

بررسی اثر فلوکونازول در پیشگیری از عفونت قارچی و مرگ و میر نوزادان با وزن خیلی کم بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان: کارآزمایی بالینی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۲۰ ویرایش: ۱۳۹۵/۰۶/۱۰ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۶/۱۹ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۶/۲۰

نسترن خسروی^۱
نسرین خالصی^۲
ثمیله نوربخش^{۳*}
مازیار تارخانی^۱

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مجتمع درمانی حضرت رسول اکرم (ص)، تهران، ایران.
۲- گروه کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: عفونت‌های قارچی به خصوص کاندیدا یکی از علل مهم مرگ و میر نوزادان با وزن خیلی کم (کمتر از ۱۵۰۰ gr) بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان است. کاندیدا می‌تواند تهاجم بافتی دهد. این عفونت باعث افزایش ریسک عوارض عصبی تکاملی می‌شود. پیشگیری عفونت‌های قارچی منجمله کاندیدا اهمیت زیادی دارد. هدف این مطالعه بررسی تاثیر پروفیلاکسی فلوکونازول در نوزادان با وزن خیلی کم بود.

روش بررسی: این مطالعه آینده نگر مورد-شاهدی به روی ۱۰۲ نوزاد با وزن خیلی کم (VLBW) و با کشت خون منفی، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان علی اصغر (ع) از ابتدای ۱۳۹۱ تا ابتدای ۱۳۹۳ انجام شد. فلوکونازول (۳ mg/kg) سه روز در هفته اول و دوم، یک روز در میان هفته سوم و چهارم، یک روز در هفته‌های پنجم و ششم به گروه مورد با دریافت دارو (۴۹ نفر) و نوزادان گروه کنترل (۴۶ نفر) بدون دریافت دارو بودند. میزان مرگ و میر، طول مدت بستری مقایسه شد.

یافته‌ها: سن جنینی و وزن تولد بین دو گروه تفاوت آشکار نداشت ($P=0/2$ و $P=0/4$). میزان فوت در گروه کنترل چهار برابر گروه مورد (۸/۷٪ در مقابل ۲٪، $P=0/1$) اما بدون تفاوت واضح بود. به‌علاوه، میانگین بستری نوزادان گروه کنترل طولانی‌تر از گروه مورد بود (۲۸/۴۱±۹/۹۳، ۱۹/۸۵±۶/۱۹ روز، $P=0/0001$).

نتیجه‌گیری: اگرچه پروفیلاکسی با فلوکونازول تا حدی مرگ و میر نوزادان با وزن خیلی کم را کاهش داد، اما تاثیر واضحی نداشت ($P=0/4$) که می‌تواند ناشی از تعداد کم بیماران باشد. اما مصرف داروی پیشگیری، مدت بستری نوزادان VLBW را به طور آشکار کاهش داد ($P=0/000$).

کلمات کلیدی: فلوکونازول، نوزادان با وزن خیلی کم، بخش ویژه نوزادان.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، مجتمع درمانی حضرت رسول اکرم (ص)، طبقه چهارم، کد پستی ۱۴۴۵۵

تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۱۶۰۴۹

E-mail:
samileh_noorbakhsh@yahoo.com

مقدمه

۱۰۰۰ gr به هنگام تولد و هفته بارداری ≤ 27 هفته).¹ Johnsonsson و همکارانش نرخ عفونت خونی کاندیدا را در نوزادان ۲۴ هفته و جوانتر ۲۰٪ و در نوزادان با وزن کمتر از ۱۰۰۰ gr در هنگام تولد ۷٪ گزارش کردند.^۱ عفونت قارچی ممکن است به جریان خون، اوره یا مایع مغزی-نخاعی محدود شده باشد و یا ممکن است منتشر شده و یکی یا چند ارگان را مبتلا کند.^{۲-۴} ممکن است عفونت قارچی در قلب، استخوان‌ها، کلیه‌ها، مثانه، چشم یا مغز یافت شود. اختلاف

عفونت‌های قارچی یکی از علل مهم و شایع مرگ و میر نوزادان با وزن خیلی کم (کمتر از ۱۵۰۰ gr) در بخش مراقبت‌های ویژه است.^{۱-۳} یکی از عفونت‌های قارچی شایع در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان کاندیدا است. بیشترین شیوع فرم مهاجم عفونت کاندیدایی در نوزادانی است که بسیار زودتر از موعد متولد شده‌اند (با وزن

شده سیستم تنفسی و آپنه عمومی‌ترین نشانه‌های تظاهر یافته در ۷۰٪ نوزادان می‌باشد.^{۱۸} جلوگیری از عوارض نورولوژیک در نوزادان با وزن خیلی کم با ریسک بالا، استراتژی لازم دارد که در آن تمامی فاکتورهای شرکت‌کننده همچون عفونت‌های قارچی باید مورد توجه قرار گیرد. با توجه به این موارد که یکی از علل مرگ و میر در نوزادان با وزن بسیار کم در بخش مراقبت‌های ویژه عفونت‌های قارچی و به ویژه کاندیدا می‌باشد و در پژوهش‌های اخیر استفاده از پروفیلاکسی فلوکونازول از بدو تولد را در کاهش نرخ مرگ و میر موثر دانسته شده است.^{۱۶-۱۸}

هدف اصلی این مطالعه تعیین اثر فلوکونازول در پیش‌گیری مرگ و میر نوزادان با وزن بسیار کم در مقایسه با گروه کنترل بدون دریافت دارو در نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بود.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی در دو گروه (مورد و شاهد) به روی نوزادان با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ gr بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) شهر تهران از ابتدای سال ۱۳۹۱ تا ابتدای سال ۱۳۹۳ انجام گرفت. این مطالعه مصوب مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان با کد ۱۰۶۲ و تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه ایران بود.

کلیه پژوهشگران به اصول بیانیه هلسینکی پایبند بوده و جهت شرکت بیماران در این مطالعه از والدین پس از توضیحات لازم و اطمینان از درک آن رضایت آگاهانه دریافت گردید. شرکت آنان بدون پرداخت هزینه و در تمام مراحل انجام آن، اطلاعات بیماران محرمانه بود.

پس از پرسشنامه از نوزادان هر دو گروه (مورد و شاهد)، انجام کشت خون پیش از ورود به مطالعه، معاینه بالینی نوزادان به‌طور روزانه، بررسی‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری مورد نیاز، درمان پروفیلاکسی به گروه بیمار، پیگیری بالینی بیماران، تعیین سیر بیماران و میزان مرگ و میر احتمالی، درج تمامی داده‌ها در پرونده بیماران صورت گرفت. نوزادان در دو گروه تقسیم شدند در گروه مورد پس از دریافت رضایت از والدین به این نوزادان دوز ۳ kg/mg فلوکونازول در طی دو هفته اول در هر سه روز، هفته سوم و چهارم

بزرگی در نرخ مرگ و میر در بین نوزادان با وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰۰ gr و نوزادان بالغ‌تر مبتلا به عفونت کاندیدای مهاجم دیده می‌شود در نوزادان با وزن کمتر از ۱۰۰۰ gr مبتلا به عفونت کاندیدای مهاجم به‌تازگی در یک بررسی گزارش شده است که نرخ مرگ و میر در اثر عفونت کاندیدای مهاجم، ۲۶٪ بوده است در حالیکه در نوزادان با وزن کم به هنگام تولد و بدون عفونت به کاندیدا ۱۳٪ بوده است. در نوزادانی که هنگام تولد وزن کمتر از ۱۰۰۰ gr دارند و مبتلا به عفونت کاندیدای مهاجم هستند میزان مرگ و میر ۲٪ است و در نوزادان سالم ۴/۰٪ می‌باشد.^۹

عفونت کاندیدای مهاجم ممکن است حتی در صورت عدم ابتلا به مننژیت مغزی عوارض نورولوژیک ایجاد کند. برخی مطالعات شیوع اختلالات نورولوژیک را در نوزادانی که به هنگام تولد وزن بسیار پایینی داشتند و مبتلا به عفونت کاندیدا را ۵۷٪ گزارش کردند در حالیکه در نوزادان بدون عفونت ۲۹٪ به‌دست آمد.^{۶-۹} اکثر فاکتورهای موجود در اختلالات نورولوژیک در نوزادان با وزن بسیار پایین شامل شوک، بیماری مزمن ریوی، هپتوکسی، هیپراکسی، آپنه و عفونت‌های باکتریایی و قارچی می‌باشد.^{۶-۹} اختلاف و تنوع در شیوع و نرخ مرگ و میر در اثر عفونت کاندیدا وجود دارد.^{۱۱،۱۰}

عفونت‌های خونی همچون عفونت کاندیدای مهاجم منجر به پاسخ‌های التهابی سیستمیک می‌شوند که ممکن است اثرات جبران‌ناپذیری بر مغز بگذارند. اکثر عفونت‌های قارچی در نوزادان به‌وسیله کاندیدا آلبیکنس، پاراپسیلوسیس و به‌ندرت کاندیدا تروپیکالیس است. کاندیدا تمایل حمله به بافت دارد.^{۱۰} زمانی که علائم عفونت سیستمیک با کاندیدا وجود دارد و کشت‌های کاندیدای مثبت از مایعات استریل بدن شامل ادرار، مایع مغزی-نخاعی و مایع پریتونئال به‌دست می‌آید باید به عفونت کاندیدا توجه شود.^{۱۱} طبقه‌بندی سنی بارداری باید در گزارش شیوع عفونت کاندیدا مورد توجه قرار گیرد، زیرا این عفونت‌ها در بین نوزادان زودرس به شدت دیده می‌شود.^{۱۲-۱۵}

عملکرد سیستم ایمنی در نوزادان به ویژه در نوزادان زودرس اپتیمم نمی‌باشد به گونه‌ای که عملکرد سلول‌های T و گرانولوسیت‌ها ضعیف است.^{۱۵-۱۸} به‌علاوه ماکروفاژهای ریوی نوزادان فعالیت ضد کاندیدا کاهش یافته دارند.^{۱۷} علائم عفونت کاندیدا سیستمیک در نوزادان ویژه و خاص نیست. در مطالعات زیادی عملکرد تضعیف

روز در میان و در هفته‌های پنجم و ششم روزانه داده شده است. گروه کنترل نوزادان بدون دریافت دارو بودند.

همه این نوزادان در سیر بستری کشت خون به روش باکتک جهت بررسی عفونت قارچی ارسال شد و مثبت شدن آن به منزله اثبات عفونت قارچی بود. همچنین کشت مجدد در هفته ششم جهت بررسی پاسخ به درمان صورت گرفت. سیر بیماری، طول مدت درمان و موارد مرگ و میر و عوارض بین این دو گروه مقایسه شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS software, version 16 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) یافته‌ها به صورت فراوانی، درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار گزارش شده‌اند. مقایسه متغیرهای کیفی با Chi-square test انجام شد. جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین نوزادان دو گروه از آزمون Student's t-test استفاده شد. سطح اطمینان مطالعه ۹۵٪ و $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شده است.

روز در میان و در هفته‌های پنجم و ششم روزانه داده شده است. گروه کنترل نوزادان بدون دریافت دارو بودند.

همه این نوزادان در سیر بستری کشت خون به روش باکتک جهت بررسی عفونت قارچی ارسال شد و مثبت شدن آن به منزله اثبات عفونت قارچی بود. همچنین کشت مجدد در هفته ششم جهت بررسی پاسخ به درمان صورت گرفت. سیر بیماری، طول مدت درمان و موارد مرگ و میر و عوارض بین این دو گروه مقایسه شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS software, version 16 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) یافته‌ها به صورت فراوانی، درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار گزارش شده‌اند. مقایسه متغیرهای کیفی با Chi-square test انجام شد. جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین نوزادان دو گروه از آزمون Student's t-test استفاده شد. سطح اطمینان مطالعه ۹۵٪ و $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شده است.

روز در میان و در هفته‌های پنجم و ششم روزانه داده شده است. گروه کنترل نوزادان بدون دریافت دارو بودند.

همه این نوزادان در سیر بستری کشت خون به روش باکتک جهت بررسی عفونت قارچی ارسال شد و مثبت شدن آن به منزله اثبات عفونت قارچی بود. همچنین کشت مجدد در هفته ششم جهت بررسی پاسخ به درمان صورت گرفت. سیر بیماری، طول مدت درمان و موارد مرگ و میر و عوارض بین این دو گروه مقایسه شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS software, version 16 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) یافته‌ها به صورت فراوانی، درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار گزارش شده‌اند. مقایسه متغیرهای کیفی با Chi-square test انجام شد. جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین نوزادان دو گروه از آزمون Student's t-test استفاده شد. سطح اطمینان مطالعه ۹۵٪ و $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

بحث

از ۵۰ نوزاد گروه مورد که دارو دریافت کرده بودند یک نوزاد به دلیل اثبات عفونت قارچی از طریق مثبت شدن کشت خون حذف شد، همچنین از ۵۲ نوزاد گروه کنترل که دارو دریافت نکرده بودند شش نوزاد به دلیل کشت خون مثبت (کاندیدا) از مطالعه حذف و ۴۶ نوزاد باقیمانده وارد مطالعه شدند. در ۴۹ نوزاد گروه مورد

از ۵۰ نوزاد گروه مورد که دارو دریافت کرده بودند یک نوزاد به دلیل اثبات عفونت قارچی از طریق مثبت شدن کشت خون حذف شد، همچنین از ۵۲ نوزاد گروه کنترل که دارو دریافت نکرده بودند شش نوزاد به دلیل کشت خون مثبت (کاندیدا) از مطالعه حذف و ۴۶ نوزاد باقیمانده وارد مطالعه شدند. در ۴۹ نوزاد گروه مورد

جدول ۱: مقایسه متغیرها در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	پارامترها	بیمار	کنترل	P
جنسیت				
پسر	۲۱(٪۴۲/۹)	۲۳(٪۵۰)	۰/۴	
دختر	۲۸(٪۵۷/۱)	۲۳(٪۵۰)		
میانگین سن جنینی	۳۰/۰۲±۱/۲۶	۲۹/۶۹±۱/۷۳	۰/۲	
میانگین مدت زمان بستری	۱۹/۸۵±۶/۱۹	۲۸/۴۱±۹/۹۳	*۰/۰۰۰	
نوزادان فوت شده	۲(٪۴/۱)	۴(٪۸/۷)	۰/۴	
میانگین وزن نوزاد	۱۱۵۵/۱۴±۱۵۵/۸۴	۱۱۲۷/۰۷±۱۸۱/۰۹	۰/۴	

مراقبت‌های ویژه داشتند به طور تصادفی در طول ۵ روز اول تولد ۵ kg/mg فلوکونازول دریافت کردند. هیچکدام از نوزادان دریافت کننده دارو مبتلا به عفونت قارچی نشدند در حالیکه ۲۰٪ از گروه کنترل مبتلا شدند ($P=0/008$). در همین مطالعه نوزادانی که در هفته ۲۴ بارداری متولد شده بودند با فلوکونازول درمان شده و اثرات مثبت آن را مشاهده کردند.^۷

بررسی اثرات پیشگیری‌کننده فلوکونازول نشان داد که فلوکونازول به روی عفونت مهاجم کانیدیدا ۸۳٪ موثر است و حتی میزان مرگ و میر را کامل از بین برده است^{۱۱-۱۸,۹۷} شیوع عفونت مهاجم کانیدیدا در گروه کنترل ۹٪ و در گروه دریافت‌کننده پروفیلاکسی فلوکونازول ۱/۶٪ بود. آنالیزها نشان داد که تاثیر فلوکونازول بر کم وزن‌ترین نوزادان بین ۷۵۰ تا ۱۰۰۰ gr تقریباً ۹۰٪ و بر کم سن‌ترین نوزادان (≤ 27 هفته) حداکثر بوده است.^{۱۸}

مطالعه حاضر مانند سایر مطالعات نشان داد که بیشترین شیوع عفونت مهاجم کانیدیدا در نوزادانی است که بسیار زودتر از موعد متولد شده‌اند و وزن پایینی دارند. مانند همین مطالعه اخیراً گزارش شده است که میزان مرگ و میر در اثر عفونت مهاجم کانیدیدا، ۲۶٪ بوده است در حالیکه در نوزادان با وزن کم به هنگام تولد و بدون عفونت به کانیدیدا ۱۳٪ بوده است.^۷

عفونت مهاجم کانیدیدی ممکن است حتی در صورت عدم ابتلا به مننژیت مغزی عوارض نورولوژیک ایجاد کند. در نوزادان با وزن کمتر از ۱۰۰۰ gr مبتلا به عفونت مهاجم کانیدیدا، پاسخ‌های التهابی سیستمیک ایجاد می‌شود که ممکن است اثرات جبران‌ناپذیری بر مغز بگذارند. بنابراین جهت جلوگیری از عوارض نورولوژیک در نوزادان با وزن خیلی کم با ریسک بالا، پیشگیری و درمان عفونت‌های قارچی بسیار دارای اهمیت است و باید مورد توجه قرار گیرد.

بر اساس نتایج مطالعه ما استفاده پروفیلاکسی فلوکونازول در نوزادان با وزن خیلی کم، مدت زمان بستری در بیمارستان را کاهش می‌دهد. مصرف فلوکونازول پروفیلاکسی مرگ و میر را در نوزادان تا دو برابر کاهش داد که احتمالاً این کاهش در فوت نوزادان ناشی از عفونت کانیدیدی می‌تواند باشد.

سپاسگزاری: این مطالعه مصوب مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان با کد ۱۳۱-۰۳-۹۰ و دارای تاییدیه کمیته اخلاق بوده و کلیه حقوق آن متعلق به این مرکز می‌باشد.

gr ۱۵۰۰ بود. بنابراین با توجه به سن و وزن بالاتر نوزادان مطالعه فعلی در مقایسه با مطالعه Johnson و همکارانش این میزان کشت مثبت کانیدیدا در نوزادان پذیرفتنی است.^۱

۴۹ نوزاد وزن خیلی کم (گروه مورد) که کشت خون منفی پیش از شروع دارو داشتند و با دوز ۳ kg/mg فلوکونازول پروفیلاکسی دریافت کرده بودند با ۴۶ نوزاد (گروه کنترل) بستری در بخش ویژه مقایسه شدند. البته دو گروه از نظر سن جنینی ($P=0/2$)، وزن نوزادان ($P=0/4$) تفاوتی نداشتند.

اگرچه میزان فوت نوزادان با وزن خیلی کم بدون دریافت دارو (کنترل) (۸/۷٪) ۴ نفر که چهار برابر فوت نوزادان گروه بیمار (با دریافت دارو) (۲٪) ۱ نفر بود اما تفاوت آشکاری نداشت ($P=0/1$) اما میانگین مدت زمان بستری نوزادان گروه کنترل ($28/41 \pm 9/93$ روز) به‌طور قابل توجهی طولانی‌تر از گروه بیمار ($19/85 \pm 6/19$ روز) بود ($P=0/000$) البته تعداد روزهای بستری با افزایش وزن نوزادان در هر دو گروه نسبت عکس داشت.

بر اساس بررسی Zaoutis و همکاران، در نوزادانی که هنگام تولد وزن کمتر از ۱۰۰۰ gr دارند و مبتلا به عفونت مهاجم کانیدیدا هستند میزان مرگ و میر ۲٪ است و در نوزادان سالم ۴٪ می‌باشد.^۲

مشابه مطالعه Zaoutis و همکاران چنین به نظر می‌رسد مصرف فلوکونازول پروفیلاکسی توانسته مرگ و میر را تا دو برابر نوزادانی که دارو نگرفته‌اند کاهش دهد که به احتمال این کاهش در فوت نوزادان ناشی از عفونت کانیدیدی می‌تواند باشد.

البته به علت تعداد کم نوزادان دو گروه تفاوت معنادار نبوده است شاید بتوان در آینده با افزایش تعداد بیماران در دو گروه نتیجه قطعی و قابل قبولی به‌دست آورد و به عنوان راهکاری مناسب به بخش‌های ویژه نوزادان که محل بستری نوزادان با وزن بسیار پایین هستند ارایه نمود.

برخی مطالعات شیوع اختلالات نورولوژیک را در نوزادانی که به هنگام تولد وزن بسیار پایینی داشتند و مبتلا عفونت کانیدیدا را ۵۷٪ گزارش کردند در حالیکه در نوزادان بدون عفونت ۲۹٪ به‌دست آمد.^{۲-۶}

در سه نوع مطالعه متفاوت تاثیر و سلامت استفاده از پروفیلاکسی فلوکونازول بررسی شد. در اولین مطالعه بر روی ۱۰۰ نوزاد زودرس با ریسک بالا با وزن کمتر از ۱۰۰۰ gr هنگام تولد که نیاز به

References

1. Johnsson H, Ewald U. The rate of candidaemia in preterm infants born at a gestational age of 23-28 weeks is inversely correlated to gestational age. *Acta Paediatr* 2004;93(7):954-8.
2. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;44(9):1187-93.
3. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of Candida bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics* 2006;117(5):1680-7.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292(19):2357-65.
5. 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.
6. Smith PB, Morgan J, Benjamin JD, Fridkin SK, Sanza LT, Harrison LH, et al. Excess costs of hospital care associated with neonatal candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(3):197-200.
7. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345(23):1660-6.
8. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356(24):2483-95.
9. Manzoni P, Farina D, Galletto P, Leonessa M, Priolo C, Arisio R, et al. Type and number of sites colonized by fungi and risk of progression to invasive fungal infection in preterm neonates in neonatal intensive care unit. *J Perinat Med* 2007;35(3):220-6.
10. Manzoni P, Farina D, Leonessa M, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 2006;118(6):2359-64.
11. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive Candida infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr* 2005;147(2):172-9.
12. Aghai ZH, Mudduluru M, Nakhla TA, Amendolia B, Longo D, Kemble N, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: association with cholestasis. *J Perinatol* 2006;26(9):550-5.
13. Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* 2010;27(1):73-8.
14. Parikh TB, Nanavati RN, Patankar CV, Rao S, Bisure K, Udani RH, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Indian Pediatr* 2007;44(11):830-7.
15. Manzoni P, Leonessa M, Galletto P, Latino MA, Arisio R, Maule M, et al. Routine use of fluconazole prophylaxis in a neonatal intensive care unit does not select natively fluconazole-resistant Candida subspecies. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(8):731-7.
16. Kaufman DA, Cuff AL, Wamstad JB, Boyle R, Gurka MJ, Grossman LB, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes and quality of life at 8 to 10 years of age. *J Pediatr* 2011;158(5):759-765.
17. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant Candida species. *Pediatrics* 2008;121(4):703-10.
18. Kaufman D. Fluconazole prophylaxis decreases the combined outcome of invasive Candida infections or mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2008;122(5):1158-9; author reply 1159.

Evaluation of fluconazole effect in prevention of fungal infection and mortality and morbidity in very low-birth-weight infants

Nastaran Khosravi M.D.¹
Nasrin Khaledi M.D.²
Samileh Noorbakhsh M.D.^{1*}
Mazyar Tarkhani M.D.¹

1- Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Rasoul Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences Tehran, Iran.
2- Department of Pediatrics, Ali Asghar Hospital, Iran University of Medical Sciences Tehran, Iran.

* Corresponding author: Pediatric Infectious Diseases Department, 4th floor Rasoul Hospital, Niayesh St., Satarkhan Ave., Tehran, 14455 Islamic Republic of Iran.
Tel: +98- 21- 66516049
E-mail:
Samileh_noorbakhsh@yahoo.com

Abstract

Received: 10 Mar. 2016 Revised: 31 Aug 2016 Accepted: 09 Sep 2016 Available online: 10 Sep 2016

Background: Fungal infections especially *Candida* species are frequent cause of mortality and morbidity in very low-birth-weight (VLBW) infants receiving intensive care; *Candida* infections are tissue invasive. This infection increases the risks of adverse neurodevelopmental sequelae. Prevention and treatment of fungal infection is so important in very VLBW infants. The aim of this study was to determine the prophylactic effect of fluconazole in decreasing the mortality and morbidity in VLBW infants (less than 1500gr) admitted in NICU.

Methods: This prospective case control study were conducted among 102 Infants (weighing less than 1500gr at birth at born) admitted in NICU department of Ali Asghar University Hospital from 2012 to 2013, Tehran, Iran. Weigh of birth in cases and groups were less than 1500 gr and both were culture negative. Cases received oral fluconazole 3 mg/kg in 3 days in 1st and 2nd weeks, alternate day in 3rd and 4th weeks, daily in 5th and 6th weeks. Control groups had not received fluconazole. Mortality and morbidity and hospital stay were compared between cases and controls groups.

Results: We studied 49 very low-birth-weight infants with negative culture as cases (received fluconazole prophylaxis), 46 VLBW infants without fluconazole prophylaxis (controls). No significant difference in gestational age ($P=0.2$), and mean weights ($P=0.4$) were observed between cases and controls. The mortality rate 8.7% ($n=4$) in controls (without prophylactic fluconazole) observed vs 2% ($n=1$) mortality rate in VLBW cases (with prophylactic fluconazole). Although the mortality rate in controls was 4 times higher than cases, but without significant differences ($P=0.1$). Indeed, mean duration of hospital stay in controls was longer than cases (28.41 ± 9.93 vs 19.85 ± 6.19 days, $P=0.00001$).

Conclusion: Although prophylactic fluconazole in VLBW could decrease the mortality of cases (control the fungal infection) 4 fold in compare with controls (no treatment), it was not significant. The prophylactic effect of fluconazole might decrease the length of hospital stay of VLBW neonates in NICU. Due to limited number of cases and control. For further decision about prophylactic use of fluconazole, prospective RCT studies with larger cases and control would be helpful in future.

Keywords: fluconazole, intensive care units, very low birth weight.