



ARAŞTIRMA MAKALESİ

RESEARCH ARTICLE

CBU-SBED, 2022, 9(1): 136-142

## Antifungal Kullanımının Değerlendirilmesi: Türkiye'nin Batısına Ait Çok Merkezli Nokta Prevelans Çalışması

### The Evaluation of Antifungal Consumption: Multi Central Point-Prevalence Survey of Western Turkey

Şebnem Şenol Akar<sup>1\*</sup>, Oya Eren-Kutsoylu<sup>2</sup>, Özge Turhan<sup>3</sup>, Sema Alp-Çavuş<sup>2</sup>, Meltem Taşbakan<sup>4</sup>, Barçın Öztürk<sup>5</sup>, Selda Sayın-Kutlu<sup>6</sup>, Çiğdem Banu Çetin<sup>1</sup>, Onur Kaya<sup>7</sup>, Betil Özhak<sup>8</sup>, Hüsnü Pullukçu H<sup>4</sup>, Bülent Ertuğrul<sup>9</sup>, Murat Kutlu<sup>6</sup>, Gülşen Mermut<sup>4</sup>, Çağrı Ergin<sup>10</sup>, Dilek Yeşim Metin<sup>11</sup>, Nur Yapar<sup>2</sup>, Vildan Avkan-Oğuz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa,

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup>Akdeniz Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>5</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

<sup>6</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

<sup>7</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta

<sup>8</sup>Akdeniz Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

<sup>9</sup>Reyap Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Esenyurt-İstanbul

<sup>10</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

<sup>11</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

e-mail: sebsenol@yahoo.com, oyaeren76@yahoo.com, ozgeturhan@akdeniz.edu.tr, sema\_alp@yahoo.com, tasbakan@yahoo.com, barcinozturk@gmail.com, sayinkutlu@yahoo.com, cetinc2003@yahoo.com, dronurkaya@hotmail.com, betilozhak@yahoo.com, husnup@yahoo.com, bulentertugrul@yahoo.com, muratkutlu72@gmail.com gulsenmermut@hotmail.com cagri@pau.edu.tr dilekyesimb@yahoo.com nuryapar@gmail.com vildan.oguz@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7438-7306

ORCID: 0000-0003-3814-0474

ORCID: 0000-0001-5072-2712

ORCID:0000-0003-2807-8769

ORCID:0000-0002-4689-720X

ORCID:0000-0003-3756-8276

ORCID:0000-0002-6443-3628

ORCID:0000-0002-9274-6461

ORCID:0000-0001-9292-2608

ORCID:0000-0001-6606-7599

ORCID:0000-0001-6363-2708

ORCID:0000-0002-6372-6680

ORCID:0000-0003-0640-1019

ORCID:0000-0003-2164-641X

ORCID:0000-0001-7783-8723

ORCID:0000-0002-7282-5031

ORCID:0000-0002-7759-5992

ORCID:0000-0001-7648-7730

### Öz

**Giriş ve Amaç:** Son yıllarda yeni ajanların da kullanıma girmesiyle birlikte antifungal tüketimi giderek artmıştır. Bu durum, direnç gelişimi konusunda endişelere neden olmaktadır. Ülkemizde antifungal tüketimine ait veriler oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, Türkiye'nin batısındaki yedi üniversite hastanesinde yatan hastalarda antifungal kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma ekibi tarafından hazırlanan antifungal kullanım formu, tüm merkezler tarafından, aynı gün içinde, antifungal kullanan tüm hastalar için, nokta prevalans yöntemi ile dolduruldu, elde edilen veriler SPSS programı ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam hasta sayısı 4969 idi. Hastaların 112(%2.2) 'si antifungal tedavi almaktaydı. Bu 112 hastanın verileri değerlendirildiğinde; antifungal kullanan hastaların 56 (%50)'sı hematoloji-onkoloji, 20 (%17,8)'si yoğun bakım (YB), 23 (%20,5)'ü dahili bilimler ve 13 (%11,6)'ü cerrahi bilimlerde izlenmekteydi. En sık kullanılan antifungal flukonazol [44(%39,3)] olup %34.1'i profilaksi amacı ile kullanılmaktaydı. Tedavilerin %38'i hedefe yönelik, %26.8'i ampirik ve %18,8'i preemtif olarak tanımlanmıştı. Yattığı kliniğe göre tedavi endikasyonları değerlendirildiğinde en çok pre-emptif antifungal kullanımı hemato-onkoloji kliniğinde %71.4 (15/21) görülürken ampirik tedavi en çok yoğun bakımlarda %50 olmuştur.

**Sonuç:** Çalışmamızda antifungal tüketim oranı %2.2 olup, antifungal ajanlar daha çok hematoloji ve dahili birimlerde kullanılmıştır. Antifungal tedaviye başlama nedeni en fazla 'kanıtlanmış mantar enfeksiyonu' olarak gözlenmiştir. En sık izole edilen patojenler *Candida* türleri olmasına rağmen, antifungal ajan seçimi hastanın yattığı kliniğe bağlıdır. Antifungal tüketim açısından yedi merkez arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu durum ülkemizdeki antifungal kullanımı politikası ile açıklanabilir. Bu sonuçlara bağlı olarak her hastane kendi verilerini izlemelidir ve izole edilen fungal patojenlere göre antifungal tedavi politikası geliştirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Antifungal kullanımı, İnvaziv fungal enfeksiyonlar, Nokta prevalans.

### Abstract

**Objective:** Antifungal consumption has increased in recent years due to new agents on the market. This increase leads to concern about drug resistance. Data about antifungal prescription in our country is limited. The aim of this study is to evaluate antifungal consumption in seven university hospital.

**Materials and Methods:** A form was designed to record patients' data. The antifungal consumption at the west side of Turkey in seven University Hospital were evaluated by point prevalence. Hospitalized patients with antifungal treatment were determined and the designed forms were filled at the scheduled day. SPSS was used to determine significance of data.

**Results:** There were 4969 hospitalized patients totally and 112 (2.2%) of them were treated with antifungal agents at the day of point-prevalance. Out of 112 patients 56 (50%) were in hematology-oncology, 20 (17.8%) in ICU (intensive care unit), 23 (20.5%) in internal medicine and 13 (11.6%) in surgery clinics. Fluconazole [44 (39.3%)] was the most used antifungal agent, 34% of them had been using oral fluconazole for prophylaxis. All of the treatments, 38% were defined as targeted, 26.8% as empirical and 18.8% as pre-emptive. When the treatment indications were evaluated according to the clinic, the most pre-emptive antifungal usage was in the hemato-oncology clinic, 71.4% (15/21), while the empirical treatment was mostly used as 50% in the intensive care units.

**Conclusion:** In this study antifungal consumption rate was 2.2%. Antifungal agents were mostly used in hematology and internal medicine clinics. The reason of starting an antifungal treatment was 'proven fungal infection' mostly. Although the most frequent isolated pathogens were *Candida* species, the choice of antifungal agent depended on the clinic where the patient was hospitalized. There was no significantly difference between the university hospitals according to antifungal consumption. This may be explained by the antifungal prescription policy in our country. Depending on this results the hospitals should monitor their own fungal pathogens. And according to isolated fungal pathogens antifungal treatment policy should be improved

**Key words:** Antifungal consumption, Invasive fungal infections, Point prevalence.

### 1. Giriş

Fungal enfeksiyonlar tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur [1]. Bunun en büyük nedeni bağışıklığı baskılanmış hastaların sayısının artması ile ciddi fungal enfeksiyonların daha sık görülmesidir. Gelişen pek çok yeni tedavi ve cerrahi yöntemler ile günümüzde malign, romatizmal ve inflamatuvar hastalıklar ile HIV enfeksiyonu yönetilebilir hastalıklar olarak değerlendirilmektedir [2]. Ülkemizde her yıl nüfusun

%2,1'inin ciddi bir invaziv fungal enfeksiyona (İFİ) yakalandığı tahmin edilmektedir [3]. Ülkemiz verilerinde İFİ nedeniyle 3 aylık vaka ölüm oranı %27 olarak belirlenmiştir [4]. İFİ yatkınlığı olan hasta sayısının artışı doğal olarak agresif antifungal kullanımını da arttırmıştır. İFİ'ler özgün klinik ve laboratuvar tanı almadaki güçlükler nedeni ile bu incinebilir hasta grubunda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla antifungaller ampirik olarak çok

fazla kullanılmaktadır [2]. Günümüzde antibakteriyel kullanımına ait pek çok sürveyans ve prevalans verisi olmasına rağmen antifungal kullanımına ait veriler kısıtlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nin ülke verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastanede yatan hastaların %2,7'si yoğun bakım hastalarının %7,7'si antifungal kullanılmaktadır. Azoller hala en sık kullanılan antifungaller olup, ekinokandinlerin kullanımı son yıllarda ciddi artış göstermektedir [5]. Ülkemizde çocuk hastalarda yapılan bir nokta prevalans çalışmasında 3338 yatan hasta değerlendirilmiş, %9'unun antifungal kullandığı bildirilmiştir. Hemato-onkoloji servisleri ve yoğun bakımlarda antifungal kullanımının daha sık olduğu (sırasıyla %35,2, %19,6) ve hastaların %8'inin kombine antifungal tedavi aldığına dikkat çekmişlerdir [6]. Bununla birlikte hızla artan antifungal direnç ve dirençli türler mevcuttur. Sistemik antifungaller büyük çoğunlukta hastanede yatan hastalarda kullanıldığından bu hastalar ile ilgili ayrıntılı verilere sahip olmak önemlidir. Çünkü özellikle antifungallere karşı artan direnç acilen uygulanması gereken antifungal yönetimi (antifungal stewardship) ile ilgili olarak önem taşımaktadır [4,5,7].

Batı Anadolu Mantar Çalışma Grubu (BAMÇAG) Derneği Türkiye'nin batısındaki altı ilde çalışmalarını yürüten, özellikle de bağımsızlığı baskılanmış hastaları izleyen uzman hekimlerin mantar infeksiyonları konusunda bilgi paylaşımlarını sağlamak, dil birliği oluşturmak ve diğer uzmanlık alanlarının temsilcileri ile iş birliğini geliştirmek amacıyla amatör ve bağımsız bir çalışma grubu olarak kurulmuş, 2013 yılında dernekleşmiştir. Dernek tarafından beş yılda bir antifungal kullanımındaki trendi takip etmek amacı ile yapılan bu çalışma 2016 yılında gerçekleştirilmiş ve uluslararası bir kongrede sunulmuştur [8]. Çalışmanın beşinci yılda tekrarlanması planlanırken pandemi dönemine girilmiş ve gerçekleştirilememiştir. Bu yıl yeniden yapılması planlanan nokta prevalans için yapılan araştırmalar sırasında literatürde ülkemize ait erişkin hasta verisinin hala bulunmadığı gözlemlendiğinden yayınlanmasına karar verilmiştir.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışma antifungal kullanımını saptamak amacıyla bir günlük nokta prevalans çalışması olarak gerçekleştirildi. Batı Anadolu Mantar Çalışma Grubu (BAMÇAG) Derneği önderliğinde Türkiye'nin batısındaki altı ilden (Antalya, Aydın, Denizli, Isparta, İzmir ve Manisa) yedi üniversite hastanesi çalışmaya katıldı. Çalışmaya katılan hastanelerin tümü üçüncü basamak üniversite hastanesi olup dört ilde, ildeki tek eğitim ve araştırma hastanesidir. Tüm hastaneler buldukları iller hatta çevre illere kapsayıcı hizmet vermektedir ve İFİ tanısı koyabilecek laboratuvar ve görüntüleme tekniklerine sahiptir. Bütün hastanelerde yoğun bakım hizmeti verilmekte ve kemik iliği nakli, beşinde solid organ nakli yapılmaktadır.

Çalışmaya katılan tüm hastanelerde 27 Haziran 2016 günü sabah 01:00 ve 23:59 arasında yatan 18 yaş ve

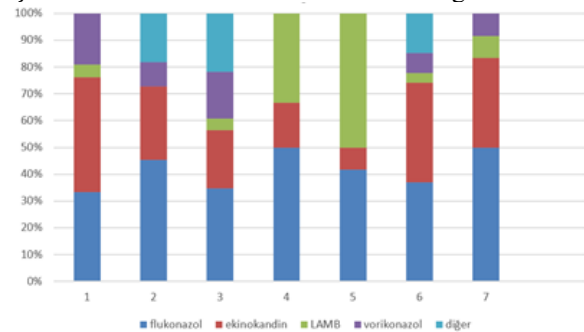
üzerindeki tüm antifungal kullanan hastalar değerlendirmeye alındı. Kemik iliği ve organ nakli, hematoloji onkoloji hizmetleri konusunda merkezlerden bilgi alındı. Araştırmanın yürütüldüğü hastanelerde istatistik biriminden verilerin toplanacağı klinikler ve bu kliniklere ait erişkin yatak sayıları, aynı gün içinde yatan erişkin hasta sayıları; yoğun bakım yatak sayıları ve erişkin yatan hasta sayıları elde edildi. Değerlendirme için BAMÇAG Derneği üyelerince hazırlanan 'antifungal kullanım formu' kullanıldı. Hastaların primer yatış nedenleri, hangi birimde yattıkları, önceden antifungal kullanma öyküsünün olup olmadığı, hangi antifungal ajanı, hangi amaçla (profilaksi ampirik, pre-emptif veya hedefe yönelik tedavi) kullandıkları, kültür sonuçları ve etken duyarlılıkları, galaktomannan ve HRCT sonuçları değerlendirildi. Fungal infeksiyon tanısında European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC) and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG) kriterleri esas alındı [9].

Formlar araştırmacılar tarafından verilere dönüştürüldü ve değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Science for Windows, Version 19.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal veriler, ortalama ve standart sapma değerleriyle; kategorik yapıdaki veriler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Tüm çözümlenmelerde tip 1 hata sınır değeri <0.05 olarak alındı.

## 3. Bulgular ve Tartışma

Yedi hastanenin 4969 yatan hastası, belirlenen tarihte antifungal kullanımı açısından değerlendirildi. Hastaların %90,8'i (4513) servislerde, % 9,2'si (456) yoğun bakımda takip edilmekteydi. Çalışmanın yapıldığı gün 112 (2,2%) hastaya 115 antifungal reçete edilmişti. 3 hastada kombine antifungal kullanımı mevcuttu. Çalışmaya katılan merkezlerde yatan hastalardaki antifungal kullanım oranı %1,1-3,3 arasında değişmektedir. Merkezlere göre antifungal çeşitleri ve kullanım oranları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Şekil-1). Sayılar az olması nedeni merkezler arasında istatistiksel hesaplamalar her antifungal için yapılamamıştır. Flukonazol için hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Şekil 1 de merkezlere göre antifungal dağılımları görülmektedir.

**Şekil 1.** Merkezlerde kullanılan antifungallerin oranı



**Tablo 1.** Antifungal kullanan hasta grubunun tanımlayıcı bilgileri

Tanımlayıcı bilgiler		n	%
Cinsiyet			
	Kadın	52	46.4
	Erkek	60	53.6
Yatış tanısı			
	Hematolojik malinite	54	48.2
	Solid organ tümörü	9	8
	Organ nakli	4	3.6
	Dahili nedenler	27	24.1
	Cerrahi nedenler	18	16.1
Yattığı klinik			
	Hematoloji-onkoloji	56	50
	Diğer dahili birimler	23	20.5
	YBÜ	20	17.8
	Cerrahi	13	11.7
Antifungal kullanım nedeni			
	Profilaktik	23	20.5
	Ampirik	30	26.8
	Preemptif	21	18.8
	Kanıtlanmış	38	33.9
Kullanılan antifungaller			
	Flukonazol	44	39.3
	Amfoterisin B	12	10.7
	Kaspofungin	19	17
	Anidulafungin	14	12.5
	Posakonazol	8	7.1
	Vorikonazol	12	10.7
	Kombinasyon	3	2.7
İnfeksiyonun lokalizasyonu			
	Bilinmiyor	13	14.6
	Akciğer	23	25.9
	Kan	18	20.2
	İdrar	18	20.2
	GIS*	13	14.6
	Sinüs	1	1.1
	Diğer	3	3.4
	Toplam	89	100

\*Gasto-intestinal sistem

Antifungal kullanan 112 hastanın %50 (n=56) 'si hematoloji-onkoloji kliniklerinde, %20.5'i (n=23) diğer dahili birimlerde, %17.8 i (n=20) yoğun bakımda, %11.7'si (n=13) ise cerrahi birimlerde yatmaktaydı. Hastaların %53.62 si (n=60) erkekti ve ortalama yaş 57.7±16.2(18-94) olarak bulundu. Tablo 1 de hastalar, yatış yerleri, kullanılan antifungaller ve antifungal kullanım nedenleri görülmektedir.

Hastaların yatış tanıları sıklık sırasıyla hematolojik malinite, diğer dahili nedenler, cerrahi nedenler, solid organ tümörü ve organ nakli idi. Primer yatış nedeni mantar infeksiyonu olan yoktu. Hastaların 23'ü (%20,5)

profilaksi amacı ile 89'u (%79,5) tedavi amacı ile antifungal kullanıyordu. Tedavilerin %38'i hedefe yönelik, %26.8'i ampirik ve %18,8'i preemptif olarak tanımlanmıştı. Alta yatan hastalıklara göre antifungal kullanım endikasyonlarının dağılımı tablo 2'de belirtilmiştir.

Tedavi amaçlı antifungal kullanan hastalarda infeksiyon alanlarına göre antifungal kullanımını sorgulandığında; 23 (%25.9) hastada odak alt solunum sistemi olarak belirtilirken kan dolaşım sistemi ve üriner sistem infeksiyonları 18 (%20.2)'er kişide görülmüştür. Tedavi amacı le antifungal tedavi alan 89 hastanın 13'ünde

(%14.6) herhangi bir infeksiyon odağı belirtilmemiştir. Herhangi bir infeksiyon odağı belirlenmemiş olanların tümünün hemato-onkoloji kliniğinde takip edildiği dikkati çekmektedir. Antifungallerin arasında flukonazol %39,3 ile en sık kullanılan antifungaldir. Flukonazolü anidilofungin, kaspofungin ve vorikonazol takip etmektedir.

**Tablo 2.** Yatış nedenleri, altta yatan hastalıklar ve antifungallerin kullanımı endikasyonlarına göre dağılımı

	Ampirik	Preemptif	Kanıtlanmış	Profilaksi	Toplam
<b>Birincil yatış nedeni</b>					
Hematolojik malinite	14	14	6	20	54
Onkolojik tedavi	2	2	3	2	9
Diğer dahili nedenler	10	1	16	0	27
Cerrahi nedenler	4	2	12	0	18
SOT*	0	2	1	1	4
<b>Yatmakta olduğu klinik</b>					
Hemato-onkoloji	14	15	5	20	56
Diğer servisler	1	1	18	3	46
Yoğun bakım	15	6	15	0	20
<b>Antifungaller</b>					
Flukonazol	16	0	13	15	44
Kaspofungin	4	5	7	0	19
Anidilofungin	6	5	10	0	14
Vorikonazol	1	10	1	0	12
Amfoterisin B	6	1	5	0	12
Posakonazol	0	0	0	8	8
Kombinasyon	0	1	2	0	3
<b>Toplam</b>	<b>30</b>	<b>21</b>	<b>38</b>	<b>23</b>	<b>112</b>

\*Solid organ transplantasyonu

Flukonazolün %34.1'inin (15/44) profilaksi, %65.9'unun (29/44) tedavi amaçlı olarak kullanıldığı

dikkat çekmektedir. Profilaktik amaçla kullanılan 23 antifungalın %52.1 (n=15)'i flukonazoldür.

Yatığı kliniğe göre tedavi endikasyonları değerlendirildiğinde en çok pre-emptif antifungal kullanımı hemato-onkoloji kliniğinde %71.4 (15/21) görülürken ampirik tedavi en çok yoğun bakımlarda %50 (15/30) olmuştur. Ampirik tedavide en sık kullanılan ajan kaspofungindir.

Kombinasyon tedavisi alan üç olgu farklı ikili kombinasyonlar almaktaydı. Hepsisi hematolojik maliniteler nedeni ile tedavi görmekteydi. Kombinasyon tedavilerinin ikisi kanıtlanmış biri pre-emptif tedavi olarak tanımlanmıştı.

112 hastanın çalışma günü hastane kayıtları gözlemlendiğinde 69'unda (%61,9) herhangi bir etken üremesi gözlenmemiştir. Beş hastanın ampirik veya pre-emptif olarak başlanan tedavisi etken üremesi olmasına rağmen değişmediğinden bu hastalar kanıta dayalı tedavi olarak değerlendirilmemiştir. Toplamda 43 hastanın örneğinde 44 mantar üremesi saptanmıştır. 35 hastada 36 *Candida* spp. üremesi olmuştur (bir kan kültüründe *C. glabrata* ve *C. albicans* birlikte üremiştir). Etken olarak saptanan *Candida* suşlarının 22 (%61,1)'si *albicans* dışı kandida olarak tanımlanmıştır. Yoğun bakım hastalarından izole edilen 9 (%25) *Candida* türünün 5 (%55,5) tanesi "*albicans*" dışı kandidadır. Diğer 8 (18.6%) hastanın dördünde sırasıyla bir *Aspergillus fumigatus*, bir *Trichosporon* spp. bir *Fusarium* spp. ve bir adet de *Cryptococcus neoformans* izole edilmiştir, diğerleri küf türü mantar üremesi olarak tanımlanmış ancak tür tayini yapılmamıştır. *Candida* türlerinin altta yatan hastalıklara ve üreme odaklarına göre dağılımı tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3** Altta yatan hastalık tiplerine ve üreme odaklarına göre kandidaların dağılımı

	<i>Candida albicans</i>	" <i>albicans</i> " dışı <i>Candida</i> spp.
Hematolojik hastalık	3	4
Onkolojik hastalık	1	2
Dahili nedenler	7	9
Cerrahi nedenler	3	6
SOT*	0	1
Örnek türü		
Kan kültürü	8	8
İdrar kültürü	5	12
Diğer	1	2
Toplam	14	22

\*SOT solid organ transplantasyonu

### 3.1. Tartışma

Altta yatan ciddi bir hastalığı olan ve özellikle yoğun bakımlarda yatan hastalarda antibiyotik kullanım oranları ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur [10]. Ancak antifungal kullanımı ile ilgili prevalans çalışmaları kısıtlıdır. Çalışmamız ülkemizin batı bölgesinde altı ilde hizmet veren yedi üçüncü basamak

hastanede gerçekleştirilen erişkin popülasyonda yapılmış en geniş hasta sayısına sahip antifungal prevalans çalışmasıdır.

Tüm merkezlerin ortalamasında hastanede yatan hastalarda antifungal kullanım oranı %2.2 olarak bulunmuştur. Hastaneye yatan hastalarda antifungal kullanımı literatürde %2,7-4 olarak bildirilmekle birlikte çalışmamızın oranlarına benzerdir [9-11]. Çalışmaya katılan merkezler arasında antifungal tercihleri bakımından farklılıklar olsa da yatan hasta sayısına göre antifungal reçeteleme oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması dikkat çekicidir. Merkezler arası antifungal kullanımındaki farklılıkların sadece hekim bazlı olamayacağı hastane eczanelerinin antifungal imkanlarının bu tercihte belirleyici olabileceği düşünülmektedir.

Transplantasyon yapılan ve hematoloji/onkoloji hastalarını takip eden bu yedi merkezde antifungal kullanımının yarısı (n=56) hematoloji-onkoloji birimlerinde olurken, bunu diğer dâhili birimler ve yoğun bakım üniteleri takip etmektedir (sırası ile %20.5 ve %17.8). Hastanenin diğer bölümlerine oranla bu birimlerde antifungal kullanımının yoğun olması beklenen bir durumdur [12,13].

Hastaların sadece beşte birinin profilaksi amaçlı antifungal kullanırken geri kalanının (n=89,%79,5) tedavi amaçlı antifungal kullanıyor olması dikkat çekmektedir. Hastaların büyük bir grubunu hematoloji ve onkoloji hastaları oluşturmasına ve tüm merkezlerde hematopietik kök hücre nakli yapılıyor olmasına rağmen profilaksi oranının düşük olması literatür ile çelişmektedir. Bunun nedeni olarak taramanın hastane bilgi yönetim sisteminden yapılması nedeni ile profilakside sıkça kullanılan flukonazol'un doktor reçetesi dışında (hasta yanından veya dış reçete ile) kullanılması olduğu düşünülmektedir.

Antifungal tedavi alan 89 hastanın %42,7'si (38) kanıtlanmış enfeksiyon nedeni ile tedavi alınırken %33,7'sine (30) ampirik olarak antifungal tedavi başlanmıştır. Profilaktik ve pre-emptif tedavilerin en çok hematoloji/onkoloji servislerinde başlanması şaşırtıcı değildir. Bu hasta grubunda İFİ ile gelişebilecek mortaliteden etkilenme olasılığı yüksektir ve rehberlerde tedavi endikasyonları açık olarak belirtilmektedir. [14-16]. Çalışmanın yapıldığı merkezlerin hepsinde uygun tanı imkanlarının olması, antifungal tedavinin enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından onaylanması ile antifungal tedavi kullananlarda kanıtlanmış enfeksiyon oranını literatüre göre arttırdığı düşünülmektedir [15]. Ampirik ve pre-emptif antifungal tedavi seçenekleri birincil yatış nedeni hematoloji-onkoloji tedavisi olan hastalarda neredeyse eşit sıklıkta kullanılmıştır.

Pre-emptif tedavilerde ekinokandinler ve vorikonazol eşit oranda kullanılmaktadır. Rehber önerileri bu doğrultuda olmakla birlikte LAMB kullanımının daha sıklıkla gözlenmesi ve daha çok kanıtlanmış tedavilerde olması %20 oranında üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan hastalarımızın varlığı ve

“albicans” dışı kandida türlerinin sıklığı ile açıklanabilir [17].

Hematolojik hastalıklar ve hematopietik kök hücre nakillerinde İFİ için profilaksi önerilen hasta grubunda kullanılacak küflere etkili posakonazol rehber önerilerinde öncelikli olarak yer almasına rağmen çalışmamızda flukonazolün yaygın olarak kullanılması diğer ilaçlara erişimde sıkıntı yaşanması ile ilişkili olabilir [18]. Nitekim 7 merkezin beşinde hiç posakonazol kullanılmamıştır.

Literatürde kombinasyon tedavisi sadece kriptokok için önerilmekle birlikte özellikle çalışmamızda ciddi immünsupresyonda olduğu düşünülen septik üç hastada kandida enfeksiyonu ve aspergilloz için kurtarma tedavisi bağlamında kullanıldığı dikkat çekmektedir [19]. Ayrıca özellikle hematolojik malinitelerde radyoloji her ne kadar yardımcı olsa da primer hastalıkların akciğer tutuluşları progresif olduğunda mantar enfeksiyonları ekarte edilemeyeceğinden kurtarma tedavileri agresif olarak kullanılabilir [20].

#### 4. Sonuç

Antifungaller gibi ilaç etkileşiminin sık görüldüğü ilaç gruplarında sadece antifungal kullanımının değil diğer ilaçlar ile etkileşiminin de araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü sağlık çalışanlarında bu farkındalık %50'yi aşmamaktadır [21]. Sonuç olarak antifungal kullanımı ve takibi, akılcı antifungal kullanımı için geniş tabanlı verilere ihtiyaç vardır. Çalışmanın dizaynı nedeni ile kısıtlılıkları vardır. Sadece bir günlük gözlem ile genel antifungal kullanımı hakkında yorum yapmak güç olsa da çalışmaya katılan hastanelerin tümünün üçüncü basamak hastane olması, yatak sayısı ve hizmet verilen bölge nüfusu açısından bakıldığında ülkenin batısı ile ilgili değerli bir veri oluşmuştur.

#### Referanslar

1. Kohler, J.R., Casadevall, A., Perfect, J., The spectrum of fungi that infects humans, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2014, 5, a019273.
2. Enoch, D.A., Yang, H., Aliyu, S.H., Micallef, C., The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections, *Methods in Molecular Biology*, 2017, 1508, 17-65
3. Hilmioglu-Polat, S., Seyedmousavi, S., Ilkit, M., Hedayati, M.T., Inci, R., Tumbay, E., Denning, D.W., Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey, *Mycoses*, 2019, 62, 1, 22-31.
4. Hazar, V., Tezcan Karasu, G., Uygun, V., et al., Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving fluconazole prophylaxis: a multicenter cohort study by the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Study Group, *Medical mycology*, 2019, 57, 2, 161-170.
5. Vallabhaneni, S., Baggs, J., Tsay, S., Srinivasan, A.R., Jernigan, J.A., Jackson, B.R., Trends in antifungal use in US hospitals, 2006-12, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018, 1, 73, 10, 2867-2875.
6. Çağlar, İ., Devrim, İ., Özdemir, H., Şahbudak, Z., Sönmez, G., Buyukcam, A., et al. Antifungal consumption, indications and selection of antifungal drugs in paediatric tertiary hospitals in Turkey: Results from the first national point prevalence survey, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2018, 15, 232-238.
7. Hamdy, R.F., Zaoutis, T.E., Seo, S.K., Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics, *Virulence*, 2017, 18, 8, 6, 658-672.



8. Senol, S, Eren-Kutsoylu, O, Turhan, O, Alp-Cavus, S, Tasbakan, M, et al, The evaluation of antifungal consumption: a point-prevalence survey, *Mycoses*, 2017, 60 (Suppl.), 143-144
9. De Pauw, B, Walsh, T.J, Donnelly, J.P, et al., European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus Group. 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, 1813–21.
10. Açıklık A, Tezcan-Keleş, G, Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonlarında Antibiyotik Kullanımı, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017, 4, 1, 571-573.
11. Yeşilkaya, A, Azap, Ö, Aydın, M, Akçıl Ok, M, Epidemiology, species distribution, clinical characteristics and mortality of candidaemia in a tertiary care university hospital in Turkey, 2007-2014, *Mycoses*, 2017, 60, 7, 433-439
12. Meyer, E, Schwab, F, Gastmeier, P, Ruden, H, Heininger, A, Antifungal use in intensive care units, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 60, 619-24
13. Gross, B.N, Steib-Bauert, M, Kern, W.V, Knoth, H, Borde, J.P, Krebs, S, et al., Hospital use of systemic antifungal drugs: a multi-center surveillance update from Germany, *Infection*, 2015, 43, 423-9.
14. Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzinger M, Koo S, Meta-Analysis and Cost Comparison of Empirical versus Pre-Emptive Antifungal Strategies in Hematologic Malignancy Patients with High-Risk Febrile Neutropenia, *PLOS ONE*, 2015, 10, 11, e0140930.
15. Cordonnier, C, Pautas, C, Maury, S, Vekhoff, A, Farhat, H, Suarez, F et al., Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial, *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48, 8, 1042-51.
16. Maertens, J, Theunissen, K, Verhoef, G, Verschakelen, J, Lagrou, K, Verbeken, E, Wilmer, A, et al., Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41, 9, 1242-50.
17. Giacobbe, D.R, Maraolo, A.E, Simeon, V, Magnè, F, Pace, M.C, Gentile, I et al., Changes in the relative prevalence of candidaemia due to non-albicans Candida species in adult in-patients: A systematic review, meta-analysis and meta-regression, *Mycoses*, 2020, 63, 4, 334-342.
18. Ethier, M.C, Science, M, Beyene, J, Briel, M, Lehmbecher, T, Sung, L, Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *British Journal of Cancer*, 2012, 106, 10, 1626-37.
19. Tissot, F, Agrawal, S, Pagano, L, Petrikos, G, Groll, A.H, Skiada, A, et al., ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients, *Haematologica*, 2017, 102, 3, 433-444.
20. Dirican, N, Kaviter akciğer lezyonu ile başvuran Hodgkin lenfoma olgusu, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2016, 3, 2, 178-180
21. Özatik, F.Y, Tunga Babaoğlu, Ü, Erol, K, Arslantaş, D, Kaygısız, B, The Assessment of Knowledge and Attitudes of Personnels working in a Training and Research Hospital located in Central Anatolia on Rational Drug Use, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2018, 5, 1, 10-16

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.