

# Obilježja novorođenčadi liječene mikafunginom zbog sumnje na invazivnu candida infekciju u Klinici za dječje bolesti KBC Split

---

**Babić, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:703699>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-16**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Babić**

**OBILJEŽJA NOVOROĐENČADI LIJEČENE MIKAFUNGINOM ZBOG SUMNJE  
NA INVAZIVNU CANDIDA INFEKCIJU U KLINICI ZA DJEČJE BOLESTI KBC  
SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2016./2017.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Joško Markić, dr. med.**

**Split, srpanj 2017.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Babić**

**OBILJEŽJA NOVOROĐENČADI LIJEČENE MIKAFUNGINOM ZBOG SUMNJE  
NA INVAZIVNU CANDIDA INFEKCIJU U KLINICI ZA DJEČJE BOLESTI KBC  
SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akademski godina:**

**2016./2017.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Joško Markić, dr. med.**

**Split, srpanj 2017.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. OSOBITOSTI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA NOVOROĐENČADI.....	2
1.1.1. Nespecifična imunost .....	2
1.1.2. Specifična imunost .....	4
1.2. INVAZIVNA KANDIDOZA .....	4
1.2.1. Etiologija i epidemiologija .....	5
1.2.2. Patogeneza.....	8
1.2.3. Klinička slika.....	10
1.2.4. Dijagnoza .....	11
1.2.5. Liječenje .....	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	20
3. MATERIJALI I METODE .....	22
3.1. Ispitanici .....	23
3.2. Metode prikupljanja podataka .....	23
3.3. Obrada podataka.....	24
4. REZULTATI.....	25
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČAK .....	36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	38
8. SAŽETAK.....	45
9. SUMMARY .....	47
10. ŽIVOTOPIS.....	49

*Zahvaljujem se svom mentoru doc. dr. sc. Jošku Markiću na pomoći, iznimnoj pristupačnosti i stručnim savjetima tijekom pisanja ovog rada.*

*Posebno hvala mojoj obitelji i mom Vlahu na ljubavi, razumijevanju i potpori tijekom ovih godina studiranja.*

## **1. UVOD**

*Candida* spp. predstavljaju komenzalne organizme koji su sposobni kolonizirati kožu, površinu sluznica te adherirati na površinu stranog tijela (1). Zbog nezrelosti prirođenog i stečenog imunog sustava novorođenčadi ovi oportunistički patogeni lakše invadiraju u krvotok i diseminiraju, nerijetko uzrokujući teško liječive infekcije (2).

Invazivna (sistemna, diseminirana ili hematogena) kandidoza podrazumijeva infekciju krvotoka, unutarnjih organa i/ili sterilnih prostora koja nastaje prodorom kvasnica *Candida* spp. u krvotok (3).

Visoka smrtnost i poražavajući ishodi liječenja invazivne kandidoze novorođenčadi bili su snažan poticaj brojnim kliničkim istraživanjima, laboratorijskim studijama te razvoju novih antigljivičnih lijekova (4). Zadnje smjernice za liječenje invazivne kandidoze preporučuju ehinokandine kao prvu liniju liječenja, dok je mikafungin jedini preporučeni za primjenu kod novorođenčadi (4, 5).

## **1.1. OSOBITOSTI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA NOVOROĐENČADI**

Novorođenče je dijete u prva četiri tjedna (28 dana) života. Novorođenačka dob je razdoblje promjena s ciljem prilagodbe rođenog djeteta izvanmaterničkim uvjetima života (6). Također, novorođenče se suočava sa složenim imunološkim zahtjevima što u prvom redu uključuje prilagodbu na prelazak iz sterilnog intrauterinog okoliša u vanjski svijet bogat stranim antigenima što ga čini iznimno prijemčljivim za infekcije (6, 7). Nepotpuno razvijeni imunološki sustav novorođenčeta razlog je pojačane osjetljivosti na infekcije uzrokovane različitim patogenima. Procijenjeno je da su infekcije odgovorne za 40% od tri milijuna novorođenačkih smrti godišnje diljem svijeta (7).

### **1.1.1. Nespecifična imunost**

U novorođenčeta nalazimo funkcionalno deficitne fizikalne i kemijske barijere potrebne za sprječavanje prodora mikroorganizama (8). Koža i sluznice lako se uništavaju što je posebno izraženo u nedonoščeta. Bolesna novorođenčad i nedonoščad nerijetko zahtijevaju

primjenu agresivnih procedura koje narušavaju integritet kože i sluznica i time otvaraju put za ulazak uzročnika infekcije (8).

Mehanizmi prirodene imunosti od najveće su važnosti tijekom novorođenačkog razdoblja kada počinje razvitak imunološke memorije, a nezrelost prirodnog imunog sustava može biti značajna za porast osjetljivosti na infekcije karakteristične za populaciju novorođenčadi (9).

Neutrofili, komponente prirodene imunosti, predstavljaju osnovne izvršne stanice u akutnoj upali sa sposobnošću brze regrutacije na mjesto ozljede (10). Međutim, neutrofili novorođenčeta imaju i kvantitativne i kvalitativne nedostatke. Po rođenju, broj neutrofila se kreće od  $1.5-28 \times 10^9/L$  za razliku od ustaljenog broja u odraslih od  $4.4 \times 10^9/L$  (7). Osim toga, vrijeme odgovora neutrofila na infekciju je različito u novorođenčadi. Produljeni odgovor rezultat je nedostataka na dvije razine, na razini matičnih stanica koštane srži te deponiranih neutrofila u koštanoj srži. U novorođenačkoj dobi količina stanica preteča u koštanoj srži znatno je manja nego u odrasloj dobi, ali proliferacija i sazrijevanje u neutrofile za vrijeme fizioloških uvjeta su veće što dovodi do ograničavanja sposobnosti pojačane produkcije neutrofila u stanjima povećane potrebe za istima (11). Također, neutrofili u novorođenčadi pokazuju niz kvalitativnih nedostataka. Zbog smanjene ekspresije površinskih TLR4 receptora, neutrofile novorođenčadi odlikuje smanjena sposobnost prepoznavanja patogena (7). Poremećena adherencija na endotel rezultat je smanjene razine molekula L-selektina (11). Sljedeća narušena komponenta upalnog odgovora je kemotaksija. Iako kemoatraktanti (N-formil-metionin-leucin-fenilalanin, interleukin-8, leukotrien B4, čimbenik aktivacije trombocita) pokazuju urednu moć vezivanja na neutrofile, njihova sposobnost indukcije staničnog odgovora je poremećena (12). Usprkos navedenim nedostacima staničnog odgovora, novorođenčad predstavlja rizičnu skupinu za nastanak neutrofilima posredovane ozljede tkiva. Razlog tomu je produljeni upalni odgovor zbog slabljenja apoptoze, glavnog mehanizma uklanjanja aktiviranih neutrofila iz upalnog područja (10).



### 1.1.2. Specifična imunost

Iako ontogeneza limfocita započinje u ranim tjednima gestacijskog razdoblja, potrebni su mjeseci, čak i godine do potpune imunokompetentnosti (13). Većina novorođenačkih T-limfocita izražava izoformu CD45RA+ na CD4+ limfocitima, dok je prisutnost CD45RO+ antigena na naivnim stanicama jako niska u usporedbi s odraslima (13, 14). Prevladavanje takve izoforme limfocita rezultira oslabljenim imunim odgovorom. Apsolutni broj T limfocita je povećan u krvi novorođenčeta, ali postotak citotoksičnih CD8+ limfocita i aktiviranih limfocita je znatno smanjen (13). Također, sposobnost diferencijacije B limfocita u stanice sposobne za proizvodnju imunoglobulina, kao i pomagačka funkcija CD4+ limfocita u aktivaciji B limfocita, znatno je kompromitirana (15). Izrazito niske vrijednosti memorijskih pomagačkih T-stanica u novorođenčadi mogu se objasniti nedostatkom imunoge stimulacije *in utero* (13).

## 1.2. INVAZIVNA KANDIDOZA

Kandidoza, infekcija uzrokovana vrstama roda *Candida*, može se očitovati infekcijama kože, sluznica, kao invazivna kandidoza ili pak kao diseminirana kandidoza (16). Novorođenačka invazivna ili sistemska kandidoza je infekcija koja ponajprije zahvaća bolesnu nedonoščad ili terminsku novorođenčad koja borave u jedinicama intenzivnog liječenja dulje od sedam dana (17). Učestalost invazivne kandidoze raste porastom broja imunokompromitiranih bolesnika, a povezana je i s invazivnim zahvatima posebno u jedinicama intenzivnog liječenja, pa su kvasnice sve značajniji uzročnici bolničkih infekcija (3). *Candida* spp. može prodrijeti i zahvatiti gotovo svaki organ u tijelu, međutim, zbog brojnih prirodnih barijera koje sprečavaju nastanak ove bolesti, ona se pojavljuje samo u osoba oslabljene ili oštećene imunosti (18).

Invazivna kandidoza, ovisno o kliničkoj prezentaciji, zahvaćenosti organskih sustava, kliničkom tijeku i imunokompetentnosti domaćina, može se podijeliti u nekoliko osnovnih oblika. Prvi oblik je kandidemija, stanje gdje se kvasnice nalaze samo u krvi bez afekcije organa. Ovaj oblik je često uzrokovan infekcijom središnjeg vaskularnog katetera (3). Drugi

oblik je akutna diseminirana kandididoza. Općenito, diseminirana mikoza je infekcija barem dva duboko smještena organa čovjeka (16). Ovaj oblik uključuje kandidemiju i nastanak mikroapscesa u pojedinim organima. Treći oblik se odnosi na kroničnu diseminiranu kandidozu (hepatosplenički oblik) koji podrazumijeva protrahirano febrilno stanje s nastankom granulomatozne upale u jetri i slezeni (rijetko u bubregu) (3). Najznačajniji oblik invazivne kandidoze je kandidemija te se smatra se da se sve druge forme invazivne kandidoze nastavljaju na kandidemiju. Međutim, kandidemija često biva neotkrivena te je zahvaćenost organa nerijetko prvi znak invazivne kandidoze (18).

### 1.2.1. Etiologija i epidemiologija

Većina gljivičnih infekcija kod novorođenčadi je uzrokovana s *Candida* species (19). Iako je poznato više od 150 vrsta, *Candida albicans* je najčešće izolirana vrsta, odgovorna za 45-55% epizoda invazivne kandidoze kod novorođenčadi (20). Učestalost kandidemije uzrokovane s *C. albicans* pokazuje značajne zemljopisne razlike, od 37% u Latinskoj Americi do 70% u Nordijskim zemljama (21). Ostale vrste roda *Candida* su: *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondi*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae* i dr. (16).

*C. parapsilosis* čini jednu četvrtinu svih uzročnika invazivne kandidoze. Druga je najčešće izolirana vrsta, te ujedno najčešća non-*albicans* vrsta. Incidencija infekcija uzrokovanih s *C. parapsilosis* također se razlikuje ovisno o zemljopisnom području te je u nekima zemljama (Australija, Brazil, Španjolska i Portugal) vodeći uzročnik kandidemije (22, 23). *C. parapsilosis* kolonizira novorođenčad nekoliko tjedana kasnije nego *C. albicans* što je sukladno opažanjima da je *C. parapsilosis* rijedak uzročnik rane neonatalne sepse (23).

*C. glabrata* i *C. tropicalis* su vrlo rijetki uzročnici infekcija u novorođenčadi dok se još rjeđe vrste kandidate, *C. krusei*, *C. lusitaniae* i *C. guilliermondi*, u novorođenčadi gotovo ne pojavljuju (22).

Kandidoza je najraširenija i najčešća mikoza čovjeka (16). Kvasnice su na četvrtom mjestu među mikroorganizmima izoliranim iz hemokultura (3). *C. albicans*, najčešći uzročnik kandidoze, čini dio fiziološke flore čovjeka živeći kao komenzal na sluznici probavnog,

dišnog i ženskog spolnog sustava (16). Infekcije uzrokovane s *Candida* spp. predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta s prezentacijom najrazličitijeg spektra bolesti, od površinskih infekcija do invazivne i diseminirane kandidoze (19).

Invazivna kandidoza u novorođenčadi se najčešće pojavljuje u jedinicama intenzivne skrbi te je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta (19, 24). *Candida* spp. je na trećem mjestu patogena povezanih s krvnim infekcijama u jedinicama intenzivne skrbi novorođenčadi u SAD-u (19). Iako se u zadnjem desetljeću bilježi znakovit pad incidencije invazivne kandidoze novorođenčadi, smrtnost povezana s bolešću i dalje je vrlo visoka (20-30 %) s visokom stopom (59-73 %) neuroloških oštećenja kod preživjelih, uključujući cerebralnu paralizu, sljepoću, oštećenje sluha, kognitivna oštećenja te periventrikularnu leukomalaciju (19, 20).

#### **1.2.1.1. Rizični čimbenici**

Invazivna kandidoza u novorođenčadi se najčešće pojavljuje nakon prva dva tjedna života u stanjima ekstremne nezrelosti ili među djecom bilo koje gestacijske dobi (GD) s patologijom gastrointestinalnog sustava (20). Postoji niz čimbenika rizika za razvoj invazivne kandidoze u novorođenčadi. Najznačajniji rizični čimbenik razvoja invazivne kandidoze je ekstremna nedonešenost (< 28 tjedana GD) (2, 20). Također, vrlo niska porođajna masa (< 1000 g) je značajan čimbenik rizika, a incidencija pojavnosti invazivne kandidoze u takve djece je približno 10 % (25).

S obzirom na općenito mišljenje da je translokacija putem gastrointestinalnog trakta najčešći izvor invazivne kandidoze, čimbenici rizika su svakako i nekrotizirajući enterokolitis, kongenitalne gastrointestinalne anomalije (primjerice gastroshiza, traheozofagealna fistula, omfalocela, Hirschprungova bolest, intestinalna atrezija), spontana perforacija crijeva te prethodna abdominalna operacija (20, 26). Stoga je prethodna kolonizacija gastrointestinalnog trakta u teško bolesnih stanovit čimbenik rizika (22).

Za razliku od prethodno navedenih, nepromjenjivih čimbenika rizika, najčešći promjenjivi čimbenik rizika je uporaba antibiotika širokog spektra. Takva antimikrobna

terapija (cefalosporini treće generacije, karbapenemi,  $\beta$ -laktami), reducirajući bakterijsku komezalnu floru, omogućava nesmetanu gljivičnu kolonizaciju (20).

Središnji venski kateter, neophodno sredstvo u liječenju teško bolesne novorođenčadi, zaslužno za smanjenje potreba za venepunkcijom te za olakšanu primjenu parenteralne prehrane, krvnih pripravaka i inotropne potpore, predstavlja i moguće mjesto ulaska *Candida* spp. u krvotok (20). Poseban rizik predstavljaju višelumenski kateteri (3). *Candida* ima sposobnost prijanjanja na fibrinogen i trombocite na površini katetera te na taj način može stvoriti biofilm koji ju štiti od imunog odgovora i antigljivičnih lijekova (26). Stoga postoji česta potreba za uklanjanjem središnjeg venskog katetera radi rješavanja kandidemije, dok je zakašnjelo uklanjanje (>1 dan nakon započete antigljivične terapije) povezano s porastom rizika od smrti i neurorazvojnog oštećenja uzrokovano invazivnom kandidozom (20).

Želučana kiselina je prepoznani zaštitni čimbenik gastrointestinalnog trakta od kolonizacije s *Candida* spp. te stoga uporaba antacida (primjerice blokatora histaminskih receptora ili inhibitora protonske pumpe) dovodi do porasta želučanog pH, omogućavajući bakterijsko i gljivično prerastanje (27).

Mijenjajući broj i funkciju T-limfocita kortikosteroidi također povećavaju rizik za razvoj invazivne kandidoze u nedonoščadi (20).

Mehanička ventilacija predstavlja čimbenik rizika za razvoj invazivne kandidoze zbog dva razloga. Prvo, produljena endotrahealna intubacija može uzrokovati abraziju respiratorne sluznice što omogućuje invaziju *Candida* spp. Drugi razlog je izostanak fiziološkog mukocilijarnog čišćenja i sukcije sadržaja što omogućuje dvosmjernu kolonizaciju respiratornog i gastrointestinalnog trakta (20, 27).

Od ostalih rizičnih čimbenika treba spomeniti i duljinu boravka u jedinicama intenzivnog liječenja, prethodne kirurške zahvate te primjenu potpune parenteralne prehrane (osobito lipidnih otopina) (3, 22). Razlog svrstavanja parenteralne prehrane u rizični čimbenik za nastanak infekcije krvotoka je moguća kontaminacija infuzijske otopine ili katetera što predstavlja fatalnu komplikaciju sa stopom smrtnosti novorođenčadi od 11% (28). Štoviše, rana primjena lipidnih otopina se povezuju s indirektnom hiperbilirubinemijom,

hipoglikemijom, hiperglikemijom, kroničnom plućnom bolešću, poremećajem imunog sustava, pogoršenjem septičnog stanja, trombocitopenijom, retinopatijom nedonoščadi, intraventrikularnim krvarenjem, neurorazvojnim oštećenjem i drugim nedovoljno dobro razjašnjenim stanjima (29).

Također, predispoziciju za razvoj invazivne kandidoze imaju i novorođenčad rođena vaginalnim putem, te oni s dermatitisom, visokim vrijednostima glukoze i smanjenim brojem trombocita u krvi (30).

### **1.2.2. Patogeneza**

Djeca u jedinicama intenzivne njege se vrlo rano koloniziraju gljivicama nakon rođenja s predominantnim zahvaćanjem gastrointestinalnog i respiratornog trakta tijekom prva dva tjedna života (20). *Candida* spp. kolonizira kožu, gastrointestinalni trakt te ženski genitourinarni trakt u približno 75% novorođenčadi u jedinicama intenzivnog liječenja (31). Kolonizacija samo jednog područja je zabilježena u 25.7% , dva područja u 57.1% te više od dva područja u 17.1% nedonoščadi (32).

Prva faza invazivne infekcije počinje kolonizacijom nastalom tijekom vaginalnog poroda vertikalnim prijenosom s majke na dijete ili postnatalno, horizontalnim prijenosom preko majčine kože ili kože medicinskih djelatnika (4, 33). Vertikalni prijenos, uz vaginalni porod kao neovisan čimbenik rizika, najčešće uzrokuje kolonizaciju novorođenčadi s *C. albicans* dok takav način kolonizacije nije zabilježen s *C. parapsilosis* (23). Dok su infekcije uzrokovane s *C. albicans* uglavnom endogenog porijekla (najčešće gastrointestinalni trakt i genitalna sluznica), bolničke infekcije uzrokovane s *C. parapsilosis* najčešće se povezuju s egzogenim izvorima (34). Izvor kolonizacije s *C. parapsilosis* u jedinicama intenzivnog liječenja najčešće su ruke medicinskih djelatnika, infuzijske otopine i biomaterijali (23, 33). Jednom kada je uspostavljena kolonizacija, vjerojatnost razvoja invazivne neonatalne kandidoze ovisi o čimbenicima domaćina i čimbenicima virulencije mikroorganizma (4). Fungemiji najčešće prethodi kolonizacija, međutim, ona se može zbiti i izravnim unošenjem u krvotok putem inficiranih katetera, infuzijskih otopina, pripravaka za prehranu i hranidbenih sondi (2).

Čimbenici virulencije *C. albicans* uključuju sposobnost adherencije, morfologiju hifa, stvaranje biofilma i otpuštanje enzima - proteaze, fosfolipaze i lipaze, dok se za *C. parapsilosis* najvažnijim čimbenikom smatra stvaranje biofilma. Stoga je razumljivo da su prisutnost vaskularnih katetera i primjena parenteralne prehrane glavni čimbenici rizika za razvoj infekcije uzrokovane s *C. parapsilosis* (35).

Kolonizacija s *Candida* spp. je najčešća u nedonoščadi te predstavlja važan čimbenik rizika za razvoj invazivne bolesti. Promjena kolonizacije u sustavnu kandidozu nastaje zbog promjene čimbenika domaćina, promjene mikroflore posljedično korištenju antibiotika ili zbog narušene cjelovitosti sluzničkih površina (36). Nedonoščad pokazuju posebnu predispoziciju za invazivnu kandidozu zbog nekoliko razloga:

1. U usporedbi s kožom terminske novorođenčadi, epidermis nedonoščadi rođene prije tridesetog tjedna gestacijske dobi je iznimno tanak i nedovoljno dobro formiran;
2. Nezrelost funkcija mukozne barijere i imunološkog odgovora gastrointestinalnog trakta;
3. Nedovršena inervacija i slab motilitet gastrointestinalnog trakta vodi ka stazi i prerastanju mikroorganizama;
4. Povećana permeabilnost, smanjena razina sekretornih imunoglobulina A, te smanjena sposobnost regeneracije mukoznog epitela gastrointestinalnog trakta;
5. Oštećena stanična imunost (20, 37).

Jednom kada *Candida* invadira mukozne membrane ulazeći u krvotok, ciljna mjesta tkivne invazije su središnji živčani sustav, bubrezi, jetra, slezena, srce i retina (20). Ovaj oportunistički patogen pokazuje značajnu sklonost prema urinarnom traktu tako da su hematurija, proteinurija i piurija često praćene kandidurijom (38). Zahvaćenost središnjeg živčanog sustava najčešće je povezano s intraventrikularnim šantovima, a opisani su slučajevi meningoencefalitisa, moždanog apscesa te ventrikulitisa s opstruktivnim hidrocefalusom (20, 38). *Candida* može zahvatiti očne jabučice hematogenim putem, te uzrokovati endoftalmitis koji zahtijeva brzo prepoznavanje jer može uzrokovati trajnu sljepoću (38). Osim navedenog, *Candida* može zahvatiti i lokomotorni sustav, premda su razvoj septičnog artritisa i

osteomijelitisa rijetke manifestacije bolesti (19, 38). Zahvaćenost srca s razvojem endokarditisa također je rijetka komplikacija bolesti (19).

### 1.2.3. Klinička slika

Novorođenačka invazivna kandidoza se razlikuje od one u odraslih po svojoj prezentaciji nespecifičnih ili prikrivenih znakova i simptoma infekcije (19). Kliničku prezentaciju bolesti u novorođenčadi je teško razlikovati od one uzrokovane drugim mikroorganizmima, odnosno od simptoma bakterijske sepsa (23, 39). Početak bolesti je podmukao s najvećom učestalošću javljanja oko 33. dana života. Klinička slika invazivne kandidoze u novorođenčadi se može očitovati kao temperaturna nestabilnost, hipotenzija, bradikardija, apneja, hipotonija ili letargija, abdominalna distenzija, nepodnošenje hrane te poremećaj ili pogoršanje respiratorne funkcije s potrebom za respiratornom potporom (39). Hipertermija, općenito nepouzdan znak infekcije kod novorođenčadi, pojavljuje se u polovici novorođenčadi s invazivnom kandidozom (20). Također, pokazano je da se infekcija uzrokovana s *C. parapsilosis* rjeđe očituje kao bradikardija, hipoksemija ili respiratorni distres, a češće kao hipotermija (23). Osim toga, simptomi i znakovi u pojedine novorođenčadi mogu biti i odsutni (38).

Novorođenče vrlo niske porođajne mase s razvijenom sepsom i pogoršanjem stanja unatoč antibiotskoj terapiji uz prisutne predisponirajuće čimbenike trebalo bi liječiti kao sistemnu gljivičnu infekciju (38). Dvije kliničke prezentacije nozokomijalne kandidoze specifične za novorođenčad vrlo niske porođajne mase i rođene prije 26 tjedana gestacije uključuju invazivni gljivični dermatitis - nakon 2 tjedna od poroda vaginalnim putem ili nakon postnatalne primjene kortikosteroida i hiperglikemiju (31).

Iako se kandidemija (bez zahvaćanja organa) može pojaviti izolirano kod novorođenčadi, diseminacija je prije pravilo nego iznimka u jedinicama intenzivnog liječenja (31). *Candida* može zahvatiti sva tkiva ali ipak pokazuje posebnu sklonost prema određenim organima - bubreg, oko, srce, središnji živčani sustav (19). Stoga bolest u novorođenčadi može imati različite kliničke prezentacije kao što su urinarna opstrukcija, renalna

insuficijencija, endoftalmitis, endokarditis i meningitis (31). Zahvaćenost središnjeg živčanog sustava u novorođenčadi se najčešće manifestira kao hematogeni *Candida* meningoencefalitis (HCME). Neurorazvojno oštećenje je često u preživjele djece, stoga je pomno praćenje neuroloških parametara od izuzetne važnosti (19).

#### 1.2.4. Dijagnoza

Pravovremena dijagnoza zauzima osobit značaj za ishod sistemne infekcije uzrokovane s *Candida* spp. Međutim, izostanak specifičnih simptoma i znakova, nepravovremena dostupnost rezultata hemokulture te niska osjetljivost i specifičnost laboratorijskih testova čine poteškoće u ranom otkrivanju invazivne bolesti (40).

Promjene u krvnoj slici mogu uputiti na sumnju o invazivnoj kandidozi. Poremećena tolerancija glukoze, trombocitopenija ili leukocitoza su mogući nalazi, iako je bijela krvna slika uredna u 40% novorođenčadi s gljivičnom sepsom (20, 31). Štoviše, čest nalaz u slučaju gljivične sepse je nalaz povećanih vrijednosti prokalcitonina, ali ono pokazuje nisku specifičnost (20).

Iako je u usporedbi s izolacijom bakterijskih patogena osjetljivost znatno niža, zlatni standard za dijagnozu invazivne kandidoze je hemokultura (41). Osjetljivost hemokulture je približno 50%, a uzimanje malog uzorka krvi u novorođenčadi pridonosi njezinom smanjenju (42). Međutim, ne treba zanemariti vrijeme koje prođe do izolacije *Candida* spp. iz krvi. Ono se kreće od 48 do 96 sati te je proporcionalno s rizikom od smrti (42, 43). Stoga bi liječnici kod pacijenata s rizičnim čimbenicima trebali razmotriti primjenu empirijske terapije bez čekanja porasta kandidate u kulturi (43). S obzirom da je prije postavljanja dijagnoze najčešće zahvaćeno četiri ili više vitalnih organa, pozitivna hemokultura se nikad ne bi trebala smatrati kontaminacijom već pouzdanim znakom infekcije (25). Ukoliko su *Candida* kulture uporno pozitivne preporuka je napraviti CT ili UZV dijagnostiku genitourinarnog trakta, jetre i slezene (19).

Dokazivanje zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava još je teži problem od samog postavljanja dijagnoze kandidemije. Iako je meningitis često udružen s kandidemijom,



približno polovica novorođenčadi s meningitisom uzrokovanim s *Candida* spp. nema pozitivnu hemokulturu (25). Novorođenčadi s pozitivnom kulturom u krvi i/ili urinu preporučuje se napraviti lumbalnu punkciju i pregled retine (19). Međutim, s obzirom da se HCME nerijetko očituje pojavom granuloma, parenhimalnih apscesa i vaskulitisa, te zbog toga beznačajnim dijagnostičkim parametrima cerebrospinalnog likvora (CSL) - negativan nalaz lumbalne punkcije ne isključuje dijagnozu kandidoze SŽS-a (27).

Novije studije su rasvijetlile značaj kandidurije uz odsutan nalaz kandidemije kod novorođenčadi (19). Izolacija kandidate iz urina kod novorođenčadi može značiti kontaminaciju ili infekciju urinarnog trakta, ali nije poznato koliko je često takav nalaz prekursor kandidemije ili kandidoze na drugim mjestima (44). Novorođenčad vrlo niske porođajne mase s nalazom kandidurije ima znatan rizik od smrti i neurorazvojnog oštećenja te zahtijeva brzu dijagnostiku (hemokultura, lumbalna punkcija, ultrazvuk abdomena) i liječenje (19).

Zbog ograničenja hemokulture za dokazivanje infekcije s *Candida* spp., istraživaju se nove metode (25). Postoji niz gljivičnih antigena koji se mogu detektirati u krvi pacijenata s invazivnom kandidozom, kao što su manan - dio vanjskog sloja staničnog zida i 1-3-  $\beta$ -D-glukan - dio srednjeg sloja staničnog zida (20).

U pokušaju skraćivanja vremena potrebnog za detekciju kandidemije, razvijene su metode zasnovane na lančanoj reakciji polimeraze (PCR) za koju je dokazana visoka osjetljivost i specifičnost u detekciji DNA *Candida* spp. u krvi uzoraka visokorizičnih pacijenata (42). Ova metoda je dovela do obećavajućih rezultata u nekoliko studija s jednakom ili većom osjetljivošću za detekciju gljivične infekcije u odnosu na hemokulturu (25).

### **1.2.5. Liječenje**

Tijekom zadnjeg desetljeća porastao je broj antigljivičnih lijekova, ali za većinu nije dokazana sigurna primjena u novorođenčadi (45).

S obzirom na teškoću dijagnosticiranja ovih infekcija, liječenje često započinje prekasno, a upravo je vrijeme primjene lijeka ključna komponenta u osiguranju dobrih rezultata. Ovisno o nizu kliničkih i laboratorijskih sastavnica, antigljivična terapija može biti profilaktička, empirijska, preemtivna i definitivna (46). Trenutno postoje četiri skupine protugljivičnih lijekova koji se koriste u novorođenčadi: polieni, triazoli, flucitozin i ehinokandini (47). U slučaju sumnje na neonatalnu invazivnu kandidozu trenutne preporuke su uklanjanje poznatog izvora infekcije (npr. središnji venski kateter) (19) te liječenje s amfotericin B deoksikolatom, flukonazolom ili mikafunginom (27).

Prije odabira antigljivičnog lijeka u empirijskoj ili konačnoj terapiji za *Candida* infekcije, važno je znati je li prethodno primjenjena profilaksa flukonazolom (27). Profilaktično liječenje vodi ka nastanku rezistentnih sojeva, te je pojava flukonazol-rezistentne *Candida* vrste znatan problem u jedinicima intenzivnog liječenja novorođenčadi (48).

Ukoliko ne dođe do komplikacija, preporučeno trajanje terapije je dva tjedna od nestanka svih simptoma i nalaza negativne hemokulture (19).

#### **1.2.5.1. Polieni**

Polieni uključuju amfotericin B deoksikolat (AMBD), liposomalni amfotericin B (L-AmB), amfotericin B lipidni kompleks i amfotericin B koloidnu disperziju (ABCD) (25). Amfotericin B je makrolidni polien karakteriziran slabom apsorpcijom nakon oralnog unosa te se za liječenje sistemnih infekcija koristi parenteralni oblik lijeka (47). Amfotericin B ima selektivan fungicidni učinak zbog razlike u lipidnom sastavu stanične membrane gljivica i sisavaca, a mehanizam djelovanja mu je vezivanje na ergosterol što rezultira stvaranjem posebnih pora u staničnoj membrani i mijenjanjem njezine propusnosti (49). Time omogućuje curenje i istjecanje unutarstaničnih iona i makromolekula izvan stanice, te narušavajući integritet stanične membrane s vremenom uzrokuje smrt stanice (49, 50).

Amfotericin B deoksikolat (AMBD) je najčešće korišteni lijek za liječenje invazivne kandidoze u novorođenčadi (51). Preporučena doza od 1 mg/kg/dan je djelotvorna i protiv manje osjetljivih uzročnika kao što su *C. glabrata* i *C. krusei* (19). Amfotericin B deoksikolat

pokazuje dulje poluvrijeme života (15 sati) u mlađe djece nego u odraslih te posljedično tome i snažan potencijal akumulacije (45). Lijek pokazuje veće koncentracije unutar cerebrospinalnog likvora u novorođenčadi nego u odraslih, ali i znatnu varijabilnost plazmatskih koncentracija u rasponu od 40 do 90% (17). Međutim, amfotericin B pokazuje značajnu moć penetracije u moždano tkivo (45). Oštećenje bubrega je najznačajniji toksični učinak amfotericin B deoksikolata u odraslih, dok se u novorođenčadi pojavljuje rjeđe (49, 50). Nefrotoksičnost rezultira tubularnom acidozom u većine pacijenata i akutnim zatajenjem bubrega u do 50% pacijenata (19). Štoviše, *Candida* spp. imaju sposobnost invadiranja nefrona te je posljedično tome moguć porast vrijednosti kreatinina što ponekad može krivo uputiti na smanjenje doze lijeka zbog sumnje na nefrotoksičnost (50).

Liječenje amfotericin B deoksikolatom obično je ograničeno njegovom nefrotoksičnošću. Temeljem pretpostavke da se lijekovi upakirani u lipide manje vežu na stanične membrane sisavaca razvile su se lipidne formulacije lijeka koje omogućuju davanje više doze uz manju toksičnost (49). Preporučena doza za lipidne formulacije u liječenju invazivne kandidoze je 3-5 mg/kg/dan (19). S obzirom na znatno veću cijenu, lipidne formulacije amfotericina B su općenito rezervirane za bolesnike sa zatajenjem bubrega ili za one koji ne podnose ili ne odgovaraju na liječenje konvencionalnim amfotericinom B (49, 50). Dokazano je da novorođenčad liječena lipidnim formulacijama amfotericina B ima veću smrtnost u odnosu na one liječene s AMBD-om (25). Ovi rezultati se mogu objasniti neodgovarajućom penetracijom lipidnih formulacija u bubrege koji su prva lokacija oštećenja uzrokovanog invazivnom kandidozom ili pak neodgovarajućom dozom u liječenju nedonoščadi (19).

#### **1.2.5.2. Triazoli**

Skupina triazola uključuje flukonazol, itrakonazol, posakonazol i vorikonazol (49). Prvoj generaciji triazola pripadaju flukonazol i itrakonazol dok su potonja dva predstavnici druge generacije (4). Svaki od azola ima manji učinak protiv *C. glabrata* i *C. krusei* u usporedbi s ostalim *Candida* vrstama (19). Mehanizam djelovanja triazola je inhibicija glivičnog citokrom P-450 enzima, lanosterol c14 dimetilaze, koji je potreban za sintezu ergosterola (4). Flukonazol pokazuje izvrstan učinak u liječenju infekcija uzrokovanih s

*Candida* spp. dok se itrakonazol, posakonazol i vorikonazol također mogu koristiti u istu svrhu premda je njihovo osnovno djelovanje usmjereno protiv plijesni (25).

Flukonazol je dostupan u pripravcima za oralnu i intravensku primjenu. Riječ je o brzoapsorbirajućem lijeku, velike bioraspoloživosti, s predominantnim izlučivanjem u nepromijenjenom obliku putem urina (19, 52).

Flukonazol je jedini triazol koji se opsežno koristi u jedinicama intenzivne skrbi novorođenčadi, gdje su *C. albicans* i *C. parapsilosis* prevladavajući patogeni (4). Pokazao se sigurnim i učinkovitim lijekom u terapiji invazivne kandidoze novorođenčadi (25). U preporučenoj dozi od 12 mg/kg/dan predstavlja moguću zamjenu amfotericinu B u liječenju kandidemije novorođenčadi (za novorođenčad u koje nije provedena profilaksa flukonazolom) (19, 50).

Osim toga, profilaktička primjena flukonazola također je dokazano djelotvorna u prevenciji kolonizacije i invazivne kandidoze u nedonoščadi (50). Preporučena profilaktična doza za novorođenčad vrlo niske porođajne mase (<1000 g) iznosi 3-6 mg/kg dva puta tjedno tijekom šest tjedana (19).

Iako se flukonazol minimalno metabolizira putem jetre hepatotoksičnost je najčešća posljedica korištenja lijeka, posebno u nedonoščadi sa smanjenom jetrenom funkcijom (52, 53). Hepatotoksičnost se najčešće očituje kao konjugirana hiperbilirubinemija, kolestaza ili kao poremećaj jetrenih enzima te je ujedno i najčešći razlog prekidanja terapije flukonazolom. Druge češće nuspojave povezane s uporabom flukonazola su gastrointestinalni simptomi, crvenilo kože i glavobolja (52). Flukonazol je osobito koristan u liječenju invazivne kandidoze zbog dobrog prodiranja u središnji živčani i mokraćni sustav, dva česta područja zahvaćena infekcijom (54). Stoga je flukonazol razuman odabir u liječenju kandidurije (27) te infekcija središnjeg živčanog sustava i oka (19).

Itrakonazol je dostupan jedino za oralnu primjenu te je uglavnom rezerviran za liječenje mukozne kandidoze, posebno one kod koje se flukonazol pokazao kao neuspješna terapija (19).

Vorikonazol je dostupan u pripravcima za intravensku i oralnu primjenu (49). Bioraspoloživost nakon oralne primjene je izvrsna i neovisna je o želučanom pH, ali opada kada se lijek uzima s hranom (19). Vorikonazol pokazuje široki spektar antigljivične aktivnosti protiv niza patogena kao što su *Candida* spp., *Aspergillus* spp. i *Cryptococcus neoformans* (45). Za razliku od flukonazola, djelotvoran je protiv vrsta *C. glabrata* i *C. krusei* (50). Nuspojave lijeka uključuju poremećaje vida - npr. zamagljen vid, fotosenzitivne kožne reakcije i povećane vrijednosti transaminaza u djece u dobi od 9 do 15 mjeseci, dok su studije na novorođenčadi ograničene na prikaz slučajeva (4, 50). Vorikonazol je siguran lijek u odraslih, ali klinički pokusi nisu provedeni na novorođenčadi, te bi primjena vorikonazola trebala biti rezervirana za drugu liniju liječenja (45, 50).

Posakonazol pokazuje in vitro učinak protiv *Candida* spp., sličan učinku vorikonazola, ali ne postoje odgovarajući klinički podaci na kojima bi se zasnovala na dokazima utemeljena preporuka za liječenje kandidoze izuzev orofaringealne kandidoze (19).

### **1.2.5.3. 5-fluorocitozin**

5-fluorocitozin (5-flucitozin ili 5-FC) je derivat citozina, osnovne komponente nukleinske kiseline (55). Dostupan je u oralnom obliku te pokazuje izvrsnu apsorpciju nakon oralne primjene (80-90%), a većina lijeka se izlučuje u nepromijenjenom obliku putem bubrega (19). Flucitozin ulazi u stanice gljivica s pomoću enzima citozin-permeaze, te se unutar stanice pretvara u 5- fluorouracil (49). Za razliku od 5-FC, metabolit 5- fluorouracil pokazuje antigljivični učinak, ali zbog njegove toksičnosti prema stanicama sisavaca, za ovu namjenu se ne koristi kao samostalan lijek (55).

Djelotvoran je protiv *Candida* spp., *Aspergillus* spp. i *Cryptococcus neoformans* (45). 5-flucitozin pokazuje široku antigljivičnu aktivnost prema mnogim vrstama kandidate, osim prema *C. krusei* (19). Ne koristi se kao samostalan lijek nego u obveznoj kombinaciji s drugim antigljivičnim lijekovima zbog sinergističnog djelovanja, a time se ujedno izbjegava brz nastanak rezistencije (49, 56).

Najznačajnija i najkorisnija karakteristika 5-flucitozina je opsežna penetracija u tkiva i tekućine (uključivo cerebrospinalni likvor i urin), što ga čini mogućim dodatnim antimikotikom prve linije, posebno za kandidozu središnjeg živčanog i mokraćnog sustava (56).

Štetni učinak 5-flucitozina uključuje oštećenje jetre, supresiju koštane srži i gastrointestinalne simptome (45). Štoviše, loša tolerancija 5-flucitozina može rezultirati odgodom rane oralne prehrane te bi se stoga odluka o primjeni ovog antimikotika u novorođenčadi trebala temeljiti na pažljivoj procjeni koristi i rizika (56).

#### **1.2.5.4. Ehinokandini**

Ehinokandini su najnovija vrsta antimikotika u fazi razvoja, a jedini odobreni su kaspofungin, mikafungin i anidulafungin (49). Dostupni su jedino u pripravcima za parenteralnu primjenu (4). Ehinokandini su nekompetitivni inhibitori 1,3- $\beta$ -D-glukan sintaze, enzima potrebnog za sintezu 1,3- $\beta$ -D-glukana, važne komponente stanične membrane gljivice (45). S obzirom da se navedeni enzim ne nalazi u stanicama sisavaca, ovaj mehanizam djelovanja pruža visoki stupanj specifičnosti (24, 57). Metaboliziraju se većinom putem jetre, a eliminacija se odvija putem probavnog sustava (45).

Ehinokandini pokazuju terapijske koncentracije u svim organskim sustavima zahvaćenim infekcijom izuzev središnjeg živčanog sustava, oka te mokraćnog sustava (19). Međutim, iako ne prodiru u cerebrospinalni likvor, prodiru u mozgovinu gdje postižu koncentracije čija je učinkovitost dokazana u pretkliničkim modelima (56). Zbog neprodiranja u staklovinu novorođenčadi planiranoj za terapiju ovim lijekovima najprije se mora isključiti endoftalmitis (25).

Ehinokandini igraju sve važniju ulogu u liječenju invazivne *Candida* infekcije posebno u slučajevima infekcija vrstama rezistentnih na flukonazol i non-*albicans* vrstama (*Candida lipolytica*, *Candida krusei*) u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi (24, 56). Međutim, ne pokazuju znatan učinak protiv *C. parapsilosis*, sve značajnijeg uzročnika gljivičnih neonatalnih infekcija (56).

Ehinokandini stoje kao preporuka za terapiju kandidemije i diseminirane kandidoze u odraslih i starije djece (25). S obzirom na svoj sigurnosni profil u starije djece i odraslih, brz antigljivični učinak, ograničene interakcije s drugim lijekovima te pojavu rezistencije *Candida* spp. na azole, ehinokandinima se daje prvenstvo u terapiji kandidemije (19). U jedinicama za intenzivnu njegu novorođenčadi ehinokandini se koriste kao spasonosna terapija ili u slučajevima kada rezistencija ili toksičnost onemogućavaju uporabu AMBD-a ili flukonazola (25). Međutim, značajan problem ovih antimikotika je njihova cijena (21).

Kasprofungin i anidulafungin se češće primjenjuju u odraslih i starije djece, u kojih imaju dokazan sigurnosni profil (50). Stoga ovi antimikotici nisu prva linija liječenja invazivne kandidoze u novorođenčadi (25). Preporučena doza za anidulafungin u liječenju novorođenčadi je 1.5 mg/kg/dan, dok je optimalna doza za kasprofungin 25 mg/m<sup>2</sup>/dan (19).

Mikafungin (FK463) je jedini lijek iz ove skupine preporučen za liječenje novorođenčadi (4, 58). Pokazuje široku antigljivičnu aktivnost protiv *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. albicans* spp. rezistentne na azole, te *non-albicans* vrste kao što su *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* i *C. parapsilosis*) u *in vitro* i u *in vivo* uvjetima. Ima poluvrijeme života od 12 sati, a najveće koncentracije postiže u plućima, jetri i slezeni (45). Kao i ostali ehinokandini mikafungin ima veliku molekularnu težinu i visoku sposobnost vezivanja na proteine plazme (99%), pretežno na albumine, s posljedično niskim vrijednostima u urinu i CSL-u. Međutim, vezivanje mikafungina na proteine plazme je nekompetitivnog karaktera te ne zauzima mjesto vezanja bilirubina na albumin što pretpostavlja da mikafungin ne predstavlja rizik nastanka kernikterusa u novorođenčadi (24, 58). Mikafungin pokazuje mali volumen distribucije, približno 0,3 L/kg u djece i odraslih (58). Neželjeni učinci vezani za primjenu ovog ehinokandina u djece su većinom prolazni i vrlo rijetki kada se koriste preporučene doze, a uključuju hipokalijemiju, hiperbilirubinemiju, hipertenziju te porast jetrenih enzima (50, 59). Metabolizam lijeka se odvija pretežno putem jetre preko non-citokrom P450 i citokrom P450 puta (58). Za razliku od istraživanja na štakorima koji su ukazali na porast učestalosti jetrenih tumora nakon korištenja visokih doza mikafungina tijekom produljenog razdoblja, rezultati na ljudima pokazuju da nema povećanog rizika za nastanak oštećenja jetre ili neoplazmi (56).

Hope i sur. su 2008. godine objavili istraživanje provedeno na životinjskim modelima u kojem pokazuju da mikafungin prodire u većinu dijelova središnjeg živčanog sustava i postiže relativno visoke plazmatske koncentracije koje su dostatne da postignu fungicidni učinak u tkivima (60). Tim istraživanjem je postavljena osnova za liječenje hematogenog Candida meningoencefalitisa (HCME) u novorođenčadi. Uzimajući u obzir i podatke iz drugih studija o farmakokinetici, preporučene su doze mikafungina u rasponu od 9 do 15 mg/kg potrebne za postizanje fungicidne koncentracije u središnjem živčanom sustavu za liječenje HCME-a u novorođenčadi (50). Ovaj sindrom je značajan jer nerijetko ostaje klinički tih te stoga i neprepoznat, a smatra se jednim od uzroka neuroloških oštećenja u vidu umjerene do teške cerebralne paralize, sljepoće, gluhoće i smanjenog kognitivnog i/ili motoričkog napredovanja (61).

Spoznavanje sigurnosti mikafungina u novorođenčadi je od posebne važnosti jer su antigljivični lijekovi najčešće korišteni u nedonoščadi s višestrukim osnovnim oboljenjima u jedinicama intenzivne skrbi (24). Trenutna preporučena doza mikafungina u liječenju invazivne kandidoze novorođenčadi iznosi 10 mg/kg/dan. Optimalna doza je nepoznata ali se smatra da je to navedena doza ili veća (19, 54). Primjena veće doze mikafungina, bez povećanja toksičnosti, ima značaj u liječenju HCME-a (61). Najveća tolerantna doza nije određena, a visoke doze od 15 mg/kg su korištene kao sigurne u nedonoščadi (59).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj ovog istraživanja je procijeniti sigurnost mikafungina u liječenju suspektne invazivne kandidoze u novorođenčadi liječene u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od 2014. do 2016. godine uzimajući u obzir demografske pokazatelje i rizične čimbenike. Sporedni cilj je odrediti učestalost određenih čimbenika rizika invazivne kandidoze u promatranoj populaciji.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Ispitanici

U ovo retrospektivno istraživanje uključeno je 28 ispitanika. Kriterij uključenja bila je terapijska primjena mikafungina u slučaju suspektne invazivne kandidoze novorođenčadi u dobi od 0 do 28 dana bez obzira na gestacijsku dob, rodnu masu i indikacije u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split. Istraživanjem je obuhvaćeno razdoblje od rujna 2014. do prosinca 2016. godine. Kriterij isključenja bila je profilaktična primjena mikafungina. Sumnja na invazivnu kandidozu postavljena je na temelju čimbenika rizika, kliničke slike i laboratorijskih pokazatelja. Podaci uključenih ispitanika prikupljeni su iz povijesti bolesti, otpusnih pisama i druge medicinske dokumentacije. Pacijenti rođeni <37. tjedna gestacijske dobi (GD) kategorizirani su kao nedonoščad, a  $\geq 37$  tjedana GD kao donešena novorođenčad. Pacijenti rođeni kao nedonoščad dalje su kategorizirani prema rodnoj masi: niska rodna masa ili LBW (1500-2499 g), vrlo niska rodna masa ili VLBW (1000-1499 g) i izrazito niska rodna masa ili ELBW (<1000 g).

Kriteriji za postavljanje sumnje na invazivnu kandidozu bili su (4):

- Neobjašnjiva vrućica,
- Potreba za povećanjem respiratorne potpore,
- Abdominalna distenzija,
- Znakovi sepse ili apneje,
- Hipotonija ili letargija,
- Primjena antibiotika širokog spektra,
- Prisustvo središnjeg vaskularnog katetera.

### 3.2. Metode prikupljanja podataka

Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci za istraživanje. Za svakog ispitanika prikupljeni su demografski podaci te niz drugih podataka u promatranom razdoblju:

- Gestacijska dob,
- Rodna masa,
- Rodna duljina,
- Apgar u prvoj minuti,

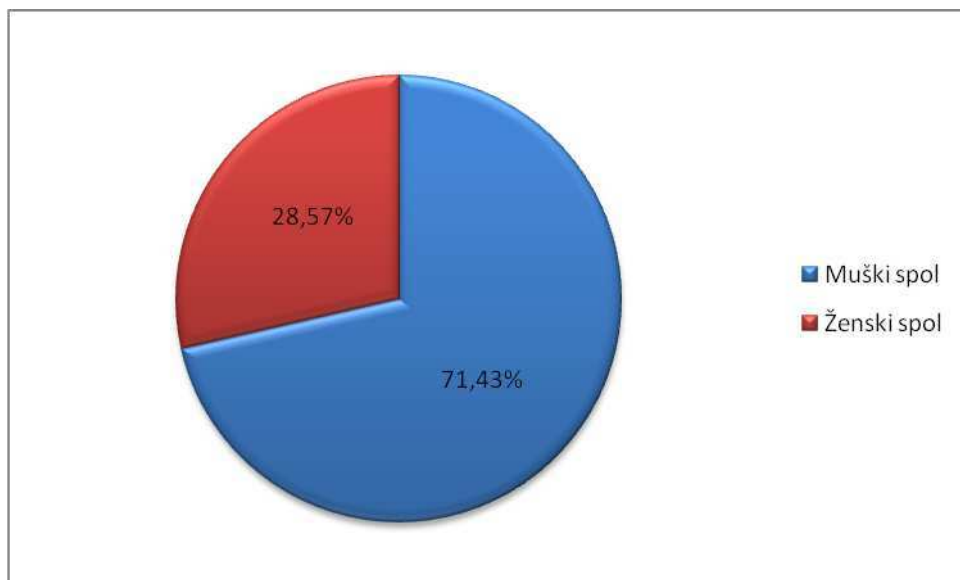
- Datum početka primjene mikafungina,
- Dob i tjelesna masa u trenutku uključenja terapije mikafunginom,
- Datum prekida terapije mikafunginom,
- Trajanje primjene mikafungina,
- Doza mikafungina,
- Prethodna profilaktična primjena flukonazola,
- Korištenje respiratora,
- Prisustvo središnjeg vaskularnog katetera,
- Primjena antibiotika,
- Primjena parenteralne prehrane,
- Primjena antisekretornih lijekova (inhibitora protonske pumpe ili blokatora H<sub>2</sub> receptora),
- Prethodna gastrointestinalna operacija,
- Kolonizacija s *Candida spp.*,
- Izolirana *Candida spp.* iz krvi,
- Ishod.

### 3.3. Obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u elektroničke tablice podataka i analizirani pomoću računalnog programa Microsoft Office Excel 2007. Za izračunavanje podataka o pacijentima (gestacijska dob, rodna masa, rodna dužina, dob i tjelesna masa u trenutku uključenja lijeka, doza lijeka, trajanje terapije) korištena je deskriptivna statistika. Povezanost kategorijskih varijabli testirana je  $\chi^2$ -kvadrat testom. Za sve statističke izračune vrijednost  $p < 0.05$  smatrat će se statistički značajnom.

#### **4. RESULTATI**

U ovo istraživanje uključeno je ukupno 28 novorođenčadi sa suspektom invazivnom kandidozom koji su liječeni monoterapijom mikafunginom, antifungikom iz skupine ehinokandina, u razdoblju od rujna 2014. do prosinca 2016. godine. Od ukupno 28 ispitanika 20 ih je muškog spola, a 8 ženskog spola (slika 1.).



**Slika 1.** Raspodjela ispitanika prema spolu.

U tablici 1. prikazana je raspodjela bolesnika prema gestacijskoj dobi i spolu. Gestacijska dob (srednja vrijednost  $\pm$  SD) svih ispitanika je bila  $33.93 \pm 5.60$  tjedana. Od ukupno 20 muške novorođenčadi liječene mikafunginom, 8 ih je bilo ispod 37 tjedana GD, a 12  $\geq$ 37 tjedana GD. Od 8 ženske novorođenčadi, 4 ih je <37 tjedana GD, a 4  $\geq$ 37 tjedana GD. Ova razlika nije statistički značajna ( $P = 0.629$ ).

**Tablica 1.** Raspodjela bolesnika prema gestacijskoj dobi i spolu.

<b>GD (tjedni)</b>	<b>Muški spol</b>	<b>Ženski spol</b>	<b>Ukupno</b>
< 37	8	4	12
≥ 37	12	4	16
<b>Ukupno</b>	<b>20</b>	<b>8</b>	<b>28</b>

Porodajna težina (srednja vrijednost ± SD) svih ispitanika bila je  $2229.64 \pm 1065.39$  g. U tablici 2. dan je prikaz raspodjele bolesnika prema porođajnoj težini i Apgar skoru u prvoj minuti života. Najviše novorođenčadi je imalo urednu porođajnu težinu (12/28) kao i uredan Apgar skor (13/28). Razlike među skupinama ne pokazuju statističku značajnost ( $P = 0.161$ ).

**Tablica 2.** Raspodjela bolesnika prema porođajnoj težini i Apgar skoru.

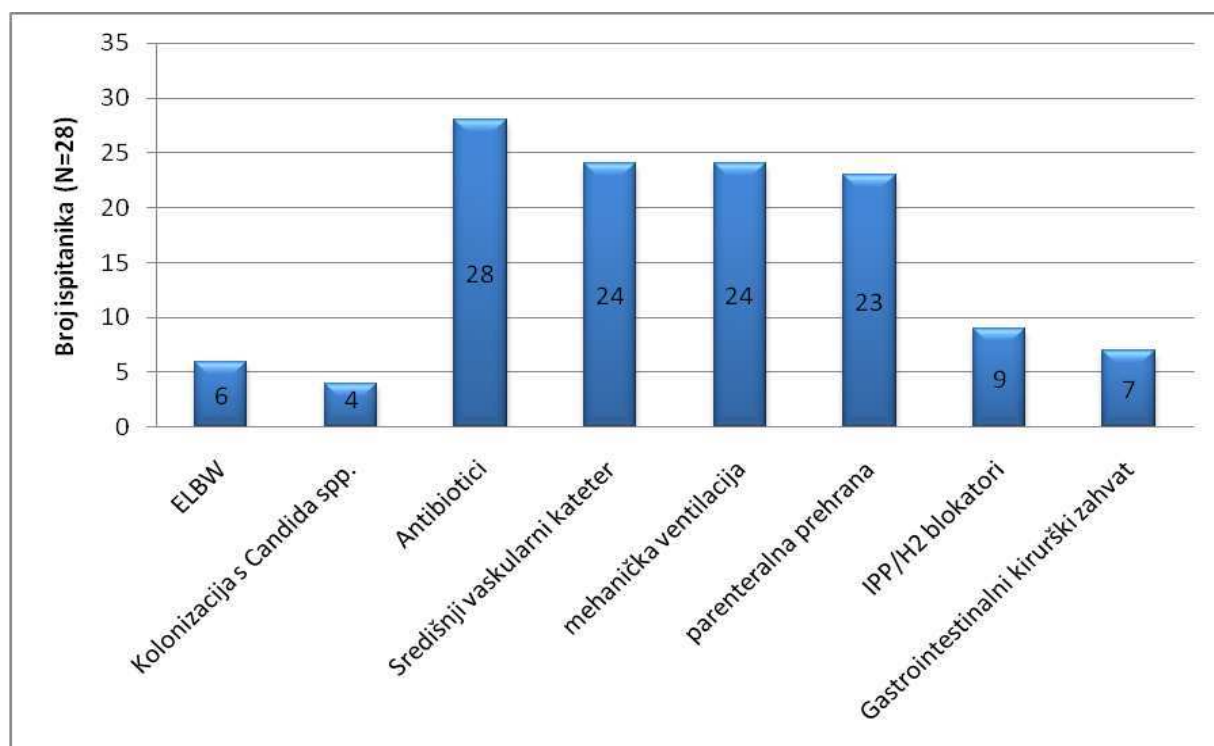
<b>Porodajna težina (g)</b>	<b>Apgar 0-3</b>	<b>Apgar 4-7</b>	<b>Apgar 8-10</b>	<b>Ukupno</b>
ELBW (500-999)	1	4	1	6
VLBW (1000-1499)	1	0	1	2
LBW (1500-2499)	0	5	3	8
Uredna (>2500)	3	2	7	12
<b>Ukupno</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>28</b>

Zabilježeni su prisutni čimbenici rizika za razvoj invazivne kandidoze u promatranoj populaciji. Sva promatrana novorođenčad primala je antibiotike širokog spektra (28/28); 24/28 je imalo postavljen središnji vaskularni kateter; jednak broj novorođenčadi je bilo na mehaničkoj ventilaciji. 23/28 novorođenčadi je primalo parenteralnu prehranu. Rjeđi čimbenici rizika bili su: primjena inhibitora protonske pumpe ili H<sub>2</sub> blokatora (9/28), prethodni kirurški zahvat vezan za gastrointestinalni trakt (7/28), izrazito niska porođajna težina (ELBW) (6/28) te kolonizacija s *Candida* spp. (4/28) (tablica 3. i slika 2.).



**Tablica 3.** Tablični prikaz učestalosti čimbenika rizika za razvoj *Candida* infekcije u novorođenčadi (N=28).

Čimbenici rizika	Broj bolesnika
ELBW	6
Kolonizacija s <i>Candida</i> spp.	4
Antibiotici širokog spektra	28
Središnji vaskularni kateter	24
Mehanička ventilacija	24
Parenteralna prehrana	23
IPP/H2 blokatori	9
Gastrointestinalni kirurški zahvat	7



**Slika 2.** Grafički prikaz učestalosti čimbenika rizika za razvoj *Candida* infekcije.

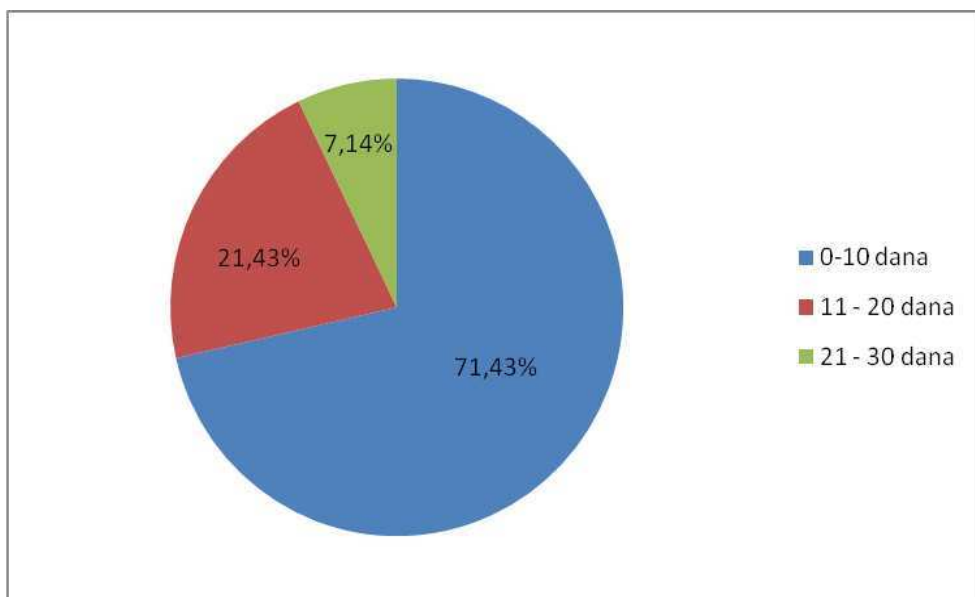
Tjelesna masa ispitanika u trenutku uključenja mikafungina (srednja vrijednost  $\pm$  SD) je bila  $2261.82 \pm 1041.73$  g.

U tablici 4. prikazana je raspodjela ispitanika prema dobi u trenutku uključenja terapije mikafunginom. U najvećeg broja novorođenčadi (15/28) liječenje je započeto prije desetog dana života, dok je najmanji broj novorođenčadi (5/28) u trenutku početka primjene lijeka bilo starije od 20 dana.

**Tablica 4.** Raspodjela ispitanika prema dobi u trenutku uključenja terapije mikafunginom (N=28).

<b>Dob (dani)</b>	<b>Broj bolesnika</b>
<10	15 (53,57 %)
10-20	8 (28,57 %)
20-28	5 (17,86%)
Ukupno	28 (100,00 %)

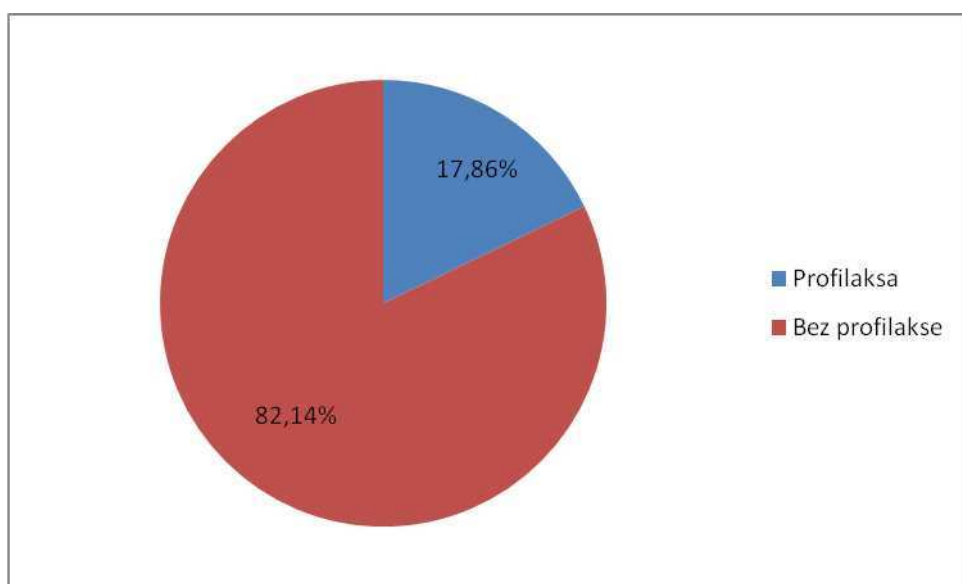
Na slici 3. je pokazana raspodjela bolesnika prema duljini trajanja terapije mikafunginom. Vrijeme trajanja terapije (srednja vrijednost  $\pm$  SD) je bilo  $9.29 \pm 6.31$  dana. Najveći broj pacijenata (20/28) je liječen u trajanju kraćem od 10 dana, dok je samo 2/28 novorođenčadi liječeno dulje od 20 dana.



**Slika 3.** Raspodjela ispitanika prema duljini trajanja terapije mikafunginom (N=28).

Primjenjena doza mikafungina u svih ispitanika (srednja vrijednost  $\pm$  SD) je bila  $8.32 \pm 1.35$  mg/kg.

Primjena profilakse flukonazolom prije početka terapijske primjene mikafungina zabilježena je u svega petero novorođenčadi (17,86%) (slika 4.).



**Slika 4.** Raspodjela ispitanika s obzirom na primjenjenu profilaksu flukonazolom (N=28).

Invazivna *Candida* infekcija potvrđena je u samo dvoje novorođenčadi iz uzoraka krvi i cerebrospinalnog likvora. Ovi pacijenti su pokazali povoljan odgovor na terapiju mikafunginom. U jednog novorođenčeta iz uzoraka krvi i cerebrospinalnog likvora izolirana je *C. parapsilosis*, a sterilizacija hemokulture nastupila je nakon 4 dana. U drugog novorođenčeta, izolirana je *C. albicans*, a sterilna hemokultura zabilježena je nakon 9 dana.

Nije bilo zabilježenih nuspojava na terapiju mikafunginom kao ni neophodnih dodavanja ili prekidanja terapije vezano za iste. Također, nije primjećen porast jetrenih enzima, bilirubina ili kreatinina u laboratorijskim nalazima.

Od ispitivane populacije, smrtni ishod je zabilježen u 6 novorođenčadi. Nijedan se od smrtnih ishoda ne dovodi u vezu s terapijom mikafunginom.

## **5. RASPRAVA**

Istraživanje je pokazalo da je liječenje mikafunginom bilo učinkovito i dobro podnošljivo u novorođenčadi sa suspektom i dokazanom invazivnom kandidozom. Istraživanje je provedeno na novorođenčadi liječenoj mikafunginom zbog sumnje na invazivnu kandidozu u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od rujna 2014. do prosinca 2016. godine. Postavljanje sumnje na invazivnu kandidozu je proizašlo od prisutnih simptoma ili čimbenika rizika koji su postavljeni kao kriteriji (4/7).

Najnovije smjernice za liječenje invazivne kandidoze u djece preporučuju ehinokandine kao prvu liniju liječenja, dok je mikafungin trenutno jedini preporučeni za primjenu u novorođenčadi (4, 5). S obzirom na različit metabolizam djece i odraslih te posljedično i različite farmakokinetike lijeka, doze mikafungina se razlikuju ovisno o dobi pacijenata. Studija P. Heresi i sur. iz 2006. godine pokazala je različitost u farmakokinetici mikafungina u odnosu na dob. Srednja vrijednost vremena poluraspada ( $t_{1/2}$ ) mikafungina u novorođenčadi >1000 g iznosila je 8,3 sata za razliku od vrijednosti u odraslih gdje je srednja vrijednost bila 13,1 sat. Također, srednja vrijednost klirensa kreatinina u novorođenčadi >1000 g je bila 38,9 mL/h/kg, a kod odraslih 14,6 mL/h/kg (58). Istraživanje Smitha i sur. iz 2009. godine na nedonoščadi također pokazuje veće vrijednosti klirensa kreatinina i volumena distribucije kod te populacije u odnosu na stariju djecu i odrasle. Podaci iz te studije upućuju da primjenjena doza mikafungina od 15 mg/kg u nedonoščadi pruža sličan sistemski učinak kao i primjena mikafungina u dozi od 5 mg/kg u odraslih (57). Trenutna preporuka doze mikafungina u liječenju invazivne kandidoze novorođenčadi iznosi 10 mg/kg/dan (54). U našem istraživanju srednja vrijednost primjenjivane doze mikafungina je iznosila 8,32 mg/kg uz standardnu devijaciju od 1,75 mg/kg.

Posljednih nekoliko desetljeća incidencija invazivnih gljivičnih infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi dramatično raste. Uzroci su brojni, a neki od njih su povećanje stope preživljenja nedonoščadi te napredak u medicinskoj tehnologiji i medikamentnoj terapiji što predisponira razvoj gljivičnih infekcija kod imunokompromitiranih pacijenata (62). Novorođenačka kandidijaza je povezana sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Dosadašnje epidemiološke studije su izvjestile o stopama smrtnosti u rasponu od 30% do 60%. Prisutnost nepromjenjivih i/ili promjenjivih čimbenika

rizika ima utjecaj na ishod novorođenčadi s invazivnom kandidozom. Jedan od nepromjenjivih čimbenika rizika je izrazito niska porođajna masa (ELBW) te takva novorođenčad ima značajno veću stopu smrtnosti u odnosu na onu rođenu s masom iznad 1000 grama. Zaoutis i sur. su 2015. godine objavili rezultate studije u kojoj su novorođenčad s invazivnom kandidozom rođena kao ELBW činila 58% (252/385), a ona iznad 1000 g 31% (133/433) slučajeva. Također, stopa smrtnosti u novorođenčadi porođajne mase <1000 grama je iznosila 26% u odnosu na one porođajne mase >1000 grama koja je bila svega 2% (63). U našem istraživanju postotak novorođenčadi rođene kao ELBW kod koje je postavljena sumnja na invazivnu kandidozu je iznosio 21% (6/28) slučajeva, dok su ona s porođajnom masom između 1000 g i 2499 g činili 36% (10/28) slučajeva.

Od ostalih promatranih čimbenika rizika za razvoj invazivne kandidoze, kao najčešći zabilježeni promjenjivi faktor je primjena antibiotika širokog spektra. Takav rezultat navodi se i u istraživanju Liu M. i sur. objavljenom 2015. godine (64). Učestalost ostalih čimbenika rizika dobivenih u ovom istraživanju približno je jednaka rezultatima drugih autora (30, 64, 65).

Rezultati dobiveni u ovom istraživanju pokazuju da se u muške novorođenčadi više no dvostruko češće postavila sumnja na invazivnu kandidozu u odnosu na žensku novorođenčad. Također, rezultati iz dostupne literature navode veću učestalost invazivne kandidoze u muške novorođenčadi (41, 64, 66, 67). Takvo saznanje ne iznenađuje s obzirom da se muški spol navodi kao jedan od čimbenika rizika razvoja invazivne kandidoze novorođenčadi (68).

Dijagnoza invazivne kandidoze predstavlja izazov jer i djeca koja su uspješno liječena imaju povećan rizik za razvoj kasnih neželjenih ishoda. Stoga se ulažu iznimni naponi u cilju prevencije počevši od mjera opreza koje uključuju pranje ruku, pravovremeno uklanjanje katetera i razborito korištenje antibiotika širokog spektra do kemoprofilakse. Flukonazol se pokazao kao siguran i učinkovit antifungik u prevenciji kolonizacije i invazivne kandidoze (50). Profilaksa flukonazolom pokazuje najveći učinak na *C.albicans* što odgovara saznanjima da je ova vrsta kandidate više od ostalih osjetljiva na flukonazol (2). U ovom istraživanju profilaksu flukonazolom prije početka terapije mikafunginom primilo je 18 % (5/28) novorođenčadi. Također, i mikafungin se koristi kao profilaksa protiv *Candida* infekcija, pretežno kod pacijenata koji su u pripremi za transplantaciju krvotvornih matičnih

stanica ili kod kojih se očekuje neutropenija  $\geq 10$  dana. Preporučena dnevna profilaktična doza mikafungina za djecu  $< 4$  mjeseca (uključivo i novorođenčad) je 2 mg/kg (69).

Uzimajući u obzir značajan morbiditet povezan s osnovnim stanjem pacijenata s invazivnom kandidozom, intravenska primjena mikafungina u pedijatrijskoj populaciji (uključivo i novorođenčad) dobro se podnosi. Najčešće zabilježene nuspojave povezane s mikafunginom su hipokalijemija, hiperbilirubinemija, hipertenzija te porast aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) (69). Terapijska primjena mikafungina u našem istraživanju nije uzrokovala nuspojave kao ni poremećaje u laboratorijskim nalazima. Takvi rezultati su slični rezultatima drugih autora (57, 58, 70). Štoviše, ni primjena visokih doza mikafungina u slučaju refraktorne kandidemije nije uzrokovala izravne nuspojave. Međutim, zabilježen je značajan porast AST s  $55 (\pm 39)$  na  $94 (\pm 56)$  dok ALT, alkalna fosfataza, bilirubin, serumski kreatinin i urea nisu bili značajnije promijenjeni (71). Suprotno tome, u istraživanju Benjamin i sur. provedenom na nešto nešto starijoj populaciji, dojenčadi do 120 dana starosti, rezultati su bili drukčiji. Nuspojave zabilježene kao moguća posljedica liječenja mikafunginom u dozi od 7-10 mg/kg su uključivale hipokalijemiju, porast tjelesne temperature, flebitis na mjestu uboda igle te porast alkalne fosfataze. Ipak, neželjene učinke je imalo samo 3/13 pacijenata (72).

Trajanje terapije mikafunginom u ovom istraživanju pokazuje srednju vrijednost od  $9,29 (\pm 6,31)$  što je usporedivo sa studijom Kawaguchi i sur. (70). Natrajan i sur. su 2009. godine u svojim rezultatima zabilježili medijan trajanja terapije mikafunginom od 15 dana (71), dok je u našem istraživanju medijan bio 7 dana.

Od 28 ispitivane novorođenčadi, 6 ih je umrlo. Nijedan od smrtnih ishoda se ne dovodi u vezu s terapijskom primjenom mikafungina. Također, rezultati iz dostupne literature ne povezuju mikafungin sa smrtnim ishodom pacijenata s invazivnom kandidozom (24, 58, 72).



## **6. ZAKLJUČAK**

Pravovremeno ordiniranje antigljivične terapije je ključna odrednica ishoda novorođenčadi s kandidijazom. Upravo je zato prepoznavanje čimbenika rizika i moguć utjecaj na iste te postavljanje sumnje na invazivnu kandidozu od velikog značaja u liječenju ove populacije, poglavito u sprječavanju neurorazvojnih oštećenja, ali i smrtnog ishoda.

Mikafungin je po smjernicama jedini odobreni antimikotik iz skupine ehinokandina za liječenje invazivne kandidoze novorođenčadi. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju njegovu sigurnost i toleranciju kod ove populacije. Poboľšanje stanja novorođenčadi sa sumnjom na invazivnu kandidozu te rezultati bez zabilježenih nuspojava i smrtnih ishoda, izdvajaju mikafungin kao optimalan izbor terapije.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Yang YL. Virulence factors of *Candida* species. *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2003;36(4):223-8.
2. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17(3):638-80.
3. Barišić B. Invazivna kandidoza. U: Begovac J, Lisić M, Barišić B, Schönvald S, urednici. *Infektologija*. 7. izdanje. Zagreb: Profil; 2006. str. 670-2.
4. Botero-Calderon L, Benjamin DK, Jr., Cohen-Wolkowicz M. Advances in the treatment of invasive neonatal candidiasis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2015;16(7):1035-48.
5. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 7:38-52.
6. Mardešić D. Novorođenče. U: Mardešić D i sur., urednici. *Pedijatrija*. 7. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2003. str. 303-95.
7. Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert review of clinical immunology*. 2014;10(9):1171-84.
8. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nature reviews Immunology*. 2007;7(5):379-90.
9. Nupponen I, Kuuliala A, Siitonen S, Repo H, Kuuliala K. Cord blood monocytes, neutrophils and lymphocytes from preterm and full-term neonates show multiple aberrations in signalling profiles measured using phospho-specific whole-blood flow cytometry. *Scandinavian journal of immunology*. 2013;78(5):426-38.
10. Hanna N, Vasquez P, Pham P, Heck DE, Laskin JD, Laskin DL, et al. Mechanisms underlying reduced apoptosis in neonatal neutrophils. *Pediatric research*. 2005;57(1):56-62.
11. Melvan JN, Bagby GJ, Welsh DA, Nelson S, Zhang P. Neonatal sepsis and neutrophil insufficiencies. *International reviews of immunology*. 2010;29(3):315-48.
12. Weinberger B, Laskin DL, Mariano TM, Sunil VR, DeCoste CJ, Heck DE, et al. Mechanisms underlying reduced responsiveness of neonatal neutrophils to distinct chemoattractants. *Journal of leukocyte biology*. 2001;70(6):969-76.
13. Juretic E, Uzarevic B, Petroveckii M, Juretic A. Two-color flow cytometric analysis of preterm and term newborn lymphocytes. *Immunobiology*. 2000;202(5):421-8.

14. Marchant A, Goldman M. T cell-mediated immune responses in human newborns: ready to learn? *Clinical and experimental immunology*. 2005;141(1):10-8.
15. Yata J, Tanaka J, Hirokawa K. Characteristic Features of Lymphocyte Functions in Neonates. *Pediatrics International*. 1980;24(2):197-202.
16. Mlinarić Missoni E, Babić Važić V. Gljivične bolesti. U: Kalenić S, Mlinarić Missoni E i sur., urednici. *Medicinska bakteriologija i mikologija*. 2. izdanje. Zagreb: Merkur; 2005. str. 449-55.
17. Bendel CM. Candidiasis. U: Wilson CB, Nizet V, Remington JS, Klein JO, Maldonado Y, urednici. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*. 7. izdanje. USA: Elsevier Health Sciences; 2010. str. 1055-77.
18. Bruno Barišić VK. Invazivna kandidoza. *Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik*. 2004(10(54/55)):40-4.
19. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(4):e1-50.
20. Kelly MS, Benjamin DK, Jr., Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clinics in perinatology*. 2015;42(1):105-17.
21. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Nationwide study of candidemia, antifungal use, and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(3):841-8.
22. Spiliopoulou A, Dimitriou G, Jelastopulu E, Giannakopoulos I, Anastassiou ED, Christofidou M. Neonatal intensive care unit candidemia: epidemiology, risk factors, outcome, and critical review of published case series. *Mycopathologia*. 2012;173(4):219-28.
23. Chow BD, Linden JR, Bliss JM. *Candida parapsilosis* and the neonate: epidemiology, virulence and host defense in a unique patient setting. *Expert review of anti-infective therapy*. 2012;10(8):935-46.
24. Ascher S, Smith PB, Benjamin DK, Jr. Safety of micafungin in infants: insights into optimal dosing. *Expert opinion on drug safety*. 2011;10(2):281-6.
25. Greenberg RG, Benjamin DK, Jr. Neonatal candidiasis: diagnosis, prevention, and treatment. *The Journal of infection*. 2014;69 Suppl 1:S19-22.

26. Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(2):156-61.
27. Hsieh E, Smith PB, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M, Manzoni P, et al. Neonatal fungal infections: when to treat? *Early human development*. 2012;88 Suppl 2:S6-s10.
28. Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of parenteral nutrition in neonates--an overview. *Nutrients*. 2012;4(10):1490-503.
29. Salama GS, Kaabneh MA, Almasaeed MN, Alquran M. Intravenous lipids for preterm infants: a review. *Clinical medicine insights Pediatrics*. 2015;9:25-36.
30. Benjamin DK, Jr., Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sanchez PJ, Das A, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*. 2010;126(4):e865-73.
31. Bendel CM. Nosocomial neonatal candidiasis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(9):831-2.
32. Mendiratta DK, Rawat V, Thamke D, Chaturvedi P, Chhabra S, Narang P. Candida colonization in preterm babies admitted to neonatal intensive care unit in the rural setting. *Indian journal of medical microbiology*. 2006;24(4):263-7.
33. Hernandez-Castro R, Arroyo-Escalante S, Carrillo-Casas EM, Moncada-Barron D, Alvarez-Verona E, Hernandez-Delgado L, et al. Outbreak of Candida parapsilosis in a neonatal intensive care unit: a health care workers source. *European journal of pediatrics*. 2010;169(7):783-7.
34. Almirante B, Rodriguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of Candida parapsilosis bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(5):1681-5.
35. Pammi M, Holland L, Butler G, Gacser A, Bliss JM. Candida parapsilosis is a significant neonatal pathogen: a systematic review and meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(5):e206-16.
36. Bliss JM, Wong AY, Bhak G, Laforce-Nesbitt SS, Taylor S, Tan S, et al. Candida virulence properties and adverse clinical outcomes in neonatal candidiasis. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(3):441-7.e2.

37. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(2):629s-34s.
38. Ng PC. Systemic fungal infections in neonates. *Archives of disease in childhood*. 1994;71(2):F130-5.
39. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *Journal of postgraduate medicine*. 2005;51 Suppl 1:S27-9.
40. Montagna MT, Coretti C, Rella A, Barbuti G, Manca F, Montagna O, et al. The role of procalcitonin in neonatal intensive care unit patients with candidemia. *Folia microbiologica*. 2013;58(1):27-31.
41. Cahan H, Deville JG. Outcomes of neonatal candidiasis: the impact of delayed initiation of antifungal therapy. *International journal of pediatrics*. 2011;2011:813871.
42. Taira CL, Okay TS, Delgado AF, Ceccon ME, de Almeida MT, Del Negro GM. A multiplex nested PCR for the detection and identification of *Candida* species in blood samples of critically ill paediatric patients. *BMC infectious diseases*. 2014;14:406.
43. Nunes CZ, Marra AR, Edmond MB, da Silva Victor E, Pereira CA. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with *Candida albicans* bloodstream infection. *BMC infectious diseases*. 2013;13:486.
44. Robinson JL, Davies HD, Barton M, O'Brien K, Simpson K, Asztalos E, et al. Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care - a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC infectious diseases*. 2009;9:183.
45. Testoni D, Smith PB, Benjamin DK, Jr. The use of antifungal therapy in neonatal intensive care. *Clinics in perinatology*. 2012;39(1):83-98.
46. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):125.
47. Moreira ME. [Controversies about the management of invasive fungal infections in very low birth weight infants]. *Jornal de pediatria*. 2005;81(1 Suppl):S52-8.
48. Ericson JE, Benjamin DK, Jr. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candidiasis in infants. *Current opinion in pediatrics*. 2014;26(2):151-6.
49. Lampiris DSiHW. Lijekovi protiv gljivica. In: Katzung BG, editor. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izdanje ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 835-44.

50. Tripathi N, Watt K, Benjamin DK, Jr. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis. *Seminars in perinatology*. 2012;36(6):416-23.
51. Ascher SB, Smith PB, Watt K, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(5):439-43.
52. Egunsola O, Adefurin A, Fakis A, Jacqz-Aigrain E, Choonara I, Sammons H. Safety of fluconazole in paediatrics: a systematic review. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(6):1211-21.
53. Novelli V, Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(8):1955-60.
54. Ericson J, Manzoni P, Benjamin DK, Jr. Old and new: appropriate dosing for neonatal antifungal drugs in the nursery. *Early human development*. 2013;89 Suppl 1:S25-7.
55. Kabir MA, Ahmad Z. *Candida* infections and their prevention. *ISRN preventive medicine*. 2013;2013:763628.
56. Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Jr., Hope WW. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. *British journal of clinical pharmacology*. 2013;75(6):1381-95.
57. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, Arrieta A, Takada A, Kovanda LL, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(5):412-5.
58. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006;25(12):1110-5.
59. Autmizguine J, Guptill JT, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Jr., Capparelli EV. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children: clinical implications. *Drugs*. 2014;74(8):891-909.
60. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, Hughes JE, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(1):163-71.
61. Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Buell DN, Roy M, Kaibara A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(6):2633-7.



62. Caudle KE, Inger AG, Butler DR, Rogers PD. Echinocandin use in the neonatal intensive care unit. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012;46(1):108-16.
63. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(9):1187-93.
64. Liu M, Huang S, Guo L, Li H, Wang F, Zhang QI, et al. Clinical features and risk factors for blood stream infections of *Candida* in neonates. *Experimental and therapeutic medicine*. 2015;10(3):1139-44.
65. Arsenault AB, Bliss JM. Neonatal Candidiasis: New Insights into an Old Problem at a Unique Host-Pathogen Interface. *Current fungal infection reports*. 2015;9(4):246-52.
66. Benjamin DK, Jr., Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117(1):84-92.
67. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(12):1252-7.
68. Manzoni P, Mostert M, Castagnola E. Update on the management of *Candida* infections in preterm neonates. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2015;100(5):F454-9.
69. Scott LJ. Micafungin: A Review in the Prophylaxis and Treatment of Invasive *Candida* Infections in Paediatric Patients. *Paediatric drugs*. 2017;19(1):81-90.
70. Kawaguchi C, Arai I, Yasuhara H, Sano R, Nishikubo T, Takahashi Y. Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2009;51(2):220-4.
71. Natarajan G, Lulic-Botica M, Aranda JV. Refractory neonatal candidemia and high-dose micafungin pharmacotherapy. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2009;29(11):738-43.
72. Benjamin DK, Jr., Smith PB, Arrieta A, Castro L, Sanchez PJ, Kaufman D, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010;87(1):93-9.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Procijeniti sigurnost mikafungina u liječenju suspektne invazivne kandidoze novorođenčadi te odrediti učestalost čimbenika rizika za razvoj iste.

**Materijali i metode:** Retrospektivna analiza medicinske dokumentacije 28 novorođenčadi hospitalizirane u Klinici za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od rujna 2014. do prosinca 2016. godine koji su liječeni mikafunginom zbog sumnje na invazivnu *Candida* infekciju. Prikupljeni podaci su uneseni u elektroničke tablice podataka i analizirani pomoću računalnog programa Microsoft Office Excel 2007.

**Rezultati:** Terapija mikafunginom u novorođenčadi sa suspektnom invazivnom kandidozom nije uzrokovala nuspojave kao ni poremećaje u laboratorijskim nalazima. Od prisutnih čimbenika rizika za razvoj invazivne kandidoze najčešći promjenjivi je bio primjena antibiotika širokog spektra, a nepromjenjivi izrazito niska porođajna masa (ELBW). Simptomi i rizični čimbenici koji su upućivali na invazivnu kandidozu bili su češći u muške novorođenčadi (71.43 %) te se muški spol pokazao kao dodatni čimbenik rizika za razvoj ove infekcije u populaciji novorođenčadi.

**Zaključak:** Istraživanje je opravdalo primjenu mikafungina kao jedinog ehinokandina odobrenog za populaciju novorođenčadi. Također, potvrđeno je da rano prepoznavanje čimbenika rizika i ordiniranje terapije znači i bolji ishod za novorođenčad.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Features of neonates treated with micafungin for the suspicion of having invasive *Candida* infection in the Department of Pediatrics of the University Hospital Centre Split.

**Objectives:** to evaluate a safety of micafungin in the treatment of suspected neonate invasive candidiasis and to determine a frequency of risk factors for the development of invasive candidiasis.

**Materials and methodes:** A retrospective analysis of medical records of 28 neonates hospitalized in the Department of Pediatrics of the University Hospital Centre in the period from september 2014 to december 2016 who were treated with micafungin for the suspected invasive *Candida* infection. Collected data were taken in electronic data tables and analyzed by computer program Microsoft Office Excel 2007.

**Results:** Micafungin treatment in neonates with suspected invasive candidiasis did not cause any adverse effects and there were no changes in laboratory values related to micafungin. Among the present risk factors for the development of invasive candidiasis, the most common modifiable risk factor were use of broad spectrum antibiotics, and the most common unmodifiable risk factor were extremely low birth weight (ELBW). Symptoms and risk factors referred to invasive candidiasis were more common in male neonates (71.43%) and male gender was shown to be an additional risk factor for this infection in the neonatal population.

**Conclusion:** The study justified use of micafungin as only echinocandin for neonatal use. Also, is confirmed that early recognition of risk factors and early therapy results with a better ultimate outcome for neonates.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OPĆI PODACI:**

IME I PREZIME: Ivana Babić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 18. listopada 1992. godine, Dubrovnik

DRŽAVLJANSTVO: hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Marina Kneževića 2, 20236 Mokošica

E-MAIL: ivkabab55@hotmail.com

**OBRAZOVANJE:**

1999.-2007. Osnovna škola „Mokošica“, Mokošica

2007.-2011. Gimnazija „Dubrovnik“, Dubrovnik

2011.-2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

**STRANI JEZIK:**

Engleski jezik

Talijanski jezik