

بررسی تجویز فلوکونازول وریدی در پیشگیری از عفونت در نوزادان با وزن کمتر از ۱۲۰۰ g بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۲۳ ویرایش: ۱۳۹۷/۱۲/۰۱ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۲/۲۳ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۲/۳۱

زمینه و هدف: با افزایش تعداد نوزادان نارس در کشور، نگرانی‌هایی در مورد عوارض مختص این گروه از نوزادان به وجود آمده است. از این‌رو این پژوهش در جهت ارزیابی اثربخشی فلوکونازول وریدی بر میزان ابتلا به عفونت قارچی و دیگر عوارض مرتبط در نوزادان نارس زیر ۱۲۰۰ g بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان انجام شد. **روش بررسی:** مطالعه به روش کارآزمایی میدانی انجام شد. مداخله شامل تزریق وریدی فلوکونازول در نوزادان با وزن تولد کمتر از ۱۲۰۰ g بستری در بیمارستان ایزدی قم بود. مداخله از تاریخ شهریور ۱۳۹۵ در تمام جمعیت مورد مطالعه انجام شده است. گروه کنترل به‌صورت گذشته‌نگر و از نوزادان بستری در بیمارستان ایزدی قم که پیش از شروع مداخله بستری بودند گرفته شد. پیامدهای مورد نظر (مانند نیاز به تزریق آمفوتریسین، مرگ، سپسیس و مدت زمان بستری) بین دو گروه با کنترل متغیرهای زمینه‌ای مقایسه شد.

یافته‌ها: پس از انجام مداخله از بین پیامدهای مورد بررسی، ابتلا به عفونت قارچی (از ۶۵ به ۴۸/۳٪) و نیاز به تزریق آمفوتریسین (از ۲۷/۱ به ۵٪) به‌طور معناداری کاهش پیدا کرد. میزان مرگ نیز پس از انجام مداخله از ۴۰ به ۲۸/۳٪ کاهش پیدا کرد اما این کاهش از نظر آماری معنادار نبود.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد تجویز فلوکونازول وریدی می‌تواند باعث کاهش عفونت در نوزادان با وزن کمتر از ۱۲۰۰ g بستری در بخش مراقبت‌های ویژه شود، ولی این مطالعه نتوانست تاثیر فلوکونازول بر کاهش مرگ، پنوموتوراکس، آپنه و نیاز به حمایت تنفسی را نشان دهد.

کلمات کلیدی: فلوکونازول، سپسیس نوزادی، نوزاد نارس، نوزاد با وزن تولد بسیار پایین.

پروانه صادقی مقدم^۱، الهام فراست^۲
حسین حیدری^۱، زهرا موحدی^۱
محمد آقاعلی^{۳*}

۱- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
۳- گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: قم، خیابان صفاشهر، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی قم.

تلفن: ۰۲۵-۳۲۸۵۲۷۰

E-mail: Dr.aghaali@yahoo.com

مقدمه

ایمنی و استفاده از ونتیلاتور، کاتتر ورید مرکزی، عدم رعایت بهداشت دست‌ها، مواجهه با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و استفاده از کورتون‌ها و آنتی‌هیستامین‌ها در کلونیزاسیون با عفونت قارچی مهاجم نقش دارند.^{۱،۲} بروز کاندیدای سیستمیک از مرکزی به مرکز دیگر فرق می‌کند اما کاندیدا سومین علت شایع عفونت خون در نوزادان نارس زیر ۱۵۰۰ g می‌باشد.^۳ کاندیدای منتشر با علائم مشابه با سپسیس باکتریال بروز می‌کند.^۴ اختلال تکامل عصبی یک پیامد طولانی مهم برای نوزادان نارس است.^۱ فلوکونازول نفوذ خوبی به مایع مغزی-

کاندیدای منتشر در نوزادان خیلی نارس شایع است و باعث ناتوانی و مرگ‌ومیر می‌شود. بیشتر از ۳۰٪ نوزادان با کاندیدای منتشر می‌میرند و کمابیش ۶۰٪ از افرادی که زنده می‌مانند از اختلال تکامل عصبی رنج می‌برند. عواملی که باعث افزایش خطر کاندیدای منتشر می‌شوند شامل: سن حاملگی پایین، برخورد با آنتی‌بیوتیک‌های با طیف گسترده و داشتن کاتترهای ورید مرکزی است.^۱ نارسی سیستم

زمان تکمیل حجم نمونه وارد مطالعه شدند. داروی فلوکونازول به عنوان پروفیلاکسی با دوز ۳ mg/kg وزن دو بار در هفته تا ۶ هفته اول زندگی به نوزادان سالم و در معرض خطر عفونت داده شد. ابزار مطالعه چک لیست حاوی متغیرهای مخدوش کننده بالقوه (شامل جنس، سن حاملگی، نوع زایمان، وزن تولد و محدودیت رشد داخل رحمی) و پیامدهای مورد نظر (نیاز به تزریق آمفوتریسین، ابتلا به عفونت قارچی، مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان، مدت زمان بستری در بیمارستان، مدت زمان نیاز به حمایت تنفسی، زمان رسیدن به وزن ۱۵۰۰، زمان رسیدن به تحمل تغذیه، مرگ، خونریزی داخل بطنی، آپنه، پنوموتوراکس، آنتروکولیت نکروزان، دیسپلازی برونکوپولموناری و رتینوپاتی نارس) بود که از پرونده بیماران تکمیل گردید.

مراقبت نوزادان در داخل بخش شامل روش مدیریت بیمار، پزشکی بخش مراقبت ویژه نوزادان و امکانات بخش پیش و پس از مداخله ثابت بوده‌اند. در هر دو دوره به‌صورت روتین از همه نوزادان در ابتدای بستری و در سیر بستری کشت خون گرفته شد.

نوزادانی که کشت خون آن‌ها از نظر قارچ مثبت شد و یا نوزادانی که علائم سپسیس مانند تب، هیپوترمی، لوکوسیتوز داشتند و به آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف پاسخ نداده بودند نیز به منزله عفونت قارچی در نظر گرفته شدند.

مطالعه حاضر در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قم بررسی و با کد اخلاق IR.MUQ.REC.1396.87 مصوب و در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت (IRCT20170215032587N4) شد.

محققین در زمان انجام مطالعه خود را ملزم به رعایت اصول اخلاق در پژوهش و رعایت اصول محرمانگی می‌دانستند. در نهایت داده‌ها با کمک SPSS statistical software, version 20 (IBM, Armonk, NY, USA) تجزیه و تحلیل شدند. ابتدا متغیرهای مخدوش‌کننده بالقوه بین دو گروه بررسی شدند و سپس پیامدهای مورد نظر بین دو گروه مورد و شاهد مقایسه شدند.

برای مقایسه از Independent samples t-test و Chi-square test استفاده شد در نهایت نیز اثر مداخله انجام شده با کنترل متغیرهای زمینه‌ای از نظر جنس، سن حاملگی، نوع زایمان با کمک رگرسیون لجستیک با هم مقایسه شدند. $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

نخاعی دارد و در درمان کاندیدای مهاجم نوزادان نارس موثر است.^۱ باوجود شواهد و پیشنهاداتی که استفاده از فلوکونازول وریدی برای پیشگیری از عفونت‌های قارچی تهاجمی در نوزادان را مطلوب می‌کند، با این حال هنوز پروفیلاکسی با فلوکونازول برای پیشگیری از کاندیدای نوزادی در نوزادان نارس یک موضوع مورد بحث است. برخی منابع استفاده معمول از پروفیلاکسی ضدقارچ را در مراکز مراقبت‌های ویژه نوزادان با عفونت‌های قارچی بالاتر از ۵٪ توصیه می‌کند.^۲

با این حال استفاده از این دارو به‌صورت روتین در همه مراکز توصیه نمی‌شود، چون میزان عفونت کاندیدا به میزان زیادی بین مراکز مختلف فرق می‌کند و در مورد پیامدهای تکامل عصبی در این نوزادان اطلاعات کافی جهت تایید پروفیلاکسی در دست نیست.^۳ هدف اصلی مطالعه حاضر تعیین تاثیر تجویز فلوکونازول وریدی، در کاهش ابتلا به عفونت قارچی در نوزادان نارس با وزن کمتر از ۱۲۰۰ g بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بود.

روش بررسی

مطالعه به روش کارآزمایی میدانی انجام شد. حجم نمونه بر اساس فرمول مقایسه درصد فراوانی در دو گروه مستقل و بر اساس مطالعات پیشین برابر ۶۰ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد. در مجموع ۱۲۰ نفر از نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان ایزدی قم که وزن تولد کمتر از ۱۲۰۰ g داشتند مورد بررسی قرار گرفتند.

تا پیش از شهریور ۱۳۹۵ به دلیل عدم دسترسی به فلوکونازول در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان از این دارو استفاده نمی‌شده است، از شهریور ۹۵ به‌صورت روتین به همه نوزادان با وزن کمتر از ۱۲۰۰ g این دارو تجویز شد. گروه شاهد تمامی نوزادان با وزن کمتر از ۱۲۰۰ g بودند که به علت نارسی در بخش مراقبت ویژه بیمارستان در تاریخ پیش از شهریور ۱۳۹۵ بستری شده بودند.

معیار ورود به مطالعه وزن تولد کمتر از ۱۲۰۰ g و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بود. معیار خروج از مطالعه ابتلا به آنومالی‌های ماژور مادرزادی بود. نمونه‌گیری به روش نمونه‌گیری متوالی انجام شد و تمامی نوزادان دارای شرایط ورود به مطالعه تا

یافته‌ها

دو گروه اختلاف معناداری نداشت (جدول ۱). از بین پیامدهای مورد بررسی پس از انجام مداخله میزان عفونت فارچی در گروه دریافت کننده فلوکونازول نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری کاهش پیدا کرد (از ۶۵٪ به ۴۸/۳٪). همچنین نیاز به تزریق آمفوتریسین در گروه فلوکونازول ۵٪ و در گروه کنترل ۲۷/۱٪ بود که این اختلاف نیز معنادار بود ($P=0/001$). میزان مرگ نیز در گروه فلوکونازول ۲۸/۳٪

در این مطالعه ۱۲۰ نوزاد در دو گروه ۶۰ نفره مورد مطالعه قرار گرفتند. از نظر جنسیت در گروه مداخله ۶۵٪ نوزادان پسر و در گروه شاهد ۵۱/۷٪ پسر بودند و دو گروه از نظر توزیع جنسی اختلاف معناداری نداشتند ($P=0/139$). توزیع دیگر متغیرهای زمینه‌ای نیز بین

جدول ۱: مقایسه متغیرهای پایه در نوزادان مورد مطالعه در دو گروه مداخله و شاهد

متغیر	گروه فلوکونازول	گروه کنترل	P*
نسبت پسر به دختر	۱/۸۶	۱/۰۷	۰/۱۳۹
سزارین، تعداد (درصد)	۴۳(۷۱/۷)	۴۲(۷۰)	۰/۸۴۱
سن حاملگی (هفته)	۲۷/۲±۶۷	۲۷/۲±۵۸/۳	۰/۸۳۴
وزن تولد (گرم)	۹۸۶/۱۳±۰۵/۰۷	۹۶۵/۱۷۱±۱۳/۶	۰/۴۵۸
محدودیت رشد داخل رحمی، تعداد (درصد)	۱۶(۲۶/۷)	۱۶(۲۶/۷)	۱

* آنالیز آماری براساس Independent samples t-test و Chi-square test. سطح $P<0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: مقایسه پیامدهای مورد بررسی در نوزادان مورد مطالعه در دو گروه مداخله و کنترل

متغیر	گروه فلوکونازول	گروه کنترل	P*
نیاز به تزریق آمفوتریسین، تعداد (درصد)	۳(۵)	۱۶(۲۶/۷)	۰/۰۰۱
ابتلا به عفونت فارچی، تعداد (درصد)	۲۹(۴۸/۳)	۳۹(۶۵)	۰/۰۴۳
مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان، میانگین (روز)	۳۰/۶۲±۱۹/۵۴	۲۷/۷۶±۱۹/۱۱	۰/۴۲۲
مدت زمان بستری در بیمارستان، میانگین (روز)	۴۱/۷±۲۴/۳۳	۳۵/۱۶±۲۴/۰۵	۰/۱۴۲
مدت زمان نیاز به حمایت تنفسی، میانگین (روز)	۱۴/۰۷±۱۱/۱۲	۱۲/۴۲±۱۱/۸۱	۰/۴۵۳
زمان رسیدن به وزن ۱۵۰۰ g، میانگین (روز)	۴۲/۵۶±۱۵/۸۲	۴۰/۲۱±۱۶/۵۴	۰/۷۱۷
زمان رسیدن به تغذیه خوراکی، میانگین (روز)	۱۷/۶۵±۱۱/۹۷	۱۴/۴۹±۱۱/۸۹	۰/۲۸۹
مرگ، تعداد (درصد)	۱۷(۲۸/۳)	۲۴(۴۰)	۰/۱۷۸
ابتلا به خونریزی داخل بطنی، تعداد (درصد)	۱۴(۲۳/۳)	۶(۱۰)	۰/۰۰۵
اپیزود آپنه در زمان بستری، تعداد (درصد)	۳۹(۶۵)	۳۵(۵۸/۳)	۰/۴۵۳
ابتلا به پنوموتوراکس، تعداد (درصد)	۱۵(۲۵)	۱۸(۳۰)	۰/۵۴
ابتلا به آتروکولیت نکروزان، تعداد (درصد)	۳(۵)	۵(۸/۳)	۰/۴۶۴
ابتلا به دیسپلازی برونکوپولموناری، تعداد (درصد)	۱۳(۲۱/۷)	۱۸(۳۰)	۰/۲۹۷
ابتلا به رتیئوپاتی نارس، تعداد (درصد)	۳۹(۶۵)	۳۶(۶۰)	۰/۵۷۲

* آنالیز آماری براساس Independent samples t-test و Chi-square test. سطح $P<0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

قارچی مهاجم در نوزادان نارس موثر است.^{۱۲} در مطالعه‌ای توسط Kaufman و همکاران نشان داده شد که استفاده پروفیلاکسی از فلوکونازول ریسک کاندیدای مهاجم را در نوزادان زیر ۱ kg تا ۹۱٪ کاهش داد.^{۱۳} محققان ایتالیایی نیز در یک مطالعه دو سوکور نشان دادند که پروفیلاکسی فلوکونازول باعث کاهش کاندیدای مهاجم در مقایسه با گروه کنترل شدند.^{۱۴} یک مرکز پزشکی کودکان بزرگ در اسرائیل نیز نشان داد که پروفیلاکسی فلوکونازول بروز کاندیدا در خون محیطی را به ۰/۸٪ کاهش داد.^{۱۵} در مطالعه‌ای توسط Kirpal بروز عفونت قارچی سیستمیک در گروهی که فلوکونازول دریافت می‌کردند در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود.^{۱۶} در مطالعه‌ای توسط Manzoni و همکاران نشان داد که فلوکونازول در پیشگیری کلونیزاسیون و عفونت با کاندیدا امن و موثر است.^{۱۷} اما در مطالعه‌ای که توسط Lee و همکاران انجام شد بروز عفونت قارچی سیستمیک پس از پروفیلاکسی فلوکونازول کاهش نیافت (۴/۴٪ در مقابل ۵/۵٪).^{۱۸}

میزان نیاز به تزریق آمفوتریسین در گروه فلوکونازول ۵٪ و در گروه کنترل ۲۷/۱٪ بود که اختلاف معناداری بود و این نشان‌دهنده کاهش بروز کاندیدا در گروه دریافت‌کننده فلوکونازول بود. در مطالعه Baley نیز نیاز به آمفوتریسین در گروه مورد با توجه به کاهش عفونت کاندیدا کاهش یافته بود.^{۱۹} آپنه در گروه فلوکونازول ۶۵٪ و در گروه کنترل ۵۸/۳٪ بود که اختلاف معناداری بین دو گروه نبود. مطالعه مشابهی در این زمینه تاکنون انجام نشده بود.

میزان نیاز به حمایت تنفسی در گروه فلوکونازول ۹۰٪ و در گروه کنترل ۹۱/۷٪ بود که اختلاف معنادار نبود. اما در مطالعه‌ای که توسط Jannat-dust در تبریز انجام شد میزان نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی در گروه شاهد بیشتر از گروه دریافت‌کننده فلوکونازول بود.^{۱۸} میزان پنوموتوراکس و رتینوپاتی نارس در دو گروه تفاوت خاصی نداشتند. در مطالعه‌ای توسط Baley و همکاران نیز تفاوت واضحی در رتینوپاتی نارس در دو گروه دریافت‌کننده فلوکونازول و گروه کنترل نبود.^{۱۲}

میزان آنتروکولیت نکروران در گروه مورد ۵٪ و در گروه کنترل ۸/۳٪ بود که اگرچه اختلاف وجود داشت ولی معنادار نبود. در مطالعه‌ای که توسط Kaufman و همکاران انجام شد تفاوتی در NEC در دو گروه کنترل و گروه فلوکونازول یافت نشد.^{۱۰} در مطالعه‌ای دیگر توسط Baley و همکاران نیز بروز NEC در دو گروه مورد و

و در گروه کنترل ۴۰٪ بود، اگرچه این تفاوت زیاد بود ولی از نظر آماری معنادار نبود ($P=0/178$). دیگر متغیرهای مورد بررسی مانند مدت زمان بستری در بخش مراقبت ویژه نوزادان، مدت زمان بستری در بیمارستان، مدت زمان نیاز به حمایت تنفسی، زمان رسیدن به وزن ۱۵۰۰، زمان رسیدن به تحمل تغذیه، خونریزی داخل بطنی، آپنه، پنوموتوراکس، آنتروکولیت نکروران، دیسپلازی برونکوپولموناری و رتینوپاتی نارسی پس از انجام مداخله تغییر معناداری نداشتند (جدول ۲). نتایج رگرسیون لجستیک با کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده نشان داد تجویز آمفوتریسین در نوزادان زیر ۱۲۰۰ g می‌تواند سبب کاهش شانس نیاز به تزریق فلوکونازول ($odds\ ratio=0/146$, $P=0/004$) و عفونت قارچی ($odds\ ratio=0/497$, $P=0/05$) شود. تاثیر مداخله انجام شده بر روی بقیه پیامدها معنادار نبود.

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی تجویز فلوکونازول وریدی در پیشگیری از عفونت در نوزادان با وزن کمتر از ۱۲۰۰ g بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بر روی ۱۲۰ نوزاد انجام شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد، میزان ابتلا به عفونت در گروه فلوکونازول ۴۸/۳٪ و در گروه کنترل ۶۵٪ بود که اختلاف از نظر آماری معنادار بود و این نشان‌دهنده تاثیر فلوکونازول در کاهش ابتلا به عفونت بوده است. Rueda و همکارانش در مطالعه‌ای نشان دادند که تجویز روتین فلوکونازول در نوزادان زیر ۱۲۵۰ g، تاثیر مهمی در کاهش بروز عفونت کاندیدای سیستمیک دارد.^۸ مطالعه‌ای دیگر در برزیل تاثیر پروفیلاکسی فلوکونازول در کاهش بروز کلونیزاسیون و بیماری قارچی تهاجمی را نشان داد.^۲ در مطالعه‌ای دیگر توسط Ericson و همکاران پروفیلاکسی با فلوکونازول باعث کاهش بروز کاندیدای مهاجم در نوزادان نارس از ۱۵٪ به ۶٪ شد.^۹ در مطالعه‌ای توسط Kaufman و همکاران، سپسیس کاندیدا در ۰/۸٪ نوزادانی که پروفیلاکسی فلوکونازول دریافت می‌کردند رخ داد و در گروه کنترل ۵/۵٪ بود.^{۱۰} در مطالعه‌ای که توسط Aziz و همکاران انجام شد نشان داد که میزان عفونت قارچی سیستمیک در گروه کنترل ۷/۱٪ و در گروه فلوکونازول ۱/۸٪ بود.^{۱۱} در مطالعه‌ای توسط Baley و همکاران نشان داده شد که پروفیلاکسی فلوکونازول در پیشگیری از عفونت

کمترین دو مورد استفاده در مطالعات یعنی ۳ mg/kg وزن نوزاد بهترین تاثیر را در پیشگیری دارد و استفاده با دوز بالاتر می‌تواند با عوارض همراه باشد.^{۲۰} یکی از نگرانی‌هایی که در مورد استفاده وسیع و پیشگراانه فلوکونازول وجود دارد، افزایش گونه‌های کاندیداهای غیرآلبیکانسی مقاوم به فلوکونازول است. برای نمونه در مطالعه‌ای نشان داده شده است که مواجهه پیشین با فلوکونازول می‌تواند سبب ابتلا به عفونت‌های قارچی مقاوم‌تر شود.^{۲۱} البته مطالعات وسیع‌تر در این خصوص شواهدی را به نفع این نگرانی نشان ندادند.^{۲۲}

پیشنهاد می‌شود جهت بررسی پیامدهای تکامل عصبی، رفتاری و کیفیت زندگی طی ۳ سال نوزادان در دو گروه شاهد و مورد پیگیری شوند، با توجه به محدود بودن مطالعات انجام شده در موضوع پژوهش در کشور ایران همچنین پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای مشابه مطالعه حاضر در مراکز متعدد دیگر در ایران جهت بررسی میزان شیوع کاندیدا و کارایی فلوکونازول به عمل آید تا مشخص شود پروفیلاکسی فلوکونازول در تمامی مراکز مراقبت‌های ویژه نوزادان توصیه شود یا فقط محدود به مراکز خاصی با جمعیت زیاد نوزادان و شیوع بالای کاندیدا باشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، استفاده پروفیلاکسی از فلوکونازول در نوزادان با وزن زیر ۱۲۰۰ g می‌تواند میزان ابتلا به عفونت و همچنین میزان نیاز به تزریق آمفوتریسین را کاهش دهد. همچنین میزان مرگ‌ومیر در نوزادان دریافت‌کننده فلوکونازول نسبت به نوزادان گروه کنترل ۱/۵ برابر کمتر بود که شاید ناشی از عفونت کمتر کاندیدا در گروه دریافت‌کننده فلوکونازول می‌باشد.

سپاسگزاری: مقاله حاضر حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی تاثیر پروفیلاکسی فلوکونازول و ویدی در مرگ‌ومیر و عوارض ناشی از کاندیدا در نوزادان زیر ۱۲۰۰ g بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان ایزدی قم" مصوب دانشگاه علوم پزشکی قم در سال ۱۳۹۶ با کد ۹۶۷۳۳ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی قم اجرا شده است.

References

1. Turner K, Manzoni P, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Laughon MM. Fluconazole pharmacokinetics and safety in premature infants. *Curr Med Chem* 2012;19(27):4617-20.
2. Rios JFDS, Camargos PAM, Corrêa LP, Romanelli RMC. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a systematic review. *Braz J Infect Dis* 2017;21(3):333-338.

شاهد یکسان بوده است.^{۱۲} میزان IVH در گروه مورد ۲۳/۸٪ و در گروه شاهد ۱۰٪ بود که می‌تواند ناشی از طول عمر بیشتر بیماران گروه مورد و طول مدت بستری بیشتر آن‌ها باشد. در مطالعه Baley و همکاران نیز تفاوت واضحی در سونوگرافی مغز در دو گروه نبود.^{۱۲} میزان مرگ در گروه فلوکونازول ۲۸/۳٪ و در گروه کنترل ۴۰٪ بود که اگرچه تفاوت زیادی وجود داشت ولی از نظر آماری معنادار نبود. در مطالعه‌ای توسط Khosravi و همکاران نیز میزان مرگ‌ومیر در گروه کنترل چهار برابر گروه مورد بود ولی تفاوت معنادار آماری وجود نداشت.^{۱۹} در مطالعه ای مشابه توسط Ericson و همکاران پروفیلاکسی فلوکونازول سودی در کاهش مرگ‌ومیر نداشت.^۹ در مطالعه‌ای دیگر توسط Kaufman و همکاران با پروفیلاکسی فلوکونازول تفاوتی در مرگ‌ومیر دیده نشد.^{۱۰} در مطالعه‌ای دیگر توسط Baley و همکاران تفاوت آشکاری در مرگ‌ومیر بین دو گروه دریافت‌کننده فلوکونازول و گروه شاهد نبود.^{۱۲} در مطالعه‌ای دیگر توسط پژوهشگران ایتالیایی، پروفیلاکسی فلوکونازول با کاهش مرگ و میر ارتباط نداشت.^{۱۴} باوجود این مطالعات، در مطالعه Kirpal مرگ‌ومیر در گروه فلوکونازول پایین‌تر بود (۲/۶٪ در برابر ۱۸/۹٪).^{۱۶} در مطالعه Jannat-dust نیز در تبریز مرگ‌ومیر در گروه شاهد نسبت به نوزادان دریافت‌کننده فلوکونازول بیشتر بوده است.^{۱۸}

میانگین مدت بستری در بیمارستان در گروه مورد ۴۱/۷ روز و در گروه شاهد ۳۵/۷ روز و میانگین مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان در گروه مورد ۳۰/۶ روز و در گروه شاهد ۲۷/۷ روز بود که تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت و این اختلاف کم می‌تواند ناشی از طول عمر بیشتر نوزادان دریافت‌کننده فلوکونازول باشد. در مطالعه Khosravi و همکاران میانگین مدت بستری نوزادان گروه کنترل طولانی‌تر از گروه مورد بود.^{۱۹} همچنین در Jannat-dust دوست نیز زمان بستری بیمارستانی در نوزادان گروه شاهد نسبت به نوزادان دریافت‌کننده فلوکونازول بیشتر بود.^{۱۸} در مورد دوز مورد استفاده نیز در یک مطالعه متاآنالیز نشان داده شد،

3. Sadeghi-Moghaddam P, Arjmandnia M, Shokrollahi M, Aghaali M. Does training improve compliance with hand hygiene and decrease infections in the neonatal intensive care unit? A prospective study. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8(3):221-5.
4. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001;107(2):293-8.
5. Sadeghi Moghaddam P, Aghaali M. Survival of 798 low birth weight infants according to birth weight and gestational age. *Shiraz E-Med J* 2015;16(11-12):e59915.
6. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *J Postgrad Med* 2005;51 Suppl 1:S27-9.
7. Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics E-Book. 20th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier Health Sciences, 2015.
8. Rueda K, Moreno MT, Espinosa M, Sáez-Llorens X. Impact of routine fluconazole prophylaxis for premature infants with birth weights of less than 1250 grams in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(11):1050-2.
9. Ericson JE, Kaufman DA, Kicklighter SD, Bhatia J, Testoni D, Gao J, et al. Fluconazole prophylaxis for the prevention of candidiasis in premature infants: a meta-analysis using patient-level data. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):604-610.
10. Kaufman DA, Morris A, Gurka MJ, Kapik B, Hetherington S. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a multicenter case-controlled analysis of efficacy and safety. *Early Hum Dev* 2014;90 Suppl 1:S87-90.
11. Aziz M, Patel AL, Losavio J, Iyengar A, Berven M, Schloemer N, et al. Efficacy of fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infection in extremely low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(4):352-6.
12. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984;73(2):144-52.
13. Kaufman DA. Fluconazole prophylaxis: can we eliminate invasive Candida infections in the neonatal ICU? *Curr Opin Pediatr* 2008;20(3):332-40.
14. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356(24):2483-95.
15. Rolnitsky A, Levy I, Sirota L, Shalit I, Klinger G. Targeted fluconazole prophylaxis for high-risk very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2012;171(10):1481-7.
16. Kirpal H, Gathwala G, Chaudhary U, Sharma D. Prophylactic fluconazole in very low birth weight infants admitted to neonatal intensive care unit: randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(4):624-8.
17. Lee J, Kim HS, Shin SH, Choi CW, Kim EK, Choi EH, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: multicenter pre-post cohort study. *BMC Pediatr* 2016;16:67.
18. Jannat-dust A. Intravenous fluconazole prophylaxis effectiveness in clinical outcome of preterm neonates during hospitalization time [dissertation]. Iran: Tabriz University of Medical Sciences; 2014. [Persian]
19. Khosravi N, Khalesi N, Noorbakhsh S, Tarkhani M. Evaluation of fluconazole effect in prevention of fungal infection and mortality and morbidity in very low-birth-weight infants. *Tehran Univ Med J* 2016;74(4):246-51.
20. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Tavares da Silva Penteado S, de Araújo Motta F, Pontarolo R. Fluconazole Doses Used for Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Units: A Network Meta-Analysis. *J Pediatr* 2017;185:129-135.e6.
21. Goemaere B, Becker P, Van Wijngaerden E, Maertens J, Spriet I, Hendrickx M, et al. Increasing candidaemia incidence from 2004 to 2015 with a shift in epidemiology in patients preexposed to antifungals. *Mycoses* 2018;61(2):127-133.
22. Benedict K, Roy M, Kabbani S, Anderson EJ, Farley MM, Harb S, et al. Neonatal and pediatric candidemia: results from population-based active laboratory surveillance in four us locations, 2009-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(3):e78-e85.

Intravenous fluconazole in prevention of infection in neonates under 1200 grams admitted to NICU

Parvaneh Sadeghi-Moghaddam M.D.¹
Elham Farasat M.D.²
Hosein Heydari M.D.¹
Zahra Movahedi M.D.¹
Mohammad Aghaali M.D.^{3*}

1- Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.
2- Student Research Committee, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.
3- Department of Epidemiology, School of Public Health and Safety, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Qom University of Medical Science, Deputy of Research and Technology, Safashahr St., Qom, Iran.
Tel: +98- 25- 32852720
E-mail: Dr. aghaali@yahoo.com

Abstract

Received: 12 Feb. 2019 Revised: 20 Feb. 2019 Accepted: 13 May 2019 Available online: 21 May 2019

Background: With the increase in the number of premature neonates, there are concerns about the complications of this group. One of the common complications of preterm neonates is fungal sepsis. Therefore, this study was conducted to evaluate the efficacy of intravenous fluconazole on fungal sepsis and other complications related to premature newborns under 1200 g in a neonatal intensive care unit.

Methods: The study was conducted by field trial. The intervention included intravenous injection of fluconazole (3 mg/kg, twice per week for 6 weeks) in neonates weighing less than 1200 gr in the Izadi Hospital in Qom, Iran. The intervention was conducted on September 2016 in entire population of the study. The control group was retrospective and from neonates admitted to Izadi Hospital, which were hospitalized before intervention. The outcomes (such as the need for amphotericin injection, death, fungal sepsis, time taken to reach enteral feeding and length of stay) were compared between the two groups.

Results: There was no significant difference between the two groups regarding their sex ratio ($P=0.139$), gestational age ($P=0.834$), type of delivery ($P=0.841$) and birth weight ($P=0.458$). After the intervention, fungal sepsis (from 65% to 48.3%) and the need for amphotericin injection (from 27.1% to 5%) were significantly reduced, and the mortality rate decreased from 40% to 28.3%, but this decline was not statistically significant ($P=0.178$). After the intervention, the length of stay in hospital ($P=0.142$) and neonatal intensive care unit ($P=0.422$), time to reach the weight of 1500 gr ($P=0.717$), and time taken to reach enteral feeding ($P=0.289$) did not change significantly. Proportion of pneumothorax, apnea, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity and need for respiratory support did not change significantly.

Conclusion: The present study showed that administration of venous fluconazole could reduce fungal sepsis in neonates weighing less than 1200 grams in the intensive care unit. However, this study failed to demonstrate the effect of fluconazole on death, pneumothorax, apnea and need for respiratory support.

Keywords: fluconazole, neonatal sepsis, premature infant, very low birth weight infant.