

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA FEBRİL
NÖTROPENİDE KARBAPENEM TEDAVİ SÜRESİNİN
MALİYET-ETKİLİLİK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Leyla YUMRUKAYA

**Eczacılık İşletmeciliği ve Mevzuatı Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2025

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA FEBRİL
NÖTROPENİDE KARBAPENEM TEDAVİ SÜRESİNİN
MALİYET-ETKİLİLİK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecz. Leyla YUMRUKAYA

Eczacılık İşletmeciliği ve Mevzuatı Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Selen YEĞENOĞLU

ANKARA
2025

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA FEBRİL
NÖTROPENİDE KARBAPENEM TEDAVİ SÜRESİNİN
MALİYET-ETKİLİLİK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Leyla Yumrukaya

Danışman: Prof. Dr. Selen Yeğenoğlu

Bu tez çalışması 09.05.2025 tarihinde jürimiz tarafından “Eczacılık İşletmeciliği ve Mevzuatı Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Gökhan Metan

Üye: Doç. Dr. Gizem Gülpınar

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Barlas Uzun

Üye: Doç. Dr. Ahmet Çakır İnkaya

Üye: Doç. Dr. Bilge Sözen Şahne

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AbD
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık İşletmeciliği AbD
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi, Eczacılık İşletmeciliği AbD
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AbD
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık İşletmeciliği AbD

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

21 Mayıs 2025

Prof. Dr. Müge Yemişçi Özkan

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır. Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim.

Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim. Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir.
 - o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir.
 - o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmişti

09.05.2025

Ecz. Leyla YUMRUKAYA

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanının Prof. Dr. Selen Yeğenoğlu danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

09.05.2025

Ecz. Leyla YUMRUKAYA

TEŞEKKÜR SAYFASI

Sayın Prof. Dr. Selen YEĞENOĞLU'na tez danışmanım olarak tüm katkıları, yardımları, desteği ve güveni için,

Sayın Prof. Dr. Murat AKOVA, Prof. Dr. Gökhan METAN, Doç. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA'ya çalışmanın planlanması ve yürütülmesindeki katkıları için,

Sayın Prof. Dr. Gökhan METAN ve Doç. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA'ya, tez süreci boyunca her aşamadaki destek ve katkıları için,

Sayın Prof. Dr. Maarten POSTMA ve Arnold HAGENS'a maliyet-etkililik analizlerindeki katkıları için,

Sayın Doç. Dr. Bilge SÖZEN ŞAHNE'ye, tüm süreç boyunca esirgemediği destekleri için teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan sevgili aileme bu süreçteki sabır anlayış ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Yumrukaya, L. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Febril Nötropenide Karbapenem Tedavi Süresinin Maliyet-Etkililik Açısından Değerlendirilmesi, Eczacılık İşletmeciliği ve Mevzuatı, Doktora Tezi, Ankara, 2025. Hematolojik maligniteli hastalarda ciddi bir komplikasyon olan febril nötropeni tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin, tedavi süresine ilişkin bilgiler, uluslararası tedavi kılavuzlarında, açık olarak yer almamaktadır. Öte yandan, literatürde, farklı tedavi sürelerinin maliyet etkililiği üzerine herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışması kapsamında, hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropeniye yönelik kısa ve uzun süreli antibiyotik tedavisinin maliyet etkililiğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma, retrospektif kohort çalışması olarak planlanmış ve 01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasındaki hastaneye yatış yapan, karbapenem grubu antibiyotikler ile tedavi edilen, febril nötropenisi olan hematolojik maligniteli hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi süresi; kısa süreli tedavi ve uzun süreli tedavi olarak iki gruba ayrılmıştır. Kısa süreli tedavi, 7 gün veya daha kısa süren tedavi olarak; uzun süreli tedavi ise 7 günden uzun süren tedavi olarak tanımlanmıştır. Doğrudan tıbbi maliyetler, ödeyici perspektifinden dahil edilmiştir. Kısa süreli tedavi yaklaşımının maliyet-etkililiğini hesaplamak amacıyla, hastanede yatış süresi ve ilaç maliyetleri üzerinden üç farklı senaryo ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Toplamda 93'ü kısa süreli tedavi, 58'i ise uzun süreli tedavi grubunda yer alan, 151 hasta araştırma kapsamına alınmıştır. Her iki grup da istatistiksel açıdan, benzer demografik, tanısal ve klinik özellikler göstermiştir. İki grup arasında, hastanede kalış süresi, ilk atakta ateşli gün sayısı, toplam ateşli gün sayısı ve ateşsiz gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<.05$). İki grup arasında, ortalama maliyetler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<.05$). Üç müdahale senaryosunda hasta başına sırasıyla 164, 527 ve 690 Amerikan Doları tasarruf sağlanabileceği görülmüştür. Ortalama ilaç maliyeti ve bildirilen hastanede yatış maliyeti göz önüne alındığında ise bu tasarruflar sırasıyla 137, 72 ve 210 Amerikan Doları olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak, klinik sonuçlar benzer olmakla birlikte, kısa süreli tedavi yaklaşımının maliyetleri azaltabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal direnç, febril nötropeni, karbapenem, maliyet etkililik

ABSTRACT

Yumrukaya L. Evaluation of the Cost-Effectiveness of Carbapenem Treatment Duration in Febrile Neutropenia Among Patients with Hematological Malignancies, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Pharmacy Management and Legislation, Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2025. In the treatment of febrile neutropenia, when a serious complication in patients with hematological malignancies exists, international guidelines do not clearly define the duration of antibiotic therapy. Moreover, there are no studies in the literature evaluating the cost-effectiveness of different treatment durations. This thesis aimed to evaluate the cost-effectiveness of short- and long-term antibiotic treatment for febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. The study was conducted as a retrospective cohort study and included hospitalized patients with hematological malignancies and treated with carbapenems between 1.01.2018, and 31.12.2022. Treatment duration was categorized into two groups. Short-term treatment was defined as treatment lasting 7 days or less, and long-term treatment was defined as treatment longer than 7 days. Direct medical costs were assessed from the payer's perspective. To evaluate the cost impact of the short-term treatment approach, comparisons were made using three different scenarios based on hospital stay duration and drug costs. A total of 151 patients were included in the study, with 93 in the short-term treatment group and 58 in the long-term treatment group. Both groups showed statistically similar demographic, diagnostic, and clinical characteristics. However, statistically significant differences were observed between the two groups in terms of hospital stay duration, the number of febrile days in the first episode, total febrile days, and number of afebrile days ($p < .05$). The average costs also showed a statistically significant difference between the groups ($p < .05$). The cost savings per patient under the three intervention scenarios were calculated as 164, 527, and 690 USD, respectively. When using average drug costs and reported hospitalization costs, the savings were calculated as 137, 72, and 210 USD per patient, respectively. In conclusion, although the clinical outcomes were similar, the short-term treatment approach was shown to potentially reduce costs.

Keywords: antimicrobial resistance, carbapenem, cost-effectiveness, febrile neutropenia

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR SAYFASI	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematolojik Maligniteler	3
2.1.1. Lösemi	4
2.1.2. Lenfoma	5
2.1.3. Multiple Myelom	6
2.2. Febril Nötropeni	6
2.2.1. Febril Nötropeni Tanımı	6
2.2.2. Febril Nötropenili Hastaların Risk Değerlendirmesi	7
2.3. Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Febril Nötropenide Tedavi Seçenekleri	10
2.4. Karbapenem Grubu Antibiyotikler	17
2.5. Sağlık Hizmetlerinde Maliyetler ve Sağlık Harcamaları	18
2.6. Hematolojik Maligniteli Hastalara Yönelik Sağlık Harcamaları ve Harcamaların Sağlık Bütçesine Etkileri	21
2.7. Farmakoekonomi ve Farmakoekonomide Analiz Süreci	22
2.8. Farmakoekonomide Analiz Teknikleri	22
2.9. Farmakoekonomi Çalışmalarının Raporlanması	25
2.10. Farmakoekonomi Çalışmalarının Önemi ve Farklı Ülkelerde Farmakoekonomik Değerlendirme Süreçleri	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Amaç	33
3.2. Çalışma Perspektifi	33

3.3.	Çalışma Tasarımı	33
3.4.	Karşılaştırılan Tedavi Rejimleri	34
3.5.	Verilerin Toplanması	35
3.6.	Maliyetlerin Belirlenmesi ve Hesaplanması	36
3.7.	Çıktıların Belirlenmesi	36
3.8.	Maliyet-Etkililik Analizi	37
3.9.	İstatistiksel Değerlendirme	38
3.10.	Etik Kurul Onayı	39
4.	BULGULAR	40
4.1.	Evren ve Örneklemeye Dair Genel Bilgiler	40
4.2.	Örneklemeye İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler	43
4.3.	Maliyetlere İlişkin Bulgular	51
4.4.	Maliyet – Etkililik Analizi	52
5.	TARTIŞMA	55
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	59
7.	KAYNAKLAR	60
8.	EKLER	67
	Ek-1: Etik Kurul İzin Belgesi	67
	EK 2: Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu	68
9.	ÖZGEÇMİŞ	70

SİMGELER ve KISALTMALAR

CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CISNE	Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECIL-4	4th European Conference on Infections in Leukemia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ISPOR Research	The Professional Society for Health Economics and Outcomes
KDT	Kısa Dönem Tedavi
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
SPSS	IBM Statistical Package for Social Science
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UDT	Uzun Dönem Tedavi
QALY	Quality Adjusted Life Years

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Maliyet Etkililik kadranı.	24
3.1. Karşılaştırılan tedavi rejimleri.	35
4.1. Akış şeması.	41



TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. MASCC kriterleri ve puan tablosu.	8
2.2. CISNE puanlama kriterleri ve puan değerleri.	9
2.3. Kılavuzlarda yer alan tedavi seçeneklerinin karşılaştırılması.	15
2.4. Maliyetlere ilişkin bilgiler.	19
2.5. 2019 – 2022 yılları arasındaki sağlık harcamaları.	21
2.6. Farmakoekonomide analiz tekniklerine ilişkin genel bilgiler.	23
2.7. Farmakoekonomi çalışmalarını raporlama ilkeleri.	27
2.8. Ülkemiz için farmakoekonomi kılavuzu önerileri.	32
4.1. Hasta sayılarına ilişkin bilgiler.	42
4.2 Hastalara ilişkin demografik bilgiler.	43
4.3. Hastalara ilişkin tanı ve klinik bilgiler.	44
4.4. Hastaların, hastane yatışı süresince ortaya çıkan ve sağlık ıktıları olarak belirlenen kategorik parametrelere ilişkin bilgiler.	45
4.5. Hastanede geçen sürelerle ilişkin bilgiler.	48
4. 6. Kategorik parametrelere ilişkin ki-kare testi sonuçları.	49
4.7. Kısa dönem tedavi alan ve uzun dönem tedavi alan hastalara ilişkin karşılaştırmalar.	51
4.8. Maliyetlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması.	52
4.9 Maliyet analizi (USD).	53

1. GİRİŞ

Dünya genelinde insan ömrünün uzaması ve nüfusun yaşlanması, yalnızca sosyolojik bakımdan değil, ekonomik açıdan da önem taşımaktadır (1,2). Diğer yandan, nüfusun yaşlanmasının sağlık hizmetlerine duyulan talebi arttırdığı bilinmektedir (3). Bu talep artışı, sağlık hizmetlerine ayrılan sınırlı kaynakların, etkin bir şekilde kullanımını sorununu gündeme getirmektedir (4).

Öte yandan, sağlık ekonomisi, ekonominin bir alt dalı olarak sağlık hizmetlerine ayrılan sınırlı kaynakların nasıl etkin ve etkili bir biçimde kullanılması gerektiğini araştıran bir disiplindir. Farmakoekonomi kapsamında çeşitli analiz teknikleri kullanılarak sağlık çıktıları ve sonuçlarının değerlendirilmesi yapılabilmektedir (5). Çalışmalar, onkolojik hastalıklar ve tedavilerinin maliyetlerinin yıldan yıla arttığını göstermekte, yeni ilaçların da hızla piyasaya çıkması ile bu artışın ilerleyen yıllarda da devam edeceği öngörülmektedir (6). Benzer şekilde, hematolojik kanser hastalarının sayısının da yıllar içinde arttığı ve artmaya da devam edebileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte, onkolojik hastalıklar içerisinde hematolojik kanserler olarak sınıflandırılan hastalıkların, maliyet yönünden, diğer kanser türlerine göre, daha yüksek rakamlara sahip olduğu gösterilmiştir (7).

Hematolojik kanser hastaları için uygulanan tedavilerin yanı sıra bu hastalıklar nedeni ile ortaya çıkan çeşitli sorunlar için de ek tedaviler uygulanması gerekebilmektedir. Febril nötropeni, hematolojik kanser tedavilerinde sık rastlanan bir tedavi komplikasyonu olarak bilinmektedir. Hastaların hastanede kalış süreleri ve mortalitesini arttırabilen bir komplikasyon olan febril nötropenin tedavi masraflarını arttırdığı da saptanmıştır (8).

Febril nötropeni ataklarının kontrolünde, ampirik olarak çeşitli antibiyoterapi ajanları kullanılmaktadır. Bu ajanlar, piperasilin-tazobaktam kombinasyonları, imipenem, meropenem gibi çeşitli etkin maddeleri içeren müstahzarlar olarak sıralanabilmektedir (9). Meropenem, imipenem gibi karbapenem grubu antibiyoterapi ajanları, geniş spektrumları nedeni ile ilk tercih edilen ajanlar olmaktadır. Ancak, tedavi etkinliklerinin yanı sıra dirençli bakteriler nedeni ile ortaya

ıkan enfeksiyonlar, *Clostridium difficile* enfeksiyonları, ajan kullanımına bağlı böbrek ve karaciğer hasarı gibi birçok yan etki de görülebilmektedir (10,11). Bu yan etkilerin önlenebilmesi amacıyla, daha kısa tedavi sürelerinin de etkinliği tartışma konusu haline gelmiştir (12).

Literatürde, tedavi rejimleri üzerine yapılan tartışmaların da yer almakta olduğu görülmekle birlikte, kısa süreli antibiyotik tedavilerinin ilişkilendirileceği kazanımların, ekonomik boyutu hakkında yapılan çalışmaların kısıtlı olduğu grlmştir. Sıralanan bilgiler ışığında, bu tez çalışması kapsamında, karbapenem tedavisi sresindeki kısılmanın ekonomik boyutlarının, uygun farmakoekonomik analiz tekniği kullanılarak, ödeyici kurum perspektifinden değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Maligniteler

Hematolojik maligniteler, lenfatik sistem ve kemik iliği hücrelerinden köken alan bir grup hastalığı kapsamaktadır (13). Myeloid ve lenfatik sistemin normal işlevinin bozulması ile ortaya çıkmaktadır (7). Bu hastalıkların sınıflandırılması temel olarak; myeloid ve lenfoid neoplazmlar şeklinde iki ana başlık altında yapılabilmektedir (14). Myeloid neoplazmlar, akut veya kronik seyredabilen, birbirinden farklı bir grup hastalığı ifade etmektedir. Myeloid neoplazmlar, myeloproliferatif neoplazmlar, myelodisplastik sendrom, myeloproliferatif hastalık ile myelodisplastik sendromun bir arada olduğu durumlar ve akut myeloid lösemiler olarak sınıflandırılabilir (15).

Myeloproliferatif neoplazmlar, polistemia vera, esansiyel trombositemi ve primer myelofibrosis olarak sınıflandırılan hastalık grubunu oluşturmaktadır (16). Polisitemia vera, eritrosit fazlalığı ile tanımlanan ve lökositoz, trombositoz, splenomegali, kaşıntı gibi birçok semptomla birlikte gözlenen bir neoplazmdır (17). Esansiyel trombositemi ise, belirgin trombositoz ve hemorajik risklerle tanımlanan bir myeloproliferatif neoplazmdır (18). Primer myelofibrosiste ise, kemik iliğinde myeloid hücrelerin aşırı çoğalması ile karakterize olup, fibrozis ile sonuçlanmaktadır (19).

Myelodisplastik sendromda, sitopeniye (kan hücrelerinin azalması) neden olan, işlevsiz hemopoez görülür ve bu hastaların bir kısmında, sendromun ilerleyen safhalarında, akut miyeloid lösemi görülebilir. Ekseriyetle yaşlı hastalarda görülen myelodisplastik sendrom, sitogenetik değişiklikler, gen mutasyonları veya bunların her ikisinden kaynaklanarak ortaya çıkabilmektedir (20). Myeloproliferatif neoplazmlar; kanda bir veya daha çok tipte myeloid hücrenin artışı ile karakterize olup, BCR-ALB1-negatif durumları, polistemia vera ve primer myeloid fibrozisi de kapsamaktadır (14).

Myeloproliferatif hastalık ile myelodisplastik sendromun bir arada olduğu durumlar, her iki hastalığın da belirtilerini taşımakla birlikte, tam olarak tek bir hastalık kategorisi altında sınıflandırılmayan durumlar olarak tanımlanmaktadır. Proliferatif özellikler ve displastik özellikler bir arada görülebilmektedir (20).

Akut myeloid lösemi, kan hücreleri prekürsörlerinde meydana gelen birtakım değişiklikler sonucu ortaya çıkan bozukluklar ve neoplastik klonal myeloid kök hücrelerin aşırı üretimi ile karakterize bir kemik iliği hastalığıdır (21). Myelodisplastik sendroma benzer şekilde, akut myeloid lösemi de çoğunlukla yaşlı hastalarda (>65 yaş) ortaya çıkmaktadır (22).

Lenfoid neoplazmlar, birbirinden farklı özellikler gösteren bir grup hastalığı kapsamaktadır. Bunların arasında Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma gibi birçok farklı hastalık yer almaktadır (23). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında yaptığı sınıflandırmada, 80 kadar lenfoma türü olduğu görülmektedir. Bu sınıflandırmada, B-hücreli lenfomalar, T-hücreli ve doğal öldürücü hücreli lenfomalar ve Hodgkin lenfomalar olmak üzere üç ana kategorinin yer aldığı görülmektedir (24).

Genel anlamıyla hematolojik maligniteler, lenfatik sistem ve kemik iliği kökenli bir grup hastalığı işaret etmektedir. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni, herhangi bir dönemde görülebilen ve acil müdahale gerektiren önemli bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır (25). Febril nötropeniye ek olarak, bu hastalarda enfeksiyon görülme sıklığı da oldukça yüksek olup, sepsis gibi daha ciddi sonuçlara neden olabilen durumların ortaya çıkmaması için uygun antibiyotik tedavisinin uygulanması önem taşımaktadır. Öte yandan, antibiyotikler, hem profilaktik olarak hem de tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır (26).

2.1.1. Lösemi

Lösemi, kandaki beyaz kan hücreleri yani lökositlerin, işlevsiz olarak çoğalmasından kaynaklanan bir grup hastalığın ortak adıdır. Bu işlevsiz hücreler anemi, nötropeni, trombositopeni gibi kemik iliği yetmezliği ve daha az yaygın olarak (karaciğer, dalak, lenf düğümleri, meninksler, beyin, deri veya testisler gibi organların dokularının içerisine yerleşmeleri (infiltrasyon) nedeniyle semptomlara neden olmaktadır (27).

En sık görülen maligniteler arasında onuncu sırada yer alan lösemi, tedavi ve tanı bakımından kritik önem taşımaktadır (28). Lösemiler, lökosit çoğalma hızına bağlı olarak akut veya kronik olarak sınıflandırılabilirler. Ayrıca, hücre kökeni baz alınarak lenfoid veya myeloid olarak sınıflandırılabilirler (29). Bu bağlamda dört ana

lösemi türünden bahsetmek mümkündür: Akut lenfoid lösemi, akut myeloid lösemi, kronik lenfoid lösemi ve kronik myeloid lösemi.

Akut lösemiler, özellikle de akut lenfoid lösemi ve akut myeloid lösemi, hematolojik maligniteler arasında gerek tedavi gerekse sağkalım anlamında önem taşımaktadır (30). Çeşitli yaş gruplarını etkilemekle birlikte, akut myeloid lösemi erişkin hastalarda daha yaygın olarak görülmektedir (31). Akut miyeloid lösemi (AML), kemik iliği ile ilişkili ve agresif bir hematolojik malignitedir. Kemik iliğinde üretilmiş ancak olgunlaşmamış lökositler ile karakterizedir (30,32). Akut lenfoid lösemi ise, B veya T lenfosit hücrelerini etkileyen bir hastalıktır. Olgunlaşmamış lenfosit hücrelerinin çok sayıda ve kontrolsüz çoğalması ile karakterizedir (33). Akut lenfoid lösemi en sık 3 – 7 yaş arasında görülmekte ve vakaların büyük çoğunluğu 6 yaşından önce teşhis edilmektedir (27).

Kronik lösemiler, akut lösemilerden daha yavaş ilerler ve hastalar çoğunlukla daha uzun yaşam süresine sahiptir. Kronik myeloid lösemi, tüm lösemi tipleri arasında %15 oranında görülür ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Kronik lenfositik lösemi ise çeşitli hastalıkları içeren bir grup olarak adlandırılmaktadır. Ancak, bu gruptaki tüm hastalıklar, kanda B veya T hücre tipinde olgun lenfositlerin birikmesiyle karakterizedir (27).

2.1.2. Lenfoma

Lenfoma, olgunlaşmış lenfositlerin malignitesi olarak adlandırılabilir (27). Lenfomalar, lenfatik doku, kemik iliği veya ektranodal bölgelerde görülebilen bir grup hastalığın ortak adı olarak bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre 90'dan fazla lenfoma türü bulunmaktadır (34). Lenfomalar temel olarak Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar olmak üzere iki kategoride sınıflandırılmaktadır. Sınıflandırma Hodgkin lenfomasına özgü Reed–Sternberg hücresinin varlığına ya da yokluğuna göre yapılmaktadır. Hodgkin lenfoma her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, en sık 15 - 35 yaş aralığında görülmektedir. Bu nedenle, genç yetişkinlerde en sık görülen kanser türü olarak da bilinmektedir (27). Non-Hodgkin lenfoma ise yavaş seyirli hastalıklardan en agresife kadar uzanabilen, bir hastalık yelpazesini temsil etmektedir. Bu lenfomaların, yaklaşık %85–90'ı B

hücrelerinden köken almakta, geri kalan lenfomalar T hücrelerinden veya natural killer (doğal öldürücü) hücrelerden kaynaklanmaktadır (35).

2.1.3. Multiple Myelom

Multipl miyelom, kemik iliğinde anormal plazma hücreleriyle karakterize bir hematolojik malignite hastalığıdır. Hastalık, yıkıcı kemik lezyonlarına, akut böbrek hasarına, anemiye ve hiperkalsemiye neden olabilmektedir. Multipl miyelom tanısı alan hastaların büyük bir kısmının 65 yaşın üzerinde olduğu bilinmektedir (36). Multipl miyelom, tüm malignitelerin yaklaşık %1 ila %2'sini ve tüm hematolojik malignitelerin ise %17'sini oluşturmaktadır (37). Multipl miyelom riski, ileri yaş gruplarında çok daha yüksektir; 45 yaş öncesinde hastalığın başlaması daha nadir olarak görülmektedir. İyonlaştırıcı radyasyon, pestisitler ve benzenin yanı sıra obezite ve kronik enfeksiyon, multipl miyelom gelişimini kolaylaştıran etkenler olarak öne sürülmektedir (38).

2.2. Febril Nötropeni

2.2.1. Febril Nötropeni Tanımı

Kemoterapötiklerin doğası gereği, myelotoksik olmaları nedeni ile, özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda, kemoterapide başlıca doz sınırlayıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Kemik iliğinin baskılanması ve febril nötropeni, kemoterapinin sıklıkla ortaya çıkan bir komplikasyonu olduğu bilinmektedir (25).

Febril nötropeni, hastaların, nötropenik durumda iken, febril değerlerinin ortaya çıkması durumu olarak açıklanmaktadır (39). Klinik anlamda nötropeni, Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberine göre, nötropeni mutlak nötrofil sayısının 1500 veya 1000/L altında olması olarak tanımlanır. Ağır nötropeni, mutlak nötrofil sayısının 500/L altında olması veya 48 saat içerisinde mutlak nötrofil sayısının 500/L altında düşmesi, derin nötropeni ise mutlak nötrofil sayısının 100/L altında olması olarak tanımlanmıştır. Febril nötropeni ise, mutlak nötrofil sayısının 500/L'nin altında olan veya 48 saat içerisinde mutlak nötrofil sayısının 500/L altına düşmesi beklenen hastalarda ağızdan ölçülen vücut ısısının, tek ölçümde 38.3°C ve üstünde olması veya 1 saatten uzun süre 38.0°C olarak devam etmesi olarak açıklanmıştır (40).

European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzunda ise, febril nötropeni, oral ölçümde, vücut sıcaklığının 38.5°C'den yüksek olması veya el termometresi ile ölçümde, art arda iki kez 38.0°C'den yüksek olarak ölçülmesi ve mutlak nötrofil sayısının 0.5-109/L'den düşük olması veya 0.5-109/L'nin altına düşmesinin beklenmesi olarak tanımlanmaktadır (41).

Febril nötropenin, hastalarda, morbidite oranını arttırdığı ve kemoterapide doz kısıtlaması nedeniyle, tedavi düzenlemelerini gerektiren önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (42). Bu nedenle, febril nötropeni tedavisi, klinik çıktılar açısından kritik önem taşımaktadır.

2.2.2. Febril Nötropenili Hastaların Risk Değerlendirmesi

Tedavi seçenekleri değerlendirilirken, hastaların risk seviyeleri de önem taşımaktadır. Hastaların risk seviyeleri ile ilgili değerlendirmeler, Kanserde Çok Uluslu Destek Bakım Derneği (Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)) tarafından yayınlanan değerlendirme sistemi, Carmona-Bayonas ve ark., tarafından geliştirilen, Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) puanlaması ile Talcott ve ark., tarafından geliştirilen model doğrultusunda yapılabilmektedir (43–45). Bu yöntemlerin yanı sıra, tanı ve tedavi seçeneklerini içeren tedavi rehberlerinde de risk değerlendirmesine yönelik bilgiler yer almaktadır.

Talcott ve ark. tarafından geliştirilen modelde, hastaların risk seviyeleri dört grup altında incelenmiştir. Modelde, birinci grup, ateş başlangıcında hastane yatışı yapılan hastalar, ikinci grup, hastane yatışı gerektiren ek medikal durumları olan hastalar, üçüncü grup, kanseri ilerleme gösteren ancak ek tıbbi durumu olmayan hastalar ve dördüncü grup, ilk üç grup dışındaki tüm hastalar şeklinde tanımlanmıştır (44). Modeldeki dördüncü grup hastalar, düşük riskli hastalar olarak belirlenmiştir (46).

MASCC puanlamasında, hastaların yaşı, ayakta veya yatarak tedavi durumu, akut klinik bulguların şiddeti, tıbbi anlamda eş zamanlı hastalıkların varlığı göz önünde bulundurulmaktadır. Her bir kriter için bir puan belirlenmiş olup, puanlamalar Tablo 2.1'de yer almaktadır (44).

Tablo 2.1. MASCC kriterleri ve puan tablosu.

Kriter	Puan
Hastalık seyri; hiç semptom olmaması veya hafif seyretmesi	5
Hipotansiyon olmaması	5
Kronik veya obstrüktif akciğer hastalığı olmaması	4
Solid tümör veya önceden geçirilmiş fungal enfeksiyon olmaması	4
Dehidrasyon olmaması	3
Hastalık seyri; orta derecede semptom görülmesi	3
Ayakta tedavi durumu	3
Hasta yaşının 60'tan az olması	2

Tablo 1'de yer almakta olan, MASCC kriterleri ve puan değerleri ışığında, MASCC puanlamasında skorlar, hastanın durumu doğrultusunda, her bir kriter puanı toplanarak hesaplanmaktadır. Bu puanlamada alınabilecek en yüksek skor 26'dır (44).

CISNE puanlamasında ise, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik kardiyovasküler hastalığı olup olmaması, ikinci derece mukozit varlığı, monosit sayısının 200'ün altında düşmesi ve stres kaynaklı hipoglisemi varlığı kriter olarak belirlenmiştir. Her bir kriter için bir puan değeri belirlenmiştir. CISNE puanlaması kriterleri ve puan değerleri Tablo 2.2'de yer almaktadır (43).

Tablo 2.2. CISNE puanlama kriterleri ve puan değerleri.

Kriter	Puan
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skorunun 2'ye eşit veya büyük olması	2
Stres kaynaklı hipoglisemi	2
Kronik obstriktif akciğer hastalık	1
Kronik kardiyovasküler hastalık	1
İkinci derece mukozit varlığı	1
Monosit sayısının 200'n altında olması	1

Hastaların risk skoru, Tablo 2'de yer alan kriterler doğrultusunda alınan puanlar toplanarak hesaplanmaktadır. Hasta değerlendirmesinde elde edilen bu CISNE skoruna göre, toplam puan, 0 ise düşük, 1-2 puan ise orta ve 3 puana eşit veya büyükse yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (43).

IDSA rehberinde hastaların, yüksek ve düşük riskli hastalar olarak sınıflandırıldığı görülmektedir. Yüksek riskli hasta grubu şu kriterlerden herhangi birini taşıyan hastalar olarak değerlendirilmektedir:

- Mutlak nötrofil sayısı 100 hücre/mm³'n altında olan ve bu durumun 7 gün boyunca devam ettiği hastalar,
- Eş zamanlı farklı rahatsızlıkları da bulunan hastalar (mukozit, kateter enfeksiyonu, karın ağrısı gibi)
- Hepatik veya renal yetersizliği olan hastalar.

Ancak bu kriterlere alternatif olarak, yüksek riskli hastalar, MASCC puanlamasında elde edilen skoru, 21'den kk olan hastalar olarak tanımlanmaktadır. Rehber, yüksek riskli hastaların hastane yatışlarını takiben intravenöz bir antibiyotik kullanımını önermektedir.

Düşük riskli hastalar ise, ntrogeninin bir haftadan daha kısa süreceği öngörülen, ek bir rahatsızlığı bulunmayan ve hepatik/renal yetmezliği bulunmayan hastalar olarak tanımlanmaktadır. Yüksek riskli hastalara benzer şekilde, düşük riskli hastalar

için de MASCC puanlamasında elde edilen skor kullanılabilir. Bu bağlamda, düşük riskli hastalar, MASCC skoru 21'e eşit veya büyük olan hastalar olarak da tanımlanabilmektedir (40).

ESMO rehberinde ise, hastaların değerlendirilmesinde, kateter varlığı, enfeksiyon odağı taraması, önceki mikrobiyoloji sonuçlarının kontrolü, rutine kan kontrolleri gibi kontroller önerilmekle birlikte, hastaların risk değerlendirilmesinde temel olarak MASCC puanlamasının esas alındığı görülmektedir. Bu rehberde de yüksek riskli hastalar MASCC skoru 21'den küçük olan hastalar olarak tanımlanırken, düşük riskli hastalar MASCC skoru 21'e eşit veya büyük olan hastalar olarak tanımlanmaktadır (41).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberinde, düşük riskli hastalar, ek başka hastalıkları olmayan, ciddi nötropeni (mutlak nötrofil sayısı 100 hücre/mcL) süresinin kısa olacağı öngörülen, karaciğer/böbrek yetersizliği olmayan, MASCC skoru 21'den büyük olan veya CISNE skoru 3'ten büyük olan hastalar olarak tanımlanmaktadır. Yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ise kriterler, MASCC skorunun 21'den küçük olması veya CISNE skorunun 3'ten küçük olması, ateş başlangıcında yatan hasta olması, ek başka hastalıkları olması, nötropenin bir haftadan uzun süreceğinin öngörülmesi, karaciğer/böbrek yetmezliği olması, kanserin ilerleyici olması, üçüncü-dördüncü derece mukoziti olması, pnömoni gibi enfeksiyonların varlığı, kök hücre nakli ve bağışıklık sistemini hedefleyen ilaçların kullanımı olarak belirlenmiştir. Düşük riskli hasta sınıflandırması için, yüksek riskli hastalar için belirlenen herhangi bir kriterin görülmemesi ve düşük riskli hasta kriterlerinin birçoğunun görülmesi yeterli olmaktadır. Ancak yüksek riskli hastalarda, kriterlerden birinin varlığı hastayı yüksek riskli olarak sınıflandırmak için yeterli olabilmektedir (47).

2.3. Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Febril Nötropenide Tedavi Seçenekleri

Febril nötropenin, antibiyotik tedavisi ile, hastalarda ek hiçbir komplikasyon görülmemesinden, hayatı tehdit eden ciddi tıbbi sorunların ortaya çıkmasına kadar çok farklı sonuçları olabilmektedir. Bu nedenle, febril nötropeni malignitede acil bir durum olarak değerlendirilmektedir. Genel bir çerçeve olarak, düşük riskli hastalarda

oral antibiyotik tedavisi söz konusu olabilmekte iken, hastanede yatan veya yüksek riskli hastalarda tercih parenteral antibiyotik tedavisine başlanması yönünde olmaktadır (48).

Hematolojik malignitesi olan febril nötropenili hastalarda, tedavi seçenekleri ve hangi ajanların kullanılabilceği farklı rehberler doğrultusunda şekillenmektedir. IDSA ve ESMO rehberlerine ek olarak 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) rehberleri de bulunmaktadır (40,41,49,50).

IDSA rehberinde düşük ve yüksek riskli hastalar için iki ayrı tedavi şeması yer almaktadır. Hem düşük hem de yüksek riskli hastalarda antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Düşük riskli, ayaktan tedavi olan hastalar için oral siprofloksasin ile birlikte amoksisilin-klavulanat kombinasyonu önerilmekte iken, hastanede yatan hastalar için ise enfeksiyon odağı doğrultusunda bir antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise, parenteral olarak, piperacilin-tazobaktam kombinasyonu, seftazidim veya karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanımı önerilmektedir. Başlangıçtan sonra takip eden 2 ila 4 gün arasında, eğer ateş devam ediyorsa ve hasta klinik olarak stabil değilse, ayaktan tedavi verilen hastaların hastanede yatarak tedaviye devam edilmesi ve yatarak tedavi alan hastalar içinse, kültür sonuçlarının negatif olduğu durumda, mutlak nötrofil sayısı $0,5 \times 10^9$ hücre/L olana kadar antibiyotik tedavisine devam edilmesi gerekmektedir. Yüksek riskli hastalarda da, düşük riskli hastalara benzer şekilde, mutlak nötrofil sayısının istenen düzeye gelmesi göz önünde bulundurularak, antibiyotik tedavisine devam edilmesi gerekmektedir. Ancak, hem düşük hem de yüksek riskli hastalar için eğer kanıtlanmış bir enfeksiyon söz konusu ise, antibiyotik tedavisi kültür sonuçları doğrultusunda değiştirilmelidir. Tedaviye cevap alındığı durumda, mutlak nötrofil sayısı göz önünde bulundurularak, antibiyotik tedavisinin devamı önerilmekte ancak cevap alınmadığı durumda hastadaki enfeksiyon odakları için ek taramaların yapılması önerilmektedir.

Ateşin 4 günden uzun sürdüğü yüksek riskli hastalarda, mutlak nötrofil sayısında artış görülüyorsa antibiyotik tedavisine devam edilmelidir. Ancak, nötrofil sayısında artış eğilimi söz konusu değilse, flukonazol profilaksisi alan hastalarda, enfeksiyon

odağı taramaları doğrultusunda bir antifungal tedavi başlanması veya ampirik olarak, antibiyotik tedavisine, ekinosandin, vorikonazol veya amfoterisin B ile antifungal ajanların eklenmesi önerilmektedir. Ancak hasta flukonazol değil de, anti-küf bir profilaksi almakta ise, tedavide değişim yapılarak, anti-küf etkili bir antifungal ajan eklenmelidir (40).

ESMO rehberinde, ise IDSA rehberine benzer şekilde düşük ve yüksek riskli hastalar için farklı tedavi şemaları yer almaktadır. Yüksek riskli hastalar için, hastane yatışı ve parenteral antibiyotik tedavisi önerilmekte iken, düşük riskli hastalarda parenteral tedaviye alternatif olarak oral tedavi de önerilmektedir. Rehberde, seçilecek antibiyotik tedavisinde, yerel olarak dirençli suşlar ve direnç mekanizmalarının göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmaktadır. Yüksek riskli hastalarda, anti-psödomonal beta-laktam grubu ile monoterapi önerilmektedir. Tedavi şemasında, hastaların, 48 saat boyunca ateşlerinin olmadığı ve mutlak nötrofil sayılarının $0,5 \times 10^9/l$ 'den fazla olduğu durumda, düşük riskli hastalarda parenteral tedaviden, oral tedaviye geçiş, yüksek riskli hastalarda da eğer birden fazla ajan söz konusu ise, aminoglikozit tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir. Ancak eğer, 48 saat sonunda da ateş ve nötrofil sayısında bir düzelme yoksa, klinik olarak stabil hastalarda aynı tedaviye devam edilmesi, stabil olmayan hastalarda ise daha geniş spektrumlu bir antibiyotik tedavisine başlanabileceği veya ek ajan eklemesinin yapılabileceği ifade edilmektedir (41).

NCCN rehberinde, düşük riskli hastalar için ayaktan tedavi veya yatarak tedavi önerilirken, yüksek riskli hastalar için yalnızca yatarak tedavi önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda, evde parenteral antibiyotik tedavisi veya oral tedavi önerilmektedir. Oral tedavi alternatiflerinde yalnızca, siprofloksasin ile eş zamanlı amoksisilin/klavulonat veya levofloksasin, moksifloksasin kullanımı yer almaktadır. Ancak bu hastaların sıklıkla gözlenmesi gerektiği özellikle ilaç uyuncu ve yan etkileri açısından izleminin yapılması gerektiği belirtilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise ampirik antibiyotik tedavisine başlanması gerektiği ifade edilmektedir. Bu hastalar için parenteral antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Yüksek riskli tedavi için, monoterapide, sefepim, imipenem/cilastatin kombinasyonu, meropenem, piperasilin/tazobaktam kombinasyonu, seftazidim yer almaktadır. Ancak, antibiyotik

direnci şüphesi söz konusu ise birden fazla ajanın eş zamanlı kullanımının da düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir (47).

ECIL-4 rehberinde, ampirik tedavi için ajan seçimi eskalasyon/de-eskalasyon yaklaşımı önerilmektedir. Eskalasyon yaklaşımı ile tedavide, anti-psödomonal sefalosporin veya piperasilin/tazobaktam kombinasyonu ile ilerlenmesi önerilmektedir. Ancak, de-eskalasyon yaklaşımında, karbapenem monoterapisi, antipsödomonal beta-laktam ile eş zamanlı aminoglikozit veya kinolon tedavisi veya kolistin ile eş zamanlı beta-laktam ve/veya rifampin önerilmektedir (49,51). Bu dört kılavuzda yer alan tedavi seçeneklerinin karşılaştırması Tablo 2.3'te yer almaktadır (41,44,47,49,51).

Kılavuzlara bakıldığında, febril nötropeni tedavisinde antibakteriyel ajanlar olarak sefepim, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemlerin sıklıkla önerildiği görülmektedir. Her ne kadar bu ajanlar kılavuzlarda yer alsada da, tedavi süreleri arasında farklılıklar mevcuttur. IDSA kılavuzunda, tedavi süresi için risk değerlendirmesine dayalı bir yaklaşım önerilirken, ECIL-4 kılavuzunda, hastaların son 48 saattir ateşsiz olması durumunda antibiyotik tedavisinin 72 saat sonra kesilmesi önerilmektedir. Ayrıca, ESMO kılavuzunda, antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında ateşsiz geçirilen 48 saate ek olarak nötrofil sayısı ve semptomsuz olmak da kriterlere eklenmiştir. NCCN kılavuzlarında ise, antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında nötrofil sayısı karar kriterlerinden biri olarak yer almaktadır. Diğer kılavuzlardan farklı olarak, ECIL-4 kılavuzunda, artan antimikrobiyal direnç riskine ve karbapenemlerin ampirik kullanımının daraltılması ya da asgariye indirilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Ancak, FN hastalarında üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli Gram-negatif basil kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının artması, karbapenemleri ilk tercih edilen ajan haline getirmektedir (52,53).

Çalışmanın yürütüldüğü hastanede ise, yerel tedavi protokolü kapsamında, meropenemin ilk basamak ajan olarak kullanıldığı endikasyonlar şu şekilde sıralanmaktadır:

- Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten gram-negatif basiller veya çok ilaca dirençli gram-negatif basiller (üç veya daha fazla

antibiyotik sınıfından en az bir ajana direnç ile karakterize) ile önceden kolonizasyon veya enfeksiyon,

- Septik şok varlığı (yeterli hacim resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncının 65 mm Hg'yi aşması ve serum laktat seviyesinin 2 mmol/L'yi aşması için vazopressör gerektiren inatçı hipotansiyonlu sepsis),
- Nozokomiyal pnömoni,
- Kinolon profilaksisi altında gelişen febril nötropeni,
- 10 gün içinde geniş spektrumlu antibiyotik alma öyküsü,
- Son 15 gün içinde 72 saatten fazla yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü (54).



Tablo 2.3. Kılavuzlarda yer alan tedavi seçeneklerinin karşılaştırılması.

Tedavi Rehberi	Hastaların Risk Değerlendirmesi	Tedavi Önerisi
IDSA	Düşük risk: MASCC skoru ≥ 21 Yüksek risk: MASCC < 21	Düşük riskli hastalarda: Ayaktan parenteral veya oral antibiyotik tedavisi. Yüksek riskli hastalarda: <ul style="list-style-type: none">• Piperasilin-tazobaktam kombinasyonu,• Seftazidim• Karbapenem
ESMO	Düşük risk: MASCC skoru ≥ 21 Yüksek risk: MASCC < 21	Düşük riskli hastalarda: <ul style="list-style-type: none">• Ayaktan parenteral veya oral antibiyotik tedavisi. Yüksek riskli hastalarda: <ul style="list-style-type: none">• Parenteral antibiyotik tedavisi• Anti-psödonomal beta-laktam grubu
NCCN	Düşük risk: MASCC skoru ≥ 21 veya CISNE ≥ 3 Yüksek risk: MASCC < 21 veya CISNE < 3	Düşük riskli hastalarda; <ul style="list-style-type: none">• Ayaktan parenteral veya oral antibiyotik tedavisi Yüksek riskli hastalarda; <ul style="list-style-type: none">• Sefepim,

		<ul style="list-style-type: none">• İmipenem/cilastatin kombinasyonu,• Meropenem,• Piperasilin/tazobaktam kombinasyonu,• Seftazidim
ECIL-4	Risk gruplarına göre ayırım bulunmamaktadır.	<ul style="list-style-type: none">• Eskalasyon, de-eskalasyon yaklaşımı.• Eskalasyonda;• Anti-psödomonal sefalosporin• Piperasilin/tazobaktam kombinasyonu• De-eskalasyonda;• Karbapenem ile monoterapi• Anti-psödomonal beta-laktam + aminoglikozit veya kinolon• Kolistin + eş zamanlı beta-laktam ve/veya rifampin

2.4. Karbapenem Grubu Antibiyotikler

Karbapenemler, beta laktam antibiyotikler arasında yer alan bir antibiyotik grubudur. Beta laktam grubu antibiyotikler, kimyasal olarak beta laktam halkası taşıyan antibiyotiklerdir. Sınıflandırılmaları ise, kimyasal yapı farklılıkları baz alınarak yapılmaktadır. Beş temel beta laktam antibiyotik sınıfı bulunmaktadır: Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler (55). Karbapenemler, bakterilerin hücre duvarından kolaylıkla geçerek etki gösterirler. Genel olarak bakıldığında, penisilinler, sefalosporinler ve beta-laktam/beta-laktamaz kombinasyonlarından daha geniş antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Geniş aktivitelere karşın, nefrotoksik ve nörotoksik yan etkilerinin olduğu bilinmektedir (57). Karbapenemlerin kullanımı, özellikle Enterobacteriaceae ailesinden olan (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* gibi) bakterilerin, sefalosporin grubu antibiyotiklere olan direncinin artması nedeni ile yaygınlaşmıştır. Ancak bu grup ilaçların yaygın kullanımı beraberinde çeşitli direnç mekanizmalarını ortaya çıkarıp, yanı sıra karbapenem direncini de meydana getirmektedir (57).

Karbapenem grubu antibiyotik sınıfının üyeleri; imipenem, ertapenem, doripenem, biapenem, tebipenem ve meropenem olmak üzere altı adettir. Bunlardan, tebipenem ve biapenem dışındaki üyeler, dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır (55). Ancak Doripenem 2014 yılında piyasadan kaldırılmıştır (58).

İmipenem karbapenem grubunun ilk üyesidir. Yapısal özellikleri nedeni ile silastatin ile kombine şekilde uygulanması gerekmektedir. Oral yolla alındığında emilimi olmadığı için, parenteral olarak kullanılması gerekmektedir. Yarı ömrü 1 saat olup, esas olarak böbreklerden atılmaktadır. Bu nedenle, böbrek hastalarında doz ayarlaması önem taşır (59). İmipenem, birçok aerobik ve anaerobik gram-pozitif bakteriye karşı etkili bir ajandır. İmipenemin ayrıca, *Enterococcus faecalis* ve *Listeria monocytogenes*'e karşı da inhibe edici etki gösterdiği bilinmektedir. Bununla birlikte, *Clostridium difficile* imipeneme karşı kısmen dirençlidir. Ancak metisiline dirençli stafilokoklar (MRSA) ve *Enterococcus faecium* ise imipeneme dirençli olan mikroorganizmalardır (60).

Ertapenem de karbapenem grubunun diğer üyeleri gibi geniş spektrumludur ve grubun öbür üyeleri gibi bakteri hücre duvarı sentezini bozarak etki etmektedir. *Enterococcus faecalis*'e karşı etkili olması nedeni ile abdominal enfeksiyonlarda, yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılır. Rutin kullanımı günde bir kez şeklindedir (61). Her ne kadar kullanım sıklığı avantajı olsa da enterococci, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkili olmaması kullanımını oldukça kısıtlamaktadır.

Meropenem, imipenem ile kıyaslandığında, gram negatif bakteriler üzerine daha etkin olduğu bildirilen, karbapenem grubu antibiyotiklerin bir diğer üyesidir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde rastlanan enfeksiyon kaynaklarına karşı etkinliği sayesinde, tek başına monoterapi şeklinde uygulanabilmektedir. Etki spektrumuna bakıldığında, *Enterobacteriaceae*, gram-pozitif aerobik bakteriler ve anaerobik bakterilere karşı etkili olduğu görülmektedir. Özellikle gram-negatif basillere karşın post-antbiyotik etkisi bulunmakla birlikte, çeşitli mikroorganizmalarda da çoğalmayı yavaşlattığı görülmüştür (62).

Hematolojik malignitesi olan febril nütropenili hastaların tedavisinde, uluslararası kılavuzlar geniş spektrumlu ajanların kullanımının antimikrobiyal direnç açısından kısıtlanmasını önerse de, üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli Gram negatif basillerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının oranlarının artması, karbapenemleri (özellikle meropenemi) birinci basamak tedavi haline getirmektedir (52,53).

2.5. Sağlık Hizmetlerinde Maliyetler ve Sağlık Harcamaları

Sağlık hizmetlerinin maliyetleri, kısıtlı bir bütçe ile idame ettirilen sağlık hizmetlerinin sunumu için kritik önem taşımaktadır. Bütçe kısıtlılığı, var olan her tür tedavi/teşhis yönteminin kullanılabilmesini olanaksız kılmaktadır. Bu nedenle, sağlık hizmetlerinin kanıta dayalı değerlendirmesi yapılırken, sağlık harcamaları yani maliyetlerin değerlendirilmesi oldukça önemlidir (63). Ekonominin farklı alanlarında maliyet ile ilgili değerlendirmelerde çeşitli yaklaşımlar izleniyor olsa da, sağlık ekonomisi açısından maliyetler, dört ana kategori altında sınıflandırılmaktadır:

Direkt (doğrudan) maliyetler, direkt tıbbi olmayan maliyetler, indirekt (dolaylı) maliyetler ve soyut maliyetler.

Direkt maliyetler, sağlık hizmeti ile doğrudan ilişkili olan maliyetlerdir. Direkt maliyetler, ilaç fiyatları, ilaç uygulamasına ilişkin sarf malzemeleri, yan etkilerin yönetimi ile ilgili maliyetler, hastane yatış maliyetleri, laboratuvar test maliyetleri ve muayene maliyetleri olarak sınıflandırılmaktadır. Direkt tıbbi olmayan maliyetler ise, sağlık hizmeti sunumu için gerekli ancak tanı-tedavi uygulamaları ile ilişkili olmayan, hastaneye ulaşmak için yapılan yol masrafları, hastalık nedeni ile katlanılan zaman ve palyatif bakım gibi maliyetlerdir. Dolaylı maliyetler ise, çalışma-iş verimliliğine ilişkin maliyetlerdir. Dolaylı maliyetler, bu nedenle, daha çok hem hasta hem de hasta yakını açısından iş günü kaybı ile ölçümlenebilmektedir. Soyut maliyetler ise, hastalığın neden olduğu huzursuzluk, ağrı, kaygı gibi maliyetleri içermektedir (64). Maliyetler ve kapsamlarına ilişkin bilgiler Tablo 2.5'te yer almaktadır:

Tablo 2.4. Maliyetlere ilişkin bilgiler.

Maliyetler	Kapsamı
Direkt maliyetler	İlaç fiyatı İlacın uygulamasında kullanılan sarf malzemeleri Yan etki yönetimi ile ilgili maliyetler Laboratuvar testlerine ilişkin maliyetler Muayene maliyetleri
Direkt tıbbi olmayan maliyetler	Sağlık kurumuna ulaşmak için yapılan masraflar Hastalık nedeni ile ortaya çıkan zaman maliyeti (hasta ve hasta yakını için) Palyatif bakım maliyetleri
İndirekt (dolaylı) maliyetler	İş gücü kaybı ile ilgili maliyetler Ölüm ile ilgili maliyetler
Soyut maliyetler	Hastalık nedeni ile ortaya çıkan, ağrı, kaygı gibi durumlara ilişkin maliyetler

Sağlık hizmetlerine yönelik maliyetler, her zaman tüm maliyetleri kapsayacak şekilde hesaplanmamakta, değerlendirilecek hizmet doğrultusunda belirlenebilmektedir. Sağlık harcamaları ve hizmetlerine ilişkin maliyetler değerlendirilirken, hangi hizmetin ne kadar kullanıldığı, belirlenen çalışma perspektifi (halk sağlığı açısından, ödeyici açısından vb.) göz önünde bulundurularak değerlendirilmektedir. Sonraki adımda, her bir maliyet kaleminin parasal birimlere dönüştürülmesi gerekmektedir. Ancak, ekonominin diğer alanlarından farklı olarak sağlık ekonomisi kapsamında maliyetler belirlenirken, sağlık hizmetlerinin kendine has özellikleri de dikkate alınmaktadır (63). Örneğin, bulaşıcı hastalıklara yönelik sağlık hizmetleri, yalnızca sağlık hizmeti alan hastanın tedavi süreci açısından değil, aynı zamanda, halk sağlığı kapsamında,, bulaşıcı hastalığın yayılmasının engellenmesi açısından da değerlendirilmektedir (65). Sağlık hizmetlerinin doğasının yanı sıra, sağlık sektöründe hizmet fiyatlandırma ve hizmetlere erişime yönelik müdahalelerin/kontrollerin diğer sektörlere kıyasla daha yoğun ve belirleyici olduğu bilinmektedir (65). Özellikle mali kriz dönemlerinde, birçok devletin, artan sağlık harcamaları üzerinde kontrol mekanizmaları geliştirdiği ifade edilmektedir. Maliyet kontrol mekanizmaları, ilaç fiyatları da dahil olmak üzere birçok faktör üzerinden oluşturulabilmektedir (66). İlaç harcamaları için, ilaç fiyatları üzerinde direkt fiyat kontrolleri veya ilaç reçeteleme koşulları üzerinden düzenlemeler yapılabilmektedir (67).

Ülkemizde ise, ilaç fiyatları üzerinde sıkı bir kontrol mekanizması bulunmakta ve birden çok mekanizma ile ilaç fiyatları kontrol edilmektedir (68). Sağlık harcamalarına baktığımızda ise, ülkemizde sağlık harcamalarının yıllar içerisinde artmakta olduğu görülebilmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, 2022 yılında sağlık harcamaları bir önceki seneye oranla %71,6 oranında artış göstermiştir (69).

Ülkemizde, 2019 – 2022 yılları arasındaki sağlık harcamaları Tablo 2.6’da yer almaktadır. Her yıl sağlık harcamalarının bir önceki yıla göre ciddi bir artış gösterdiği kaydedilmiş, 2022 yılında ise bir önceki yıla oranla dramatik bir artış görülmüştür (69–72).

Tablo 2.5. 2019 – 2022 yılları arasındaki sağlık harcamaları.

Yıl	Toplam Harcama	Bir Önceki Yıla Göre Artış Oranı
2019	201 milyar 31 milyon TL	%21,7
2020	249 milyar 932 milyon TL	%24,3
2021	353 milyar 941 milyon TL	%41,6
2022	606 milyar 835 milyon TL	%71,5

2.6. Hematolojik Maligniteli Hastalara Yönelik Sağlık Harcamaları ve Harcamaların Sağlık Bütçesine Etkileri

Nüfusun yaşlanması, sağlık sistemlerini oldukça zorlamaktadır. Bu durum, hematolojik malignite hastalıklarının insidansının yükselmesi ve sağlık sistemlerinde yarattığı yükün artmasına neden olmaktadır. Zhang ve ark., yaptıkları hastalık yükü çalışmasında, 1990 – 2019 yılları arasında, hematolojik malignite hastalıklarının insidansının arttığını göstermişlerdir. Global anlamda değerlendirildiğinde, hematolojik malignite hastalıklarının yük bakımından, kanserler arasındaki en çok yük getiren hastalıklar olduğu belirtilmiştir. Hematolojik malignite türleri arasında ise, lösemnin en büyük paya sahip olduğu ifade edilmiştir (7).

Hematolojik malignitesi olan hasta sayısının artışı, sağlık harcamalarında da artışa neden olmaktadır. Burns ve ark., tarafından yapılan 2016 yılındaki bir çalışmada, en yüksek nüfusa sahip beş Avrupa ülkesinde (Fransa, Almanya, İtalya, İspanya ve İngiltere), hematolojik malignitelerden kaynaklanan harcamaların, kanserle ilgili sağlık harcamalarının büyük bir kısmını oluşturduğu gösterilmiştir. Harcamaların önemli bir bölümünün ise hastanede yatış maliyetleri olduğu ifade edilmiştir (73). Hematolojik malignite hastalıklarındaki harcamalara yönelik spesifik araştırmalar kısıtlı olsa da kanser hastalıklarına ilişkin harcamaların yarısından fazlasının hastanede yatış maliyetleri ve yaklaşık 3'te birinin ise ilaç harcamaları olduğu belirtilmektedir. İlaç harcamaları açısından, tedavi süresinin yanı sıra, kanser hastalıklarında kullanılan ilaçların önemli bir kısmının yeni tedaviler olması, daha yüksek ilaç maliyetlerine sebep olmaktadır (6). İlaç tedavisinin uygulandığı febril nötropeni de hematolojik malignitesi olan hastalarda görülebilen önemli bir tıbbi

durum olup, ek tedavi gerektirdiği için, hematolojik maligniteli hastalar için yapılan sağlık harcamalarına da etki etmektedir. Sağlık hizmet kurumları açısından ortaya çıkan yüksek maliyetlerin yanı sıra, hematolojik malignite hastaları da yüksek maliyetlerle karşılaşmaktadır. Hastaların yaşam kalitesi düşüşü ile birlikte maddi olarak da ciddi zorluklarla karşılaştıkları bilinmektedir (74).

2.7. Farmakoekonomi ve Farmakoekonomide Analiz Süreci

Farmakoekonomi, sağlık ekonomisinin bir alt dalı olarak, ilaçlara ilişkin maliyetlerin ve sonuçların değerlendirilmesi ile ilgilenen bir disiplindir. Farmakoekonomi disiplininde, çalışma perspektifi en kritik faktörlerden bir tanesidir. Perspektif, hem maliyetlerin hem de bu maliyetler karşılığında elde edilen çıktılarının nasıl ele alınacağını belirlemektedir. Perspektif belirlendikten sonra, bu perspektif doğrultusunda, maliyetlerin ve ortaya çıkan sonuçların kimler tarafından, ne şekilde üstlenileceğini saptamak mümkün olabilmektedir (75).

Farmakoekonomi çalışmalarının yürütülmesinde ve raporlanmasında, on temel basamak takip edilmektedir: Bu çerçevede, öncelikle problemin ortaya konması ve araştırma sorusunun netleşmesi gerekmektedir. Daha sonra çalışma perspektifi belirlenecek, perspektif doğrultusunda, alternatifler çıktılar ortaya konacaktır. Elde edilen tüm bu bilgiler ışığında, uygun farmakoekonomi analiz yöntemi saptanarak, parasal değerlerin çıktılarının yerine konması aşamasına geçilecektir. Bu basamaklardan sonra, kullanılan kaynaklar belirlenerek, çıktılarının olasılıkları ortaya konarak, karar analizi süreci tamamlanacaktır. Karar analizi ile elde edilen sonuçların, duyarlılık analizleri de bitirildikten sonra, sonuçların sunumu sağlanabilecektir (76).

2.8. Farmakoekonomide Analiz Teknikleri

Farmakoekonomide temel olarak kullanılan altı analiz tekniği bulunmaktadır. Bunlar, maliyet minimizasyonu analizi, maliyet-etkililik analizi, maliyet-fayda analizi, maliyet-kazanç analizi, maliyet-sonuç analizi ve hastalık yükü analizi (hastalık maliyeti analizi) olarak sıralanabilirler (Tablo 2.7).

Tablo 2.6. Farmakoekonomide analiz tekniklerine ilişkin genel bilgiler.

Analiz Tekniği	Maliyetler	Sonuçlar
Maliyet Minimizasyonu Analizi	Parasal birimler ile ifade edilir.	Alternatifler arasında fark olmadığı varsayılır.
Maliyet-Etkililik Analizi	Parasal birimler ile ifade edilir.	Doğal birimler ile ifade edilir.
Maliyet-Fayda Analizi	Parasal birimler ile ifade edilir.	Parasal birimler ile ifade edilir.
Maliyet-Kazanç Analizi	Parasal birimler ile ifade edilir.	Kazanımlar üzerinden ifade edilir. (Kaliteye ayarlı yaşam yılları gibi)
Maliyet-Sonuç Analizi	Parasal birimler ile ifade edilir.	Doğal birimler ile ifade edilir.
Hastalık Yüğü Analizi (Hastalık Maliyeti Analizi)	Parasal birimler ile ifade edilir.	Dikkate alınmaz.

Her bir analiz tekniği kendine has özellikleri doğrultusunda araştırma sorusuna uygun olarak kullanılmaktadır.

Maliyet Minimizasyonu Analizi

Maliyet Minimizasyonu Analizi, karşılaştırılmak istenen iki tedaviden elde edilecek sonuçların aynı olduğu durumlarda tercih edilen bir tekniktir. Tekniğin kullanımı oldukça sınırlı olup, ekseriyetle, orijinal-eşdeğer ilaç karşılaştırmalarında kullanılmaktadır (77).

Maliyet-Etkililik Analizi

Maliyet Etkililik Analizi, iki veya daha fazla farklı sonuçlara neden olabilen tedavilerin karşılaştırılmasını mümkün kılan bir tekniktir. Bu teknikte, maliyetler parasal birimlerle ölçülürken, sonuçlar; tıbbi sonuçlara (önlenebilir komplikasyonlar, sağkalımda artış gibi) dikkat çekilerek, ölçümlenebilmektedir. Maliyet-etkililik analizi ile ayrıca, karşılaştırılan tedaviler arasında, elde edilen her bir ek tıbbi sonuç

Maliyet-Kazanç Analizi

Maliyet Kazanç Analizi, farklı türdeki sağlık sonuçlarının ve ilgilenilen birden fazla sonucu olan hastalıkların, ortak bir birim kullanılarak karşılaştırılabilmesini sağlayan tekniktir. Ortak birim olarak kaliteye ayarlanmış yaşam yılı (Quality Adjusted Life Years-QALY) kullanılmaktadır. Farklı sonuçların birlikte değerlendirilmesi bir avantajken, kaliteye ayarlanmış yaşam yıllarının hesaplanması bu tekniğin en önemli zorluğudur. Sonuçların, kaliteye ayarlanmış yaşam yılları cinsinden ölçülmesinde, çeşitli ölçekler kullanılabilir (77,78).

Maliyet-Sonuç Analizi

Maliyet Sonuç Analizi ile, her bir alternatif tedavi için gereken tıbbi maliyetler ve diğer maliyetler ile birlikte klinik sonuçlar, yaşam kalitesi üzerindeki etki gibi birçok parametre mümkün olduğunda kapsamlı bir şekilde değerlendirilir. Bu teknikte hedef, her bir tedavi için tüm sonuçların ve bu sonuçların elde edilmesi için gereken tüm maliyetlerin tespit edilmesidir. Kapsamlı bir değerlendirme yapılabildiği için, aynı tedavinin farklı hasta popülasyonları açısından yarattığı maliyet ve sonuçların da karşılaştırılması mümkün olabilmektedir (79).

Hastalık Yükü Analizi (Hastalık Maliyeti Analizi)

Hastalık Yükü Analizi, literatürde, hastalık maliyeti analizi olarak da yer alabilmektedir. Hastalık yükü analizinde, belirli bir ülke/bölge/topluluk/bireyler için belirli bir hastalığın, bu hastalar açısından yarattığı sonuçların, çeşitli yönlerden araştırılması sağlanmaktadır. Sonuçlar, insidans/prevelans gibi belirteçlerden uzun dönem etkilere kadar uzanan bir yelpazede değerlendirilebilir. Bu sonuçlar nedeni ile ortaya çıkan, hayat kalitesindeki azalma, erken ölüm, sakatlık gibi durumlardan kaynaklanabilecek harcamaları içeren mali değerlendirmeleri de kapsamaktadır. Bu teknik ile yapılan çalışmalar, özellikle, kısıtlı sağlık bütçelerinin dağıtımını, sağlık politikalarının belirlenmesi ve düzenlenmesinde yol gösterici olmaktadır (80).

2.9. Farmakoekonomi Çalışmalarının Raporlanması

Farmakoekonomi çalışmalarının raporlanmasına yönelik Joliceur 1992 yılında, on basamaklı raporlama ilkeleri kullanılmasını önermiştir. Bu çerçevede, öncelikle problemin ortaya konması ve araştırma sorusunun netleşmesi

gerekmektedir. Daha sonra çalışma perspektifi belirlenecek, perspektif doğrultusunda, alternatif çıktıların da belirlenmesi gerekmektedir. Elde edilen tüm bu bilgiler ışığında, uygun farmakoekonomik analiz yöntemi saptanarak, parasal değerlerin çıktıların yerine konması aşamasına geçilmesi tavsiye edilmektedir. Bu basamaklardan sonra, kullanılan kaynaklar belirlenerek ve çıktıların olasılıkları ortaya konarak, karar analizi süreci ile tamamlanması öngörülmektedir. Karar analizi ile elde edilen sonuçların, duyarlılık analizleri de bitirildikten sonra, sonuçların sunumunun sağlanabileceği ifade edilmiştir. (76).

Daha sonra 1995 yılında, Task Force on Principles for Economic Analysis of Health Care Technology ekibi tarafından, sağlık ekonomisi çalışmalarına yönelik prensipler/ilkeler yayınlanmıştır (81). Devam eden süreçte, çeşitli bilimsel dergilerde, sağlık ekonomisi çalışmalarının raporlanmasına yönelik kılavuzlar yayınlanmaya devam etmiştir. Tüm bu çalışmaların birleştirilmesi ve ortak bir raporlama biçimi oluşturmak amacıyla, 2013 yılında, Husereau ve ark., “*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)*”ı ortaya koymuşlardır (82). Yayınlandıktan sonra oldukça kabul gören bu raporlama ilkeleri, 2022 yılında güncellenmiştir (83).

Güncelleme ile birlikte daha önce belirlenen kriter sayısı, 28’e çıkarılmıştır. 2022 yılında yayınlanan raporlama ilkeleri ve kriterleri Tablo 2.8’de verilmektedir (83).

Tablo 2.7. Farmakoekonomi çalışmalarını raporlama ilkeleri.

<i>Numara</i>	<i>Rapor Bölümü</i>	<i>İlkeler</i>
1	Başlık	Çalışmanın bir ekonomik değerlendirme olarak tanımlanması ve karşılaştırılan müdahalelerin belirtilmesi gerekmektedir.
2	Özet	Bağlamı, temel yöntemleri, sonuçları ve alternatif analizleri vurgulayan yapılandırılmış bir özet sunulmalıdır.
3	Giriş	Çalışmanın bağlamı, çalışma sorusu ve politika veya uygulamada karar verme açısından pratik önemi yer almalıdır.
	Yöntem	
4	Analiz planı	Bir sağlık ekonomik analiz planının geliştirilip geliştirilmediği ve mevcutsa plana ait bilgilerin raporun neresinde olduğu belirtilmelidir.
5	Çalışma popülasyonu	Çalışma popülasyonunun özellikleri tanımlanmalıdır. (yaş aralığı, demografik, sosyoekonomik veya klinik bilgiler gibi)
6	Çalışma ortamı ve yeri	Bulguları etkileyebilecek ilgili bağlamsal bilgiler verilmelidir.
7	Alternatifler	Karşılaştırılan müdahaleler veya stratejiler ve neden seçildikleri açıklanmalıdır.
8	Perspektif	Çalışmada benimsenen perspektif(ler) ve neden tercih edildiği açıklanmalıdır.
9	Zaman ufku	Çalışmanın zaman ufku ve bu sürenin neden seçildiği açıklanmalıdır.
10	İndirim oranı	Seçilen iskonto oran(lar)ı ve nedeni belirtilmelidir.
11	Çıktıların seçimi	Fayda(lar)ın ve zarar(lar)ın ölçüsü olarak hangi sonuçların kullanıldığı açıklanmalıdır.

12	Çıktıların ölçümü	Sonuçları ölçmek ve değerlendirmek için kullanılan popülasyon ve yöntemler tanımlanmalıdır.
13	Çıktılara değer atanması	Çıktılara nasıl değer biçildiği açıklanmalıdır.
14	Maliyetlerin ölçümü ve değer atanması	Maliyetlere nasıl değer atıldığı ve ölçüldüğü açıklanmalıdır.
15	Para birimi, fiyat tarihi ve dönüştürme	Tahmini maliyet miktarları ve birim maliyetlerin tarihleri, ayrıca para birimi ve dönüşüm yılı belirtilmelidir.
16	Modelin gerekçesi ve açıklaması	Eğer bir model kullanılmışsa, neden kullanıldığı ayrıntılı bir biçimde açıklanmalıdır. Modelin kamuya açık olup olmadığı ve nereden erişilebileceği belirtilmelidir.
17	Analizler ve varsayımlar	Verilerin analiz edilmesine veya istatistiksel olarak dönüştürmeye yönelik yöntemler, ekstrapolasyon yöntemleri ve kullanılan herhangi bir modeli doğrulamaya yönelik yaklaşımlar açıklanmalıdır.
18	Heterojenisitenin karakterize edilmesi	Çalışma sonuçlarının alt gruplara göre nasıl değiştiğini tahmin etmek için kullanılan yöntemler açıklanmalıdır.
19	Dağılımsal etkilerin karakterize edilmesi	Etkilerin farklı bireyler arasında nasıl dağıtıldığı veya öncelikli nüfusları yansıtmak için yapılan düzeltmeler açıklanmalıdır.
20	Belirsizliğin tanımlanması	Analizdeki belirsizlik kaynaklarını karakterize etmeye yönelik yöntemler tanımlanmalıdır.
21	Hastalar ve çalışmadan etkilenen diğer kişilerle etkileşim yaklaşımı	Hastaları veya hizmet alıcılarını, genel halkı, toplulukları veya paydaşları (klinisyenler veya ödeme yapanlar gibi) çalışmanın tasarımına dahil etmeye yönelik her türlü yaklaşım açıklanmalıdır.

-	Sonuçlar	
22	Çalışma parametreleri	Belirsizlik veya dağılımsal varsayımlar da dahil olmak üzere tüm analitik girdiler (değerler, aralıklar, referanslar gibi) raporlanmalıdır.
23	Ana sonuçların özetlenmesi	İlgilenilen ana maliyet ve sonuç kategorileri için ortalama değerler raporlanmalıdır. Bu bilgiler, en uygun genel ölçütte özetlenmelidir.
24	Belirsizliğin etkisi	Analitik yargılar, girdiler veya projeksiyonlarla ilgili belirsizliğin bulguları nasıl etkilediği açıklanmalıdır. Varsa, iskonto oranı ve zaman ufku seçiminin etkisi belirtilmelidir.
25	Hastalar ve çalışmadan etkilenen diğer kişilerle etkileşimin etkisi	Hasta/hizmet alıcısı, genel kamuoyu, toplum veya paydaş katılımının çalışmanın yaklaşımı veya bulguları üzerinde yarattığı herhangi bir farka ilişkin bilgiler yer almalıdır.
-	Tartışma	
26	Çalışma bulguları, kısıtlamalar, genellenebilirlik ve mevcut bilgiler	Temel bulgular, sınırlılıklar, ele alınmayan etik veya eşitlikle ilgili hususlar ve bu durumların hastaları, politikayı veya uygulamayı nasıl etkileyebileceği yer almalıdır.
-	Diğer Bilgiler	
27	Fon kaynağı	Çalışmanın nasıl finanse edildiği ve fon sağlayıcının analizin belirlenmesi, tasarımı, yürütülmesi ve raporlanmasındaki rolü açıklanmalıdır.
28	Çıkar çatışması	Yazarların varsa çıkar çatışmaları bildirilmelidir.

2.10. Farmakoekonomi Çalışmalarının Önemi ve Farklı Ülkelerde Farmakoekonomik Değerlendirme Süreçleri

Farmakoekonomi, önceden belirlenen çıktılar çerçevesinde, en doğru tedavinin belirlenmesini sağlayan bir araç olarak kullanılmaktadır (84). Bu disiplin, özellikle sağlık için ayrılan sınırlı bütçelere karşın, en iyi alternatiflerin kullanılabilmesini sağlamaktadır. Bu kapsamda, hem toplum refahı, hem de hastaların bireysel iyiliği için, farmakoekonomi çalışmaları kritik önem taşımaktadır (78). Öncelikle sağlık hizmetlerinin finansmanının, devlet tarafından karşılandığı sigorta sistemine sahip olan ülkelerde, farmakoekonomi çalışmaları, geri ödeme süreçlerinde etkin rol almaktadır (85,86).

Sağlık finansman sistemlerine baktığımızda, sağlık hizmetlerinin devlet eliyle ve genel sigorta kapsamında finanse edildiği ülkelerde iki temel model olduğu görülmektedir. Bu modeller Beveridge ve Bismarck modelleridir. Beveridge modelinde, tüm vatandaşlar sigorta kapsamında olup, finansman genel vergiler ile sağlanmaktadır. Bismarck modelinde ise, kapsamda çeşitli sınırlamalar yapılabilmekte ve finansman gelire göre vergiler ile sağlanmaktadır (85). Her iki yöntemde de harcamalar devlet tarafından karşılandığı için, farmakoekonomi çalışmaları tanı-tedavi rejimlerini belirlemede rol almaktadır. Ülkemizde de sağlık harcamaları, sosyal devlet anlayışı kapsamında, devlet tarafından finanse edilmektedir. Bu bağlamda, farmakoekonomi çalışmaları ülkemiz açısından da önem taşımaktadır. Ancak ülkemizin henüz, gelişmiş ülkelerin pek çoğunda olduğu gibi, farmakoekonomi çalışma raporlama ve değerlendirme kılavuzu bulunmamaktadır (86).

Farklı ülkelerdeki kılavuzlar incelendiğinde ise temel bazı ortak noktaların varlığı dikkat çekmektedir. Ülkemizde, ilaç fiyatlandırma kullanılan, referans ülkelerdeki (Fransa, İtalya, Portekiz, İspanya, Yunanistan) farmakoekonomi kılavuzları incelendiğinde, belirli ortak durumlar göze çarpmaktadır (87). Ve bu ülkelerden yalnızca Yunanistan'da bir kılavuz bulunmamaktadır. Kılavuzu olan dört referans ülkedeki kılavuzlarda, çalışma perspektifinin ne şekilde belirleneceği, karşılaştırma yapılacak alternatif tedavinin niteliği, analiz teknikleri ve bunlardan nasıl faydalanılabileceği, çalışmada kullanılabilecek verilerin mahiyeti, tedavi sonucunda

elde edilen çıktıların ölçüm birimleri, çalışmada göz önünde bulundurulacak maliyetler, çalışmanın kapsayacağı zaman ufku ve iskonto oranları yer almaktadır (86).

Ancak, her ülke kılavuzu, temel benzerliklerle birlikte çeşitli farklılıklar da barındırmaktadır. Örneğin, İtalya, analiz tekniği olarak yalnızca, maliyet-etkililik ve maliyet-kazanç analiz tekniklerini kabul ederken, diğer ülkelerde diğer analiz tekniklerine de yer verildiği görülmektedir. Benzer nüanslar, zaman ufku, sağlık çıktılarının ölçümü gibi parametrelerde de görülebilmektedir (88–92). Referans ülkeler dışındaki ülkelere, Hollanda’da, özel olarak herhangi bir analiz tekniği belirtilmemişken, Polonya, Kore, Japonya, Kanada ve Belçika’da çeşitli analiz tekniklerinin özellikle ye aldığı görülmektedir (93–98). Tüm benzerlik ve farklılıkları ile tüm farmakoekonomi kılavuzları, en uygun tedavinin seçimini sağlamayı amaçlamakta ve bu noktada ülkelerin sağlık politikalarının bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında yapılan sistematik derleme çalışmasında, ilaç fiyatlandırmasında referans ülkeler olan, Fransa, İtalya, Portekiz, İspanya ve Yunanistan, sağlık sistemleri ve farmakoekonomi kılavuzları bağlamında incelenmiştir. Çalışma kapsamında, ülkemizin durumu karşılaştırılarak, ülkemiz için bir farmakoekonomik değerlendirme kılavuzu önerisinde bulunulmuştur. Çalışma kapsamında, referans ülkeleri sağlık sistemleri ve ekonomik parametreleri göz önünde bulundurularak, farmakoekonomik değerlendirme perspektifinin hem kamu hem de özel sektörü kapsayıcı bir biçimde belirlenmesi önerilmiştir. İncelenen her bir ülkenin sağlık finansmanı ve farmakoekonomi kılavuzları değerlendirilmiş ve ülkemiz sağlık sistemi ve finansmanı göz önünde bulundurularak öneriler şekillendirilmiştir. Örneğin, özel sigortaların da olduğu düşünülerek hem özel hem de kamu finansmanı perspektifi ve indirgeme oranında Dünya Sağlık Örgütü ve bilimsel çalışmalarla ortaya konan oran önerilmiştir. Kapsayıcılığın yüksek olması amacıyla analiz tekniklerinde sınırlama önerilmemiş ancak sağlık çıktılarının kanıta dayalı bir şekilde ölçüm araçlarıyla ölçülerek belirlenmesi önerilmiştir. Önerilere ilişkin bilgiler Tablo 2.8’de sunulmuştur.

Tablo 2.8. Ülkemiz için farmakoekonomi kılavuzu önerileri.

Kriter	Öneriler
Perspektif	Hem özel hem de kamu finansmanını kapsayan kolektif perspektif
Alternatif Tedavi	Jenerik ilaçlarda maliyet minimizasyonu yaklaşımı izlenmelidir. Orijinal ilaçlarda maliyet etkililik analizi altın standart olmalıdır.
Zaman Ufku	Beklenen çıktıları kapsayacak şekilde belirlenmelidir.
Analiz Teknikleri	Tüm tekniklerin kullanımına izin verilmelidir.
Maliyetler	Direkt ve indirekt tüm maliyetler dahil edilmelidir.
Veri Kaynakları	Randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemelerin kullanımına izin verilmelidir.
Çıktılar	Çıktıların ölçüm araçları ile değerlendirilmesi önerilmektedir.
Duyarlılık Analizi	Duyarlılık analizlerinin yapılması zorunlu olmalıdır.
İndirgeme	%4 indirgeme oranı başlangıç oranı olarak kullanılabilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Amaç

Bu çalışma kapsamında, hematolojik maligniteli hastalarda ilk febril nötropeni atağında kullanılan karbapenem tedavi sürelerinin, kısa ve uzun dönem olmak üzere maliyet ve sonuçları açısından karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

3.2. Çalışma Perspektifi

Bu çalışmada, maliyetler ve sonuçlar ödeme yapan kurum bakış açısından değerlendirilmektedir. Ödeme yapan kurum perspektifinden maliyetler, hastanede yatan hastaların, yatış süreleri boyunca ortaya çıkan toplam maliyet üzerinden değerlendirilecektir.

3.3. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, retrospektif kohort çalışması olarak planlanmıştır. Araştırma evrenini, Hacettepe Üniversitesi, Erişkin Hastanesi'nde 01.01.2018 - 31.12.2022 tarihleri arasında tedavi görmüş olan, erişkin hematolojik maligniteli ve hastaneye yatışta ilk febril nötropeni atağını yaşamış olan kişiler oluşturmaktadır. Bu kişilerden, tedavi başlangıcında septik şok görülen, klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak gösterilmiş enfeksiyon odağı olan ve sistemik antibiyotik tedavisine devamı gerektiren pozitif kan kültürü görülenler dahil edilmemiştir.

Dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- Hastaneye yatış sırasında ilk nötropenik ateş atağını geçiren,
- Yetişkin (>18),
- Hematolojik malignitesi olan hastalar

Dışlama kriterleri ise şu şekildedir:

- Tedavi başlangıcında septik şok görülmesi
- Klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak gösterilmiş enfeksiyon odağı olması
- Sistemik antibiyotik tedavisine devamı gerektiren pozitif kan kültürü görülmesi
- Karbapeneme dirençli bakteriler ile gelişen enfeksiyon görülmesi

Hematolojik Malignitesi Olan Hastaların Belirlenmesi

Araştırma kapsamında öncelikle her yıldaki tüm yatan hastaların listesi bir rapor şeklinde hastane veri tabanından elde edilmiştir. Daha sonra bu rapor içerisinde hematolojik malignitesi olan hastalar Python programlama dili yardımı ile tanı kodları baz alınarak filtrelenmiş ve ayrıca bir liste şeklinde elde edilmiştir. Tanı kodlarında, Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanmış tanı kodlama listesi baz alınmıştır (99). Tanı kodlarına göre ayırım yapıldıktan sonra, hastalar yaş gruplarına göre filtrelenmiş ve erişkin ve hematolojik malignitesi olan nihai hasta listesi elde edilmiştir.

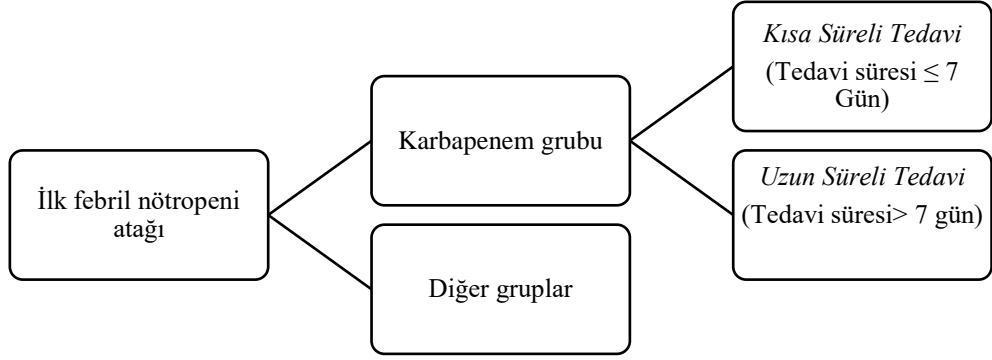
Febril Nötropeni Tanımı

Febril nötropeni, oral ölçümde, vücut sıcaklığının (tek değer bile olsa) 38.5°C'den yüksek olması veya el termometresi ile ölçümde, art arda iki kez 38.0°C'den yüksek olarak ölçülmesi ve mutlak nötrofil sayısının $0.5 \times 10^9/L$ 'den düşük olması veya $0.5 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesinin beklendiği durum olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma uygun olarak, febril nötropeni atağı yaşayan hastaların belirlenmesinde, hekim vizit notları dikkate alınmıştır.

3.4. Karşılaştırılan Tedavi Rejimleri

İlk febril nötropeni atağında karbapenem grubu (imipenem, meropenem ve ertapenem) bir antibiyotik kullanılan hastalar dahil edilmiş olup, farklı grup antibiyotik kullanılan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır.

Karşılaştırma, ilk febril nötropeni atağında karbapenem grubu ile antibiyotik tedavisi alan hastaların tedavi süreleri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu grupta tedavi edilen hastalar, tedavi sürelerinin maliyet ve çıktıları açısından karşılaştırılmıştır. Bu kapsamda kısa dönem tedavi (KDT) 7 gün veya daha kısa süren tedavi süresi, uzun tedavi dönemi (UDT) ise 7 günden uzun tedavi süresi olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 3.1). Tedavi sürelerine ilişkin tanımlamalar güncel literatür ve pratik uygulama bilgileri çerçevesinde belirlenmiştir.



Şekil 3.1. Karşılaştırılan tedavi rejimleri.

3.5. Verilerin Toplanması

Araştırma kapsamında, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi veri tabanından, hastaların tedavi maliyetleri ve çıktıları elde edilip, farmakoekonomik açıdan incelenmiştir. Geçmişe dönük veri tabanı araştırması, klinik tanı tedavi kodları üzerinden yapılarak, veri toplanması sağlanmıştır. Maliyet analizinde, direkt medikal maliyetler göz önüne alınmıştır.

Hematolojik malignitesi olan hastaların listesi elde edildikten sonra, hematolojik malignite tanısı olan her hasta için, ilgili yatış süresince tutulmuş vizit notları detaylı bir şekilde incelenerek, febril nütropeni atağı olup olmadığı kontrol edilmiştir. Atakların belirlenmesinde, hekim vizit notları esas alınmıştır. Hastaların geçirdiği ateşli gün sayısı, ilk atakta ateşli gün sayısı ve ateşsiz gün sayısı verileri de hekim vizit notları baz alınarak belirlenmiştir.

Kan kültürü üremesi olup olmadığı, diğer kültürlerde üreme olup olmadığı, invazif pulmoner aspergilloz ve/veya fungemi gelişimi, *Clostridium difficile* enfeksiyonu gelişimi, kemik iliği transplantasyonuna ilişkin bilgiler de hekim vizit notları ile birlikte, tetkik sonuçları incelenerek belirlenmiştir. Veriler, 6.06.2023 ile 15.05.2024 tarihleri arasında toplanmıştır.

3.6. Maliyetlerin Belirlenmesi ve Hesaplanması

Çalışma perspektifi, ödeme yapan kurum bakış açısı olarak belirlendiğinden, direkt tıbbi maliyetler esas alınmıştır. Maliyetler, yukarıdan aşağıya (top down) yaklaşımla da hesaplanmıştır. Yukarıdan aşağıya maliyet hesaplaması yaklaşımında, merkezi bir sistemden elde edilen, resmi maliyet verileri kullanılmaktadır. Yukarıdan aşağıya yaklaşım ile, maliyetlerin hızlı bir şekilde elde edilmesi sağlanmaktadır. Bu tez çalışması kapsamında, yukarıdan aşağıya yaklaşım, hastanede yatış süresince, sigorta kurumuna fatura edilen gerçek tutarlar üzerinden analiz yapılabilmesi için kullanılacaktır (100).

3.7. Çıktıların Belirlenmesi

Çıktılar, çalışma tasarımı baz alınarak, birincil sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir. Çıktıların belirlenmesinde, hematolojik maligniteli febril nütropeni hastalarının klinik durumları ve literatür bilgileri kullanılarak ilerlenmiştir (101,102). Çalışmada tedavi süreleri doğrultusunda karşılaştırılacak çıktılar aşağıda yer almaktadır:

- Tekrarlayan nütropenik ateş atağı sayısı
- Yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi
- Enfeksiyon ilişkili mortalite
- Antibiyotik kesildikten sonraki 48 saat içinde, yeniden antibiyotik başlanması
- Meropenem başlandıktan en az 24 saat sonra, 14 gün içinde kan kültüründe üreme olması
- 30-gün mortalite
- *Clostridioides difficile* enfeksiyonu
- Fungemi
- İnvaziv pulmoner aspergilloz (İPA) gelişme oranı
- İntravenöz (IV) antibiyotiksiz geçen gün sayısı
- Meropenemden daha geniş spektrumlu bir ajan ihtiyacı (Kolistin, polimiksin B, seftazidim-avibaktam tedavisi ihtiyacı)
- Ateşli gün sayısı

Hem maliyet hem de çıktılar, The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR) tarafından yayınlanan kılavuz önerileri doğrultusunda karşılaştırılmıştır (83).

3.8. Maliyet-Etkililik Analizi

KDT ile UDT yaklaşımlarının karşılaştırılabilmesi için, öncelikle karşılaştırma yapılabilecek bir baz oluşturulacaktır. Bu bağlamda, ilk aşamada, KDT'nin maliyetlere olan katkısını hesaplayabilmek için, KDT ve UDT hastalarının tamamının, uzun tedavi aldığı düşünülerek oluşturulan bir temel maliyet hesaplanacaktır. Bu hesaplamada, sağlık sonuçlarının, KDT ile UDT'de aynı olacağı varsayılarak ilerlenecektir. Hesaplamalar Amerikan Doları üzerinden gerçekleştirilecektir. Maliyet-etkililiği değerlendirmek için iki farklı yaklaşım kullanılmıştır. İlk yaklaşımda regresyon katsayıları, ikinci yaklaşımda ise ortalama ilaç maliyetleri ve hastane yatış maliyetleri üzerinden ilerlenmiştir.

KDT'deki hastaların, UDT'ye kaydırılması durumunda, karbapenem tedavisi durdurulmayacağı için ilaç maliyetlerinin artacağı ve benzer şekilde hastane kalış sürelerinin de uzayacağı öngörülmektedir. Yoğun bakım ihtiyacı gibi ek hizmetlerin gerekmediği varsayılarak, KDT hastaları için diğer maliyetler dahil edilmemiştir. İlk yaklaşımda, hastanede yatış maliyeti, KDT grubunun UDT grubuna göre ortalama 8,6 gün daha kısa yatış süresine sahip olması temel alınarak hesaplanmış ve bu fark, bir günlük ek yatış maliyetiyle çarpılmıştır. Bir günlük ek yatış maliyeti, basit doğrusal regresyon modeli ile tahmin edilmiştir. Bu yaklaşım, doğrudan ortalama hesaplama yöntemine kıyasla, neredeyse iyileşmiş KDT hastaları için artık geçerli olmayan bazı maliyetlerin dahil edilmesiyle olması gerekenden fazla sonuçlara yol açabileceğinden tercih edilmiştir. Bağımlı değişken, toplam hastanede yatış maliyetinden ilaç maliyetinin çıkarılmasıyla elde edilmiştir. Ek ilaç maliyetleri de benzer şekilde, tedavi süresindeki ortalama fark (KDT için 7,4 gün daha az) ve bir günlük tedavi maliyetiyle çarpılarak hesaplanmıştır. Bu ek tedavi gününün maliyeti de doğrusal regresyonla tahmin edilmiştir.

Regresyon analizinin, KDT hastaları için hastanede yatış ve tedavi maliyetlerini fazla tahmin etme riski taşıması nedeniyle, ikinci bir yaklaşım daha kullanılmıştır. Bu ikinci yaklaşımda, hastanede bir günlük ek yatış maliyeti (yatak ve iki doktor ziyareti

dahil) ve günlük ortalama ilaç maliyeti kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Bu sayede, maliyet tasarrufu aralığına ilişkin daha geniş bir bakış açısı elde edilmiştir. Varsayımsal temel senaryoya ek olarak, üç müdahale senaryosu daha oluşturulmuştur ve bu senaryolarda temel maliyet etkenleri olan hastane ve ilaç maliyetleri dikkate alınmıştır: Birinci senaryo, KDT grubunun ek ilaç maliyetlerini içermemektedir. İkinci senaryo, sadece KDT grubunun ek hastanede yatış maliyetlerini dışlamaktadır. Üçüncü senaryo ise hem ek ilaç maliyetlerini hem de hastanede yatış maliyetlerini dışlamaktadır. Bu üç müdahale senaryosu üzerinden, kısa süreli tedavilerin potansiyel maliyet tasarruflarına ilişkin çıkarımlar yapılabilmektedir.

Bu noktada, ilaç maliyetleri ve hastane yatış süresinin maliyet arttırıcı iki ana etken olduğu tespit edilmiştir. Bu kapsamda, temel maliyet şu şekilde tanımlanmıştır:

Temel maliyet = UDT maliyetleri + KDT maliyetleri +

(KDT hasta sayısı × ek yatış süresi × yatış maliyeti) +

(KDT hasta sayısı × ek ilaç tedavi günleri × ilaç maliyeti)

Temel maliyete ek olarak üç farklı senaryo üzerinden hesaplama yapılacaktır:

Senaryo 1. KDT (ek ilaç maliyeti olmadan) + UDT maliyetleri

Senaryo 2. KDT (ek hastane yatış maliyeti olmadan) + UDT maliyetleri

Senaryo 3. KDT (ek ilaç ve hastane yatış maliyeti olmadan) + UDT maliyetleri

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya dahil etme kriterlerine göre dahil edilen tüm hastalara ilişkin bilgiler anonimleştirilmiştir. Anonimleştirilen verilen, IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) version 23.0 (IBM Corp., USA) paket programı yardımıyla analiz edilmiştir. Tanımlayıcı analizlerde, sıklıklar, ortalamalar, ortancalar, en küçük ve en büyük değerler, standart sapma ve yüzdeler verilmiştir. Parametrik test için, Skewness ve Kurtosis değerlerine bakılmıştır. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığı

durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Örnekleme ilişkin kategorik verilerin analizinde ise ki-kare testlerinden faydalanılmıştır.

3.10. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 23/209 numaralı etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1).



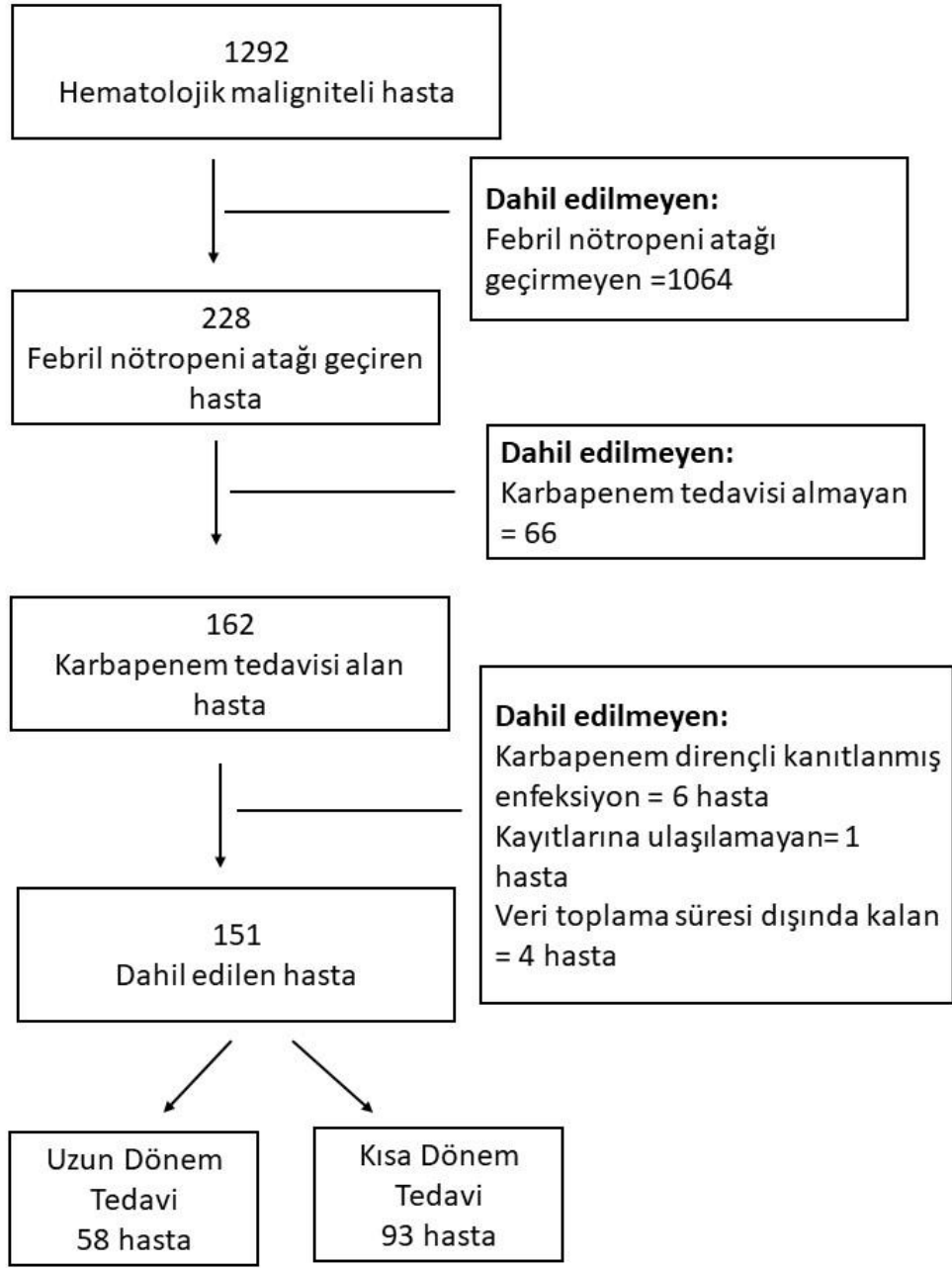
4. BULGULAR

4.1. Evren ve Örnekleme Dair Genel Bilgiler

01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasındaki toplam 5 yıllık sürede hastanede yatışı olan toplam 201.958 hasta bulunmaktadır. Yıl bazında ise, 2018 yılında 46.687 hasta, 2019 yılında 47.845 hasta, 2020 yılında, 34.690 hasta, 2021 yılında 35.292 hasta ve 2022 yılında 37.444 hasta olduğu görülmektedir. Bu yıllarda, her bir yıl için raporlarda tanı kodları baz alınarak yapılan filtreleme sonucunda, hematolojik malignite tanısı olan toplam 1292 hasta olduğu görülmüştür. Hematolojik malignitesi olan, 2018 yılında 365 hasta, 2019 yılında 163, 2020 yılında 281 hasta, 2021 yılında 270 hasta, 2022 yılında ise 213 hasta tespit edilmiştir.

Bu hastaların bilgileri hekim vizit notları esas alınarak incelenmiş ve toplamda 228 hastanın febril nötropeni atağı geçirdiği belirlenmiştir. 228 hastadan, 70'i 2018 yılında, 21'i 2019 yılında, 43'ü 2020 yılında, 42'si 2021 yılında ve 52'si 2022 yılında tedavi edilmiştir. Ancak, febril nötropeni atağı sırasında hangi antibiyotiğin kullanıldığı incelendiğinde, 228 hastadan 162'sinin karbapenem grubu antibiyotik ile tedavi edildiği görülmüştür. Çalışma akış şeması ise Şekil 4.1'de verilmiştir.

Hastalara ilişkin bilgiler ise Tablo 4.1'de sunulmuştur.



Şekil 4. 1. Akış şeması.

Tablo 4.1. Hasta sayılarına ilişkin bilgiler.

Hasta Grubu Yıllar	Yatan Toplam Hasta Sayısı	Hematolojik Malignitesi Olan Hastalar	Febril Nötropeni Atağı Geçiren Hastalar	Febril Nötropeni Atağı Geçirip Karbapenem Grubu Antibiyotik Tedavisi Alan Hastalar	Çalışma Kapsamına Dahil Edilmeyen Hastaların Sayısı	Çalışmaya Dahil Edilen Toplam Hasta Sayısı
2022	37.444	213	52	39	7	28
2021	35.292	270	42	32	1	31
2020	34.690	281	43	32	1	31
2019	47.845	163	21	18	0	18
2018	46.687	365	70	41	2	40
Toplam	201.958	1292	228	162	11	151

Febril nütropeni atağı geçiren hastaların, ilaç kullanım bilgileri ve vizit notları baz alınarak kullanılan antibiyotik tespit edilmiş ve febril nütropeni atağı geçiren 228 hastadan 162'sinin karbapenem grubu antibiyotikler ile tedavi edildiği belirlenmiştir. Ancak, çalışmanın dahil etme ve dışlama kriterleri kapsamında 11 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Dışlanan 11 hastadan 6'sının kan kültüründe görülen üremenin, karbapenem grubu antibiyotiklere dirençli olması nedeniyle, 4'ü tedavilerinin 2022 yılı sonunda tamamlanmamış olması ve veri toplama sürecinde tedavilerinin henüz devam ediyor olması nedeni ile dahil edilememiştir. 2018 yılında olan 1 hastanın bilgilerine ise, hasta verilerinin filtrelenmesi sırasında ulaşılabilmiş olup, daha sonra veri tabanı kaynaklı bir hata ile erişim sağlanamadığından, çalışmadan dışlanmıştır.

4.2. Örneklemeye İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen 151 hastanın, 15'inin yaşı 65 yaş veya üzeri hasta grubuna (%9,94) aittir. 136 hastanın yaşı ise 65'ten küçüktür (%90,06). 151 hastanın 80'i erkek (%52,98) ve 71'i kadındır (%47,02) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hastalara ilişkin demografik bilgiler.

Özellikler	n	%
Yaş		
< 65 yaş	136	90,06
≥ 65 yaş	15	9,94
Cinsiyet		
Erkek	80	52,98
Kadın	71	47,02
Toplam	151	100

Hastaların klinik özelliklerine bakıldığında ise; hastaların 25'inin (%16,6) akut lenfoid lösemi, 60'ının (%39,7) akut myeloid lösemi, 5'inin (%3,3) Hodgkin lenfoma, 26'sının (%17,2) Non-Hodgkin lenfoma, 20'sinin (%13,2) multiple myelom, 2'sinin (%1,3) kronik lösemi ve 13'ünün (%8,60) diğer tür hematolojik malignite tanısı aldığı görülmüştür. Hastaların 96'sına (%63,6) herhangi bir kemik iliği transplantasyonu yapılmadığı belirlenmiştir. Ancak, 55 hastaya kemik iliği transplantasyonu yapıldığı görülmüştür. 34 (%22,5) hastaya otolog, 21 (%13,9)

hastaya ise allojenik transplantasyon yapıldığı bulunmuştur. Hastalara ilişkin tanı ve klinik bilgileri Tablo 4.3'te verilmiştir:

Tablo 4.3. Hastalara ilişkin tanı ve klinik bilgiler.

Tanı ve Klinik Bilgiler	n	%
Esas Tanı		
Akut lenfoid lösemi	25	16,6
Akut myeloid lösemi	60	39,7
Hodgkin lenfoma	5	3,3
Non-Hodgkin lenfoma	26	17,2
Multiple myelom	20	13,2
Kronik lösemi	2	1,3
Diğer	13	8,60
Tanı Zamanı		
Yeni tanı	33	21,9
Nüks	33	21,9
Remisyon	71	47
Rezidü hastalık	8	5,3
Refrakter	6	4
Ko-morbiditeler		
Hastalık yok	106	70,2
Akciğer Hastalığı	5	2,6
Kalp Hastalığı	20	6,6
Renal Hastalık	2	1,3
Karaciğer Hastalığı	6	4,0
Diyabet	17	11,3
İmmün Yetmezlik	6	4,0
Kemik İliği Transplantasyonu		
Yok	96	63,6
Otolog	34	22,5
Allojenik	21	13,9

Hastaların, hastane yatışı süresince ortaya çıkan ve sağlık çıktıları olarak belirlenen kategorik parametrelerden, nütropenik atak sayısını 2 defadan fazla yaşayan hasta sayısının 15 (%9,9) olduğu görülmüştür. Hastaların 106'sı (%70,2) 1 defa, 30'u (%19,9) ise 2 defa febril nütropeni atağı geçirmiştir. Hastalardan yalnızca 18'inin (%11,9) yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Mortalite oranlarına bakıldığında, enfeksiyon ile ilişkili mortalite durumu 8 hastada (%5,3) görülmüş, buna karşın 30 günlük mortalite durumu, 7 hastada (%4,6) ortaya çıkmıştır. Kültür üremelerine bakıldığında, 21 hastada (%13,9) karbapenem başlandıktan en az 24 saat sonra, 14 gün içinde kan kültüründe üreme olduğu görülmüştür. 33 (%21,9) hastanın kan kültüründe Gram negatif bakteri üremesi görülmüştür. Hastaların 3'ünde (%1,3) Clostridiodes difficile enfeksiyonu gelişimi gözlenmiştir. Fungemi ve invazif pulmoner aspergilloz gelişimine bakıldığında ise, 2 hastada (%1,2) fungemi gelişimi, 11 hastada (%7,3) ise invazif pulmoner aspergilloz gelişimi olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların hastanede kalışları süresince ortaya çıkan ve sağlık çıktıları şeklinde belirlenen kategorik parametrelere ilişkin bilgiler Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4. 4. Hastaların, hastane yatışı süresince ortaya çıkan ve sağlık çıktıları olarak belirlenen kategorik parametrelere ilişkin bilgiler.

Parametre	n	%
Nütropenik atak sayısı		
1	106	70,2
2	30	19,9
2'den fazla	15	9,9
Yoğun bakım ihtiyacı		
Yok	133	88,1
Var	18	11,9
Enfeksiyon ilişkili mortalite		
Yok	143	94,7
Var	8	5,3
Kan kültüründe Gram negatif bakteri üremesi		
Yok	118	78,1
Var	33	21,9

Tablo 4.4. Hastaların, hastane yatışı süresince ortaya çıkan ve sağlık çıktıları olarak belirlenen kategorik parametrelere ilişkin bilgiler (devamı).

Antibiyotik kesildikten sonraki 48 saat içinde, yeniden antibiyotik başlanması		
Yok	116	76,8
Var	35	23,2
Karbapenem başlandıktan en az 24 saat sonra, 14 gün içinde kan kültüründe üreme olması		
Yok	130	86,1
Var	21	13,9
Eskalasyon ihtiyacı		
Yok	144	95,4
Var	5	3,3
<i>Clostridies difficile</i> enfeksiyonu gelişimi		
Yok	148	98
Var	3	2
Fungemi gelişimi		
Yok	149	98,7
Var	2	1,3
Invazif pulmoner aspergilloz gelişimi		
Yok	140	92,7
Var	11	7,3
Diğer kültürlerde üreme		
Yok	118	78,1
Var	33	21,9
30 gün mortalite		
Yok	144	95,4
Var	7	4,6

Tablo 4.4. Hastaların, hastane yatışı süresince ortaya çıkan ve sağlık çıktıkları olarak belirlenen kategorik parametrelere ilişkin bilgiler (devamı).

Karbapenem başlandıktan en az 24 saat sonra, 14 gün içinde kan kültüründe üreme olması		
Yok	130	86,1
Var	21	13,9
Eskalasyon ihtiyacı		
Yok	146	96,69
Var	5	3,31
<i>Clostridies difficile</i> enfeksiyonu gelişimi		
Yok	148	98
Var	3	2
Fungemi gelişimi		
Yok	149	98,7
Var	2	1,3
Invazif pulmoner aspergilloz gelişimi		
Yok	140	92,7
Var	11	7,3
Diğer kültürlerde üreme		
Yok	118	78,1
Var	33	21,9
30 gün mortalite		
Yok	144	95,4
Var	7	4,6

Hastalara ilişkin tanı ve klinik bilgileri Tablo 4.3'te verilmiştir. Hastaların, hastanede geçirdikleri süreler bakıldığında ise, en az 4, en fazla 140 gün yatış olduğu bulunmuştur. Genel olarak bakıldığında ise, hastanede ortalama yatış süresi 42 gün olarak bulunmuştur. Nötropenik geçen süreler bakıldığında hastaların ortalama 13,47 gün nötropenik kaldığı tespit edilmiştir. Hastalarda, ilk febril nötropeni atağında ortalama 2,59 gün ateş görülmüştür. Ancak tüm ataklar

düşünüldüğünde, ateşli gün sayısının ortalama 4,60 gün olduğu, ateşsiz gün sayısının ise 37,42 gün olduğu tespit edilmiştir. Hastaların, hastanede yattığı süre içerisinde parenteral antibiyotik tedavisi almadığı gün sayısı ortalama 23,42 gün olarak bulunmuştur. Birden çok febril nötropeni atağı geçiren hastalarda, iki atak arasında geçen süre ortalama 4 gün olarak bulunmuştur.

Hastanede geçen sürelerle ilişkin bilgiler Tablo 4.5.'te verilmektedir:

Tablo 4.5. Hastanede geçen sürelerle ilişkin bilgiler.

Hastanede geçen sürelerle ilişkin parametreler	Minimum (gün)	Maksimum (gün)	Ortalama (gün)
Hastanede geçen gün sayısı	4	140	42
İlk atakta ateşli gün sayısı	1	15	2,6
İlk ataktan sonra geçen süre	0	60	13,62
Ateşli gün sayısı	1	59	4,60
Ateşsiz gün sayısı	2	114	37,4
Parenteral antibiyotik tedavisi olmayan gün sayısı	0	111	23,4
Nötropenik gün sayısı	0	100	13,5

Örnekleme ilişkin tanımlayıcı bilgilerin analizlerinin akabinde, hastalar kısa ve uzun dönem tedavi süresine göre gruplandırılmıştır (Tablo 4.6). Kategorik parametreler bakımından (yaş, cinsiyet, tanı v.b.), gruplar arası farklılık olup olmadığı ki-kare testleri ile değerlendirilmiş ve hiçbir parametre için gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır ($p > .05$). Bu durum, kategorik parametreler açısından, örneklemin homojen olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.6. Kategorik parametrelere ilişkin ki-kare testi sonuçları.

Değişkenler	Kısa (≤ 7 gün)	Uzun (> 7 gün)	p deperi
Yaş			
<65	84	52	> .05
≥ 65	9	6	
Cinsiyet			
Erkek	48	32	> .05
Kadın	45	26	
Esas Tanı			
Akut lenfoid lösemi	17	8	> .05
Akut myeloid lösemi	35	25	
Hodgkin lenfoma	5	0	
Non-Hodgkin lenfoma	18	8	
Multiple myelom	12	8	
Kronik lösemi	1	1	
Diğer	5	8	
Tanı Zamanı			
Yeni tanı	18	15	> .05
Nüks	25	8	
Remisyon	40	31	
Rezidü hastalık	6	2	
Refrakter	4	2	
Ek Hastalıklar			
Hastalık yok	69	37	> .05
Akciğer	3	1	
Kalp hastalıkları	5	5	
Renal hastalıklar	1	1	
Karaciğer hastalıkları	4	2	
Diyabet	10	7	
İmmün Yetmezlik	1	5	
Nötropenik Atak Sayısı			
1	70	36	> .05
2	16	14	
2'den fazla	7	8	
Yoğun bakım ihtiyacı			
Yok	85	48	> .05
Var	8	10	
Enfeksiyon ilişkili mortalite			
Yok	90	53	> .05
Var	3	5	
Antibiyotik kesildikten sonraki 48 saat içinde, yeniden antibiyotik başlanması			
Yok	69	24	> .05
Var	47	11	

Tablo 4.6. Kategorik parametrelere ilişkin ki-kare testi sonuçları (devamı).

Değişkenler	Kısa (≤ 7 gün)	Uzun (> 7 gün)	p deperi
Antibiyotik kesildikten sonraki 48 saat içinde, yeniden antibiyotik başlanması			
Yok	69	24	> .05
Var	47	11	
Karbapenem başlandıktan en az 24 saat sonra, 14 gün içinde kan kültüründe üreme olması			
Yok	80	13	> .05
Var	50	8	
Kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi			
Yok	72	44	> .05
Var	21	14	
Diğer kültürlerde üreme			
Yok	72	46	> .05
Var	21	12	
Invazif pulmoner aspergilloz gelişimi			
Yok	88	52	> .05
Var	5	6	
Fungemi gelişimi			
Yok	93	56	> .05
Var	0	2	
Kemik iliği transplantasyonu			
Yok	61	35	> .05
Otolog	18	16	
Allojenik	14	7	
Clostridies difficile enfeksiyonu gelişimi			
Yok	92	56	> .05
Var	1	2	
30 gün mortalite			
Yok	91	53	> .05
Var	2	5	
Eskalasyon ihtiyacı			
Yok	89	57	> .05
Var	4	1	

Kısa ve uzun dönem tedavi alan hastaların, hastane yatış süresi, nütropeni süresi, ilk atakta ateşli gün sayısı, toplam ateşli ve ateşsiz gün sayıları, parenteral antibiyotik alınmadan geçen gün sayısına ilişkin karşılaştırma sonuçları ile iki atak arasında geçen süre için yapılan karşılaştırma sonuçları Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Kısa dönem tedavi alan ve uzun dönem tedavi alan hastalara ilişkin karşılaştırmalar.

Parametreler	Kısa (≤ 7 gün)		Uzun (> 7 gün)		p değeri
	N	Ortalama	N	Ortalama	
Nötropeni süresi	93	13,13	58	14,02	$> .05$
Hastanede geçen gün	93	38,75	58	47,31	$< .05$
İlk atakta ateşli gün sayısı	93	1,87	58	3,74	$< .05$
Yatış süresince toplam ateşli gün	93	3,37	58	6,57	$< .05$
Yatış süresince toplam ateşsiz gün	93	35,29	58	40,84	$< .05$
Parenteral antibiyotik alınmadan geçen gün sayısı	93	24,42	58	21,83	$> .05$
İlk ataktan sonra geçen süre	23	4,89	21	2,72	$> .05$
İlk atakta karbapenem tedavi süresi	93	5,18	58	12,57	$< .05$

Kısa dönem tedavi alan ve uzun dönem tedavi alan hastaların hastane kalış sürelerine bakıldığında ise, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p < .05$). Benzer şekilde, iki grup arasında, ilk atakta geçirdikleri ateşli gün sayısı, toplam ateşli gün sayısı ve ateşsiz gün sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < .05$). İlk atakta karbapenem tedavi sürelerine bakıldığında ise kısa ve uzun dönem süreleri arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p < .05$).

4.3. Maliyetlere İlişkin Bulgular

Hastaların hastanede yatış süresince ortaya çıkan maliyetlere ilişkin bilgiler, Hacettepe Üniversitesi arşivinden taranarak elde edilmiştir. Tüm hastalar üzerinden hesaplandığında, ortalama maliyetin 385.792,68 TL olduğu tespit edilmiştir. Kısa dönem tedavi alan hastalar üzerinden hesaplandığında, yatış süresince ortalama maliyet 328.485,87 TL olarak bulunmuştur. Uzun dönem hastaların ise ortalama maliyeti, 477.681,18 TL olarak hesaplanmıştır. Maliyetlere ilişkin bilgiler Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Ortalama maliyetlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması (TL).

	Kısa (≤ 7 gün)	Uzun (> 7 gün)	p
Maliyetler	328.485,87 TL	477.681,18 TL	< .05

Kısa dönem tedavi alan ve uzun dönem tedavi alan hastaların hastanede yatış süreleri boyunca Sosyal Güvenlik Kurumu'na fatura edilen toplam maliyetleri açısından değerlendirildiğinde, kısa ve uzun dönem antibiyotik tedavisi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < .05$).

4.4. Maliyet – Etkililik Analizi

Maliyet etkililik analizi kapsamında, KDT ve UDT karşılaştırılmıştır. Öncelikle, gerçek dünya verilerinden yola çıkılarak, tüm hasta grubunun uzun dönem tedavi aldığı varsayımından hareketle temel maliyet hesaplanmıştır. Daha sonra bu temel maliyet üzerinden, ek ilaç maliyetleri olmadığı, ek hastane yatış maliyetlerinin olmadığı ve hem ilaç hem de ek hastane yatış maliyetlerinin olmadığı varsayıldığı üç senaryo üzerinden analiz yapılmıştır. KDT hastalarında ek bir maliyet gerekeceği için yalnızca ilaç ve hastane yatış maliyetleri üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Hastanede yatış süresi, ortalama yatış süresi farkına (KDT'de 8.6 gün daha az) ve ek yatış günlerinin maliyetine göre hesaplanmıştır. Ek bir yatış gününün maliyeti basit doğrusal regresyonla hesaplanmış ve günlük 99.88 ABD Doları olarak bulunmuştur. Bağımlı değişkene ait değerler, toplam hastane maliyetinden ilaç maliyetinin çıkarılmasıyla elde edilmiştir. Ek ilaç maliyetleri ve hastanede kalış maliyetleri, iki grup arasındaki tedavi süresi farkına (sırasıyla 5,3 ve 12,6) dayalı olarak bulunmuştur. Tedavi maliyeti ise, ortalama tedavi günü farkına (KDT'de 7.4 gün daha az) ve ek tedavi günlerinin maliyetine göre hesaplanmıştır. Ek bir tedavi gününün maliyeti de basit doğrusal regresyonla hesaplanmış ve günlük 35.99 Amerikan Doları olarak bulunmuştur. Tüm bunlara ek olarak, Sosyal Güvenlik Kurumu'nun resmi yatak tarifesi kapsamında hesaplamalar yapılmış ve yatış günü başına maliyet (yatak ve iki doktor ziyareti dahil) 13.75 Amerikan Doları/gün, ortalama günlük ilaç maliyeti ise 30.12 Amerikan Doları/gün olarak dikkate alınmıştır. Maliyet tahmin sonuçları Tablo 4.9.'da sunulmuştur:

Tablo 4.9 Maliyet analizi (Amerikan Doları).

Senaryolar	Birinci yaklaşım: Regresyon analizi ile maliyetlerin hesaplanması			İkinci yaklaşım: Ortalama ilaç ve hastaneye yatış verileri ile maliyetlerin hesaplanması		
	Hasta başına maliyet	Baz maliyet ile karşılaştırılan kümülatif maliyet	Toplam (n=151)	Hasta başına maliyet	Baz maliyet ile karşılaştırılan kümülatif maliyet	Toplam (n=151)
Temel maliyet	11,608		1,752,738	11,127		1,680,138
Ek ilaç maliyetleri olmadan	11,444	-164	1,728,003	10,990	-137	1,659,437
Ek hastaneye yatış maliyeti olmadan	11,081	-527	1,673,226	11,054	-72	1,669,192
Ek ilaç ve hastaneye yatış maliyeti olmadan	10,917	-690	1,648,491	10,917	-210	1,648,491

Regresyon katsayıları kullanılarak yapılan maliyet analizi ile, KDT,'nin, hasta başına, üç senaryo kapsamında, sırası ile 164, 527 ve 690 Amerikan Dolarlık bir maliyet düşüşü sağlayabileceği ortaya konmuştur. Ortalama ilaç maliyeti ve resmi hastaneye yatış maliyeti kullanıldığında ise, maliyet düşüşleri hasta başına sırasıyla 137, 72 ve 210 Amerikan Doları olarak tespit edilmiştir. Doğrusal regresyon analizinde, kısa dönem hastaları için günlük maliyetin daha fazla tahmin edilmiş olma ihtimali nedeni ile, gerçek maliyet düşüşünün, bu iki hesaplama yöntemi arasında olduğuna ve bu nedenle tasarrufların hasta başına günlük 137 Amerikan Doları ile 690 Amerikan Doları arasında bir noktada olabileceği öngörülmektedir



5. TARTIŞMA

Hematolojik maligniteler, lenfatik sistem ve kemik iliği kaynaklı bir grup hastalığı kapsamaktadır, Bu hastalıklar ve hastalıklara bağlı komplikasyonlar, ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (7). Febril nötropeni ise, hematolojik malignitesi olan hastalarda sıklıkla görülen bir komplikasyondur (25). Genel bir tanım olarak febril nötropeni, nötropenik durumdaki hastalarda ateş görülmesi olarak ifade edilmektedir. Ancak çeşitli kılavuzlarda ateş kriterleri ve nötropeniye ilişkin daha detaylı tanımlamalar mevcuttur (44,49).

Sağlık çıktıları açısından, morbidite oranlarını attırması ve kemoterapide doz kısıtlamasına neden olması nedeniyle, febril nötropeni yaşayan hematolojik maligniteleri hastalara hızlı bir şekilde müdahale edilmesi gerekmektedir (42). Bu noktada, febril nötropeni esas olarak ampirik yaklaşımla başlanan, geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmektedir. Tedavide kullanılacak ajanlar ile ilgili bilgiler kılavuzlarda yer almaktadır. Sefepim, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemler febril nötropeni tedavisinde kullanılmak üzere önerilen ajanlar olarak yer almaktadır. Her ne kadar hangi ilaçların kullanılacağı özel olarak belirtilmiş olsa da, kılavuzlardaki önerilen tedavi süreleri arasında farklılıklar olduğu görülmektedir (40,41,47-49). Örneğin, Infectious Diseases Society of America kılavuzları tedavi süresi için risk değerlendirmesine dayalı bir yaklaşım belirtmekte iken, European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4) kılavuzunda, antibiyotik tedavisinin devamına hastanın ateş durumuna göre karar verilmesi önerilmektedir (40,51). European Society for Medical Oncology kılavuzunda ise, ateş durumunun yanı sıra, nötrofil sayısı ve asemptomatik olmak tedavinin kesilmesi için kriter olarak vurgulanmıştır (41). Farklı bir bakış açısıyla, National Comprehensive Cancer Network kılavuzlarında nötrofil sayısı tedavinin kesilmesine karar vermek için bir kriter olarak belirtilmiştir (47,50).

Tedavi sürelerine ilişkin olarak, uzun süreli tedavilerin, antibiyotik direncini arttırdığı ve bu nedenle febril nötropeni tedavisini zorlaştırdığı bilinmektedir (103,104). Ancak, febril nötropeni hastalarında, üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli Gram negatif basillerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının artan oranı, karbapenemleri ilk basamak tedavi haline getirmektedir (52,53). Bu konuda,

European Conference on Infections in Leukemia, antimikrobiyal direnç riskini artırmanın ve karbapenemlerin ampirik kullanımını daraltmanın veya en aza indirmenin zorluklarını vurgulamıştır (105). Bu bağlamda, antibiyotik tedavi süresinin optimizasyonu, gerek direnç gelişimi gerekse sağlık çıktıları açısından kritik bir önem taşımaktadır (106).

Çeşitli çalışmalarda, de-eskalasyon ve ilaç tedavisinin durdurulması dahil olmak üzere, farklı hasta popülasyonları incelenmiştir. Bu çalışmalarda, kısa süreli antimikrobiyal tedavilerin klinik sonuçları ve güvenilirliği de incelenmiştir (102,103,107–111). Ram ve ark. tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada, hücrel tedavi aldıktan sonra febril nütropeni gelişen hastalarda ampirik antibiyotiklerin erken de-eskalasyonunun ve kesilmesinin güvenliği değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, erken de-eskalasyon veya antibiyotik tedavisini durdurulan hastalar ile standart protokol uygulanan hastaların tedavi başarı oranlarının benzer olduğu ortaya konmuştur (103). Aguilar-Guisado ve ark. tarafından yürütülmüş, randomize açık etiketli bir çalışmada, tedavinin sonlandırılması için iki farklı kriter kullanılarak karşılaştırılma yapılmıştır. Deney grubunda, nütrofil sayısına bakılmaksızın, eğer hasta 72 saat veya daha uzun süre boyunca, ateşsiz, asemptomatik ve klinik açıdan stabil ise antibiyotik tedavisi sonlandırılmıştır. Kontrol grubunda ise, hastalar aynı kriterler ile birlikte nütropeniden çıktığında antibiotik tedavisi kesilmiştir. Klinik parametrelerin değerlendirildiği bu çalışma sonucunda, uzun süreli tedavinin, kısa süreli tedaviden daha üstün olmadığı ortaya konulmuştur (101). Benzer şekilde, Stern ve ark. tarafından yapılan, randomize kontrollü 8 klinik çalışmanın incelendiği sistematik derleme çalışmasında, kısa süreli tedavi gören hastalar ile uzun süreli tedavi gören hastaların, mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (104). Farklı bir çalışmada, Niessen ve ark. retrospektif bir çalışma yürütmüş ve kısa ve uzun süreli tedaviler ile mortalite arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (108). Bu sonuçlara paralel olarak, Ishikawa ve ark. tarafından gerçekleştirilen, sistematik derleme çalışmasında, kısa ve uzun süreli tedavinin etkililiğinin önemli ölçüde farklılık göstermediği belirtilmiştir (112). Literatürdeki bilgilere paralel şekilde, bu tez çalışması kapsamında değerlendirilen sağlık çıktıları bakımından, kısa ve uzun süreli tedaviye ilişkin istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p >$

.05). Bu noktada, uzun süreli tedavinin, kısa süreli tedaviye göre sağlık çıktıları açısından, daha üstün olmadığı tespit edilmiştir.

Tüm bu sağlık sonuçlarının yanında, maligniteler, yüksek tedavi maliyetleri ve dolaylı maliyetler ile de ilişkilendirilmektedir. Malignitelere ilişkin maliyetler, ekonomik açıdan ele alındığında hem gerçek maliyetler hem de fırsat maliyetleri söz konusu olmaktadır. Fırsat maliyeti, başka bir alternatif seçildiğinde vazgeçilen bir sonraki en iyi alternatifin değeridir. Bu nedenle, fırsat maliyeti hem açık hem de örtülü maliyetleri içerir. Gerçek maliyetler ise, doğrudan parasal değerlerle ifade edilen maliyetlerdir. Maligniteler açısından fırsat maliyetleri, malignitelerin önlenmesi ve tedavisine yönelik programlara kaynak ayırımında önemli rol oynar. Gerçek maliyetler ise, var olan durumun ortaya konmasında kritik önemdedir. Gerçek maliyetler açısından bakıldığında, malignitelerin maliyetlerinin önemli bir kısmının hastanede yatış ve ilaç maliyetleri olduğu görülmüştür (6). İlaç maliyetlerinin, hem farklı tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması hem de yeni teknoloji ile üretilen ilaçların fiyatlarının yüksek olması nedeni ile arttığı gösterilmiştir (113). Tüm maligniteler değerlendirildiğinde ise hematolojik malignitelerin sağlık sisteminde önemli bir mali yük oluşturduğu tespit edilmiştir. Hematolojik maligniteler arasında karşılaştırıldığında, en yüksek yükün lösemilerden kaynaklandığı gösterilmiştir (114). Burns ve ark. hematolojik malignitelerin mali yüküne yönelik bir çalışma gerçekleştirmiş ve Avrupa ülkelerindeki durumu değerlendirmişlerdir. Çalışmada, en yüksek nüfusa sahip beş Avrupa ülkesinde hematolojik malignitelerden kaynaklanan harcamaların kanserle ilgili sağlık harcamalarının büyük bir kısmını oluşturduğu gösterilmiştir (73)

Hematolojik maligniteli hastalarda sıklıkla görülen bir komplikasyon olan, febril nötropeni, hastaneye yatış ve yüksek yatış süresine bağlı olarak maliyet yükü ile de ilişkilendirilmektedir (115). Zhou ve ark., yaptıkları bir prospektif kohort çalışmasında, altta yatan hematolojik hastalığı olan ve yatarak tedavi gören hastalarda febril nötropeni sırasında ortaya çıkan direkt maliyetleri ortaya koymuşlardır. Çalışmada, bu durumun yatış sürelerinin yanı sıra ek tedavi süreci de gerektirdiğinden ilaç harcamalarını da arttırdığını göstermişlerdir (8). Ancak, literatürde yer alan çalışmalarda febril nötropeni özelinde ampirik antibiyotik tedavisi süresinin, maliyet ve sonuçlarını ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yalnızca tedavi edici ajanların karşılaştırıldığı Tori ve ark. tarafından yapılan çalışmada, karar ağacı modellemesi kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Çalışmada, sefepim, imipenem-silastatin, meropenem ve piperasilin/tazobaktam, mortalite ve tedavi maliyeti açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda, antibiyotikler arasında en yüksek maliyetli ajanın meropenem olduğu gösterilmiştir. (116).

Diğer taraftan, araştırma sorusu ve sonuçları bakımından literatüre katkı sağlayacak bu tez çalışmasının bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bu sınırlılıklar şu şekilde sıralanabilir:

- Tüm veriler bir elektronik tıbbi veri tabanından retrospektif olarak elde edilmiştir. Bu nedenle zaman kısıtlamalarından ötürü sonuçları etkileyebilecek bazı faktörlerin değerlendirilmemesi ihtimali söz konusudur.
- Verileri e-tıbbi kayıtlardan elde ettiğimiz için bilgi yanlılığı göz ardı edilmemelidir.
- Ayrıca, retrospektif yaklaşım nedeniyle sadece ödeyici perspektifinden doğrudan tıbbi maliyetler dahil edilmiştir. Dolayısıyla, üretkenlik kayıpları gibi dolaylı mali yükler hesaplanamamıştır.
- Ayrıca, çalışmaya sadece karbapenem tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Bu durum, sonuçlarımızın ampirik tedavide kullanılan diğer ajanlara genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında, hematolojik maligniteli hastalarda, febril nötropeni durumunda başlanan ampirik karbapenem grubu antibiyotik tedavi süreleri karşılaştırılmıştır. Tedavi süreleri kısa ve uzun dönem tedavi olarak sınıflandırılmıştır. Kısa dönem tedavi yedi gün veya daha kısa süreli tedavileri, uzun dönem tedavi ise yedi günden uzun süreli tedavileri ifade etmektedir. Maliyetler açısından her iki tedavi dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < .05$).

Her iki tedavi süresindeki her bir hastanın toplam maliyeti üzerinden hesaplanan ortalama maliyetlere bakıldığında, KDT hastaların ortalama maliyeti 328485,87 TL iken, bulunmuştur. UDT hastaların ortalama maliyeti 477681,18 TL olarak hesaplanmıştır. İki tedavi süresi arasında KDT'nin ortalama olarak 149.195,31 TL maliyet avantajı sağladığı görülmüştür. Gerçekleştirilen maliyet etkililik analizleri ise, her iki tedavi süresinin sağlık çıktıları açısından birbirine üstün olmadığını ancak KDT yaklaşımı ile maliyetlerin düşürülebileceği ortaya konmuştur.

Bu noktada, bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

- Kısa ve uzun dönem tedaviler birbirlerine klinik anlamda üstün değildir.
- Kısa süreli tedavi yaklaşımı, hastanede yatış süresi ve direkt maliyetleri azaltmaktadır.
- Kısa dönem tedavi yaklaşımı, antibiyotik kullanımını azaltarak, antibiyotik direncinin önlenmesine katkıda bulunacaktır

7. KAYNAKLAR

1. Lee R. The Demographic Transition: Three Centuries of Fundamental Change. *Journal of Economic Perspectives*. 2003;17(4):167–90.
2. Tang B, Li Z, Hu S, Xiong J. Economic Implications of Health Care Burden for Elderly Population. *INQUIRY*. 2022 Jan;59:004695802211215.
3. Mechanic D, Rochefort DA. Comparative Medical Systems. *Annual Review of Sociology*. 1996;22(1):239–70.
4. Goeree R, Diaby V. Introduction to health economics and decision-making: Is economics relevant for the frontline clinician? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2013;27(6):831–44.
5. Drummond M, Stoddart G, Labelle R, Cushman R. Health economics: an introduction for clinicians. *Annals of Internal Medicine*. 1987 Jul;107(1):88-92.
6. Walter E. *Regulatory and Economic Aspects in Oncology*. Cham: Springer International Publishing; 2019.
7. Zhang N, Wu J, Wang Q, Liang Y, Li X, Chen G, ve ark. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. *Blood Cancer Journal*. 2023;13(1):82.
8. Zhou YP, Jin J, Ding Y, Chee YL, Koh LP, Chng WJ, ve ark. Direct costs associated with febrile neutropenia in inpatients with hematological diseases in Singapore. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(6):1447–51.
9. Aslan M, Öz Y, Akay MO, Akşit F. Evaluation of Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancy Patients. *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*. 2014;3(1):1–8.
10. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2016;3(1):15–21.
11. Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Safety*. 1996;15(2):87-90.
12. de Jonge NA, Sikkens JJ, Zweegman S, Beeker A, Ypma P, Herbers AH, et al. Short versus extended treatment with a carbapenem in patients with high-risk fever of unknown origin during neutropenia: a non-inferiority, open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Haematology*. 2022;9(8):e563–72.
13. Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Annals of Oncology*. 2007 Feb;18:i3–8.
14. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Salama ME. *Hematology: basic principles and practice*. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023.
15. Wahed A, Dasgupta A. *Hematology and Coagulation*. Amsterdam:Elsevier; 2015
16. Spivak JL. Myeloproliferative Neoplasms. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(22):2168–81.
17. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2023;98(9):1465–87.
18. Accurso V, Santoro M, Mancuso S, Napolitano M, Carlisi M, Mattana M, ve ark. The Essential Thrombocythemia in 2020: What We Know and Where We Still Have to Dig Deep. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders*. 2020;13:263485352097821.
19. Garmezzy B, Schaefer JK, Mercer J, Talpaz M. A provider’s guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Blood Reviews*. 2021;45:100691.
20. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *The Lancet*. 2014;383(9936):2239–52.
21. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *Rhode Island Medical Journal*. 2020;103(3):38-40.
22. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews*. 2019;36:70–87.

23. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of Lymphoma Diagnosis and Management. *Radiologic Clinics of North America*. 2008;46(2):175–98.
24. De Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. *Cancer Journal*. 2020;26(3):176–85.
25. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2013;8(4):370–8.
26. Treçarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2014;27(2):200–10.
27. Hoffbrand AV, Chowdary P, Collins G, Loke J. Hoffbrand's essential haematology. 9th edition. Hoboken (New Jersey): Wiley-Blackwell; 2024.
28. Li B, Tang H, Cheng Z, Zhang Y, Xiang H. The Current Situation and Future Trend of Leukemia Mortality by Sex and Area in China. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:598215.
29. Chennamadhavuni A, Iyengar V, Mukkamalla SKR, ve ark. Leukemia. [Internet]. 2023. [Erişim tarihi: 14.03.2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560490/>
30. Hasserjian RP. Acute myeloid leukemia: advances in diagnosis and classification. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2013;35(3):358–66.
31. Wemyss C, Jones E, Stentz R, Carding SR. Acute Myeloid Leukaemia and Acute Lymphoblastic Leukaemia Classification and Metabolic Characteristics for Informing and Advancing Treatment. *Cancers*. 2024;16(24):4136.
32. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2023;98(3):502–26.
33. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. [Internet]. 2023. [Erişim tarihi: 14.03.2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>
34. Lewis WD, Lilly S, Jones KL. Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*. 2020;101(1):34-41.
35. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2017;390(10091):298–310.
36. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, ve ark. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *Journal of the American Medical Association*. 2022;327(5):464.
37. Sallman DA, Chaudhury A, Nguyen J, Zhang L. Handbook of Hematologic Malignancies. 2nd ed. New York, NY: Springer Publishing Company; 2020.
38. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2016;113:470-6
39. Patel K, West H. Febrile Neutropenia. *JAMA Oncology*. 2017;3(12):1751.
40. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):e56-93.
41. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti Marti F, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010;21:v252–6.
42. Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, Roen A, Daugaard G, Specht L, et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer Medicine*. 2020;9(9):3033–42.
43. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia: Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(5):465–71.

44. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(16):3038–51.
45. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *Journal of Clinical Oncology*. 1992;10(2):316–22.
46. Feld R, Paesmans M, Freifeld AG, Klastersky J, Pizzo PA, Rolston KVI, et al. Methodology for Clinical Trials Involving Patients with Cancer Who Have Febrile Neutropenia: Updated Guidelines of the Immunocompromised Host Society/Multinational Association for Supportive Care in Cancer, with Emphasis on Outpatient Studies. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35(12):1463–8.
- 47.. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). [Internet]. 2023. [Erişim tarihi: 12.02.2024]. Erişim adresi: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>
48. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. *Pharmacy and Therapeutics*. 2018;43(4):228-232.
49. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826–35.
50. Goldsmith, PharmD C, Kalis, PharmD, Bcop J, D. Jeffers, PharmD, Bcop K. Assessment of Initial Febrile Neutropenia Management in Hospitalized Cancer Patients at a Community Cancer Center. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 2018;9(6):659-664
51. Keck JM, Wingler MJB, Cretella DA, Vijayvargiya P, Wagner JL, Barber KE, et al. Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2022;9:20499361221138346.
52. Ayaz CM, Hazirolan G, Sancak B, Hascelik G, Akova M. Factors Associated with Gram-Negative Bacteremia and Mortality in Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies in a High-Resistance Setting. *Infectious Diseases and Clinical Microbiology*. 2022;4(2):87–98.
53. Erdem H, Kocoglu E, Ankarali H, El-Sokkary R, Hakamifard A, Karaali R, et al. Prospective analysis of febrile neutropenia patients with bacteraemia: the results of an international ID–IRI study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2023;62(3):106919.
54. Taş Z, Metan G, Telli Dizman G, Yavuz E, Dizdar Ö, Büyükaşık Y, et al. An Institutional Febrile Neutropenia Protocol Improved the Antibacterial Treatment and Encouraged the Development of a Computerized Clinical Decision Support System. *Antibiotics*. 2024;13(9):832.
55. Balsalobre L, Blanco A, Alarcón T. Beta-Lactams. Capelo-Martínez J, Igrejas G, editors. *Antibiotic Drug Resistance*. 1st ed. New Jersey: Wiley; 2019.
56. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(11):4943–60.
57. Hawkey PM, Livermore DM. Carbapenem antibiotics for serious infections. *British Medical Journal*. 2012;344:e3236–e3236.
58. Salmon-Rousseau A, Martins C, Blot M, Buisson M, Mahy S, Chavanet P, ve ark. Comparative review of imipenem/cilastatin versus meropenem. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2020;50(4):316–22.
59. El-Gamal MI, Oh CH. Current Status of Carbapenem Antibiotics. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2010;10(18):1882-97.
60. Hellinger WC, Brewer NS. Imipenem. *Mayo Clinic Proceedings*. 1991;66(10):1074–81.
61. Çalangu S. Yeni Bir Karbapenem: Ertapenem. *ANKEM Dergisi*. 2003;17(3):260–2.

62. Hurst M, Lamb HM. Meropenem: A Review of its Use in Patients in Intensive Care. *Drugs*. 2000;59(3):653–80.
63. Turner HC, Sandmann FG, Downey LE, Orangi S, Teerawattananon Y, Vassall A, ve ark. What are economic costs and when should they be used in health economic studies? *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2023;21(1):31.
64. Thomas D, Hiligsmann M, John D, Al Ahdab OG, Li H. *Pharmacoeconomic Analyses and Modeling*. Clinical Pharmacy Education, Practice and Research. 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 2019.
65. Phelps CE. *Health Economics*. 6th ed. | New York: Routledge, 2018.
66. Stadhouders N, Kruse F, Tanke M, Koolman X, Jeurissen P. Effective healthcare cost-containment policies: A systematic review. *Health Policy*. 2019;123(1):71–9.
67. Han E, Chae SM, Kim NS, Park S. Effects of pharmaceutical cost containment policies on doctors' prescribing behavior: Focus on antibiotics. *Health Policy*. 2015;119(9):1245–54.
68. Erdağ E, Yumrukaya L, Yeğenoğlu S. Pharmaceutical Pricing Methods and a Reflection from World to Türkiye: Traditional Review. *Journal of Literature Pharmacy Sciences* 2023;12(3):201–9.
69. Türkiye İstatistik Kurumu. Sağlık Harcamaları İstatistikler. [Internet]. 2022 [Erişim tarihi: 24.05.2024]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Saglik-Harcamalari-Istatistikleri-2022-49676>
70. Türkiye İstatistik Kurumu. Sağlık Harcamaları İstatistikler. [Internet]. 2021. [Erişim tarihi: 20.05.2024]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Saglik-Harcamalari-Istatistikleri-2021-45728>
71. Türkiye İstatistik Kurumu. TÜİK İstatistik Veri Portalı. 2020. [Erişim tarihi: 20.05.2024]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Saglik-Harcamalari-Istatistikleri-2020-37192>
72. Türkiye İstatistik Kurumu. Sağlık Harcamaları İstatistikler. 2019 [Internet]. [Erişim tarihi: 24.05.2024]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Saglik-Harcamalari-Istatistikleri-2019-33659>
73. Burns R, Leal J, Sullivan R, Luengo-Fernandez R. Economic burden of malignant blood disorders across Europe: a population-based cost analysis. *The Lancet Haematology*. 2016;3(8):e362–70.
74. Ouchveridze E, Banerjee R, Desai A, Aziz M, Lee-Smith W, Mian H, et al. Financial toxicity in hematological malignancies: a systematic review. *Blood Cancer Journal*. 2022;12(4):74.
75. Rai M, Goyal R. *Pharmacoeconomics in Healthcare*. Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research. Amsterdam: Elsevier; 2018
76. Jolicoeur LM, Jones-Grizzh A, Boyer JG. Pharmacoeconomic analysis Primers Guidelines for performing a pharmacoeconomic analysis. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1992;49(7):1741–1747
77. Rascati KL. *Essentials of pharmacoeconomics*. 2nd edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
78. Arnold RJG, editor. *Pharmacoeconomics: from theory to practice*. 2nd edition. Boca Raton London New York: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2021.
79. Mauskopf JA, Paul JE, Grant DM, Stergachis A. The Role of Cost-Consequence Analysis in Healthcare Decision-Making: *Pharmacoeconomics*. 1998;13(3):277–88.
80. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2014;20(4):327.
81. Task Force on Principles for Economic Analysis of Health Care Technology. *Economic Analysis of Health Care Technology: A Report on Principles*. *Annals of Internal Medicine* 1995;123(1):61.
82. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *British Medical Journal*. 2013;346:f1049–f1049.

83. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, De Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *MDM Policy & Practice* 2022;7(1):238146832110610.
84. Arenas-Guzman R, Tosti A, Hay R, Haneke E. Pharmacoeconomics - an aid to better decision-making. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2005;19(s1):34–9.
85. Buğdayci M, Yumrukaya L, Yeğenoğlu S. Sağlık Kurumlarına Yapılan Geri Ödeme Yöntemlerinin Sağlık Ekonomisi Perspektifinden İncelenmesi. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2022;46(1):231–8.
86. Yumrukaya L, Postma MJ, Sözen-Şahne B, Yeğenoğlu S. Recommendations on Pharmacoeconomic guidelines for Turkey considering reference countries: A scoping review. *Health Policy and Technology*. 2022;11(4):100682.
87. Sağlık Bakanlığı. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Fiyatlandırılmasına Dair Kararda Değişiklik Yapılmasına Dair Karar. *Resmi Gazete*; 2004.
88. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Pharmacoeconomic Guidelines Around The World: Italy. 2020. [Erişim tarihi: 20.02.2024]. Erişim adresi: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/italy>
89. Choices in Methods for Economic Evaluation: A Methodological Guide. Haute Autorite de Sante [Internet]. 2012. [Erişim tarihi: 20.01.2023]. Erişim adresi: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499251/en/choices-in-methods-for-economic-evaluation
90. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Pharmacoeconomic Guidelines Around The World: Spain [Internet]. [Erişim tarihi: 05.08.2020]. Erişim adresi: <https://tools.spor.org/PEgu?del?nes/countrydet.asp?c=20&t=4>
91. Agenzia Italiana Del Farmaco. Guidance to applicants for the submission of pharmacoeconomic analyses within the Pricing and Reimbursement Dossier [Internet]. 2020 [Erişim tarihi: 05.08.2020]. Erişim adresi: <https://www.aifa.gov.it/en/domanda-rimborsabilita-e-prezzo>
92. International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Pharmacoeconomic Guidelines Around The World: Portugal [Internet]. 2016. [Erişim tarihi: 10.01.2021]. Erişim adresi: <https://tools.ispor.org/PEguidelines/countrydet.asp?c=17&t=1>
93. Cleemput I, Van Wilder P, Huybrechts M, Vrijens F. Belgian methodological guidelines for pharmacoeconomic evaluations: Toward standardization of drug reimbursement requests. *Value in Health*. 2009;12(4):441–9.
94. Devidas Menon FS and GWT. Canada's New Guidelines for the Economic Evaluation of Pharmaceuticals. *Medical Care*. 1996;34(12):77–86.
95. Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Takura T, Moriwaki K. Development of an Official Guideline for the Economic Evaluation of Drugs/Medical Devices in Japan. *Value in Health*. 2017;20(3):372–8.
96. Livio Garattini AP. Dutch guidelines for economic evaluation: 'from good to better' in theory but further away from pharmaceuticals in practice? *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2017;110(3):98–103.
97. Bae S, Lee S, Bae EY, Jang S. Korean guidelines for pharmacoeconomic evaluation (second and updated version): consensus and compromise. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):257–67.
98. Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. *Value Health*. 2004;7(1):1–10.
99. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Kodlama Referans Sunucusu (SKRS) [Internet]. [Erişim tarihi: 16.12.2024]. Erişim adresi: <https://skrs.saglik.gov.tr/>
100. Rascati KL. Temel Farmakoekonomi. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2019.

101. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(12):e573–83.
102. De Jonge NA, Sikkens JJ, Zweegman S, Becker A, Ypma P, Herbers AH, et al. Short versus extended treatment with a carbapenem in patients with high-risk fever of unknown origin during neutropenia: a non-inferiority, open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Haematology*. 2022;9(8):e563–72.
103. Ram R, Amit O, Adler A, Bar-On Y, Beyar-Katz O, Avivi I, et al. Early Antibiotic Deescalation and Discontinuation in Patients with Febrile Neutropenia after Cellular Therapy: A Single-Center Prospective Unblinded Randomized Trial. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2023;29(11):708.e1-708.e8.
104. Stern A, Carrara E, Bitterman R, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(1):CD012184.
105. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826–35.
106. Imlay H, Laundry NC, Forrest GN, Slavin MA. Shorter antibiotic courses in the immunocompromised: the impossible dream? *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29(2):143–9.
107. Klaassen RJ, Allen U, Doyle JJ. Randomized Placebo-Controlled Trial of Oral Antibiotics in Pediatric Oncology Patients at Low-Risk With Fever and Neutropenia: *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2000;22(5):405–11.
108. Niessen FA, Van Mourik MSM, Bruns AHW, Raijmakers RAP, De Groot MCH, Van Der Bruggen T. Early discontinuation of empirical antibiotic treatment in neutropenic patients with acute myeloid leukaemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2020;9(1):74.
109. Paret R, Le Bourgeois A, Guillerm G, Tessoulin B, Rezig S, Gastinne T, et al. Safety and risk of febrile recurrence after early antibiotic discontinuation in high-risk neutropenic patients with haematological malignancies: a multicentre observational study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;77(9):2546–56.
110. Schauwvlieghe A, Dunbar A, Storme E, Vlak A, Aerts R, Maertens J, et al. Stopping antibiotic therapy after 72 h in patients with febrile neutropenia following intensive chemotherapy for AML/MDS (safe study): A retrospective comparative cohort study. *EclinicalMedicine*. 2021;35:100855.
111. Van De Wyngaert Z, Berthon C, Debarri H, Bories C, Bonnet S, Nudel M, et al. Discontinuation of antimicrobial therapy in adult neutropenic haematology patients: A prospective cohort. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019;53(6):781–8.
112. Ishikawa K, Masaki T, Kawai F, Ota E, Mori N. Systematic Review of the Short-Term versus Long-Term Duration of Antibiotic Management for Neutropenic Fever in Patients with Cancer. *Cancers*. 2023;15(5):1611.
113. Tan SS, Van Gils CWM, Franken MG, Hakkaart-van Roijen L, Uyl-de Groot CA. The Unit Costs of Inpatient Hospital Days, Outpatient Visits, and Daycare Treatments in the Fields of Oncology and Hematology. *Value in Health*. 2010;13(6):712–9.
114. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration, Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncology*. 2022;8(3):420.

115. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *The Oncologist*. 2022;27(8):625–36.
116. Tori K, Tansarli GS, Parente DM, Kalligeros M, Ziakas PD, Mylonakis E. The cost-effectiveness of empirical antibiotic treatments for high-risk febrile neutropenic patients: A decision analytic model. *Medicine*. 2020;99(20):e20022.



8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul İzin Belgesi



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
18.04.2023	2023/07	2023/07-43
Araştırma Numarası : GO 23/209		Değerlendirme Tarihi : 21.03.2023

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Selen YEĞENOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Murat AKOVA, Prof. Dr. Gökan METAN, Doç. Dr. Ahmet Çağkan İNÇAYA ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Leyla YUMRUKAYA'nın doktora tezi olan, GO 23/209 kayıt numaralı "*Hematolojik Maligniteli Hastalarda Febril Nötropenide Karbapenem Tedavi Süresinin Maliyet Etkililik Açısından Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2014 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 20 Mayıs 2023 – 20 Eylül 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur.**

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Sibel
PEHLİVAN
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Prof. Dr. Hande GÜNEY
DENİZ
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Dr. Öğr. Üyesi Bureu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

Av. Buket ÇINAR
Kurul Üyesi

EK 2: Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Leyla Yumrukaya
Ödev başlığı: DOKTORA TEZ (Prof. Dr. Selen YEĞENOĞLU)
Gönderi Başlığı: HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA FEBRİL NÖTROPENİ...
Dosya adı: D_zeltimi_20250417_LY_Tez.docx
Dosya boyutu: 498.55K
Sayfa sayısı: 81
Kelime sayısı: 16,063
Karakter sayısı: 111,838
Gönderim Tarihi: 20-May-2025 03:50ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2652188572



Copyright 2025 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.




11% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Rapordan Filtrelenen

- Bibliyografya

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 10%  İnternet kaynakları
- 7%  Yayınlar
- 4%  Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark ederseniz incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

9. ÖZGEÇMİŞ