

**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE  
UYGULAMA MERKEZİ HEMATOLOJİ SERVİSİ VE KEMİK İLİĞİ  
TRANSPLANTASYON ÜNİTESİ'NDE YATMAKTA OLAN  
HASTALARDA İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLARIN TEDAVİ  
MALİYETİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. EMİN EGEMEN TEKİN**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. HÜSEYİN TURGUT**

**DENİZLİ-2014**

**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE  
UYGULAMA MERKEZİ HEMATOLOJİ SERVİSİ VE KEMİK İLİĞİ  
TRANSPLANTASYON ÜNİTESİ'NDE YATMAKTA OLAN  
HASTALARDA İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLARIN TEDAVİ  
MALİYETİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. EMİN EGEMEN TEKİN**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. HÜSEYİN TURGUT**

**DENİZLİ-2014**

Prof. Dr. Hüseyin TURGUT danışmanlığında Dr. Emin Egemen TEKİN tarafından yapılan “Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hematoloji Servisi ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi’nde Yatmakta Olan Hastalarda İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tedavi Maliyeti” başlıklı tez çalışması 17/11/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Hüseyin Turgut



ÜYE

Serife Alsalın



ÜYE

Selmin Döğen Gaylak



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.  
17/11/2014.

Prof. Dr. Hasan HERKEN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkısı olan, her fırsatta düşüncelerimi özgürce paylaşabildiğim ve bana her türlü eğitim olanağı sağlayan tez danışman hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hüseyin Turgut olmak üzere, değerli hocalarım Doç. Dr. Şerife Akalın, Doç. Dr. Selda Sayın Kutlu ve Yrd. Doç. Dr. Murat Kutlu'ya ve diğer danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Sibel Kabukçu Hacıoğlu'na,

Beş yıl süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarım Dr. Mehmet Uçar ve Dr. Ceyda Necan'a, tüm İnfeksiyon Kliniği çalışanları ile İnfeksiyon Kontrol Komitesi'nde görevli hemşirelerimize,

Bu zorlu süreçte karşılaştığım tüm güçlükler karşısında her zaman yanımda olan ve sabrını esirgemeyen eşime, anneme, babama,

Ne kadar uzakta olursa olsun tüm fedakarlığıyla yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, ilgisini ve bilgisini her daim yanımda bulduğum, değerli arkadaşım Doğaç Uğurcan'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emin Egemen Tekin

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIMLAR.....	3
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.3. EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER.....	6
2.4. İNFEKSİYON BÖLGESİ.....	7
2.5 MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER.....	8
2.6. RADYOLOJİK BULGULAR.....	9
2.7. TANI.....	11
2.8. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA TEDAVİ YAKLAŞIMI.....	14
2.9. ANTİFUNGAL İLAÇLAR.....	16
2.10. ANTİFUNGAL TEDAVİ VE MALİYETİ.....	19
2.11. İLAÇ SEÇİMİNİN EKONOMİK DEĞERLENDİRMESİ.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	22
3.2. MALİYETLERİN HESAPLANMASI.....	25
3.3. İSTATİSTİK.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER.....	27
4.2. KLİNİK VERİLER.....	28
4.3. ANTİFUNGAL TEDAVİ VERİLERİ.....	29
4.4. MALİYET VERİLERİ.....	30
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45
8.EKLER.....	61

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi  
AML: Akut Myeloid Lösemi  
BAL: Bronkoalveoler Lavaj  
BG: Beta-glukan  
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı  
GM: Galaktomannan  
GVHH: Graft Versus Host Hastalığı  
HKHN: Hematopoetik Kök Hücre Nakli  
IDSA: Infectious Diseases Society of America  
İA: İnvaziv Aspergilloz  
İFİ: İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar  
İK: İnvaziv Kandidiyaz  
İPA: İnvaziv Pulmoner Aspergillozis  
KİT: Kemik İliği Transplantasyonu  
KLL: Kronik Lenfoid Lösemi  
KML: Kronik Myeloid Lösemi  
K-AmB: Klasik Amfoterisin B  
L-AmB: Lipozomal Amfoterisin B  
MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer  
MM: Multipl Myelom  
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi  
YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> MASCC skorlaması.....	
<b>Tablo 2.2.</b> Endemik mikoz dışında kesin İFİ için tanı kriterleri .....	
<b>Tablo 2.3.</b> Olası İFİ için tanı kriterleri (endemik mikozlar hariç).....	
<b>Tablo 4.1.</b> Demografik veriler.....	
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların primer hematolojik malignitelerin oranları.....	
<b>Tablo 4.3.</b> Yüksek maliyete neden olan bağımsız risk faktörleri.....	
<b>Tablo 4.4.</b> Gruplar arası maliyet analizi.....	
<b>Tablo 4.5.</b> Antifungal ilaçların türüne göre maliyet analizi.....	
<b>Tablo 4.6.</b> Antifungal ilaçların maliyet analizindeki payları.....	

## ÖZET

### **Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hematoloji Servisi ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde Yatmakta Olan Hastalarda İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tedavi Maliyeti**

Dr. Emin Egemen Tekin

Bu çalışmada, Türkiye'de önemi giderek artan ve ekonomik kayıplara neden olan fungal infeksiyonların maliyete etkisini göstermek ve maliyetin azaltılmasına yönelik çözümlerin ortaya konması amaçlandı. Bir yıl boyunca hematoloji servisinde 756, KİT ünitesinde 98, toplamda 854 hasta yatışı takip edildi. Olgu grubu (OG) olarak, hematolojik maligniteli 245 hastadan; İFİ tanısı konmuş 52 hasta alındı. İncelenen İFİ saptanmayan 347 hastadan ise çalışma kriterlerine uyan 52 hasta kontrol grubu (KG) olarak dahil edildi. İki grup; cinsiyet, yatış tanısı ve altta yatan risk faktörleri açısından benzer bulunmuştur. Çalışma sonunda, OG ve KG arasında yatış süreleri, ortalama yatış maliyeti, ilaç ve doktor maliyeti ile toplam maliyette istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Hematolojik maligniteli bir hastada fungal infeksiyon gelişmesinin 2512.1 \$ ek maliyete neden olduğu bulundu. İFİ gelişimi, yatış süresi ve persistan ateş varlığının yüksek maliyet gelişiminde bağımsız olarak etkili olduğu görüldü. Ayrıca hastalarda en çok gün kullanılan ve toplam maliyetdeki payı en fazla olan antifungal ilaç vorikonazoldü. Günlük ortalama ilaç maliyeti en fazla olan L-AmB'ydi. Antifungal ilaçların toplam ilaç maliyetindeki ve toplam yatış maliyetindeki payına bakıldığında; L-AmB'nin en fazla, K-AmB'nin ise en az paya sahip olduğu görülmüştür. Sonuç olarak febril nötropenik hastalarda gelişen İFİ, hastanede yatış süresinde ve günlük ortalama ve toplam hastane maliyetlerinde önemli artışa sebep olmaktadır. Bu konuda ülkemizde daha fazla sayıda çalışmaların yapılması sonucunda İFİ'lerin getirdiği maliyet saptanmış olacak ve önleme stratejileri geliştirilmesinin önemi ortaya çıkacaktır.

Anahtar kelimeler: hematolojik malignite, invaziv fungal infeksiyon, antifungal tedavi, maliyet, yatış süresi.



## SUMMARY

### **Treatment Cost of Invasive Fungal Infections for the Patients in Pamukkale University Health Research and Training Centre Haematology and Bone Marrow Transplantation Units**

Dr. Emin Egemen Tekin

The aim of this study is to determine the impact of the fungal infections; which became more important and causes much economic loss in Türkiye, on hospital costs and reveal new solutions to reduce the cost. Totally 854 inpatients; 756 of them from Haematology unit and 98 from bone marrow transplantation unit were followed up in one year. 52 patients who were diagnosed with invasive fungal infections from 245 haematologically ill patients were included to case group. 52 patients who wouldn't suffer from fungal infections in 347 patient group, were defined as the control group, either. These two groups were similar about sex, diagnosis and comorbidities. At the end of this study, it was found statistically difference about length of stay, mean hospitalization costs, drug, medication costs and also total costs between case and control groups. It was found that 2512.1 \$ of additional cost occurs if a haematologically ill patient had invasive fungal infection. It was assumed that invasive fungal infections, length of stay and persistence of fever were the independent factors to develop higher costs. The most used antifungal agent which takes the biggest ratio from all-over cost was voriconazole. The highest rate in daily mean drug cost was L-AmB. If the ratios of antifungal drugs in total drug cost and total inpatient cost were compared; it was seen highest for L-AmB and lowest for C-AmB. As a result, invasive fungal infections occur in febrile neutropenic patients, may cause increased length of stay, daily mean and total hospitalization costs. More studies about this issue should be done to determine our country's results and to determine the importance of prevention strategies of invasive fungal infections.

Keywords: haematologic malignancy, invasive fungal infection, antifungal therapy, cost, length of stay.

## 1. GİRİŞ

İnvaziv fungal infeksiyonlar (İFİ) immünkompromize hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. *Candida* ve *Aspergillus*, İFİ'ye en sık yol açan mantarlardır. *Candida* infeksiyonları en sık yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında görülmekte iken, aspergilloz özellikle hematolojik maligniteli ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalarda görülmektedir (1).

Son on yılda hematolojik maligniteli hastalarda İFİ insidansında artış meydana gelmiştir (2). Yapılan bir çalışmada akut lösemi tanısı alan hastalarda kümülatif İFİ gelişme olasılığı 100 günde 11.2 olarak belirtilmiştir (3). İnvaziv fungal infeksiyon insidansındaki artış hastanede yatış süresinde belirgin uzamaya ve sağlık bakımı ilişkili harcamalarda artışa neden olmaktadır (4,5). Hematolojik maligniteli hastalarda invaziv aspergillozun (İA) görülme sıklığı %30'lara varmaktadır. Avustralya'da 1995-1999 yılları arasında yapılan bir çalışmada İA tanılı hastalarda hastanede yatış süresi 55.684 hastane günü, maliyeti 42.8 milyon Avustralya doları (AU\$) ve 375 hasta ölümü olarak tespit edilmiştir (6). Yine bir çalışmada İA tanılı kanser hastalarının, ortalama 26 gün ek yatış, 115.262 Amerikan doları (\$) daha fazla maliyete neden olduğu ve mortalitede dört kat artış bulunmuştur (5).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ulusal survey ağı verilerine göre, sadece 1998 yılında toplam İFİ tedavi maliyeti 2.6 milyar \$ olarak hesaplanmıştır. İnvaziv fungal infeksiyonu olmayan kritik hematolojik malignite hastalarına göre İFİ olan hastalarda ortalama ek maliyet iki ile dört kat arasında artmaktadır ve yaklaşık 36.867 \$ ek masrafa neden olmaktadır (7). Bir çalışmada akut myeloid lösemi (AML)/myelodisplastik sendrom (MDS) hastalarında invaziv pulmoner aspergilloza (İPA) atfedilen hasta başına ek maliyet 15.280 € bulunmuştur (8). Türkiye'de 1998-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada hematolojik malignitesi olan hastalarda İA maliyeti ortalama 9.245-171.952 \$ arasında değişmektedir (9).

İnvaziv fungal infeksiyonların tedavisi, pek çok sağlık profesyoneli için büyük bir sorun oluşturmaktadır. Klinisyenlerin karşılaştıkları en önemli problemlerden birisi

uzamış ateşi olan nütropenik bir hastada maliyeti yüksek ve yan etkileri fazla olan antifungal ilaçları başlama kararıdır. Özellikle hematolojik malignitesi olan ya da HKHN yapılan hastalarda İPA riskinin yüksek olması, tedavi kararı vermenin önemini de ön plana çıkartmaktadır (10). Nütropenisi tek risk faktörü olan hastalarda ölüm oranları %50-60 civarındadır. Geç başlangıçlı bir tedavide ise mortalite oranları artar (11).

Empirik, preemtif ve kanıta dayalı tedavi seçenekleri fungal infeksiyonların epidemiyolojisini ve atfedilen maliyeti etkileyebilmektedir. Bu infeksiyonların tedavisinde kullanılan etkin ve maliyetli antifungal ajanların sayısında artış söz konusudur. İlaç yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan maliyetler de önemli bir sorundur (nefrotoksisite, alerjik reaksiyon vb.). Bu nedenle fungal infeksiyonların hastanede yatış süresine etkisiyle beraber; tanısal işlemler, ek tedaviler, bakım masrafları gibi faktörlerin ve antifungal tedavilerin hasta başına düşen maliyetinin bilinmesi ve azaltmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir (12).

Bu çalışmada, Türkiye’de önemi giderek artan, ekonomik kayıpların önlenmesini hedefleyen, hastanemizde uygulanan aktif sürveyans protokollerinin ışığında, bir yıllık sürede fungal infeksiyonu olan hematoloji ve kemik iliği transplantasyon (KİT) ünitesinde takip edilen hastaların İFİ ilişkili toplam maliyetinin hesaplanması planlandı. Bu sayede benzer özelliklere sahip fungal infeksiyonu olmayan hematoloji hastaları ile kıyaslama yaparak, fungal infeksiyonların maliyete etkisini göstermek ve maliyetin azaltılmasına yönelik çözümlerin ortaya konması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

Hematolojik maligniteler, biyolojileri ve davranış modelleri ile oldukça değişken bir kanser grubudur. Akut lösemiler [akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoid lösemi (ALL)], kronik lösemiler [kronik myeloid lösemi (KML), kronik lenfoid lösemi (KLL)], plazma hücre bozuklukları [multipl myeloma (MM)], lenfomalar (hodgkin lenfoma, non-hodgkin lenfomalar), myelodisplastik sendrom (MDS) bu hastalık grubunda yer almaktadır. Son yıllarda hem primer hastalığa hem de destek tedavilerine yönelik gelişmeler, bu hastaların yaşam süresinde olumlu değişimler sağlamıştır. Ancak bu grup hastalarda halen morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi infeksiyon problemleri ile karşılaşmaktadır.

### 2.1. TANIMLAR

Nötropeni, genel olarak nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$  altında olması veya nötrofil sayısının  $500-1000/\text{mm}^3$  arasında olup, 48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durum olarak tanımlanır (13, 14). Derin nötropeni (sitotoksik kemoterapiyi takiben nötrofil  $<100/\text{mm}^3$ ), nötrofil düzeyinin hızlı düşmesi ve nötropeni süresinin yedi günden daha uzun sürmesi durumlarında; hematolojik maligniteli hastalarda infeksiyon gelişme olasılığı artmaktadır (13).

Vücut ısısının oral ölçümle tek seferde  $38.3^\circ\text{C}$  ve üzeri olması veya vücut ısısının bir saat süreyle  $38^\circ\text{C}$ 'nin üzerinde seyretmesi ve belirtilmiş olan nötropeni özellikleri taşıyan durumların eşlik etmesi “febril nötropeni” olarak tanımlanmıştır (13).

Nötropenik ateşi olan hastalarda klinik odakla beraber infeksiyonla ilgili patojen izole edilirse buna “mikrobiyolojik kanıtlı infeksiyon” denir. Klinik olarak odak belirlenmiş ancak ilgili patojen izole edilemiyorsa “klinik kanıtlı infeksiyon” olarak tanımlanır. Nötropenik ateşte, infeksiyonun klinik odağı veya ilgili patojen tespit edilemiyorsa “açıklanamayan ateş” tanımına uyar (15).

## 2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Özellikle akut lösemi hastalarında İFİ sıklığı artmış bulunmuştur. Akut myeloid lösemi, ALL'ye göre İFİ açısından daha riskli bulunmuştur (16, 17, 18). Hematolojik malignitesi olan 11.802 hastada yapılan retrospektif kohort çalışmasında; İFİ insidansı AML hastalarında %12.5 iken, ALL'de %6 olarak bulunmuştur (19). AML'deki bu artmış oran, tedaviye başlandığı andaki hastalığa bağlı nötrofillerdeki interensek fonksiyonel bozukluk veya göreceli olarak azalmış nötrofil sayısına bağlı olabilir (20).

İnvaziv kandidiyazis (İK) patogenezinde en önemli risk faktörlerinden biri, sitotoksik ajanlara bağlı (yüksek doz sitarabin) akut mukozal hasar sonucu gelişen mayaların gastrointestinal kolonizasyonudur (20). Diğer risk faktörleri; nötropeni, uzun süre geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi kullanımı, bakteriyemi, böbrek yetmezliği, YBÜ'nde uzun süreli yatış, total paranteral nutrisyon almak ve geçirilmiş gastrointestinal cerrahi olarak bilinmektedir (20, 21). Önceki fungal maruziyet veya kolonizasyon, antifungal tedavi öyküsü ve altta yatan hastalığın durumu (örn: relaps) İFİ için diğer önemli risk faktörlerindedir (22).

İnvaziv aspergillozis için en riskli hasta grubu akut lösemi hastaları ve HKHN alıcılarıdır (23-26). Bu gruplarda ilk indüksiyon kemoterapisinde uzamış (>10 ardışık gün) ve derin nötropeni önemli risk faktörleridir (23, 25, 26). Ayrıca nötropenik epizodlar arasındaki sürenin kısa olması, steroid gibi immünsüpresan ajan kullanımı, graft versus host hastalığı (GVHH), CMV enfeksiyonu, hiperglisemi ve kemik iliğinde yoğun demir depolanması diğer risk faktörleridir (23-28). Otolog HKHN'de pre-engraftman döneminde nötropenin daha kısa sürmesi ve GVHH gelişmemesi nedeniyle İA gelişme riski allojenik nakillere göre daha düşüktür (23).

İnvaziv fungal enfeksiyonlar için çeşitli risk sınıflamaları yapılmıştır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)'ne göre; "düşük riskli hastalar" nötropenin yedi gün içinde düzelmesinin beklendiği, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının stabil ve yeterli olmasının yanı sıra, aktif tıbbi komorbiditesi olmayan hastalardır. Bu düşük risk özellikleri en yaygın şekilde solid tümörü olan hastalarda bulunmakta, ancak bunlarla sınırlı kalmamaktadır. Düşük risk kriterlerini tam olarak

karşılamaayan herhangi bir hasta, yüksek riskli hastalara ilişkin kılavuza göre tedavi edilmelidir (29).

Aşağıdaki kriterlerin herhangi birine sahip olan hastaların, febril nütropeni sırasında ciddi komplikasyonların gelişimi açısından yüksek risk altında oldukları kabul edilmektedir (13):

- Yedi günden fazla sürmesi beklenen derin nütropeni
- Aşağıdaki komorbid tıbbi sorunların herhangi birinin varlığı:
  - Hemodinamik istikrarsızlık
  - Yutmayı etkileyen ve ağır diyareye neden olan oral veya gastrointestinal mukozit
  - Karın ağrısı, bulantı ve kusma veya diyare gibi gastrointestinal semptomlar
  - Yeni başlayan nörolojik veya mental durum değişimleri
  - Özellikle kateter tünel infeksiyonu olmak üzere, intravasküler kateter infeksiyonu
  - Yeni pulmoner infiltrat, hipoksemi veya altta yatan kronik akciğer hastalığı
- Karaciğer yetmezliği (aminotransferaz düzeylerinin normal değerlerin beş kat ve üzerinde olması) veya böbrek yetmezliğine (kreatinin klirensinin <30 ml/dak olması şeklinde tanımlanan) ilişkin kanıt bulunması.

Febril nütropenik hastaların çoğunda uygun tanısal algoritmanın uygulanması ve hastaya erken dönemde empirik tedavi başlanması, majör komplikasyonların önlenmesi için gereklidir. Komplikasyon gelişme riski fazla olan yüksek riskli hastaların tahmini için pek çok araç geliştirilmiştir. İçlerinden en çok kullanılanı ise, Multinational Association for Supportive Care (MASCC) indeksidir (13). Bu yöntem sayesinde klinisyen hastasının altta yatan malignitesinin ciddiyetine veya nütrofil sayısına bağlı olmadan riskini ileriye yönelik olarak öngörebilmektedir (Tablo 2.1.).

**Tablo 2.1. MASCC skorlaması**

Özellikler	Skor
Febril nötropeniye bağlı yakınmaların yaygınlığı (Sadece birini seçiniz)	
Asemptomatik veya hafif şiddetli semptomları olması	5
Orta şiddetli semptomlar olması	3
Ciddi semptomatik hasta	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı>90 mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik kanseri olup önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş < 60**	2

\*Maksimum puan 26'dır.  $21 \leq$  puan komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler.

\*\*16 yaş ve altı için geçerli değildir.

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. (29)

### 2.3. EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Mantarlar ökaryotik, toprakta, havada, tahıllarda ve bitkilerde bulunan, immünkompromize hastalarda fırsatçı infeksiyonlar yapan saprofitik mikroorganizmalardır (30-32). Bu grup hastalarda geniş bir yelpazede yüzeysel, allerjik ve doku invazyonu ile fırsatçı infeksiyonlar ve sendromlar ile kendini gösterir. Mantarlar başlıca maya, küf veya dimorfik yapıdadır (33-35). Küfler içerisinde *Aspergillus* türleri insanda infeksiyona yol açan birincil patojendir (16). İFİ'lerden %95'in üzerinde *Candida* ve *Aspergillus* türleri sorumludur (36-38).

Son iki dekatta immünkompromize hasta sayısındaki artmaya paralel olarak *Aspergillus* infeksiyonlarının insidansında da artma olmuştur (30, 31, 39, 40). Yoğun

immünsüpresif ve antineoplastik tedaviler, otolog kök hücre nakilleri, *Candida* profilaksisinin yaygın kullanımı insidansın artmasına katkıda bulunan faktörlerden bazılarıdır (41, 42). Son yıllarda fungal spektrum büyük değişiklikler göstermiştir. İK sıklığında azalmaya rağmen flukanazol dirençli non-albicans *Candida* sıklığında artış olmuştur (örn.: *C. krusei*, *C. glabrata*). İA olgularında başta *A. fumigatus* olmak üzere *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* ve *A. nidulans* infeksiyonların çoğundan sorumludur (43, 44). İmmün kompromize hastalarda, non-fumigatus *Aspergillus* infeksiyonları ve *Scedosporium*, *Fusarium* ve *Zygomycetes* gibi atipik küf infeksiyonlarının sıklığı giderek artmaktadır (45, 46). Sıklığı artan bu küf etkenlerinin çoğu konvansiyonel antifungal ajanlara dirençli, disseminasyona meyilli ve tedaviye yanıtı daha düşük olan mikroorganizmalardır (47).

İtalya'da yapılan geniş kapsamlı retrospektif bir çalışmada, hematolojik maligniteli 538 İFİ olgusu değerlendirilmiş ve üçte ikisinde etken olarak küf mantarları saptanmıştır. Küflerin %90'ından fazlasında etken *Aspergillus* türleri (*A. fumigatus*, *A. flavus*) iken, *Zygomycetes* ve *Fusarium* türleri ancak %4 olguda izole edilebilmiştir. Mayalardan en sık izole edilen tür *Candida*'dır (%91). Bu tür içerisinde non-albicans *Candida* türleri olguların yarısından fazlasında (%57) etken olarak tespit edilmiştir. Nadir görülen maya infeksiyonlarında ise etkenler; *Cryptococcus* (%4), *Trichosporon* (%4), *Rhodotorula* ve *Hansenula* (%1) olarak sıralanmıştır (19). Ancak bilinmelidir ki; mantar infeksiyonlarında en sık görülen etkenler mortalitesi en yüksek olanlar değildir. İFİ ilişkili mortalitede ilk sıralarda zigomikoz (%64), fusaryoz (%53) ve sonrasında aspergilloz (%42) gibi küf infeksiyonları gelmektedir. Kandidemilerde ise mortalite, bu hasta grubunda %33 civarındadır (19).

## 2.4. İNFEKSİYON BÖLGESİ

Potansiyel olarak İFİ'ler, vücudun herhangi bir organını tutabilir; ancak kan dolaşımı, akciğerler ve sinüsler en sık etkilenen bölgelerdir. İK sıklıkla kan dolaşımı infeksiyonu yapar (48, 49). İK olan 27 nötropenik hastada yapılan bir çalışmada %93 olguda kan dolaşımı infeksiyonu saptanmıştır (49).



İnvaziv aspergillozis ise akciğerlerde ve sinüslerde en sık izlenen fungal infeksiyon formu olarak bilinmektedir (48-50). İA olan 41 nötropenik hastada yapılan bir çalışmada akciğer tutulumu en sık iken (%73), sinüs tutulumu %17 ve dissemine hastalık %7 oranında saptanmıştır (49).

Zigomikoz infeksiyonlarında ise en sık tutulum bölgesi akciğerler ve orbito-sino-fasyal olarak bilinmektedir (51, 52). Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bir çalışmada mukormikozis infeksiyonunun en sık tuttuğu bölgeler %64 akciğerler ve %24 oranında orbito-sino-fasyal yapılar olarak bildirilmiştir. Serebral tutulum %19, dissemine infeksiyon ise %8 oranında görülmüştür (52).

## 2.5 MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Erken tanı hayat kurtarıcı olmasına rağmen İFİ tanısı halen zor ve sorunludur. Klinik bulgular etkene özgül değildir ve kolonizasyonunun invaziv infeksiyondan ayırt edilmesi kolay olmamaktadır (53). İFİ tanısında mikrobiyolojik çalışmalar tanıda yardımcı olsa da; pek çok komorbidite ve kanama diyatezinin eşlik ettiği nötropenik hastalarda invaziv işlemler sorun yaratabilir. Mantarların izolasyonu ve kültürde üretilmesi zaman alıcı ve zahmetli işlerdir. Uygun örneğin alınması zordur ve sonuç önceki antifungal tedavilerden etkilenir (54,55).

İdrarda, muköz membranlarda veya sinüs örneklerinde maya bulunması kontaminasyon veya kolonizasyonun bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Ancak, idrar sondası olmaksızın ardışık olarak alınan iki idrar örneğinde *Candida* gibi mayaların üretilmesi üriner sistem infeksiyonu belirteci olarak değerlendirilmelidir. Hastada İK bulgularının olması halinde kesin İFİ tanısı konulabilirken, semptom vermeyen olgularda tanıyı dışlamak zordur (56). Kan kültürlerinde *Candida* üremesi halinde sıklıkla dissemine infeksiyon (%56) düşünülmekte, tek organ tutulumu (%28) daha nadir görülmektedir (57).

Küf infeksiyonlarında ise kan kültürü ile İFİ tanısı koymak daha zordur. Solunum örneklerinde veya idrarda küf üretilmesi sadece kontaminasyon veya

kolonizasyonun bir göstergesi olabilir. Ancak hastada İFİ ilişkili klinik semptomların varlığı tanıda yardımcı olabilir. Histopatolojik bulgular, endemik dimorfik mantarlar ve İA için tanı koydurucu olabilir (55,56).

Kültürün başarılı olamadığı durumlarda veya mikolojik özelliklerinden dolayı yavaş üreyen etkenin varlığı serolojik yöntemler ile taranabilir. Serolojik testlerden, galaktomannan (GM) testi, 1, 3-b-D-glukan (BG) testi ve kriptokok kapsül antijen testi en yaygın kullanılanlardır (58).

Galaktomannan, *Aspergillus* türlerinde hücre duvarında bulunan ve ayrıca ekzo-antijen olarak da salgılanabilen bir maddedir. Lateks aglütinasyonu, radyoimmünoassay, enzim immünoassay ve sandviç ELISA yöntemleri ile antijen saptanabilir (58). GM antijeni varlığı serum, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve BOS'da araştırılabilir. İmmünkompromize hastalarda kemoterapiye başlandığında haftada en az iki kere testin yapılması ve üst üste gelen örneklerde iki pozitiflik bulunduğu zaman testin İA açısından destekleyici bulgu olarak kabul edilmesi önerilmiştir (56). İnvaziv aspergilloz için yüksek riskli hastalarda yapılan bir çalışmada tekrarlanan GM ölçümleriyle tanı duyarlılığı %92, özgüllüğü %95 bulunmuştur (59). Bazı beta-laktam antibiyotiklerin kullanımına bağlı gelişen yanlış pozitiflik, antifungal profilaksi ve kortikosteroid kullanımına bağlı yanlış negatiflik görülebilir (60).

Birçok mantarın hücre duvarında bulunan BG yapısını araştıran test ise; etkene özgün bir tanı testi olmayıp, hücre duvarı yapısında aynı elemanı taşıyan tüm mantarları saptayabilir (61). İnvaziv fungal infeksiyon için duyarlılığı %95, özgüllüğü %85'dir (62).

Erken tanı için RNA-hibridizasyonu ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi umut verici moleküler çalışmalar halen gelişme aşamasındadır (55).

## **2.6. RADYOLOJİK BULGULAR**

Febril nütropeni grubu hastaların %15-25'inde takipleri esnasında pulmoner infiltrasyonlar ortaya çıkabilir ve bunların üçte ikisinde ateş ortaya çıktıktan ortalama beş gün sonra radyolojik incelemede lezyonlar görülebilir. Radyolojik bulguların

başında çapları 1-3 cm arasında değişen periferik nodüller gelmektedir. Empirik antibiyotik tedavisi almasına rağmen yeterli ateş yanıtı alınamayan febril nötropenik hastalarda direkt grafi ile ancak %10'unda akciğerde infiltrasyon saptanabilirken, eş zamanlı bilgisayarlı tomografide (BT) %50 oranında infiltrasyon tespit edilebilir (63-65).

Bilgisayarlı tomografide halo işareti ve hava-hilal bulgusu İPA için önemli ipuçlarıdır. Halo işareti akciğerde nodüler infiltrasyon ve bunu çevreleyen kanama ve ödeme bağlı oluşan buzlu cam görünümüdür. Diğer bazı infeksiyonlarda ve klinik durumlarda da görülebilse de; uygun klinik koşullar altında İPA için oldukça tipiktir. Hava-hilal işareti İPA'nın geç dönemlerinde nodül veya infiltratta gelişen kaviteye bağlı oluşur. Hava-hilal bulgusu genellikle sağaltımı izleyen ikinci, üçüncü haftalarda nötropenin düzelmesiyle immün yanıtın yeniden oluşması sonucu görülür ve iyi prognozun işareti olarak kabul edilir (66, 67).

Kandida pnömonisi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda giderek artmaktadır. Florada bulunması nedeniyle kontaminasyon ve pnömoni ayırımını yapmak zordur. Hastalığa özgü radyolojik bulguları yoktur. Akciğerlerde bilateral nodüller, yamalı konsolidasyonlar ve buzlu cam infiltrasyonları görülebilir (43). Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans (MR) veya ultrasonografi (USG) ile görüntüleme karaciğer veya dalakta küçük periferik yerleşimli 'hedef benzeri apseler' (öküz gözü görünümü) kronik dissemine kandidiyazis tanısında kullanılabilir (56).

Akciğer mukormikozu, nadir görülen fakat görüldüğünde mortal seyreden fırsatçı bir mantar infeksiyonudur. Akciğer grafilerinde tek ya da çoklu konsolidasyon, nodül ve kitleler görülebilir. Kavite oluşumu sıktır. Bilgisayarlı tomografide endobronşiyal mukormikozu işaret eden bronşta tıkanma bulguları, lezyon çevresinde kanamaya bağlı buzlu cam alanları, pulmoner arterde yalancı anevrizma görünümü olabilir (68, 69). Rino-serebral mukormikozda ise infeksiyon genellikle paranasal sinüslerden başlar; damak, yüz, göz ve beyne doğru yayılır. Bilgisayarlı tomografide mukozalarda kalınlaşma ve kemik destrüksiyonu görülebilir (70).

## 2.7. TANI

İki bin iki yılında Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Birliği (EORTC) ve Ulusal Allerji ve İnfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID) Mantar İnfeksiyonları Çalışma grubunun (MSG) oluşturduğu klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmak üzere İFİ'ler için standart tanımlamalar yapılmıştır. Bu tanımlamalar 2008 yılında yeni ilaç ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için yenilenmiştir. Hematolojik kök hücre nakilli ve kanser hastalarında İFİ tanısı için üç olasılık düzeyi belirlenmiş; kesin, olası ve şüpheli İFİ olarak sınıflandırılmıştır (71).

Kesin İFİ tanısı mantarın dokuda histolojik inceleme veya kültür örneklerinde üretilmesi esasına dayanır. *C. neoformans* için ise tanı BOS'da kapsül antijeni gösterilmesi veya BOS'da çini mürekkebi boyama yöntemiyle konulur. Olası ve şüpheli İFİ tanısı için üç kriter incelenmelidir. Bunlar hastanın riskini belirten; konak faktörü, klinik belirti ve bulgular ile mikolojik kanıt ( kültür veya mikroskopik bakı, antijen testleri) olarak belirlenmiştir (71).

Bu yeni sınıflama sayesinde yüksek riskli gruplarda birbirine benzer kliniği olan hastalar mikolojik kanıt gereksinim olmaksızın İFİ çatısı altında toplanmıştır. Son yıllarda mikolojik kanıt yerini yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve serum/plazma GM ve BG testleri ile yine vücut sıvılarında PCR incelemesi gibi indirekt yöntemlere bırakmıştır. Ayrıca bu yeni tanımlamalar ile İFİ için risk grubunun sadece hematolojik maligniteler ve HKHN olmadığı, solid organ ve primer immün yetmezlik hastalarının da risk grubunda olduğu gösterilmiştir.

### 2.7.1 Kategoriler

#### 2.7.1.1 Kesin İFİ

Kesin İFİ tanısı için üzerinde uzlaşılan nokta; infekte dokuda mantar elemanlarının gösterilmesidir. Ayrıca kültürde mantarı tanımlamak gerekir. Endemik dimorfik mantarlar için dokudaki görünümleri spesifik olarak Tablo 2.2.'de belirtilmiştir (71).

**Tablo 2.2. Endemik mikoz dışında kesin İFİ için tanı kriterleri**

Analiz ve örnekleme	Küf	Maya
Mikroskopik analiz: Steril materyal	Doku hasarı olan hif veya melaninli maya yapılarının izlendiği bölgelerden iğne aspirasyonu veya biyopsi ile alınan örneklerde histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik değerlendirme	Müköz membranlar dışında normalde steril olduğu bilinen ve maya yapılarının izlendiği bölgelerden iğne aspirasyonu veya biyopsi ile alınan örneklerde, histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik değerlendirme
Kültür: Steril materyal	Normalde steril olan ve klinik veya radyolojik olarak infeksiyondan şüphelenilen bölgeden alınan örnekte kültürde küf veya siyah renkli maya hücrelerinin üretilmesi. (BAL, sinüs kavite yıkama sıvısı ve idrar hariç)	Normalde steril olan ve klinik veya radyolojik olarak infeksiyon şüphelenilen bölgeden son 24 saat içinde alınmış örneklerde kültüründe maya üretilmesi.
Kültür: Kan	İnfeksiyon şüphelenilen hastada kanda küf üretilmesi (Örn. <i>Fusarium</i> )	İnfeksiyon şüphelenilen hastada kanda maya (Örn. <i>Cryptococcus</i> veya <i>Candida</i> türleri) veya maya benzeri mantar üretilmesi (Örn. <i>Trichosporon</i> türleri)
Serolojik analiz: BOS	Uygun değil.	BOS'da kriptokok antijenlerinin tespit edilmesi dissemine infeksiyonu gösterir.

### 2.7.1.2. Olası İFİ

Olası İFİ tanısı için konak faktörü ve klinik bulgularla birlikte Tablo 2.3.'de belirtilen mikolojik kanıtların da bulunması gerekir (71).

**Tablo 2.3. Olası İFİ için tanı kriterleri (endemik mikozlar hariç)**

Konak Faktörleri
<p>*Fungal hastalığın başlangıç zamanına göre 10 günden uzun süredir <math>&lt;500</math> nötrofil/<math>\text{mm}^3</math> olması</p> <p>*Allojenik HSCT alıcısı olmak</p> <p>*Allerjik bronkopulmoner aspergillozis hariç en az üç haftadır en az 0,3 mg/kg/gün prednizolon kullanımı</p> <p>*Son 90 gün içinde siklosporin, TNF-alfa blokerleri, alemtuzumab gibi monoklonal antikor veya pürin analogu kullanımı olması.</p> <p>*Hereditör immün yetmezlik sendromu olması (kronik granümatöz hastalık gibi)</p>
Klinik Faktörler
<p>*Alt solunum yollarında fungal infeksiyon varlığı; üç YÇBT bulgusundan en az birinin bulunması:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Dens düzgün sınırlı nodüler lezyonların bulunması (halo işareti var ya da yok)</li><li>-Hava kresent bulgusu</li><li>-Kavite</li></ul> <p>*Trakeobronşit varlığı ve bronkoskopik incelemede; Trakeobronşiyal nodül, ülserasyon, psödomembran, plak ve skar dokusunun varlığı</p> <p>*Sinonazal infeksiyon; aşağıdaki üç sinüzit bulgusundan en az birinin bulunması:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Göze vuran akut lokalize ağrı</li><li>-Siyah eskarlı nazal ülser</li><li>-Lezyonun sinüslerden çıkarak orbitaya yayılım göstermesi.</li></ul> <p>*MSS infeksiyonu; aşağıdaki iki bulgudan en az birinin bulunması:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Görüntülemeye fokal lezyon varlığı</li><li>-MR veya BT'de meningeal tutulumun gösterilmesi.</li></ul> <p>*Dissemine kandidiyazis; kandidemiyi takip eden iki hafta içinde aşağıdaki iki bulgudan en az birinin bulunması:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-KC veya dalakta küçük hedef benzeri apse odaklarının bulunması</li><li>-Oftalmolojik takiplerde ilerleyen retinal eksuda varlığı</li></ul>
Mikolojik Faktörler
<p>*Direkt testler (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür); balgam, BAL sıvısı, bronşiyal fırçalama, sinüs aspirat sıvısında aşağıdaki iki kritere uyacak şekilde küfün gösterilmesi</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Küf işaret eden mantar elemanlarının görülmesi.</li><li>-Kültürde küf üretilmesi</li></ul> <p>* İndirekt testler: (mantarın antijen veya hücre duvarı yapısının gösterilmesi.)</p> <p>Aspergilloz:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Serum, BAL sıvısı, plazma veya BOS'da GM antijen tespiti.</li></ul> <p>Kriptokokkoz ve Zigomikoz dışında geri kalan İFİ:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Serumda BG tespiti</li></ul>

### 2.7.1.3. Şüpheli İFİ

Şüpheli İFİ tanısı koyabilmek için uygun konak faktörleri ile birlikte İFİ kliniğine uyan yeterli sayıda bulguların bulunması gerekir. Bu hastalarda mikolojik kanıt yoktur (Tablo 2.3.) (71).

## **2.8. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA TEDAVİ YAKLAŞIMI**

Nötropenik hastalarda infeksiyonun ilk ve tek belirtisi çoğu kez ateş olmaktadır. Febril nötropenik hastalarda ateş oluşturabilecek infeksiyöz ve infeksiyon dışı nedenleri birbirinden ayırt etmek her zaman mümkün değildir. Febril nötropeni hastalarında infeksiyonun seyri oldukça hızlı olabilir ve yüksek mortalite ile seyredebilir (72, 73). Tedavi planlanırken öncelikle hastanın risk grubunu belirlemek gerekir. Yüksek riskli olarak tanımlanan durumlarda (mutlak nötrofil sayısı  $\leq 100/\text{mm}^3$ , nötropeni süresinin 10 günden uzun sürmesi beklenen durumlar ve sepsis bulguları varlığı) 2011 IDSA kılavuzunda anti-psödomonal etkili beta-laktamlar (sefepim, imipenem, meropenem gibi karbapenemler veya piperasilin-tazobaktam) ile monoterapi önerilmektedir (13, 74, 75). Başlangıç tedavisine bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesinin hastalardaki mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Bu ajanlar, kateter ile ilgili olduğundan şüphelenilen infeksiyon, cilt veya yumuşak doku infeksiyonu, pnömoni veya hemodinamik istikrarsızlık gibi özgün klinik endikasyonlar için düşünülmelidir (13,74-76).

Yüksek prevalans ve mortaliteye sahip olan İFİ için, immünkompromize hastalarda dört temel tedavi yaklaşımı bulunmaktadır: proflaksi, empirik, pre-emptif ve hedefe yönelik tedavi (25). Bu yaklaşımlar, klinik kullanımda birbirlerine kıyasla çok fazla üstünlük göstermemekle birlikte, klinisyene antifungal tedavinin düzenlenmesi ve devamlılığının sağlanması için yol gösterici olmaktadır (77). Tedavi yaklaşımının belirlenmesinde çeşitli faktörler etkilidir. Bunlar; fungal epidemiyolojinin lokal ve bölgesel çeşitliliği, yeni tanısal testlere ulaşılabilirlik, önceki tedavi tecrübeleri ve merkezde HEPA filtre kullanımının yaygınlığı olarak sayılabilir (78).

### **2.8.1. Antifungal Proflaksi**

Antifungal proflaksi, İFİ gelişme riski yüksek olan hastalara, hastalığın semptom ve bulguları oluşmaksızın, antifungal ajanın başlanması olarak tanımlanabilir (79). Özellikle küflere yönelik proflaksi uygulanmalıdır. Azol

grubundan dört farklı (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) antifungal ile profilaksiye yönelik yapılmış çok sayıda etkinlik kanıtlı çalışma bulunmaktadır ve sonuç olarak pek çok uluslararası rehberde profilaksi için öneriler listesine alınmıştır (80-83). Allojeneik HKHN alıcılarında flukonazol ile nötropenik AML/MDS hastalarında posakonazol ile hem İFİ'den korunmada hem de surveyin artırılmasında anlamlı fark görülmüştür (84, 85). Antifungal profilaksi genel olarak güvenilir bir yöntem olsa da, gereksiz ilaç kullanımına bağlı yan etkiler, ilaç-ilaç etkileşimleri, artmış bakteriyemi riski, azol dirençli suşların seçilmesi, yineleyen infeksiyonlarda tercih edilecek ajanların kısıtlanmasına ve artmış maliyete neden olabilmektedir (71, 75, 86).

### **2.8.2. Empirik Antifungal Tedavi**

Empirik tedavi, geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen 72 saatten uzun süren ateşi olan febril nötropenik yüksek riskli hastalarda etken gösterilmeksizin antifungal tedavi başlanması anlamına gelmektedir (78). Bu tedavi yaklaşımında da aynı profilakside olduğu gibi ilaç toksisitesi ve artmış maliyet sorunu bulunsa da halen hematolojik malignite hastalarında uygulanan standart tedavi rejimidir (77). Yeni ajanlar kullanıma girene kadar (lipit amfoterisin b, kaspofungin, vorikonazol) klasik amfoterisin B (K-AmB) altın standart tercihti. Kanıta dayalı çalışmalar sonucu lipozomal AmB (L-AmB) ve kaspofungin, IDSA ve 3. Avrupa Lösemi Hastalarında İnfeksiyonlar Konferansı (ECIL-3) rehberlerine empirik tedavide ilk tercih ilaç olarak girmişlerdir (80, 81).

### **2.8.3. Pre-empitif tedavi**

Yüksek riskli hastalarda İFİ'den şüphelenildiğinde, tanının ateş dışında klinik bulgular, radyolojik yöntemler (örn; BT) veya diğer laboratuvar tetkikleriyle (serum veya BAL' da GM aranması ve *Aspergillus* PCR) ile desteklenmesi sonrası antifungal tedavinin başlanması pre-emptif tedavinin temelini oluşturur (87). Henüz tüm dünyada



kabul edilen kesin bir tanımlaması bulunmaması nedeniyle pre-emptif tedavide klinisyenlerin farklı yaklaşımları olmaktadır. Flukonazol profilaksisi alan HKHN ve AML/MDS hastalarında yapılan bir çalışmada; tanıda GM ve BT'nin birlikte kullanılması, gereksiz antifungal kullanımını %35'den %8'e düşürmüştür (88).

Pre-emptif ve empirik tedavilerin karşılaştırıldığı önemli çalışmalarından biri, 293 nötropenik AML hastası üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada pre-emptif tedavi kolunda maliyetin %35 oranında azaldığı görülmüş ve mortalite oranları benzer bulunmuştur (89). Avustralya'da yapılan bir başka randomize çalışmada ise, yüksek riskli hastalarda pre-emptif tedavi ile İA insidansı artmış bulunmasına rağmen gereksiz antifungal kullanımının %32'den %15'e düştüğü görülmüştür (90). Ancak, *Aspergillus*-PCR gibi diğer tanı yöntemleriyle yapılan pre-emptif tedavi çalışmalarında, gereksiz ilaç kullanımını önlemede istenilen başarı elde edilememiştir (90, 91).

#### **2.8.4. Hedefe Yönelik Tedavi**

Fungal patojen steril bölgelerden alınan kültür ile izole edilebiliyorsa veya histopatolojik olarak gösterilebiliyorsa; bu hastalarda hedefe yönelik (direkt) antifungal tedavi başlanabilir.

İnvaziv aspergillozisin tedavisinde uluslararası beş kılavuzun da ortak önerisi ilk tercih tedavide vorikonazol veya L-AmB'nin seçilmesi iken; relaps veya refrakter olgularda kaspofungin veya posakonazolün kullanılabilceği vurgulanmıştır (25, 81, 83, 92, 93). Yeterli klinik veri olmadığından, artmış toksisite riski ve maliyet nedeniyle ilk tercih tedavide kombinasyon rejimlerinin kullanılması önerilmemektedir (81, 83, 94). Sadece bazı kaynaklarda kurtarma tedavisinde kullanılabilceği belirtilmektedir (81, 95).

### **2.9. ANTİFUNGAL İLAÇLAR**

Antifungal etkinlik gösteren ilaçlarla yapılan tedavilerin geçmişi geçtiğimiz yüzyılın ortalarına kadar dayanmaktadır. İlk antifungal ajan olan griseofulvin, 1939 yılında kullanıma girmiştir. Takiben 1944 ve 1949 yıllarında ilk azol ve polyen izole

edilmiştir (96-98). Bin dokuz yüz elli dokuz yılında K-AmB ciddi sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde kullanıma girmiş ve sonraki dört dekat boyunca “altın standart” tedavi rejimi olarak kabul edilmiştir. Bin dokuz yüz altmış dokuz yılında ilk topikal ajanlar olarak mikonazol ve klotrimazol geliştirilmiş, 1974’de ekonazol bunu takip etmiş, 1970’lerin sonunda ise mikonazolün intravenöz (iv) formu keşfedilmiştir (99-103). Bin dokuz yüz seksen’li yılların başından itibaren immünkompromize hasta sayısındaki dramatik artışa paralel olarak bu dönemde yeni triazoller olan flukonazol ve itrakonazol ile bir alilamin olan terbinafin kullanıma girmiştir (104-106).

Son yıllarda geliştirilen antifungal ajanlara rağmen halen mevcut ilaçların etki spektrumlarındaki yetersizlik, ilaç direnci, toksisite ve ilaç etkileşimleri İFİ’lerde bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır (71,107). Son yıllarda güvenlik profili iyileştirilmiş yeni formülasyonlar kullanıma girmiştir. Bin dokuz yüz doksan altı yılında AmB’nin lipozomal formülasyonları, 2000’lerin başında ise yeni ekinokandinler olan kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin kullanılmaya başlanmıştır. İki bin iki yılında vorikonazol ve 2006’da posakonazol yeni ajanlar olarak piyasada yerini almıştır (108-111).

İnvaziv fungal infeksiyonların tedavisinde başlıca dört grup ilaç kullanılmaktadır. Bunlar polyen grubu antifungal ilaçlar (AmB), azol deriveleri (imidazoller ve triazoller), nükleik asit sentez inhibitörleri (5-fluorositozin) ve hücre duvarına etkili ajanlardır (ekinokandinler).

### **2.9.1. Polyen Grubu**

Polyen grubu ilaçlardan en eskisi K-AmB olup, İFİ tedavisinde onaylanmış standart ilaçtır ve yeni antifungal ajanların etkinlikleri ve güvenilirlikleri bu ilaçla karşılaştırılmıştır (112). K-AmB, fungal membranda bulunan ergosterole bağlanarak membran permeabilitesini artırır ve önemli katyonların kaybı sonucu hücre ölümü gerçekleşir (113, 114). Etki spektrumu *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* türleri, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ve *Paracoccidioides brasiliensis* gibi geniş bir etken

yelpazesini kapsar (113). Fungal ergosterolün yanı sıra normal insan hücre membranlarında bulunan kolesterol ile de etkileşime girdiğinden akut ve kronik toksisitesi sıktır. Vakaların %80'inde infüzyona bağlı toksisite veya nefrotoksisite gelişmektedir (115). Yan etkilerini azaltmak amacı ile L-AmB, lipid kompleks ve kolloidal dispersiyon olmak üzere ilacın lipid bazlı üç farklı formülasyonu geliştirilmiştir. Bu preparatlar K-AmB'ye oranla daha az nefrotoksiktir, infüzyona bağlı reaksiyonlar daha nadirdir ve serumda daha yüksek dozlara ulaşılabilir (116).

### 2.9.2. Azol Deriveleri

Ergosterol sentezini inhibe ederler. İlk triazol preparatlarından flukonazol, sitokrom p-450 sistemine bağlı bir enzimi etkileyerek ergosterol sentezini bozar ve biriken steroller hücre fonksiyonlarını bozarak hücrenin ölümüne yol açarlar (113).

Flukonazolün etki spektrumu AmB'ye benzer, en önemli farklılık ise *Aspergillus* grubu mantarlara etkili olmamasıdır. *Candida* türleri arasında *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* kazanılmış, *C. krusei* ise primer direnç gösterir (115, 117).

İtrakonazol, *Aspergillus* türleri, *B. dermatitidis*, *Candida* türleri, *C. immitis*, *C. neoformans*, *H. capsulatum* ve benzeri mantarlara karşı etkilidir. Ancak biyoyararlanımı değişkenlik gösterdiğinden İFİ tedavisinde kullanımı sınırlıdır (115, 118).

Vorikonazol, ikinci kuşak yeni azol preparatlarından olup etki spektrumu en geniş olan azol grubu antifungaldir. *Candida* suşlarına karşı fungostatik, *Aspergillus*'a karşı ise fungisidal etkinlik gösterir (119). Sitokrom p-450 sistemini inhibe ederek ergosterol biyosentezini durdurur (120). Oral kullanımında emilimi iyidir ve plazmada en yüksek seviyeye iki saatte ulaşır. Plazma proteinlerine %65 oranında bağlanır ve yarı ömrü altı saattir. BOS'a geçişi iyidir. Vorikonazol kanıtlanmış *Aspergillus* infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenektir. Olguların %10-15'inde transaminaz

yüksekliği, geçici görme bozuklukları ve %5’inde deri döküntüsü görülmüştür (115, 117, 119).

Posakonazol azol türevi, geniş spektrumlu, oral formu olan bir antifungaldir. Nadir İFİ etkenleri olan *Zygomycetes* ve *Fusarium* türlerine de etkilidir. Flukonazole göre *Candida* etkinliği sekiz kat fazladır (115, 117, 121). Hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda, HKHN alıcılarında ve GVHH durumunda profilaktik kullanım endikasyonu onaylanmıştır (122).

### **2.9.3. Ekinokandinler**

Ekinokandinler, mantar hücre duvarında yer alan 1,3  $\beta$ -glukan sentaz enzimini inhibe ederek fungisidal etki gösterir (124). Karaciğerden metabolize edilir ve yarılanma ömrü 9-10 saattir. Oral biyoyararlanımı düşük olduğundan parenteral verilmelidir (125). Kaspofungin, 2001 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından diğer tedavilere yanıtız veya tolere edemeyen İA olgularında, 2003 yılında ise İK infeksiyonları ve kandidemide kullanımı onaylanmıştır (100-103). Diğer ekinokandinlerden mikafungin ve anidulafungin de benzer etkinliğe sahip yeni ilaçlardır (115).

## **2.10. ANTİFUNGAL TEDAVİ VE MALİYETİ**

Yeni kullanıma giren antifungal ajanlar aslında eskilerin değiştirilmiş türev formülasyonları olmasına rağmen, üretimde kullanılan yenilikçi teknolojiler ve artan iş gücü maliyeti nedeniyle eski ajanlara göre oldukça pahalıdır (126).

Amerika Birleşik Devletleri’nde antifungal pazarı 1999 yılından 2003 yılına kadar olan dönemde 2.1 milyar \$’dan 3.3 milyar \$’a yükselmiştir. Bu dönemde azoller, toplam pazar payının %52’sini oluşturmuştur. 2007-2008 yılları arasında ise toplam eczacılık masraflarında payı, 11.2 milyar \$’a kadar yükselmiştir. En son 2012 yılında yapılan hesaplamalar ile antifungal ilaç harcamaları %4.5 artışla 14 milyar \$’a

çıkıştır (127, 128). Gelişmiş ülkelerde halen sağlık harcamalarının en büyük kısmını ilaç tüketimi oluşturmaktadır. Bu yüzden fungal infeksiyonların tedavisi sırasında kullanılan antifungal ajanlar bu hastaların maliyetini de arttırmaktadır. 1996 yılında ABD’de, aspergilloz tedavisinin ortalama maliyeti hasta başına 62.426 \$, yıllık toplam maliyet ise 633.1 milyon \$ olarak bulunmuştur (5). 1997 yılında ABD’de kandidemilerde tedavi maliyeti hasta başına 34.123-44.526 \$ ile toplamda yıllık 281 milyon \$ olarak tespit edilmiştir. 1999 yılında Avustralya’da yapılan bir çalışmada da aspergillozis tedavisinin kişi başı maliyeti 9.333 AU\$, toplamda ise 42,8 milyon AU\$ olarak hesaplanmıştır. Yine aynı yılda dissemine kandidiyazis tedavisinin bu ülkedeki maliyeti kişi başına 33.274 AU\$, yıllık toplamda ise 17,7 milyon AU\$ olarak bulunmuştur (130, 131).

Artan sağlık bakımıyla ilişkili maliyet ve kaynakların kısıtlı kullanımı gibi nedenlerle, fungal infeksiyonların tedavisinde uygun antifungal ajanın seçimi önem kazanmıştır.

## **2.11. İLAÇ SEÇİMİNİN EKONOMİK DEĞERLENDİRMESİ**

Lipozomal Amfoterisin B, vorikonazol ve kaspofungin gibi yeni jenerasyon antifungal ilaçlar, eski ajanlara göre belirgin olarak daha pahalıdır. İlaç seçimi sırasındaki bu büyük fiyat farkı, özellikle etkinlikleri benzer ajanlar için klinisyenin tercihini etkilemektedir (132, 133). Maliyeti nedeniyle özellikli endikasyonlar dışında, pahalı ajanların empirik tedavide kullanımı kısıtlanmaktadır. Örneğin pahalı bir ajan olan L-AmB, diğer eski ve ucuz ajanlara karşı intolerans gelişen toksik etkileri görülen hastalarda kullanılabilir (134). Ne yazık ki, hastane politikaları halen tedavi protokollerini belirlerken maliyet etkinlik yerine sadece toplam maliyetteki azalmayı hedef alacak şekilde hareket etmektedir.

Bir ilaca ilişkin maliyet hesaplanırken iki tür inceleme yapılır; ilaca ilişkin primer maliyet (ilaç uygulanması esnasında oluşan maliyet) ve sekonder maliyet (tedavi başarısızlığı ve ilacın yan etkilerine bağlı gelişen maliyet) (135). Yeni tedavi seçenekleri ile tedavinin yüksek etkinliği ve ilaç güvenlik profili vurgulanırken, ilacın

ekonomik analizi yapıldığında bu etkilere bağılı sekonder kazançlar da göz önünde bulundurulmalıdır (sekonder maliyete etkileri). İnvaziv fungal infeksiyonların tanısı güç, tedavileri uzun süreli ve çoğu zaman başarısız olması nedeniyle sekonder maliyet hesaplamaları önem kazanmaktadır (134). İki bin beş yılından itibaren yeni antifungallerin kullanıma girmesi sonrası yapılan çalışmalarda çoğunlukla profilaksi rejimleri veya ucuz konvansiyonel ajanlarla yeni kullanıma giren pahalı ilaçlar karşılaştırılmaktadır.

Maliyet çalışmalarında dört temel ekonomik değerlendirme kullanılmaktadır. Bunlar: maliyet-etkililik, maliyet-minimizasyon, maliyet-fayda ve maliyet-yararlanım analizleridir. Maliyet-etkililik çalışmasında birbirine benzer sonuçları olan farklı değerler kıyaslanmaktadır. Avantajı; birimsel değerlerin maliyetinin tek tek hesaplanabilmesidir. Maliyet-minimizasyon ise aynı sonuçları olan benzer değerler arasında en düşük maliyetli olanın seçilmesine izin verir (136-138). Maliyet-fayda ve maliyet-yararlanım gibi analizlerin ihtiyacı olan bir çalışmada genel formül; hastalık maliyetinin sağlık çıktı birimine bölünmesi ile bulunur. Bir toplumun üyelerinden bazılarının, bir hastalığa yakalanmaları sonucu toplumun karşılaştığı toplam ekonomik yükü belirleyen çalışmalara “Hastalık Maliyeti Çalışmaları - Cost of Illness Studies” denmektedir. Amacı, sağlık problemlerinin çözümlenmesinde doğru karar verebilmek için, çeşitli hastalıklar karşısında katlanılmak zorunda olunan ekonomik yükün bilinmesidir (139).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (PAÜ-SARUM), 690 yataklı üçüncü basamak sağlık kuruluşudur. Çalışma, hastanenin 20 yataklı hematoloji ve yedi yataklı KİT ünitesinin yatan hastalarında yapılmıştır. Çalışma, T.C. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu' nun 30.07.2013 tarih ve 10 sayılı kurul toplantısında görüşülmüş olup, söz konusu çalışmanın yapılmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. T.C. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi' nin 05.08.2013 tarih ve 60116787/020/27540 sayılı üst yazısı ekinde de araştırmacıya bildirilmiştir.

#### **3.1. ÇALIŞMA GRUBU**

Bu çalışma prospektif bir olgu-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. 01/08/2013 ile 31/07/2014 tarihleri arasında PAÜ-SARUM'da hematolojik malignite nedeniyle primer veya destek tedavi ihtiyacı olan ve bu nedenle hematoloji servisi yada KİT ünitesine en az iki gün süreyle yatırılan tüm hastalar (245 hasta) çalışmaya dahil edilmiştir.

##### **3.1.1. Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi**

Hematolojik malignitesi olan hastalar cinsiyet, yatış tanısı gibi durumları göz önüne alınmaksızın çalışmada değerlendirilmiştir.

Yatışı sırasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği tarafından İFİ tanısı konan ve izlenen hastalar olgu grubu (OG) olarak çalışmaya alınmıştır. OG'na, kılavuzlara göre İFİ (kesin, olası, şüpheli) tanısı alan ve tedavi amacıyla sistemik (oral veya parenteral) antifungal tedavi verilen, 18 yaşından büyük hastalar dahil edilmiştir.

Kontrol grubu (KG), çalışmanın uygun sonuçlar vermesi amacıyla; yaş ( $\pm 10$  yaş), cinsiyet ve hematolojik malignite açısından benzer özelliklere sahip, aynı sayıda, İFİ tanısı olmayan, farklı nedenlerle hematoloji servisi ve KİT ünitesinde yakın zaman diliminde yatmakta olan hastalardan oluşturulmuştur. Her bir OG hastasına yine bir KG hastası denk gelecek şekilde birebir eşleştirme yapılmıştır.

On sekiz yaşından küçük, yatış süresi 48 saatten az olan, sadece yüzeysel veya mukozal (orofarengeal, vajinal) fungal infeksiyon tanısı olan hastalar ile çalışma başlangıcından öncesinde ya da çalışma bitiş tarihinde halen yatmakta olan hastalar araştırma dışı bırakılmıştır. Daha önceki yatışlarında İFİ tanısı alan ve yatışının başlangıcından itibaren antifungal tedavi verilen hastalar çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği düşünülerek OG'na dahil edilmemiştir. Proflaktik olarak antifungal tedavi alanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Olgu ve kontrol grubuna dahil edilen hastalar yatışları süresince takip edilmiş, KG'ndaki hastalarda İFİ tanısı konulması ve en az iki gün süreyle antifungal tedavi alması durumunda OG'na dahil edilmiştir.

Uygun kriterleri karşılayan hematoloji ve KİT ünitesindeki hastalar, OG ve KG'nu oluşturmak amacıyla bir yıl süreyle prospektif ve kontrollü takip edilmiştir. Çalışma esnasında hastaların hiçbirine dışarıdan ek müdahalede bulunulmamış olup, bir maliyet çalışması olarak tasarlanmıştır.

### **3.1.2. Hastaların Takibi**

Antifungal tedavinin başlangıcında tüm hastaların biyokimyasal değerleri ve kan sayımları yapılmıştı. Tedaviye yanıtta ateşin düşmesi, klinik bulguların gerilemesi, solunumsal şikayetlerde azalma ve radyolojik bulgulardaki gerileme izlendi. Hastalar ilaçların yan etkileri, toksisite ve intolerans açısından yakın izlendi. Antifungal tedaviye klinik ve radyolojik yanıt alınana kadar devam edildi.

İnvaziv pulmoner aspergilloz açısından hastalar haftada iki kez seri kan örnekleri alınıp GM antijen testi (Platelia Aspergillus EIA; Bio-Rad Laboratories) ile



izlenmiştir. Sınır değeri (Cut-off) 0.7 olup bunun üzerinde en az iki ardışık değeri olan hastalar pozitif kabul edilmiştir. Antibiyoterapiye cevap alınamayan uzamış ateşli hastalarda beşinci günden itibaren GM izlemine ek olarak YÇBT çekilmiştir.

Çalışmada araştırılan konuların istatistik hesaplamaları için gerekli olacak verilerin toplu halde kaydedilmesine olanak sağlamak amacıyla, literatür incelemesi sonucunda ‘hasta bilgi formu’ oluşturulmuştur (Ek 1). Her hasta için, yatağı başında hastanın kendisinden veya eğer bilinci açık değilse yakını ve doktoru ile görüşülerek gerekli bilgiler alınmıştır. İnvaziv fungal infeksiyon tanısı konulan hastalar, belirli aralıklarla ziyaret edilerek ek bulgular ve veriler forma kaydedildi. Olgu grubundaki hastaların demografik verileri, yatış tanısı, kemoterapi maruziyeti, altta yatan hastalıklar, İFİ gelişimi için risk faktörleri, MASCC skoru hesaplanması için gerekli klinik ve laboratuvar verileri, gelişen fungal infeksiyona ait veriler, kültür üremeleri ve antifungal tedavilerine ait veriler toplanmıştır. Hastalarda EORTC / MSG olgu tanımlama kriterlerine göre şüpheli, olası ve kanıtlanmış İFİ tanımlaması yapılmıştır (71).

Sistemik inflamatuvar cevabın eşlik ettiği, en az bir kan kültüründe *Candida* üremesi saptanan hastalara ‘kandidemi’ tanısı konulmuştur. Santral venöz kateteri (SVK) olup eş zamanlı alınan kateter ve periferik kan kültürlerinden en az 2 saat önce olmak üzere; kateterden alınan kan kültüründe aynı *Candida* kökeni üretilmesi veya kateteri çekilen hastada kateter ucu kültüründen aynı *Candida* kökeninin üretildiği olgular, ‘kateter ilişkili kandidemi’ olarak tanımlanmıştır. Hematoloji ünitesinde yatan hastalarda nötropeniden çıkarken lökositoz, CRP’de artış, ALT, AST, ALP’da yükselme, görüntüleme yöntemleri ile karaciğer ve dalakta çok sayıda lezyon varlığı ‘hepatosplenik kandidiyazis’ olarak tanımlanmıştır (37).

Belirlenen kriterlere uygun KG’undaki hastalar için de ayrıca ‘hasta bilgi formu’ oluşturuldu (Ek-2). Kontrol grubu surveyans formunda; demografik veriler, yatış tanısı, kemoterapi maruziyeti altta yatan hastalıklar, MASCC skoru hesaplanması için gerekli klinik ve laboratuvar verileri, kültür üremeleri ve antibiyotik tedavilerine ait veriler ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

İnvaziv fungal infeksiyon sıklığı araştırılırken aşağıdaki formül üzerinden hesaplama yapılmıştır. İnsidans dansitesi çalışma süresince saptanan İFİ sayısının aynı dönemde yatan hasta gününe oranıdır.

$$\text{İnsidans dansitesi} = \text{İFİ sayısı} / \text{Hasta günü} \times 1000$$

### **3.2. MALİYETLERİN HESAPLANMASI**

Hesaplanan maliyetler, OG ve KG'undaki hastaların belirlenen referans numarasıyla yatışı süresindeki harcamaları kapsamaktadır. Hematoloji servisine yatış öncesi ve sonrası maliyetler değerlendirmeye alınmamıştır. Maliyetle ilgili hesaplamalarda kullanılan fiyatlar 24.03.2014 tarihinde yürürlüğe giren Maliye Bakanlığı'nın 28597 sıra numaralı tedavi yardımına ilişkin uygulama tebliğindeki değişiklikler esas alınarak Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Döner Sermaye Bölümünden alınan hasta faturaları üzerinden hesaplandı. İlaç fiyatları, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Eczanesinden alınan ve Sağlık Bakanlığının 29.01.2013 tarihinde yürürlüğe giren ve 09.01.2014 tarihinde revize edilen ilaç yazılım kuralları, eşdeğer ilaç uygulaması ve eczacı indirimine ilişkin olarak yapılan düzenlemeleri esas alan yeni fiyatlar üzerinden hesaplandı.

Doğrudan maliyetin hesaplanmasında; hastalara verilen sağlık hizmetleri gruplandırılarak değerlendirme kapsamına alınmıştır. Tüm fiyatlar düzenlenerek hasta maliyet veri formuna kaydedildi (Ek-3). Olgu ve kontrol grubundaki hastalar için; ilaç maliyeti (kullanılan tüm ilaçlar), antifungal tedavilerin maliyeti, tıbbi malzeme maliyeti, laboratuvar tetkiklerinin maliyeti (mikrobiyoloji, hematoloji, biyokimya ve genetik laboratuvarlarında yapılan tetkiklerin maliyeti), patolojik tetkiklerin maliyeti, doktor maliyeti, görüntüleme tetkiklerinin maliyeti (radyoloji ve nükleer tıp tetkiklerinin maliyeti), kan ürünlerinin maliyeti ve diğer ücretlerin maliyeti (ameliyat, anestezi, girişimsel, diyaliz) başlıkları altında toplanıp, özel katkı payları belirlenerek ortalama ve toplam maliyetleri hesaplandı.

Olgu grubundaki hastalar, İFİ oluşumu ve maliyeti etkileyebilecek çeşitli faktörler (yaş, tanı, yatış süresi, antifungal tedavi, vb.) açısından İFİ gelişmeyen kontroller ile eşleştirme yapılmıştır. Belirlenen maliyet değişkenlerinin ortalamaları hesaplanarak; İFİ gelişen hastalardaki ek maliyetler bulundu. Antifungallerin kullanım süresi ve fiyatı OG için hesaplanarak; hasta başına düşen ortalama maliyet ve KG ile arasındaki fark belirlenerek ortaya çıkan ek ilaç maliyet hesaplandı. Maliyet hesaplamasına alınan olgu ve kontrollerin tamamının maliyetlerinin ortalaması üzerinden yüksek ve düşük maliyetli olarak kabul edilen iki grup oluşturuldu. Yüksek maliyete neden olan faktörler bu iki grup üzerinden değerlendirildi.

Bulunan maliyetler TL bazında hesaplanmış olup tez yayın aşamasında uluslararası yayınlar ile karşılaştırılması amacıyla çalışmanın yapıldığı sürenin tam ortası olan 1 Ocak 2014 tarihli Merkez Bankası döviz kuru (1 \$ = 2,13 TL) göz önüne alınarak maliyetlerin \$ karşılıkları kullanılmıştır.

### **3.3. İSTATİSTİK**

Yatış süreleri, maliyet analizleri ile birlikte incelenecek demografik değişkenler ve diğer parametreler, sayısal ve nitel değişkenlere ait açıklayıcı istatistikler ve karşılaştırma analizleri, SPSS 20.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmada incelenecek olan nitel değişkenler yüzde ve frekans ile özetlenerek Ki-kare test istatistiği ile analiz edilmiştir. Çok değişkenli analiz için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sayısal değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma ve medyan (min, max) değerleri ile özetlenerek, ikili grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda t-testi ile ikiden çok grupların karşılaştırılmalarında ANOVA testi ile analiz edilmiştir. ANOVA testi anlamlı olan analiz sonuçları için ikili grup karşılaştırmaları Bonferroni düzeltmeli post-hoc analizi ile yapılmıştır. Toplam doğrudan maliyet ortalaması üzerinden yüksek ve düşük maliyet olarak gruplama yapıldı. Yüksek maliyete neden olan faktörler Chi-square test ve Fischer's exact test ile karşılaştırıldı. Yatış süreleri açısından ikili grup karşılaştırmaları ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Araştırmamız 1 Ağustos 2013 ile 31 Temmuz 2014 tarihleri arasında PAÜ-SARUM hematoloji servisi ve KİT ünitesinde prospektif olarak yapılmıştır.

Bir yıl boyunca aktif sürveyans yoluyla hematoloji servisinde 756, KİT ünitesinde 98, toplamda 854 hasta yatışı takip edildi. Olgu grubu olarak çalışmaya hematolojik maligniteli 245 hastadan; İFİ tanısı konmuş, belirtilen kriterlere uyan 52 hasta alındı. İncelenen İFİ saptanmayan 193 hastadan; çalışma kriterlerine uyan 52 hasta kontrol grubu (KG) olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

### 4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Olgu grubundaki hastaların %86'sı (n:45) hematoloji servisinde, %14'ü (n:7) KİT ünitesinde yatmaktaydı. KG hastalarının ise %94'ü (n:49) hematoloji servisinde, %6'sı (n:3) KİT ünitesinden seçilmiştir. Çalışmaya alınan hematolojik maligniteli hastaların %21.2'sinde İFİ tanısı konulduğu ve antifungal tedavi aldığı görülmüştür. İFİ insidans dansitesi 31.9/1000 hasta günü olarak bulundu. Ortalama yaşları; OG'unun 49.5±14.1, KG'nun 56.3±15.7 olarak saptandı. İstatistiksel olarak grupların yaşları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. OG'ndaki hastaların % 67'sini, KG'nun ise %65'ini erkekler oluşturmaktayken, kadınların oranı %33'e %35 olarak bulundu. Cinsiyetleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.1).

Hastaların ortalama yatış süresi; OG'unda 31.3±12 gün, KG'unda ise 18.8±8.3 gün olarak hesaplandı. Fungal infeksiyonun 12 gün fazladan yatışa neden olduğu görüldü. Independent Samples T-test kullanılarak yapılan analizde grupların yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1. Demografik veriler**

	Olgu (n)	Kontrol (n)	P değeri
Yaş (ortalama±SD)	49.5±14.1	56.3±15.7	0.023
Cinsiyet			
Erkek	35	34	0.836
Kadın	17	18	
Yatış günü (ortalama±SD)	31.3±12	18.8±8.3	<0.001

## 4.2. KLİNİK VERİLER

Olgu ve kontrol grubundaki hastaların sekiz farklı primer hematolojik malignitesi vardı. Tablo 4.2.'de ayrıntılı olarak olgu ve kontrol grubundaki hastalar için primer maligniteleri belirtilmiştir. Bu çalışmadaki İFİ olgularının çoğunluğunu akut lösemi olguları (%76.9), bunların çoğunluğunu ise AML hastaları oluşturmaktaydı. Merkezimizdeki hematolojik maligniteli hastalardaki İFİ insidansı %21 iken, AML hastaları %12'sini oluşturmaktaydı.

**Tablo 4.2. Hastaların primer hematolojik malignitelerin oranları**

Malignite	Olgu (n,%)	Kontrol (n,%)	Toplam (n,%)
ALL	10, %19.2	4, %7.7	14, %13.5
AML	30, %57.7	19, %36.5	49, %47.1
MDS	1, %1.9	3, %5.8	4, %3.8
MM	5, %9.6	13, %25	18, %17.3
KML	0, %0	2, %3.8	2, %1.9
KLL	2, %3.8	3, %5.8	5, %4.8
NHL	4, %7.7	4, %7.7	8, %7.7
HL	0, %0	4, %7.7	4, %3.8
Toplam	52, %100	52, %100	104, %100

Olgu grubundaki hastaların, yatış yapıldıktan sonra ortalama 14.2±10.3 gün içinde fungal infeksiyon tanısı aldığı ve antifungal tedavi başlandığı görüldü. İFİ tanısı ile tedavi başlandığı sırada ortalama sekiz gündür nötropenik oldukları görüldü. Bu hastaların %64'ü yedi günden uzun süredir nötropenikti. Tanı konulduğunda hastaların ortalama dokuz gündür ateş yükseklikleri olmaktadır. İncelenen tüm hastalarda miyelotoksik kemoterapi maruziyeti mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen hastalardan KİT ünitesinde yatan beş hastada otolog nakil sonrası, iki hastada allojenik nakil sonrası İFİ geliştiği görülmüştür. MASCC skoru OG'nda ortalama 17.5, KG'unda 18.1 olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Olgu grubundaki hastaların; %3.8 'inde kesin, %73.1'nde olası, %23.1'nde şüpheli İFİ tanısı konulmuştur. Bu tanıların; %90'ını pulmoner, %6'sını fungemi ve %4'ünü diğer (mukormikoz) infeksiyonlar oluşturmuştur. Kan kültüründe *Candida* üremesi olan iki hastada kesin İFİ tanısı konulmuştur. Bu hastalardan bir tanesinde kandidemi, katater kullanımıyla ilişkilendirilmiştir.

Olgu grubundaki hastaların %46'sında (n:24) GM en az iki kez üst üste pozitif saptanmıştır. Yine bu hastaların %92.3'üne en az bir kez YÇBT çekilmiştir.

İnvaziv fungal infeksiyon gelişen hastalarda eşlik eden komorbid durumlar belirlendi. OG'ndaki hastalarda komorbiditeyi oluşturan bu durumlardan; pnömoni %60.4, hipotansiyon %32.7, nörolojik değişiklikler %7.7 ve yeni başlayan karın ağrısı %13.5 oranında bulunmuştur.

Olgu grubundaki hastalarda YBÜ'nde yatış oranı % 17 iken, KG'unda bu oran % 11 olarak bulundu. Olgu grubunda mortalite oranı %11.5 iken kontrol grubunda %7 olarak hesaplandı. Gruplar arasında YBÜ'de yatış ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

### **4.3. ANTİFUNGAL TEDAVİ VERİLERİ**

Hastaların yatışları süresince verilen antifungal tedavi süresi ortalama 16.9 ±10.4 gün olarak bulundu. İFİ tanısı ile antifungal tedavi başlanan hastalarda alerjik

reaksiyonlar, yan etkiler (örn: nefrotoksisite), tedaviye yanıtızsızlık veya preempitif ve empirik yaklaşımla tedavileri değıştirilebilmektedir. Bu nedenle hasta, yatışı boyunca birden fazla antifungal tedavi alabilmektedir. OG'ndaki 52 hastanın; %67.3'ünde K-AmB, %46.2'sinde vorikonazol, %44.2'sinde kaspofungin, %13.5'unda L-AmB, %5.8'inde posakonazol tedavileri kullanılmıştır.

Bu hastalara antibiyotik tedavisinden ortalama  $12.4 \pm 9.3$  gün sonra antifungal tedavi başlanmıştır. Hastaların İFİ tedavisi sırasında ortalama  $6.7 \pm 6.1$  gün nötropenik oldukları görülmüştür.

İnvaziv fungal infeksiyon tedavisi alan hastalarda klinik ve radyolojik iyileşme olması ve nötropeniden çıkması halinde hasta oral antifungal tedavi ile taburcu edilebilmekteydi. Bu çalışmada hastaların, hastane dışında almış oldukları antifungal tedaviler değerlendirmeye alınmamıştır.

#### **4.4. MALİYET VERİLERİ**

Fungal infeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların en doğru biçimde maliyetlerinin hesaplanabilmesi için olgular aynı yaş aralığında ( $\pm 10$  yaş), aynı cins, aynı tanı ve benzer zaman aralığında yatan kontroller ile eşleştirildi.

Grupların hasta başı ortalama kişi başı maliyetleri 6.704,8 \$ bulundu. OG'nu oluşturan hastaların hastanede yatışlarının ortalama 7.960,9 \$, KG'nun ise 5.448,8 \$ olduğu hesaplandı. Hastaneye yatan hematolojik maligniteli bir hastada fungal infeksiyon gelişmesinin 2.512,1 \$ ek maliyete neden olduğu görüldü.

Ortalama yatış maliyeti olan 6.704,8 \$ ve üzerinde maliyeti olan hastalar yüksek maliyetli, altındaki değerler ise düşük maliyetli grup olarak değerlendirildi. Yüksek maliyete neden olan risk faktörleri çok değışkenli analizlerden lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; İFİ gelişimi, yatış süresi ve antifungal kullanım süresinin yüksek maliyet gelişiminde bağımsız olarak etkili olduğu görüldü (Tablo 4.3.).

**Tablo 4.3. Yüksek maliyete neden olan bağımsız risk faktörleri**

Yüksek maliyet	P değeri	Odds oranı	%95 Güven Aralığı (CI)	
İFİ gelişimi	<0.0001	9.2	4.2	20.2
Yatış süresi	<0.0001	7.9	2.7	22.5
Antifungal kullanım süresi	0.038	3.7	1	13.6

Grupların kişi başına düşen ortalama maliyetleri, daha önce belirtilen maliyet parametreleri başlığı altında hesaplanmıştır. Her iki grupta da toplam maliyetteki en büyük payı ilaç maliyetleri oluşturmaktaydı. İlaç maliyeti, doktor maliyeti ve toplam maliyette OG'nda KG'na göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artış görülmüştür. Diğer maliyetlerde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4. Gruplar arası maliyet analizi**

Parametreler	OG maliyeti \$ (ortalama, %)	KG maliyeti \$ (ortalama, %)	Ek maliyet \$ (ortalama)	P değeri
Yatak-refakatçi maliyeti	323.6, %4.1	267.3, %4.9	56.2	0.077
İlaç maliyeti	4605.4, %57.8	2405.9, %44.2	2199.5	<0.0001
Kan ürünleri maliyeti	419.7, %5.2	349.4, %6.1	70.3	0.363
Laboratuvar maliyeti	565.3, %7.1	531.3, %9.4	34	0,879
Patoloji maliyeti	45.5, %0.6	19.1, %0.4	26.4	0.402
Radyoloji maliyeti	69.9, %0.9	48.2, %0.9	21.7	0.184
Doktor maliyeti	415.2, %5.2	343.8, %6.3	71.4	0.024
Tıbbi malzeme maliyeti	1508.8, %18.9	1215, %22.3	293.8	0.155
Diğer	7.5, %0.1	268.5, %4.9	261	0.561
Toplam	7960.9, %100	5448.8, %100	2512.2	0.022



Antifungal tedavilerin karşılaştırılması amacıyla; olgu sayısı, maliyetleri, toplam hasta günü ve günlük ortalama ilaç maliyetleri hesaplanmıştır. Çalışma grubundaki hastalarda en çok gün kullanılan ve toplam maliyetteki payı en fazla olan antifungal ilaç vorikonazoldü. Günlük ortalama ilaç maliyeti en fazla olan L-AmB’ydi (Tablo 4.5.).

**Tablo 4.5. Antifungal ilaçların türüne göre maliyet analizi**

	Olgu sayısı	Ortalama AF Maliyeti \$	Gün sayısı	Günlük Ortalama İlaç Maliyeti \$
K-AmB	35	1193.3	112	10.6
Vorikonazol	25	52932.3	388	136.4
Kaspofungin	23	22057.7	212	104
L-AmB	7	48096.3	135	356.2
Posakonazol	3	4970.9	56	88.7

Antifungal ilaçların toplam ilaç maliyetindeki ve toplam yatış maliyetindeki payına bakıldığında; L-AmB’nin en fazla, K-AmB’nin ise en az paya sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6. Antifungal ilaçların maliyet analizindeki payları**

	İlaç maliyetindeki payı	Toplam maliyetteki payı
K-AmB	%0.5	%0.3
Vorikonazol	%38	%24
Kaspofungin	%23	%13
L-AmB	%54	%38
Posakonazol	%18	%10
Toplam	%54	%32

## 5. TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen fungal infeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastalarda tedaviye iyi yanıt alabilmek için; erken tanı konması, antifungal tedaviye hızla başlayabilmek ve hastanın nütropeniden kısa sürede çıkması oldukça önemlidir. Hastanın önceki antifungal tedaviye alınan yanıtı ve altta yatan malignitesinin durumu da verilen antifungal tedaviye yanıtı etkileyebilmektedir. İnvaziv fungal infeksiyonların semptomların çoğu kez silik olması nedeniyle tanı gecikebilmektedir.

Son 10 yılda hem Türkiye’de hem de tüm dünyada antifungal tedavi üzerine araştırmalar hızla artmaktadır. Bunun en önemli sebebi bu dönemde kullanıma yeni giren pahalı antifungal ilaçların sayısının hızla artması ve hastanelerin kısıtlı finansal kaynaklarının kullanımı ile ilgili problemlere neden olmasıdır. Nütropenik hastalardaki fungal infeksiyonlar çoğu zaman hastanelerde belirgin ekonomik harcamalara neden olan pahalı hastalıklardır. Yeni antifungal ilaçlar geliştirilmesine rağmen fungal infeksiyon tedavisi klinik olarak yetersizdir. Modern antifungal ilaçlar çok pahalıdır ve hastane bütçesinin büyük bir kısmı bu ilaçlara harcanır. Farklı İFİ tedavilerini karşılaştırmak ve maliyet etkililik oranlarını göstermek için İFİ tedavisinin maliyetini bilmek önemlidir.

Bu çalışmanın yapıldığı hastane 690 yataklı üçüncü basamak bir eğitim hastanesidir. 2013-2014 yılları itibariyle Hematoloji ve KİT ünitesinde toplam 27 aktif olarak kullanılan yatak kapasitesine sahiptir. Üçüncü basamak bir hastane olarak, bölge genelindeki en büyük üniversite hastanesi olması dolayısıyla hematolojik maligniteli hastaların tanıları burada konulmakta ve tedavi için genellikle başka sağlık kuruluşlarından; hastane imkanlarının yetersizliği ve hasta veya yakınlarının talebi doğrultusunda buraya sevk edilmektedir.

Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda İFİ oranları %5-24 arasında değişmektedir (18). Elde edilen oranlar, altta yatan hastalığın ağırlığına ve tanıda kullanılan stratejilere göre değişim göstermektedir. Çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda İFİ oranı %21.2 olarak bulunmuştur. Olgu grubunun yaş ortalaması  $49.5 \pm 14.1$ , KG’nun ise  $56.3 \pm 15.7$  olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki hastalar

eşleştirilirken benzer yaş aralığında alınmaya çalışılmış ( $\pm 10$  yaş) fakat istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı ortaya çıkmıştır. OG'ndaki hastaların genç, yeni tanı almış ve remisyona induksiyon kemoterapisi sırasında gelişen fungal infeksiyonlar nedeniyle tedavi alan akut lösemi hastalarından oluştuğu düşünülürse; bu yaş farkı açıklanabilir. Türkiye'den Cömert ve Acet'in benzer çalışmalarında da, bu çalışmada olduğu gibi Hematoloji ve KİT ünitelerini kapsamaktadır ve olgu grubundaki yaşın istatistiksel olarak daha düşük bulunması hastaların erken yaşta lösemi tanısı alarak fungal tedaviye başlamaları olarak gösterilmiştir (146, 147). Cinsiyet dağılımı ise tüm hastalarda % 34 kadın ve %66 erkekti.

Çalışmada olgu ve kontrol grubuna dahil edilen hastaların daha az bir kısmını KİT yapılan hastalar oluşturmaktaydı. Bu durum, merkezimizde KİT işleminin henüz 3 senedir uygulanıyor olması, tecrübe yetersizliği ve KİT endikasyonu alan hasta sayısının az olmasıyla ilgili olabilir.

Çalışmanın önemli hedeflerinden biri de fungal infeksiyonlarının hastane yatış süresi üzerine etkisinin belirlenmesiydi. Çalışma asıl olarak hematoloji ve KİT ünitelerinde yatan hastalardan oluştuğu için yoğun bakım yatış süreleri hesaba katılmamıştır. Sonuç olarak hastanede yatış süreleri bakımından İFİ gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Hastanede yatış süresi İFİ gelişen grupta  $31.3 \pm 12$  gün, KG'unda ise  $18.8 \pm 8.3$  gün olarak hesaplandı. Fungal infeksiyonun 12 gün fazladan yatışa neden olduğu görüldü. Menzin ve ark.'nın 2005 yılında ABD ulusal sağlık verilerini geriye dönük taradığı çalışmasında da yüksek riskli hematolojik malignite hastalarında İFİ gelişiminin ortalama 11 gün ek yatış süresine neden olduğu saptanmıştır (144).

Febril nötropenik olgularla ilgili yapılan çalışmalarda, altta yatan hastalık olarak akut lösemi %53-62, lenfoma %22-27 ve MM %3-14 oranında bulunmuştur (75). Hematolojik maligniteli hastalarda fungal infeksiyonların epidemiyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada, İFİ insidansının en yüksek (%12) oranında AML hastalarında olduğu saptanmıştır (19). Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalardaki İFİ insidansı %21 iken, AML hastaları %12'sini oluşturmaktaydı.

Febril nütropenik hastalarda, infeksiyon riskini belirleyen ve klinik pratikte en sık kullanılan MASCC skorlamasıdır. Yirmi ve altı yüksek riskli olarak tanımlanır. Bu çalışmada OG'nda MASCC skoru ortalama 17.5, KG'unda 18.1 olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. MASCC kriterlerinin nütropeni ve ateş süresinden bağımsız olması, her iki grupta da altta yatan ko-morbiditelerin benzerliği sebebiyle böyle bir sonuç elde edilmiş olabilir. Benzer olarak, Cordonnier ve ark.'nın febril nütropenik hastaları değerlendirdiği çalışmada MASCC skoru ortalama 18,1 iken Leventakos'un incelemesinde 16 olarak bulunmuştur (54,89).

İnvaziv fungal infeksiyon sıklığı ve şiddeti mutlak nötrofil sayısı ve nütropeni süresiyle yakından ilişkilidir. Uzamış nütropeni, İFİ gelişmesinde önemli bir risk faktörü olarak yer almaktadır. Risk faktörü olarak nütropeni süresi açısından çeşitli kaynaklarda farklı veriler yer almaktadır (71,81). Çalışmada, OG'ndaki hastaların antifungal tedavi başlangıcında ortalama sekiz gündür nütropenik oldukları görüldü. Bu hastaların %64'ü yedi günden uzun süredir nütropenikti. Çağatay'ın çalışmasında İFİ tanısı konulduğunda hastaların %69.9'unun on gün veya daha uzun süredir nütropenik oldukları belirtilmiştir (9). Antifungal tedavi başlangıcındaki ateş süresi ortalama dokuz gün olarak bulundu. Olgu ve kontrol grubunun tüm hastalarında miyelotoksik kemoterapi maruziyeti mevcuttu. Uzamış ateş ve uzun süreli derin nütropenin mikrobiyolojik ve klinik dökümanente infeksiyonlara daha sık eşlik ettiği saptandı. Türkiye'de yine Cömert'in AML hastalarında febril nütropenik olguları değerlendirdiği çalışmasında, antifungal tedavi başlangıcında ortalama nütropeni süresi 13.2 gün, ateş süresi ise 12 gün olarak tespit edildi (147). Ayrıca, literatürde Agrawal ve Maertens' in febril nütropenik atakları değerlendirdiği araştırmalarda ortalama nütropeni süresi çalışmamıza benzer olarak 11.2 ve 10 gün, ateş süreleri ise sırayla 11 ve 10 gün olarak bulunmuştur (77,78). Merkezimizde de, hematolojik malignite hastalarında yapılan tüm diğer çalışmalara benzer olarak, Dünya literatürü ve EORTC kriterlerine göre standardize edilmiş sitotoksik remisyon-indüksiyon ve konsolidasyon KT'leri kullanılmıştır (27). Uygulanan KT protokolleri arasında farklılık bulunmamaktadır.

Olgu grubunda KİT ünitesinde beş hastada otolog nakil sonrası, iki hastada ise allojenik nakil sonrası İFİ geliştiği görüldü. Hematolojik malignite nedeniyle KİT

yapılan hastalarda, uygulanan yöntemle yakın ilişkili olarak, İFİ riski allojeneik kök hücre naklinde otolog nakle göre belirgin olarak daha yüksektir (28, 56).

Tanımlanan kriterlere uygun olarak hastaların; %3.8'inde kesin, %73.1'inde olası, %23.1'inde şüpheli İFİ tanısı konulmuştur. Bu tanıların %90.4'ünü pulmoner, %5,8'ini fungemi ve %2'sini diğer (mukormikoz) infeksiyonlar oluşturmuştur. Aydın'ın çalışmasında hastaların %40'ı şüpheli, %43'ü olası ve %17'si kesin İFİ tanısı almıştır (152). Ruping'in İFİ için yüksek riskli hastaları derlediği çalışmasında, kullanılan tanı yöntemleri ve küf epidemiyolojik dağılımına bağlı olarak olguların %52' sinin şüpheli İFİ olduğu ve çoğunlukla pulmoner tutulum bulunduğu bildirilmiştir (25). Michelle'in çalışmasında en sık sinopulmoner (%70) infeksiyonlar, ikinci sırada da fungemi (%19) saptanmıştır (129). Pfaller ve Maertens'in çalışmalarında ise fungal patojen epidemiyolojisini irdelediği çalışmalarında, hematoloji hastalarında giderek artan kandidemi sıklığına dikkat çekilmekte ve sıklığı %20-30 arasında belirtilmektedir (21, 22). Diğer çalışmalardan elde edilen veriler ile karşılaştırıldığında merkezlerin sınıflandırılmış İFİ tanı oranlarında farklılıklar göze çarpmaktadır. Bu farklılıkların, hekimlerin İFİ tanısını koymadaki klinik uygulamalarından, multidisipliner yaklaşım eksikliklerinden ve imkanların yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Olgu grubundaki hastaların %46'sında (n:24) GM en az 2 kez üst üste pozitif saptanmıştır. Yine bu hastaların %92.3'üne YÇBT çekilmiştir. Türkiye' de febril nötropenik hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan Tseveldorj hastalarının %43.2' sine YÇBT çekmiştir ve %12.6 olguda GM pozitifliği saptanmıştır (149). Heussel ve ark., risk grubunda İA tanısı için YÇBT çekimini sadece şüpheli olgularda yapılmasını ve pre-emptif tedavi seçeneğinin öne çıkması gerektiğini vurgulamıştır (63). Marr ve Hope'un İA tanısında GM antijeni kullanımıyla ilgili çalışmalarında iki seride de GM pozitifliği sırayla %14 ve 16 saptanmıştır (58, 60).

Çalışmada, İFİ gelişen hastalarda eşlik eden komorbid durumlar belirlendi. OG'ndaki hastalarda komorbiditeyi oluşturan bu durumlardan; pnömoni %90.4, hipotansiyon %32.7, nörolojik değişiklikler %7.7 ve yeni başlayan karın ağrısı %13.5 oranında bulunmuştur. Ülkemizden yine Uygun'un çalışmasında İFİ'ye eşlik eden

komorbidite olarak en sık pnömoniye (%31) saptarken, Cömert ise %47 oranında pnömoniye, %12 gastrointestinal semptomları ve %3 nörolojik bulguları gözlemiştir (147, 148). İFİ' ye eşlik eden ko-morbiditelerin bilinmesi hastalığı erken dönemde tanıyabilmeyi kolaylaştırır ve erken başlanan tedavi ile mortalite azalabilir. Pagano, Perlroth ve Bhatti yaptıkları araştırmalarda, İFİ tanısında erken dönemde solunumsal yakınmaların ön planda olduğunu ve akciğer bulgularıyla tanı konabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmalarda, tüm hastalar için eşlik eden solunumsal şikâyetlerin görülme olasılığı %32 ile %60 arasında değişmektedir (40, 50, 70).

Olgu grubundaki hastalarda YBÜ'nde yatış oranı % 17 iken, KG'unda bu oran %11 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Olgu grubunda mortalite oranı %11,5 iken kontrol grubunda %7 olarak hesaplandı. Bu iki değer arasında istatistiksel farklılık izlenmedi. Cömert çalışmasında İFİ gelişen hastalarda mortalite oranını %8 olarak bulmuş, Acet ise preemtif ve empirik tedavi alan hastalarda mortalite oranlarını sırayla %22 ve %24 olarak tespit etmiştir (146, 147). Acet'in çalışmasında preemtif tedavi alan hasta sayısı daha çok olduğundan; mortalite oranları bu çalışmaya göre daha yüksek olarak bulunmuş olabilir. Maertens'in çalışmasında uygun antifungal tedavi alan bir hematolojik malignite hastasında bile İA'ya bağlı mortalitenin %10-50 arasında değişebileceğini belirtmektedir. Mukor için bu oran %90' a kadar çıkmaktadır (81). Mortalite oranlarının % 50-60'ı bulunduğu İFİ hastalarında bizim çalışmamızda düşük oranların bulunmasının sebebi; yoğun bakıma giden hastaların uzun süre takiplerinin yapılmamış olması, bazı son dönem hastaların ve yakınlarının tedaviyi bırakarak taburcu olmaları ve merkezimizde erken dönemde başlanan empirik antifungal kullanımı ya da tanısız kısıtlılıklar nedeniyle mortalite alt sınırlarda yer alıyor olabilir (11). Patterson ve Wiederhold'un çalışmalarında hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda YBÜ' de yatış oranları sırasıyla %35'e %42 olarak tespit edilmiştir (23, 30). Bu sonuçların çalışmamızdan daha yüksek çıkmasının sebebi, riskli hastaların diğer merkezlerde çoğunlukla Hematoloji ünitesine ait kendi yoğun bakım ünitelerinde takip ediliyor olması bizim merkezimizde ise dahiliye yoğun bakım ünitesinin bulunmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmada, olgu grubundaki hastalara yatışlarından itibaren ortalama 14.2±10.3 gün sonrasında İFİ tanısı konulduğu ve antifungal tedavi başlandığı görüldü. Bu hastalara antibiyotik tedavisinden ortalama 12,4±9,3 gün sonra antifungal tedavi başlanmıştı. Şenol'un lösemili febril nötropenik hastaları takip ettiği maliyet çalışmasında ise; bakteriyel infeksiyon şüphesiyle başlanan antibakteriyel tedaviyi takiben ortalama 8 gün sonra antifungal tedaviye geçildiği izlenmiştir (74). Acet'in çalışmasında, bu çalışmaya benzer olarak, GM veya YÇBT bulgularıyla yüksek olasılıklı ve kesin İFİ tanısının yatıştan itibaren ortalama ikinci haftada konulduğunu tespit etmiştir (146).

Antifungal tedavi süresi febril nötropenik hastalarda çoğu zaman problem olmaktadır. Literatürde net bir zaman aralığı verilememektedir. Genel olarak önerilen semptom ve bulgular gerileyene, kültürler negatifleşene, radyolojik bulgular düzeline kadar tedavinin devamıdır (139). Bu çalışmada antifungal tedavi süresi ortalama 16,9±10,4 gün olarak bulundu. İFİ tanısı ile tedavi başlanan hastalarda alerjik reaksiyonlar, yan etkiler (örn: nefrotoksisite, hipokalemi) veya tedaviye yanıtızlık nedeniyle empirik yaklaşımla antifungal tedavileri değiştirilmiştir. Olgu grubundaki 52 hastanın; %67.3'ünde K-AmB, %46.2'sinde vorikonazol, %44.2'sinde kasprofungin, %13.5'inde L-AmB ve %5.8'inde posakonazol tedavileri kullanılmıştır. Steinbach'ın yeni kullanıma giren antifungaller konulu 24 yayını derlediği çalışmasında da antifungal tedavi süreleri akut lösemi hastalarında ortalama 18 gün olarak bulunmuştur (115). Bu süre vorikonazol için en uzundur. Çağatay ise çalışmasında ortalama antifungal tedavi süresini 53,2±35,4 gün olarak bulmuştur (9). Merkezimizde en sık kullanılan antifungaller hasta günü bazında sırasıyla; vorikonazol, kasprofungin ve K-AmB iken, Maertens'in 2012 yılında yaptığı empirik ve preemtif tedavileri karşılaştırdığı çalışmasında, uygun *Candida* profilaksisi almak koşuluyla, empirik tedavide en sık kullanılan ajanı L-AmB olarak tespit etmiştir (77). Çalışmamızda Avrupa verilerinden farklı olarak; K-AmB'nin halen en sık kullanılan antifungallerden birisi olması, halen yürürlükte olan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) gereği antifungal tedavide ilk tercih olarak kullanılma zorunluluğudur. Bizim çalışmamızda ortalama antifungal tedavi süresinin düşük bulunmasının nedeni; olguların taburculuğu sonrası verilen oral antifungal tedavi sürelerinin hesaba katılmamış olması kaynaklı olabilir.

Hastanelerde maliyet ve performans analizinin yapılmasının temel amacı maliyetlerin azaltılması, etkililik, verimlilik, performans artışlarının sağlanması ve kaliteli sağlık hizmet sunumunu gerçekleştirmektir. Bu çalışmaya alınan olgu ve kontrol grubundaki tüm hastaların ortalama maliyeti hesaplandığında; hasta başına 6704.8 \$ bulundu. OG’unda ortalama maliyet 7960.9 \$ iken, KG’nda 5448.8 \$ olduğu hesaplandı. Hastaneye yatan hematolojik maligniteli bir hastada fungal infeksiyon gelişmesinin 2512.1 \$ ek maliyete neden olduğu görüldü. Türkiye’den yine Çağatay’ın çalışmasında ortalama İFİ maliyeti 49336 \$ bulunmuştur (9). Badriyeh’in yaptığı derlemede; 1996 ve 1999 yıllarında Avustralya’da immünsuprese hastalarda aspergillozis tedavisinin ortalama maliyeti hasta başına 62426 AU\$, yıllık toplam maliyet ise 633,1 milyon AU\$ olarak bulunmuştur (150). Yine Avustralya’ da yapılan aynı çalışmada 2010 yılı için İFİ nedeniyle tedavi alan hastanın toplam maliyeti 49237 AU\$ iken, İFİ olmayan hematolojik malignite hastasında 32816 AU\$ hesaplanmıştır. Aradaki ek maliyet istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Chin Heng’in Avustralya’ da 2013 yılında yaptığı tez çalışmasında, ilk konsolidasyon tedavisini alan ve İFİ gelişen AML hastalarında olgu başına ortalama maliyet 27200 AU\$ olarak bulunmuştur (151). Çalışmamızda olgu grubunda antifungal ilaç kullanımına bağlı toplam maliyet artmıştır. Ancak diğer çalışmalarla kıyaslandığında, nispeten aradaki ek maliyet daha düşük kalmıştır. Bunun en önemli sebeplerinden biri; ilaç fiyat hesaplamalarının perakende fiyat üzerinden değil de; üniversite eczanesine mal oluş fiyatları üzerinden yapılması olabilir. Ayrıca yatan hastaların hastanemiz fiziki şartlarındaki yetersizlik nedeniyle erken dönemde taburcu olarak antifungal tedavilerinin oral formda devam etmesi, İFİ tanılarının çoğunu olası ve şüpheli olguların oluşturması nedeniyle destekleyen bulgu saptanamazsa, tedavilerinin kısa sürede kesilmeside etken olabilir. Ek olarak birim maliyet fiyatı oldukça düşük olan K-AmB’nin halen yürürlükte olan SUT gereği empirik tedavide ilk tercih kullanma zorunluluğu da unutulmamalıdır.

Yüksek maliyete neden olan etkenler çok değişkenli analizlerden lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; İFİ gelişimi, antifungal kullanım süresi ve yatış süresinin yüksek maliyet gelişiminde bağımsız olarak etkili olduğu görüldü. İnvaziv fungal infeksiyonu olan hastaların hastaneden kalış süreleri daha fazladır, tedavileri daha karmaşık ve birçok antifungal ilaç kullanırlar. Badriyeh’in



çalışmasında da belirtildiği gibi, İFİ için tedavi gören hastalarda maliyet farkı oluşturan temel faktör antifungallerin kullanım süresidir (150). Rieger'in çalışmasında maliyeti esas oluşturan üç unsur: hastanede kalış süresinin uzaması, antifungal ilaçlar ve kan ürünleri olarak belirtilmiştir (11).

Olgu ve kontrol gruplarında maliyet parametreleri hesaplandığında; ilaç maliyetinin en büyük payı oluşturduğu görülmüştür (OG'nda 57.8, KG'nda 44.2). Antifungal maliyet ise toplam ilaç maliyetin %54'ünü oluşturmaktaydı. Türkiye'den Aydın'ın 2011 yılında İFİ tedavilerini karşılaştırdığı tez çalışmasında da, hastaların hastanede yatışı süresince toplam ilaç maliyetinin, hasta giderlerini en çok arttıran parametre olduğu tespit edilmiştir (152). Michelle ve ark.'ı tarafından ABD'de yapılan yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarında İFİ ve antifungal maliyetin incelendiği çalışmada da ilaç maliyeti anlamlı bir üstünlükle (%64) ortalama maliyeti belirleyen parametre olarak görülmüştür (129). Yine bu çalışmada da antifungal tedavi, toplam ilaç maliyetinde önemli bir paya (%43) sahip olmuştur.

Antifungal tedavilerin maliyetlerinin karşılaştırılması amacıyla; ilaçların toplam ve günlük ortalama maliyetleri hesaplanmıştır. Çalışma grubundaki hastalarda en çok gün kullanılan ve toplam maliyetdeki payı en fazla olan antifungal ilaç vorikonazol olarak bulundu. Günlük ortalama ilaç maliyeti ise L-AmB' de en yüksek olarak hesaplanmıştır. Chin-Heng'in tez çalışmasında empirik tedavide vorikonazolün toplam ilaç maliyetini diğer antifungallerden daha çok arttırdığı tespit edilmiştir (151). Posakonazol Eylül 2008'de Türkiye'de refrakter İFİ için ruhsatlandırılmış, sadece oral formu bulunan, yan etkileri nispeten daha az ve *Aspergillus* dışı küflere de etkin bir antifungal ajandır (121). Bu özellikleriyle hastanede kullanımı maliyet etkin gibi görünse de; hem birim fiyatının çok yüksek olması hem de empirik tedavide kullanım süresinin belli olmaması nedeniyle toplam tedavi süresinin uzun tutulması, ilacın tedavi maliyetini büyük ölçüde arttırmaktadır.

Çalışmada, antifungal ilaçların toplam ilaç maliyetindeki ve toplam yatış maliyetindeki payına bakıldığında; L-AmB'nin en fazla, K-AmB'nin ise en az paya sahip olduğu görülmüştür. Slobbe'nin çalışmasında ise, genel olarak empirik tedavide kaspofungin en maliyet etkin antifungal iken, vorikonazol en az maliyet etkin olan

olarak bulunmuştur (8). Öneri olarak da L-AmB'nin empirik tedavide rutin uygulandığı ülkelerde vorikonazolden daha maliyet etkin bir tercih olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda, SUT gereği klinik rutindeki empirik tedavide K-AmB'nin ilk tercih olarak kullanılması ve birim maliyetinin belirgin olarak diğer ajanlardan düşük olması nedeniyle en maliyet etkin olarak görülmüştür. Diğer çalışmalardan farklı olarak kaspofungin ikinci sırada yer almıştır. Türkiye'den Acet'in çalışmasında da benzer olarak, aynı sebeplerden, İFİ empirik tedavisinde hem en sık kullanılan; hem de en maliyet etkin ajan olarak K-AmB tespit edilmiştir (146). Yine ülkemizden Aydın'ın İFİ hastalarını takip ettiği tez çalışmasında da, K-AmB ve kaspofungin İPA tedavisinde en çok kullanılan antifungal ajanlar olarak tespit edilmiştir (152). Wilson ve Hammond' un çalışmalarında, farklı olarak antifungal ilaçların yan etkileri, tedavi başarısızlığı ve surveye bağlı ek maliyet de hesaplama dahil edildiğinde, toplam ilaç maliyetinde vorikonazol, L-AmB'den daha maliyetli bulunmuştur (3,7). Vorikonazolün satın alma maliyeti daha düşük gibi görünsede, empirik tedavide başarısızlığın artması buna bağlı diğer antifungallere geçilmesi gibi nedenlerle sekonder maliyeti artırmıştır (3).

Sağlık hizmetlerinde hastalık maliyetlendirmesi yapılırken, oluşan hastalık durumu ile ilgili yapılması kaçınılmaz olan tüm masraflar, maddi veya manevi harcamalar olmasına bakılmaksızın hastalık maliyeti kavramına dahil edilir. Yani bu kavram, tıbbi veya tıbbi olmayan doğrudan maliyetler yanında; okul veya iş günü kayıpları, boş zaman kayıpları, uykunun ve fizik hareketin etkilenmesi gibi dolaylı maliyet bileşenlerinden oluşmalıdır (139). Ancak, kendi çalışmamız da dahil olmak üzere, bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde neredeyse tamamının direkt hastane maliyetlerinin hesaplanması amacını taşıdıkları görülmektedir (5, 6, 129, 131). Bu çalışmalarda maliyet hesaplanırken, hastane infeksiyonlarının sosyal etkileri göz ardı edilmektedir. Verilerin şahıslara, ülkelere ve zamana bağlı olarak farklılıklar göstermesi, ek maliyetlerin hesaplanması ve kıyaslanmasını neredeyse imkânsız hale getirmiştir.

İFİ için maliyet kararı verirken, brüt maliyet hesaplaması, uzman görüşleri ve klinik tecrübelerden faydalanılmaktadır (141,142,143). Tüm bu çalışmalarda anahtar nokta; maliyet etkinliğinde atfedilen maliyetin hesaplanması olmaktadır. Ancak atfedilen maliyet çalışmaları az sayıdadır ve hasta bazında veriler kısıtlıdır (5,144,145). Atfedilen maliyetin hesaplanabilmesi için, kıyaslama yapılırken, hasta grubuyla uyumlu referans grubunun seçilmesi ve altta yatan hastalığın diğer olumsuz etkilerinin göz ardı edilmesi gerekir. Ayrıca elde edilen verilerin genellenebilmesi için, hastane kaynaklarının iyi bilinmesi, ülkedeki enflasyon oranlarının önceden tahmin edilebilir olması gerekir. Bu yüzden maliyet çalışması yapılırken amaç, ortalama yatış tutarı, süresi ve pahalı antifungaller için (L-AmB, posakonazol, kaspofungin, vorikonazol) harcanan ücretin hesaplanarak bunlar içinden yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda İFİ için atfedilen maliyetin çıkarılması olmalıdır (129).

Çalışmanın kısıtlılıkları; grupların sayıca az olması, hastalığın epidemiyolojisinin düşük kurumsal insidansla yansıtılması, kontrol grubuna uygun hastaları seçmede oluşan zorluklardır. Bir diğer önemli kısıtlılıklarından biri maliyet hesaplamalarına hipokalemi, baş ağrısı ve görme bozukluğu gibi antifungallerle ilişkili yan etkilere bağlı gelişen sekonder maliyetlerin dahil edilmemesidir. Bu yan etkilerin yönetimi ile ilgili verilerin kısıtlılığı, güvenilirliğinin az olması nedeniyle maliyet analizini yapmak da sağlıklı olmayacaktır. Zaten merkezimizde yatan hastalarda bu yan etkilerin gerçek insidansını belirlemek zor olacaktır. Bu yüzden ilacın devam edilmesi için karar vermek ve maliyete etkisini incelemek güçtür.

Çalışmamızda hemşirelik ve bakım hizmetlerinin maliyet analizi birimimizden sağlanan verilerde kayıtlarının bulunmaması nedeniyle bu önemli veriye maliyet hesaplamasında yer verilememiştir.

Bir diğer zorluk da çalışmada ilaçların veriliş dozlarının ve formlarının göz ardı edilmesidir. Örneğin, vorikonazol alan bir hastada idame tedavi L-AmB'nin 5 mg/kg/gün dozunda verilirse maliyet yüksek olacaktır. Ama 3 /mg/kg/gün dozunda verilirse bu sefer avantaj L-AmB lehine dönecektir (7). Ayrıca empirik tedavide vorikonazolün oral tablet formu kullanılırsa toplam maliyet azalacaktır. Ancak maligniteli hastalarda GİS mukozası hasarlı olabileceğinden, tedavi etkinliği için

parenteral formda verilmesi önemlidir (150). Her merkezin kendi hastalarının risk profilini ve İFİ sıklığını değerlendirip, hangi tedavi stratejisinin uygun olduğuna karar vermesi uygun bir seçenek olabilir.

Yüksek riskli hastalarda empirik tedavi başlansa bile acil ve ısrarlı bir şekilde yardımcı tanı araçlarını kullanarak kanıt elde etmeye çalışmak ve gereksiz durumlarda tedaviyi erken sonlandırma şeklinde özetlenebilecek “dinamik” bir yaklaşım kendi merkezimiz için uygun gibi görünmektedir. Öte yandan, empirik ve preemtif yaklaşımlara yönelik kesin yargı için preemtif yaklaşımın ve febril nütropeni atağı profillerinin homojenize edildiği iyi tasarlanmış randomize prospektif çalışmalara gereksinim olduğu da açıktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hematolojik malignite ve KİT hastalarında İFİ gelişmesi, hastanede toplam yatış süresini uzatmaktadır.
2. Hematoloji ve KİT ünitelerinde İFİ gelişmesi mortalite oranını arttırmaktadır.
3. Hematoloji ve KİT ünitelerinde İFİ gelişmesi halinde toplam maliyet ve günlük maliyet artmaktadır.
4. Toplam ortalama ilaç maliyetleri İFİ gelişen hastalarda daha yüksek bulunmuştur.
5. İnvaziv fungal infeksiyona bağlı gelişen ek maliyetin en önemli kısmını antifungal ve diğer ilaç maliyetleri ve sonrasında doktor ve hizmet maliyetleri oluşturmaktadır. Laboratuvar, patoloji ve radyoloji gibi diğer maliyetler ise KG ile arada anlamlı fark oluşturmamıştır.
6. Çalışma grubundaki hastalarda en çok gün kullanılan antifungal ilaç vorikonazoldü.
7. Antifungal ilaçların toplam ilaç maliyetindeki ve toplam yatış maliyetindeki payına bakıldığında; L-AmB'nin en fazla, K-AmB'nin ise en az paya sahip olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, Hematoloji ve KİT ünitesinde takip edilen hastalarda İFİ ortaya çıktığı zaman; hastanede yatış süresi, kişi başına maliyet, kullanılan ilaç maliyeti artmaktadır.

Bu yüzden yüksek riskli hematolojik malignite hastalarının tedavi edildiği merkezlerde fungal infeksiyonların önlenmesi, tanı ve tedavisinde maliyeti düşürebilecek stratejilerin geliştirilmesi ve bunların hasta odaklı olarak tartışılması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Demirkan F, Saydam G, Arda B, Ozcan MA. The Management of Invasive Fungal Infections: What to Consider in Empirical Treatment? (Editorial). *Int J Hametol and Onco* 2013;23:3-13.
2. Ascioğlu S, de Pauw BE, Meis JF. Prophylaxis and treatment of fungal infection associated with haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agent* 2000;15:159-68.
3. Hammond SP, Marty FM, Bryar JM, DeAngelo DJ, Baden LR. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. *Am J Hematol* 2010;85:695-699.
4. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:540-547.
5. Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of aspergillosis-related hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis* 2000;31:1524-1528.
6. Slavin M, Fastenau J, Sukarom I. Burden of hospitalization of patients with *Candida* and *Aspergillus* infections in Australia. *Int J Infect Dis* 2004;8:111–20.
7. Wilson LS, Reyes CM, Stolpman M, Speckman J, Allen K, Beney J. The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *Value Health* 2002;5:26–34.
8. Slobbe L. Outcome and medical costs of patients with invasive aspergillosis and acute myelogenous leukemia-myelodysplastic syndrometreated with intensive chemotherapy: an observational study (Editorial). *Clin. Infect. Dis.* 2008;47:1507–1512.

9. Cagatay AA, Cosan K, Karadeniz A. The clinical and pharmacoeconomic analysis of invasive aspergillosis in adult patients with haematological diseases. *Mycoses* 2008;51:328–335.
10. Von Eiff M, Roos N, Schulten R. Pulmonary aspergillosis: Early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995;62:341-7.
11. Rieger CT, Cornely OA, Hoppe-Tichy T. Treatment cost of invasive fungal disease (Ifd) in patients with acute myelogenous leukaemia (Aml) or myelodysplastic syndrome (Mds) in German hospitals. *Mycoses* 2012;55:514–520.
12. Luong ML, Husain S, Rotstein C. Pharmacoeconomic assessment of therapy for invasive aspergillosis. *Mycoses* 2013;56:338-349.
13. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52:56-82.
14. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
15. Giamarellou H, Bassaris H, Petrikkos G. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient: report of a consensus panel. *J Infect Dis* 1990;161:397-398.
16. Caira M, Candoni A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068–75.
17. Auberger J, Lass-Florl C, Ulmer H, Nogler-Semenitz E, Clausen J, Gunsilius E, et al. Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2008;88:508-515.

18. Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis. *J Infect* 1998;37:173-80.
19. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-1075.
20. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000;110:273-284.
21. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. *Clin Infect Dis* 2006;43:3-14.
22. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2007;78:275-282.
23. Wiederhold NP, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Pharmacotherapy* 2003;23:1592-1610.
24. Patterson TF. Risk stratification for invasive aspergillosis: early assessment of host susceptibility. *Med Mycol* 2008;47:255-260.
25. Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs* 2008;68:1941-62.
26. Muhlemann K, Wenger C, Zenhausern R, Tauber MG. Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leukemia* 2005;19:545-550.
27. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, Thomas DA, Pierce SA, Escalante CP, et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 2004;100:1179-1185.



28. Kontoyiannis DP, Chamilos G, Lewis RE, Giralt S, Cortes J, Raad I, et al. Increased bone marrow iron stores is an independent risk factor for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies and recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2007;110:1303-1306.
29. Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti F, Cullen MH, Roila F. Clinical practice guidelines management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2010;21:252-256.
30. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine* 2000;79:250-60.
31. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:545-61.
32. Marty FM, Rubin RH. The prevention of infection post-transplant: The role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy. *Transpl Int* 2006;19:2-11.
- 33- Leibund Gut-Landmann S, Wuthrich M, Hohl TM. Immunity to fungi. *Current opinion in immunology* 2012;24:449-58.
- 34- Neofytos D, Horn D, Anaissie E. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:265-73.
- 35-McGinnis MR, Tyring SK. Introduction to Mycology. In: Baron S, ed. *Medical Microbiology* 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. Web site in address: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8125>.
- 36- Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis and Management in Immunocompromised Patients. *Drugs* 2007;67:1567-601.

- 37- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-63.
- 38- Meis JF, Chakrabarti A. Changing epidemiology of an emerging infection: zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:10-4.
39. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
40. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* 2007;45:321-46.
41. Christie JD, Edwards LB, Aurora P. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report 2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:957-69.
42. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factor and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001;33:1692-1696.
43. Bollée G, Sarfati C, Thiéry G. Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. *Chest* 2007;132:1305-1306.
44. Franquet T, Müller NL, Lee KS. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: thin-section CT findings. *Radiology* 2005;236:332-333.
45. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:5-24.
46. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:48-66.
47. Sole A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplant Rev* 2008;22: 89-104.

48. Hammond SP, Marty FM, Bryar JM, DeAngelo DJ, Baden LR. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. *Am J Hematol* 2010;85:695-699.
49. Betts R, Glasmacher A, Maertens J, Maschmeyer G, Vazquez JA, Tepler H, et al. Efficacy of caspofungin against invasive *Candida* or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer* 2006;106:466-473.
50. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010;98:256-64.
51. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Piccardi M, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004;89:207-214.
52. Ruping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, Beisel C, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:296-302.
53. Sutton DA (Çev. Hilmioğlu S) Örneklerin alınması, Taşınması ve İşlenmesi: Mikoloji. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA Eds. Atlas Kitapçılık, Ankara 2009:1728-1736.
54. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* 2010;50:405-415.
55. Hayden RT, Isotalo PA, Parrett T, Wolk DM, Qian X, Roberts GD, et al. In situ hybridization for the differentiation of *Aspergillus*, *Fusarium* and *Pseudallescheria* species in tissue section. *Diagn Mol Pathol* 2003;12:21-26.
56. Asciglu S, Rex JH, de Pauw B. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.

57. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;17:103-109.
58. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *The Lancet* 2005;5:609-622.
59. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, et al. Autopsy controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3223-3228.
60. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004;190:641-649.
61. Xavier MO, Oliveira FM, Severo LC. Chapter 1: Laboratory diagnosis of pulmonary mycoses. *J Bras Pneumol* 2009;35:907-919.
62. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1-3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections - a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis* 2008;46:1864-1870.
63. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildemberger P, Thelen M. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol.* 1999 Mar;17(3):796-805
64. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildemberger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169:1347-53.
65. Barloon TJ, Galvin JR, Mori M, Stanford W, Gingrich RD. High-resolution ultrafast chest CT in the clinical management of febrile bone marrow

transplant patients with normal or nonspecific chest roentgenograms. Comment in *Chest* 1991;99:928-933.

66. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139-140.

67. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253-9.

68. McAdams HP, Rosado de Christenson M, Strollo DC, Patz Jr EF. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases. *AJRAm J Roentgenol* 1997;168:1541-8.

69. Jamadar DA, Kazerooni EA, Daly BD, White CS, Gross BH. Pulmonary zygomycosis: CT appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:733-8.

70. Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2006;162:1-15.

71. Ben De Pauw A, Thomas J, Walsh J, Donnelly P. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:1813-1821.

72. Pizzo PA. Fever in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1999;341:893-900.

73. Akova M. Kanserli nütropenik hastaya yaklaşım. *Hacettepe TıpDergisi* 1995;26:31-6.

74. Şenol E. Kanser hastalarında infeksiyon. *ANKEM Derg* 2010;24:102-6.

75. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:65-80.
76. Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, et al. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. Gimema infection program. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2041-6.
77. Maertens JA, Nucci M, Donnelly JP. The role of antifungal treatment in hematology. *Haematologica* 2012;97:325-7.
78. Agrawal S, Jones B, Barnes R. A practical critique of antifungal treatment guidelines for haemato-oncologists. *Crit Rev Microbiol* 2012;38:203-16.
79. Rogers TR, Slavin MA, Donnelly JP. Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies: are we there yet? *Br J Haematol* 2011;153:681-97.
80. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
81. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 - 2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2010;46:709-18.
82. Slavin MA. Introduction to the updated Australian and New Zealand consensus guidelines for the use of antifungal agents in the haematology/oncology setting, 2008. *Intern Med* 2008;38:457-67.
83. Prentice A, Glasmacher A, Hobson R. Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy. British Society for Haematology. [http://www.mycology.adelaide.edu.au/downloads/IFI\\_therapy.pdf](http://www.mycology.adelaide.edu.au/downloads/IFI_therapy.pdf). Erişim tarihi: 26 Nisan 2010.

84. Slavin MA, Osborne B, Adams R. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation-a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171:1545-52.
85. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
86. Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome - still an open question? *Leuk Lymphoma* 2010;51:20-6.
87. Perea S, Patterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin Infect Dis* 2002;35:1073-80.
88. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-50.
89. Cordonnier C, Pautas C, Maury S. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042-51.
90. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:553-61.
91. Blennow O, Remberger M, Klingspor L. Randomized PCR-based therapy and risk factors for invasive fungal infection following reduced-intensity conditioning and hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1710-8.
92. Thursky KA, Playford EG, Seymour JF. Recommendations for the treatment of established fungal infections. *Intern Med J* 2008;38:496-520.

93. Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2009;88:97-110.
94. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published in vitro and in vivo interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001. *Clin Infect Dis* 2003;37:188-224.
95. Chandrasekar P. Selection criteria for antifungals: the right patients and the right reasons. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:17-20.
96. Oxford A, Raistrick H, Simonart P. Griseofulvin, C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>Cl, a metabolic product of *Penicillium griseo-fulvum* Dierckx. *Biomed J* 1939;33:240-248.
97. Woolley DW. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *J Biol Chem* 1944;152:225-32.
98. Hazen E, Brown R. Two antifungal agents produced by a soil actinomycete. *Science* 1950;112:423.
99. Godefroi EF, Heeres J, van Cutsem J. The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. *J Med Chem* 1969;12:784-791.
100. Plempel M, Bartmann K, Buchel KH. BAY b5097, a new orally applicable antifungal substance with broad-spectrum activity. *J Am Soc Microb* 1969;24:812-24.
101. Fromtling R. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:187-217.
102. Fisher JF, Duma RJ, Markowitz SM. Therapeutic failure with miconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;13:965-968.
103. Meyer RD, Sattler FR, Linne SR. Miconazole for treatment of disseminated coccidioidomycosis: unfavourable experience. *Chest* 1978;73:825-831.



104. Richardson K, Brammer KW, Marriott MS. Activity of UK-49,858, a bis-triazole derivative, against experimental infections with *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:832-835.
105. Denning DW, Van Wye JE, Lewiston NJ. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. *Chest*1991;100:813-819.
106. Ghannoum MA, Elewski B. Successful treatment of fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis by a combination of fluconazole and terbinafine. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:921-923.
107. Maertens J, Boogaerts M. Fungal cell wall inhibitors: emphasis on clinical aspects. *Curr Pharm Des* 2000;6:225-39.
108. Drugs @ FDA. US Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/-cder/drugsatfda/index.cfm> (Erişim tarihi: 6 Mayıs 2010).
109. Aperis G, Mylonakis E. Newer triazole antifungal agents: pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:579-602.
110. Fromtling R. Micafungin sodium (FK-463). *Drugs Today* 2002;38:245-57.
111. Arevalo MP, Carrillo-Munoz AJ, Salgado J. Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002, LY-303366) against yeast pathogens: a comparative study with M27-A microdilution method. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:163-6.
112. Warnock DW. Amphotericin B: An introduction. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:27-38.
113. Meis JFM, Verweij PE. Current management of fungal infections. *Drugs* 2001;61:13-25.

114. Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: Current understanding of mechanism of action. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:183-8.
115. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003;37:157-87.
116. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998;27:603-18.
117. Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E, et al. New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Med Mycol* 2000;38:335-47.
118. Slain D, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Intravenous itraconazole. *Ann Pharmacother* 2001;35:720-9.
119. Ernst EJ. Investigational antifungal agents. *Pharmacotherapy* 2001;21:165-74.
120. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: A new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000;34:1032-43.
121. Uchida K, Yokota N, Yamaguchi H. In vitro activity of posaconazole against various pathogenic fungi. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:167-72.
122. Nagappan V, Deresinski S. Reviews of anti-infective agents: posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2007;45:1610-7.
123. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization. New drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1083-8.
124. Graybill JR. The echinocandins, first novel class of antifungals in two decades: Will they live up to their promise? *Int J Clin Pract* 2001;55:633-8.
125. Arathoon E. Clinical efficacy of echinocandin antifungals. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:685-91.

126. Henry D, Lexchin J. The pharmaceutical industry as a medicines provider. *Lancet* 2002;360:1590-5.
127. Global markets for antifungal agents (Report Code PHM029B, Published March 2007). BCC Research. <http://www.bccresearch.com/report/PHM029B.html>. (Erişim tarihi: 1 Mayıs 2010).
128. Commercial insight: antifungals – more data, more prescriptions (Report Code DMHC1972, Published May 2004). LeadDiscovery. [https://www.leaddiscovery.co.uk/reports/886/Commercial Insight](https://www.leaddiscovery.co.uk/reports/886/Commercial%20Insight) (Erişim tarihi: 10 Nisan 2011)
129. Michelle Ananda-Rajah MR, Cheng A, Morrissey CO, Spelman T, Dooley M, Neville AM et al. Attributable hospital cost and antifungal treatment of invasive fungal diseases in high-risk hematology patients: an economic modeling approach. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1953-60.
130. Rentz A, Halpern M, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis* 1998;27:781-8.
131. Slavin M, Fastenau J, Sukarom I. Burden of hospitalization of patients with *Candida* and *Aspergillus* infections in Australia. *Int J Infect Dis* 2004;8:111-20.
132. Martino R, Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *Br J Haematol* 2006;132:138-54.
133. Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:105-12.
134. Johnson M, Kleinberg M, Danziger L. Pharmacoeconomics of antifungal Pharmacotherapy - challenges and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2617-32.

135. Dixon S, McKeen E, Tabberer M. Economic evaluations of treatments for systemic fungal infections: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2004;22:421-33.
136. Elliott S, Harris A. The methodology of cost-effectiveness analysis: avoiding common pitfalls. *Med J Aust* 1997;166:636-9.
137. Drummond M, Manca A, Sculpher M. Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:165-71.
138. Arenas-Guzman R, Tosti A, Hay R. Pharmacoeconomics - an aid to better decision-making. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:34-9.
139. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Maliyet Analizi, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Ankara; 2012.
140. Wingard JR, Leather H. A new era of antifungal therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:73–90.
141. Tong KB, Lau CJ, Murtagh K, Layton AJ, Seifeldin R. The economic impact of aspergillosis: analysis of hospital expenditures across patient subgroups. *Int. J. Infect. Dis.* 2009;13:24–36.
142. Van Campenhout H, Marbaix S, Derde MP, Annemans L. Voriconazole treatment of invasive aspergillosis: real-world versus health economic model results. *Clin. Drug Invest.* 2008;28:509–521.
143. Wingard JR, et al. Resource use and cost of treatment with voriconazole or conventional amphotericin B for invasive aspergillosis. *Transpl. Infect. Dis.* 2007;9:182–188.
144. Menzin J, et al. Excess mortality, length of stay, and costs associated with serious fungal infections among elderly cancer patients: findings from linked SEER-Medicare data. *Value Health* 8:140–148.

145. Menzin J, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009;66:1711–1717.
146. Acet A. Yüksek riskli hematolojik maligniteli hastaların febril nütropenik ataklarında antifungal stratejilerinin değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2010.
147. Cömert M. Akut myeloid lösemi hastalarında febril nütropenik atakların değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi; 2011.
148. Uygun A. Hematolojik maligniteli ve nütropenik olgularda infeksiyonların irdelenmesi (Uzmanlık tezi). Bolu: Abant İzzet baysal Üniversitesi; 2011.
149. Tseveldorj N. Hematolojik malignitesi olan hastalarda gelişen nütropenik ateşte ampirik tedavilerin etkinliğinin ve tedavi başarısına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2010.
150. Badriyeh D. Towards cost-effective utilisation of high-cost antifungal agents in Australian hospitals. Melbourne, Avustralya: Monash University; 2010.
151. Chin Heng S. Optimising the Management of Invasive Fungal Infections in Adult Immunocompromised Patients. Melbourne, Avustralya: Monash University; 2013.
152. Aydın S. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi hematoloji-onkoloji ve yoğun bakım ünitesindeki fungal enfeksiyonların epidemiyolojik, klinik, mikrobiyolojik yönleriyle incelenmesi (Uzmanlık tezi). İstanbul, Türkiye: İstanbul Üniversitesi; 2011.

## 8. EKLER

### EK 1:

HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA FUNGAL İNFEKSİYON OLGU İZLEM FORMU					
<b>KİMLİK BİLGİLERİ</b>					
Adı, Soyadı:				Form No:	
Yaş:				Kabul Tarihi:	
Cinsiyet:				Protokol No:	
				Yatış-Çıkış tarihi:	
<b>HASTA ÖZELLİKLERİ</b>					
Servis:		KİT:	otolog <input type="checkbox"/> allojenik <input type="checkbox"/>	Yatış günü:	
Hematolojik Malignite:					
KT Tipi:					
Myelotoksik KT maruziyeti:					
Nötropeni süresi:		<input type="checkbox"/> ≤7	<input type="checkbox"/> >7		
(Antifungal tedavi başlangıcında)					
Ateş süresi(Antifungal tedavi başlangıcında):					
Antifungal süresince ateş süresi (persistan ateş):					
Komorbid durumlar:					
Hipotansiyon :		Pnömoni:		Yeni başlayan karın ağrısı:	
Nörolojik değişiklikler:					
MASCC skoru		<input type="checkbox"/> ≥ 21	<input type="checkbox"/> <21		
YBÜ:		Yatış günü:			
<b>İNFEKSİYON ÖZELLİKLERİ:</b>					
Tanı:		Kesin <input type="checkbox"/>	Olası <input type="checkbox"/>	Şüpheli <input type="checkbox"/>	
Fungal İnfeksiyon:					
Sinopulmoner <input type="checkbox"/>		Fungemi <input type="checkbox"/>	Hepatik <input type="checkbox"/>	Dissemine <input type="checkbox"/>	Lokalize <input type="checkbox"/>
Diğer <input type="checkbox"/>					
İzole edilen m.o.: bölge:					
Patoloji				GM:	
Görüntüleme:					
PA AC grafisi:		HRCT:		BT:	
MR:		USG:			<input type="checkbox"/>
Girişim:					
Operasyon:		Bronkoskopi:		Biyopsi:	
Antibiyotik kullanımı:					
<b>ANTİFUNGAL TEDAVİ ÖZELLİKLERİ</b>					
Antifungal ilaç başlangıç günü:					
Antifungal ilaçlar ve günleri:					
Toplam antifungal ilaç günü:					
Antifungal tedavi süresince nötropeni süresi:					
Antifungal profilaksi:				Kullanılan ajan:	
<b>MORTALİTE</b>					
Ölüm:					
Antifungal günü:					

**EK 2:**

HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA KONTROL GRUBU İZLEM FORMU									
<b>KİMLİK BİLGİLERİ</b>									
Adı, Soyadı:					Form No:				
Yaş:					Kabul Tarihi:				
Cinsiyet:					Protokol No:				
<b>HASTA ÖZELLİKLERİ</b>									
Servis:		KİT:		otolog <input type="checkbox"/> allojenik <input type="checkbox"/>		Yatış günü:			
Hematolojik Malignite:									
KT Tipi:									
Myelotoksik KT maruziyeti:									
MASCC skoru		<input type="checkbox"/> ≥ 21		<input type="checkbox"/> <21					
YBÜ:		Yatış günü:							
<b>İNFEKSİYON ÖZELLİKLERİ:</b>									
Patoloji					GM:				
Görüntüleme:									
PA AC grafisi:		HRCT:		BT:		MR:		USG: <input type="checkbox"/>	
Girişim:									
Operasyon:		Bronkoskopi:		Biyopsi:					
Antibiyotik kullanımı:									
<b>MORTALİTE</b>									
Ölüm:									

