparatları ile sınırlıdır. Gerek yeni azoller; vorikonazol, gerekse yeni kandidinlerden kaspofunginin ya çocukluk çağı için lisansları bulunmamakta ya da tecrübeler çok kısıtlı kalmaktadır. Tedavi seçeneklerinin çocukluk çağında kullanımları üzerinde ayrı ayrı duracak olursak

Polienler:

Amfoterisin B;

Klasik amfoterisin B'nin elli yıldan uzun süredir klinik kullanımda olmasına rağmen bugün hala farklı dozlarının etkinliğini gösteren bir çalışma veya çocuklardaki dozunu belirleyen kesin bir veri yoktur. Ciddi nefrotoksitesisi olan bu ajanın doz artırımı ile birlikte toksik etkilerinin arttığını biliyor olmamıza rağmen etkinliğinin artıp artmadığı hala tartışmalı olup, genel olarak doz artırımının daha etkili olmadığı kabul edilmektedir. Çocukluk çağında, avantaj sağlayan bir önemli özellik, nefronal rezervin daha fazla olması ve buna bağlı olarak amfoterisin B'nin renal toksisitesinin daha iyi tolere edilmesidir. Ancak hipokalemi ile kendisini gösteren tübüler toksisite daha ağır ve sinsi olarak gelişebilmektedir. Tüm bu bilgilerin ışığında bugün için genellikle amfoterisin B'nin yetişkinlerdekine benzer şekilde uygulanması ve çocuklara özel bir yaklaşım gerekmediği kabul görmektedir. Benzer şekilde lipozomal amfoterisin B için de yüksek doz kullanımının ekstra avantaj sağlamadığı ve 3 mg/kg/gün kullanımının çocuklar için de uygun olduğu gösterilmiştir. Ancak, ülkemizin verilerinin incelenmesi ile, çocukların daha yüksek ve daha uzun süreli lipozomal amfoterisin B kullanımını tolere ettikleri de gösterilmiştir⁽²⁾. Burada belirtilmesi gereken bir diğer nokta da lipozomal amfoterisin B'nin amfoterisin B deoksikolata göre daha etkili olduğunu gösteren bir pediatrik verinin bulunmadığıdır. Ancak yan etki profili açısından belirlenen avantaj taşıdığı ve kullanım, infüzyon sırasında görülen olumsuzluklar da çok daha az olduğu için klinik kullanımda özellikle küçük çocuklarda biz de kendi uygulamalarımızda lipozomal formülasyonu tercih etmekteyiz.

Sonuç olarak yetişkinlerle karşılaştırıldığında amfoterisinamfoterisin B deoksikolatın renal yan etkileri çocuklarda belirgin şekilde daha az; buna rağmen, lipozomal amfoterisin B'nin yetişkinlerde gösterildiği gibi nefrotoksitesisi çocuklarda da deoksikolata göre daha düşüktür.

Triazololler:

Flukonazol;

Çocukluk çağının en yoğun kullanılan antifungal ajanı olan flukonazolün farmokinetiği çocuklarda ve yetişkinlerde ciddi farklılık göstermektedir. Yapılan ilk çalışmalarda flukonazolün yenidoğan ve çocuklarda yarı ömrünün yetişkinlerin yaklaşık olarak yarısı kadar olduğu gösterilmiştir, bu nedenle daha yüksek doz uygulamalarına ihtiyaç duyulmuştur⁽¹²⁾. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise flukonazolün klirensinin çocuklarda çok daha hızlı olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾. Yetişkinlerde yarı ömrü ortalama 30 saat iken çocuklarda 20 saat ve hatta daha kısadır. Bu nedenle yetişkinlerdekine benzer flukonazol serum değerlerine ulaşılması için günlük tedavi dozunun üç aydan büyük çocuklarda ikiye katlanması, bir diğer ifade şekli ile 6-12 mg/kg/gün olarak ayarlanması gerekmektedir.

Ayrıca yenidoğanlarda flukonazolün dağılım hacmi daha büyük ve değişkendir. Yenidoğan dönemini farklı kılan bir diğer özellik ise yarı ömrünün doğumda 88.6 saat gibi çok uzun oluşu ve yaklaşık iki hafta içerisinde ise 55 saate kadar düşmesidir. Bu nedenle yenidoğanlarda, dağılım hacmi daha geniş olduğu için daha yüksek dozlar, ancak yarı ömrü de çok daha uzun olduğu için daha aralıklı doz uygulamaları yapılır. Kısaca yaşamın ilk iki haftasında flukonazol 72 saatte bir, sonraki iki haftada 48 saatte bir verilmedir⁽⁷⁾. Yarı ömrün bu kadar uzun olmasına bağlı olarak serum düzeyinin dengeye ulaşması en az sekiz gün sürmektedir.

İtrakonazol;

İtrakonazolün oral kullanımında çocukluk çağında yetişkinlere göre serum düzeyi daha düşük kalmakla birlikte, yarı ömrü yetişkinlerdeki şekildedir. Küçük çocuklarda kesin öneriler olmamakla birlikte orafarengeal kandidiazis tedavisi için 2.5 mg/kg doz başına günde iki

doz şeklinde tedavi yaklaşımının etkili olduğu bildirilmiştir.

Vorikonazol;

Son dönemlerde yapılmış olan çalışmalar, vorikonazol ile çocuklarda, yetişkinlerdekine benzer serum düzeylerinin eldesi için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Aslında yetişkinlerde lineer olmayan farmakokinetik özellikler gösterirken çocuklarda farmokinetik değişimi lineerdir. Bu nedenle doz artırımını ile serum düzeyi istenilen seviyelerde elde edilebilir ve vücut ağırlığı ile paralel değişim gösterir, bu nedenle 3-4 mg/kg/doz olacak şekilde önerilir. CYP2C19 genotipine sahip yetişkinlerde, olduğu gibi çocuklarda da eliminasyonu değişmektedir. Yapılmış olan çalışmalarda sonuç olarak yetişkinlerde 4 mg/kg'a eşdeğer pediatrik dozun 7 mg/kg olduğu görülmüştür. Oral tedavide de 40 kg'ın altı için 100 mg, 40 kg üzerindeki çocuklar için ise 200 mg günde iki doz şeklinde önerilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) vorikonazolü primer akut invazif aspergillozis ve ciddi *Scedosporium* türleri ile *Fusarium* türleri ile gelişen infeksiyonların tedavisi için 2002 yılında, ve 2005 yılında da kandida infeksiyonlarının tedavisi için onaylamıştı. Avrupa Birliği İlaç Dairesi tarafından çocuklarda kullanımı onaylı olmakla birlikte, vorikonazolün olası göz ilişkili yan etkileri nedeniyle küçük çocuklarda kullanımı tartışmalıdır.

Ekinokandinler:

Kaspofungin;

Çocuklarda yapılan çalışmalarda kilograma göre doz uygulaması ile istenilen serum düzeyleri elde edilemediği için kaspofungin kullanımında yüzey alanı, yani m²'ye göre doz ayarlanması önerilmektedir. Yetişkinlerde 50 mg/günlük doz uygulamasına eşdeğer cevap 50 mg/m² ile alınmaktadır. Kaspofunginin yarı ömrü çocuklarda, yetişkinlere göre üçte bir oranında daha kısadır ve çocuklarda konsantrasyon yetişkinlere göre çok daha hızla düşmektedir, tüm bu nedenlerden dolayı çocuk hastalarda 70 mg/m² ile yükleme doz uygulaması ve sonrasında da 50 mg/m²'lik günlük doz uygulaması ile devam edilmesi önerilmektedir. Çocuklarda

doz artırımı ile daha etkili olunacağı ileri sürülmekle birlikte bu görüş bugün için sadece vaka takdimleri şeklinde destek bulmuş durumdadır. Ülkemizde çocuklarda nötroopenik ateşin ampirik tedavisi için onay almış olan kaspofunginin ilaç etkileşimlerinin ve renal yan etkilerinin avantajlı olduğu bilinmektedir ve kandida infeksiyonlarında da Amerika Birleşik Devletleri'nde Enfeksiyon Hastalıkları Derneği önerilerinde 2009 yılında ilk sırada yer almaktadır⁽¹⁵⁾.

Sonuç olarak yaklaşık 50 yıldır çocuklarda fungal infeksiyonların tedavisinde alınan yol çok az olmakla birlikte son yıllarda ciddi başarılar elde edilmektedir. Ancak çocuklara yönelik farmakokinetik ve farmakodinamik bilgilerin de yeni yeni elde edildiği, çocukluk çağında hala tanıda ciddi problemlerimizin olduğu açıktır. Çocuk hekimlerinin invazif fungal infeksiyonlarda başarılı olabilmeleri için daha geniş bir spektrum içerisinde düşünmeleri ve erken, etkili antifungal tedaviyi çocuklar için yaşlarını da göz önüne alarak uygun dozda erken dönemde kullanmaları gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience, *Clin Infect Dis* 1999;29:1210-1219. <http://dx.doi.org/10.1086/313445> PMID:10524965
2. Anak S. Safety and efficiency of AmBisome in patients with fungal infections. A post marketing multicentre surveillance study in Turkey. In: Focus on fungal infections 14 New Orleans, LA (2004).
3. Benjamin DK Jr, Garges H, Steinbach WJ. Candida bloodstream infection in neonates, *Semin Perinatol* 2003;37:375-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(03\)00061-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(03)00061-2)
4. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ et al. Neonatal candidemia and end organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analysis techniques, *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):634-40. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.3.634> PMID:12949295
5. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weights infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months, *Pediatrics* 2006;117:84-92. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2292> PMID:16396864
6. Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review, *Pediatrics* 2007;119:772-84. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-2931> PMID:17403849
7. Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:325-9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01974613> PMID:8070441
8. Groll AH, Wood L, Roden M, Mickiene D et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of cyclodextrin itraconazole in pediatric patients with oropharyngeal candidiasis, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2554-63. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.8.2554-2563.2002> PMID:12121932 PMCID:127364
9. Herbrecht R, Auvrignon A, Andrès E et al. Efficacy of amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in immunosuppressed paediatric patients, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:77-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s100960000437> PMID:11305476
10. Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Vettenranta K, Saxen H. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years, *Bone Marrow Transplant* 2000;26:999-1004. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1702654> PMID:11100280
11. Krupova Y, Sejnova D, Dzatková J et al. Prospective study on fungemia in children with cancer: analysis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults, *Support Care Cancer* 2000;8:427-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s005200050013> PMID:10975694
12. Lee JW, Seibel NL, Amantea M, Whitcomb P, Pizzo PA, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases, *J Pediatr* 1992;120:987-93. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81975-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81975-4)
13. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, *Clin Infect Dis* 2002;34:909-17. <http://dx.doi.org/10.1086/339202> PMID:11880955
14. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA et al. Trends in

- mortality due to invasive mycotic diseases in United States, 1980-1997, *Clin Infect Dis* 2001;33:641-7.
<http://dx.doi.org/10.1086/322606>
 PMid:11486286
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
<http://dx.doi.org/10.1086/596757>
 PMid:19191635
 16. Pappas PG, Rex JH, Lee J et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients, *Clin Infect Dis* 2003;37:634-43.
<http://dx.doi.org/10.1086/376906>
 PMid:12942393
 17. Pasqualotta AC, Nedel WL, Macha TS et al. A 9 year study comparing risk factors and outcome of paediatric and adults with nosocomial candidemia, *Mycopathologia* 2005;160:111-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11046-005-3452-1>
 PMid:16170605
 18. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem, *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00029-06>
 PMid:17223626 PMCID:1797637
 19. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN et al. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-2000, *J Clin Microbiol* 2002;40:852-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.3.852-856.2002>
 PMid:11880404 PMCID:120278
 20. Segal BH, DeCarlo ES, Kwon-Chung KJ, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. *Aspergillus nidulans* infection in chronic granulomatous disease, *Medicine (Baltimore)* 1998;77:345-54.
<http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199809000-00004>
 21. Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycoses in pediatric patients, *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:663-78.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2006.06.006>
 PMid:16984874
 22. Thomas KE, Owens CM, Veys PA, Novelli V, Costoli V. The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review, *Pediatr Radiol* 2003;33:453-60.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00247-003-0919-4>
 PMid:12739082
 23. Walmsley S, Devi S, King S, Schneider R, Richardson S, Ford-Jones L. Invasive *Aspergillus* infections in a pediatric hospital: a ten-year review, *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:673-82.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199308000-00009>
 PMid:8414781
 24. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children, *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:240-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200203000-00015>
 PMid:12005089

Genel Oturum 2 sunuları

AŞILAMADA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Yöneten: **Mehmet CEYHAN**

- Pediatrik aşılar da güncel yaklaşımlar
Mehmet CEYHAN
- Erişkinde yeni aşılar
Gaye USLUER
- Türkiye’de yeni aşılar da sürveyans
Rıza DURMAZ