

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

**SİSTEMİK ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ
VE ANTİFUNGAL YÖNETİM EKİBİ UYGULAMALARI**

Uzm. Ecz. Emre KARA

**Klinik Eczacılık Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2022

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

**SİSTEMİK ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ
VE ANTİFUNGAL YÖNETİM EKİBİ UYGULAMALARI**

Uzm. Ecz. Emre KARA

**Klinik Eczacılık Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aygün EKİNCİOĞLU**

ANKARA

2022

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SİSTEMİK ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ
VE ANTİFUNGAL YÖNETİM EKİBİ UYGULAMALARI

Öğrenci: Emre Kara

Danışman: Doç. Dr. Aygin Ekincioglu

Bu tez çalışması 17.02.2022 tarihinde jürimiz tarafından "Klinik Eczacılık Programı"nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Prof. Dr. Gökhan METAN
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Prof. Dr. Ömrüm UZUN
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Prof. Dr. Şule RABUŞ
(Marmara Üniversitesi)

Üye: Prof. Dr. Mesut SANCAR
(Marmara Üniversitesi)

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

03 Mart 2022

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ 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. Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü/fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir(1).
- Enstitü/fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ...ay ertelenmiştir (2).
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir (3).

...../...../.....

Emre Kara

i

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge” Madde 6.

- (1) Madde 6.1. Lisansüstü tezle ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6.2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7.1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

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, Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Ecz. Emre KARA



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle her zaman beni destekleyen saygıdeğer akademik danışmanım Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU'na,

Yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca araştırmacı olarak kendimi geliştirmem ve edindiğim bilgileri kullanmam için sağladığı büyük destek için Prof. Dr. Kutay DEMİRKAN'a,

Bu çalışmanın oluşturulması, yürütülmesi ve tamamlanması sürecinde her zaman desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Gökhan METAN, Prof. Dr. Ömrüm UZUN, Prof. Dr. Murat AKOVA ve Prof. Dr. Serhat ÜNAL'a,

Akademik hayatım boyunca beni bir baba ve abi gibi destekleyen ve her zaman yanımda olan Doç. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA'ya,

Çalışma sürecinde sağladıkları güzel ortam nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı başta olmak üzere tüm hastane ekibine,

Destekleriyle yanımda olan Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı'ndaki çalışma arkadaşlarıma,

Beni her zaman çalışmaya ve başarmaya teşvik eden, maddi ve manevi olarak destekleyen sevgili eşim Uzm. Ecz. Melda BAHAP KARA'ya,

Hayatımın her anında bana destek olan ve arkamda duran, mutlu yarınlara birlikte ulaşmayı hedeflediğim tüm ailem ve sevgili arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kara, E., Sistemik Antifungal İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi ve Antifungal Yönetim Ekibi Uygulamaları, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Programı Doktora Tezi, Ankara, 2022. Antifungal ilaçların uygunsuz kullanımını azaltmak için antifungal yönetim (AFY) ekibi programlarının uygulanması önerilmektedir. Bu çalışmada, uygun antifungal tedavinin uygulanmasında AFY'nin rolü değerlendirilmiştir. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde Ocak 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında yürütülmüştür ve gözlem, geri bildirim/egitim ve günlük AFY ekibi aktiviteleri olmak üzere üç çalışma döneminden oluşmaktadır. Gözlem döneminde, klinikte sistemik antifungal ilaçların kullanımı gözlemsel olarak değerlendirilmiştir. İkinci dönemde, aylık toplantılar düzenlenerek, hekimlere antifungal tedavi ve klinik tanı ve tedavi kılavuzlarına uygunluk konusunda geri bildirim ve eğitim verilmiştir. Son dönemde ise, AFY ekibi oluşturularak antifungal tedavi uygunluğunu değerlendirmek için günlük servis vizitlerine bir klinik eczacının katılımı sağlanmıştır. Üç çalışma dönemi arasındaki antifungal tedavi uygunluğu değerlendirilmiştir. Ayrıca “EQUAL (ECMM Quality) Kandida”, “EQUAL Aspergillus” ve “EQUAL Mukormikoz” skorları kullanılmıştır. Tüm çalışma süresince toplam 418 antifungal tedavi dönemi değerlendirilmiştir. Hastalar, temel demografik özellikleri ve komorbiditeler açısından her üç dönemde de benzerlik göstermiştir. Antifungal tedavi için endikasyonlar, hastaların %22,7'sinde profilaksi, %58,6'sında Kandida infeksiyonları ve %18,7'sinde invaziv küf infeksiyonlarıdır. Üçüncü dönemde AFY ekibi tarafından 157 öneri yapılmış, 151 (%96,2) öneri kabul edilmiştir. Antifungal kullanımının genel uygunluğu dönemlere göre değerlendirildiğinde üçüncü dönemde profilaksi ($p=0,046$) ve hedefe yönelik antifungal tedavi ($p<0,001$) için anlamlı olarak artmıştır. Tedavi başlangıcında iki set (40 ml) kan kültürü, ekokardiyografi, oftalmoskopi, ilk negatif takip kan kültürü sonrası 14 günlük antifungal tedavi önerilerine uyum oranı geri bildirim/egitim döneminde ve AFY döneminde artmıştır. Antifungal tedavide uygunluk, bir AFY programının tedavi sürecine entegre edilmesiyle artırılabilir. Fungal etkenlerle infekte hastaların ekip olarak ve bir klinik eczacı tarafından terapötik bir bakış açısıyla değerlendirilmesi, antifungal tedavinin kalitesinin artırılmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: antifungal yönetim ekibi, antifungal ilaçlar, klinik eczacı.

ABSTRACT

Kara E., Evaluation of Systemic Antifungal Drug Use And Antifungal Stewardship Team Activities, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Clinical Pharmacy Program Ph.D. Thesis, Ankara, 2022. Implementation of antifungal stewardship (AFS) program aims to reduce inappropriate use of antifungal drugs. The role of AFS program in the appropriate use of antifungal therapy was evaluated in this study. This study was conducted at the Hacettepe University Hospitals between January 2019 and December 2020 and consisted of three periods as observation, feedback/education, and daily AFS activities. In the observation period, the use of systemic antifungals in services was evaluated. In the second period, monthly meetings have been performed in order to provide feedback and education to physicians about antifungal therapy and the rate of adherence to the clinical guidelines. In the final period, AFS team was established with the involvement of a clinical pharmacist in daily ward rounds to assess the appropriateness of the antifungal therapy. Appropriateness of antifungal therapy was evaluated at each study period individually. In addition, 'EQUAL (ECMM Quality) Candida', 'EQUAL Aspergillus' and 'EQUAL Mucormycosis' scores were used. During three study periods, a total of 418 antifungal therapy periods have been evaluated in this study. The baseline demographics and comorbidities of patients were similar in all three periods. Indications for antifungal therapies were prophylaxis in 22.7%, Candida infections in 58.6%, and invasive mould infections in 18.7%. During the third period, 157 recommendations have been made by AFS team, and 151 (96.2%) have been accepted. The overall appropriateness of antifungal therapy has increased significantly for prophylaxis ($p=0.046$) and targeted antifungal therapy ($p<0.001$) at third period compared with the others. The rate for compliance on recommendations about initial two sets (40 ml) of blood cultures, echocardiography, ophthalmoscopy, 14-day antifungal treatment after the first negative follow-up blood culture have increased during the feedback/education and the AFS periods. The rate in appropriateness of antifungal therapy may be increased by integration of an AFS program. Quality of antifungal therapy can be enhanced by assessment of patients infected by fungal agents through a team-based approach including therapeutic assessment by a clinical pharmacist.

Keywords: antifungal stewardship team, antifungal drugs, clinical pharmacist

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnvaziv fungal infeksiyonlar	4
2.1.1. İnvaziv kandida infeksiyonları	4
2.1.2. İnvaziv aspergillus infeksiyonları	5
2.1.3. Mukormikoz ve diğer invaziv fungal infeksiyonlar	5
2.2. Antifungal tedavi	6
2.3. Antifungal ilaçlar	6
2.3.1. Antifungal ilaçların farmakokinetik özellikleri	9
2.3.2. Azoller	10
2.3.3. Ekinokandinler	13
2.3.4. Polienler	14
2.3.5. Fungal infeksiyonların tedavisinde antifungal tercihi	15
2.4. Antifungal ilaçlarla ilgili sorunlar	16
2.5. Antifungal yönetim ekibi ve uygulamaları	23
2.5.1. Antifungal yönetim ekibi üyeleri ve eczacının rolü	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	60

6. SONUÇ ve ÖNERİLER	70
7. KAYNAKLAR	71
8. EKLER	
EK-1: Etik Kurul Onayı	
EK-2: Aydınlatılmış Onam Formu	
EK-3: Veri Toplama Formu	
EK-4: Dijital Makbuz, Orijinallik Ekran Çıktısı	
9. ÖZGEÇMİŞ	



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACCP	Amerika Klinik Eczacılık Derneği (American College of Clinical Pharmacy)
AFY	Antifungal yönetim
AIDS	Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (Acquired immunodeficiency syndrome)
AlloKİT	Allojenik kemik iliği transplantasyonu
ALT	Alanin transaminaz
ALP	Alkalen fosfataz
ASHP	Amerika Sağlık Sistemi Eczacıları Derneği (The American Society of Health-System Pharmacists)
AST	Aspartat transaminaz
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen)
BY	Bilgi yok
C_{maks}	Maksimum konsantrasyon
CAPA	COVID-19 ilişkili pulmoner aspergilloz (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis)
CYP 450	Sitokrom 450
COVID-19	Koronavirüs hastalığı 2019 (Coronavirus Diseases 2019)
CAA	Çeyreklikler arası aralık
DOT	Tedavi günü sayısı (days of therapy)
EAA	Eğri altında kalan alan
ECMM	Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (The European Confederation of Medical Mycology)
ESCMID	Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases)

EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
EQUAL	ECMM Quality
FK	Farmakokinetik
FD	Farmakodinamik
GGT	Gama-glutamilttransferaz
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus)
HKHN	Hematopoietik kök hücre nakli
IDSA	Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (The Infectious Diseases Society of America)
İFİ	İnvaziv fungal enfeksiyon
İİE	İlaç-ilaç etkileşimi
İPA	İnvaziv pulmoner aspergilloz
KrKl	Kreatin klirensi
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
MR	Manyetik rezonans
UDP	Uridin-difosfat
PCNE	Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (Pharmaceutical Care Network Europe)
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
SAPD	Sürekli ayaktan periton diyalizi
SARS-CoV-2	Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2)
SHEA	Amerikan Sağlık Bakımı Epidemiyolojisi Derneği (Society for Healthcare Epidemiology of America)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SRRT	Sürekli renal replasman tedavisi
SSS	Santral sinir sistemi
Tİİ	Terapötik ilaç izlemi

YBÜ

Yoğun bakım ünitesi



ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
4.1.	Dönemler arası antifungal yükleme dozlarının infeksiyon hastalıkları ekibi konsültasyonu ile önerilme ve uygulanma oranları	53



TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Antifungal ilaçların etki spektrumları	7
2.2. Antifungal ilaçların genel dozları, farmakokinetik ve dokulara geçiş özellikleri	8
2.3. Antifungal ilaçlara bağlı istenmeyen etkiler	17
2.4. Antifungal ilaçlarda dozlama ve yan etkiler	18
2.5. Azol antifungaller ve CYP450 enzimleri üzerine etkileri	20
2.6. Antifungal ilaçlar ve yaygın gözlenen ilaç-ilac etkileşimleri	20
3.1. Antifungal tedavi uygunluğu değerlendirme skorlaması	31
3.2. Kandidemi yönetimi kalitesi (<i>EQUAL Candida Score</i>)	33
3.3. İnvaziv aspergillozis yönetimi kalitesi (<i>EQUAL Aspergillus Score</i>)	35
3.4. Mukormikoz yönetimi kalitesi (<i>EQUAL Mucormycosis Score</i>)	37
4.1. Hastaların demografik özellikleri	40
4.2. Hastaların eş zamanlı kronik hastalıkları	41
4.3. Tedavi dönemlerinde başlangıç laboratuvar değerleri	42
4.4. Fungal infeksiyon türleri ve endikasyonlar	43
4.5. İnvaziv pulmoner aspergilloz hastalarının tanı kriterlerine göre sınıflandırılması	44
4.6. Çalışma dönemlerinde fungal infeksiyonlar ve antifungal tedavilerdeki değişimler	45
4.7. Kullanılan antifungal ilaçlar ve ilaç-ilac etkileşimleri sayısı	46
4.8. Antifungal tedavilerin uygunluğu	47
4.9. Antifungal tedavilerde toplam (tam) uygunluk	48
4.10. Tüm kriterlerin uygun olma durumunun (tam uygunluk) endikasyona göre değerlendirilmesi	48
4.11. Tüm maddelerin uygun olma durumunun antifungal ilaca göre değerlendirilmesi	49
4.12. Antifungal tedavilerin uygunluğunun profilaksiler için değerlendirilmesi	50

4.13.	Antifungal tedavilerin uygunluğunun hedefe yönelik tedaviler için değerlendirilmesi	50
4.14.	Antifungal tedavilerin uygunluğunun ampirik tedaviler için değerlendirilmesi	51
4.15.	AFY tarafından yapılan önerilerin kabul edilme ve uygulanma oranı	52
4.16.	Çalışma dönemlerinde antifungal tedaviler için tedavi gün sayısı (DOT) verileri	54
4.17.	Kandidemi, İPA ve mukormikoz tedavileri için antifungal kullanımları	55
4.18.	EQUAL kandida skorunda yer alan maddeler ve uygunluk oranları	57
4.19.	EQUAL İPA skorunda yer alan maddeler ve uygunluk oranları	58
4.20.	EQUAL mukormikoz skorunda yer alan maddeler ve uygunluk oranları	59

1. GİRİŞ

Antimikrobiyal yönetim programları, antimikrobiyal tedavilerin uygun ve akılcı bir şekilde kullanımının sağlanmasını ve sürdürülmesini hedeflemektedir. Bu uygulamalarla morbidite ve mortalitenin azaltılması, antimikrobiyal direncin önlenmesi ve sağlık harcamalarının optimize edilmesi amaçlanmaktadır (1). Antimikrobiyal yönetim programları konusundaki çalışmalar genellikle antibakteriyel ilaçların kullanımına odaklanmaktadır. Antifungal ilaç tedavisi ile ilgili çalışmalar nispeten daha az olmakla birlikte, tedavideki uygunsuzluklara bağlı olarak ciddi bir tedavi yükü olduğu da bilinmektedir (2).

İnvaziv fungal infeksiyonların ve dolayısıyla antifungal ilaçların kullanımı dünya çapında olduğu gibi ülkemizde de son yıllarda belirgin bir artış göstermiştir (3, 4). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), *Candida spp.* nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonları nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır (5). Türkiye'deki bir üniversite hastanesinde 2001-2010 yılları arasında yapılan çalışmada 351 kandidemi vakası saptanmıştır ve yıllık kandidemi insidansının 1000 başvuru için 0,95 olduğu tespit edilmiştir (6). Bu infeksiyonlar, pahalı ilaçların kullanımı, hastanede kalış süresinin uzaması ve sağlık hizmeti kaynaklarının kullanımında artışa neden olmanın yanı sıra ciddi bir tedavi maliyetini de beraberinde getirmektedir. Tek bir kandidemi atağının 25–55 bin dolar ve aspergilloz tedavisi için tek bir hastane yatışının 60 bin dolara mal olduğu belirtilmiştir (7).

Antifungal tedavide ilaçla ilgili sorunlarla sıklıkla karşılaşılabilir; hasta için uygun tedavinin sağlanmamış olması hedeflenen sağlık sonuçlarının elde edilmesinde gecikmelere neden olabilmektedir. Üçüncü basamak sağlık merkezlerinde antifungal tedavilerin yaklaşık %74'ünde en az 1 uygunsuzluk olduğu görülmüştür. Bu sorunlar arasında antifungal ilaçların istenmeyen etkilerin ortaya çıkması ve ilaç-ilaç etkileşimleri gibi sorunlar yer almaktadır. Antifungal yönetim ekibi uygulamalarının hayata geçirilmesi ile, ilaçla ilgili sorunların en aza indirilmesi ve antifungal tedavinin optimize edilmesi amaçlanmaktadır (8, 9).

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) ve Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (The Infectious Diseases Society of America, IDSA) kılavuzları invaziv fungal infeksiyonların (İFİ) tanı ve tedavisinde klinisyenlere yol

göstermek için geliştirilmiştir ve neredeyse tüm dünyada bu infeksiyonların yönetiminde önemli bir kaynak olarak kabul edilmekte ve kullanılmaktadır (10-12). Klinisyenlerin kılavuz önerilerine ne oranda uyduğu ve kılavuz önerilerine uyumun klinik sonuçlarla ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (The European Confederation of Medical Mycology, ECMM) İFİ'lerin yönetimi için son birkaç yıl içinde oluşturulmuş kılavuzların önerilerine dayanarak hazırladığı ECMM Quality (EQUAL) skorlamalarını yayınlamıştır. Bu skorlamalar, ilgili fungal infeksiyonun (kandidemi, invaziv aspergilloz, mukormikozis ve kriptokok) yönetiminde kılavuzlarda en yüksek kanıt düzeyi ve güçlü öneri olarak yer alan önerilerden oluşturulmuştur. Bu skorlamalarla klinik uygulamalarda kılavuz önerilerine uyumun cep boyutunda bir kart ile sağlanması ve değerlendirilmesi amaçlanmaktadır (13-15). EQUAL skorlarında artış ile mortalitede azalma arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu durum araştırılması gereken bir konu olarak kalmaya devam etmektedir (16-18).

Antifungal tedavide yaşanan sorunların üstesinden gelinmesi konusunda, güncel klinik tanı ve tedavi kılavuzları, multidisipliner bir antifungal yönetim (AFY) ekibinin kurulmasını ve antifungal tedavilerin bu ekip tarafından optimize edilmesine ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır (19). Antifungal yönetim programlarının etkisini değerlendiren çalışma sayısı kısıtlı olmasına rağmen, mevcut kanıtlar AFY'nin antifungal direnç ve tedavi maliyetinde önemli azalmalar sağlayabileceğini ve tedavi uygunluğunu artırabileceğini göstermektedir (20, 21).

Bu çalışma ile fungal infeksiyonların tedavisi veya önlenmesi amacıyla antifungal ilaç tedavisi verilen hastaların tedavilerinin değerlendirilmesi ve 2 farklı aşamada -geri bildirim/eğitim ve AFY uygulaması ile- tedavi uygunluğunun artırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnvaziv fungal infeksiyonların sıklığı son 20 yıldır tüm dünyada giderek artmaktadır (22). Bu artışın en önemli nedenleri arasında, kanser ve organ nakli hastalarına uygulanan kemoterapiler, santral venöz kateterler gibi invazif araçların kullanımında ve immünosüprese hasta sayısında (kök hücre ve solid organ nakli, insan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus) HIV infeksiyonu artış gelmektedir (23). Küresel tahminler yılda ~700000 invaziv kandida infeksiyonu olgusu geliştiğini göstermektedir (24, 25). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise kandidemi insidansı 0,3/1000 hasta günü olarak bildirilmiş ve yıllar içinde insidansın arttığı belirlenmiştir (26). Bu infeksiyona bağlı kaba mortalite %47 ve atfedilen mortalite ise %15-20 arasındadır (27). İnvaziv aspergilloz insidansı artmakta olup, 2001’de 1,1/100000 hasta günü iken 2010 yılında 1,8/100000 hasta gününe ulaşmıştır (28). İnvaziv aspergilloz, ciddi seyirli ve hızlı ilerleyen bir infeksiyondur. Yüksek riskli hasta gruplarında mortalite %30-85 arasındadır; ancak erken tanı ve uygun tedaviyle bu oran %50’nin altına inebilmektedir (29).

Fungal infeksiyon riskini artıran önemli nedenler ve risk faktörleri arasında şunlar bulunmaktadır (30-32);

- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri,
- Santral venöz kateter varlığı,
- Protez cihazların kullanımı,
- Yakın zamanda cerrahi operasyon öyküsü,
- Yanık,
- Renal replasman tedavisi,
- Antineoplastik ajanların ve immünsupresif tedavilerin kullanımı,
- Nötropeni,
- Parenteral nütrisyon tedavisi.

Toplumda yaş ortalamasının ve dolayısıyla komorbiditelerin artmış olması, ayrıca ciddi hastalıkları olan hastaların sağ kalımındaki artış, İFİ’lerin görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır (33).

Fungal infeksiyonların teşhisi, önlenmesi ve tedavisi bakteriyel infeksiyonlarla karşılaştırıldığında nispeten daha zordur; bu durum fungal infeksiyonlarda morbidite ve mortalitenin yüksek olmasının nedenlerindendir (34). Ayrıca yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar, gebeler, obez hastalar, zayıf ve yaşlı hastaların yanı sıra patolojilere bağlı olarak farmakokinetik varyasyonların gözlendiği hastalarda kişiye özgü tanı ve tedavi yaklaşımlarının uygulanması gerekmektedir (35-37).

Klinik bulguların özgün olmaması ve tanı testlerinin duyarlılığının kısıtlı olması gibi nedenler fungal infeksiyonlarda ampirik tedavilerin sıklıkla kullanılmasına neden olmaktadır. Ayrıca bu hastalarda komorbiditelerin ve eş zamanlı kullanılan ilaçların sayının yüksek olması ilaç-ilac etkileşimlerinde ve ilaçlara bağlı istenmeyen etkilerde artışa yol açmaktadır. Bu risklerin azaltılması amacıyla, yeni geliştirilen, etkinlik ve yan etki profillerinin daha avantajlı olduğu antifungal ilaçlar daha sık tercih edilmektedir. Bu tercih daha geniş spektrumlu ve maliyeti daha yüksek olan ajanların uygun olmayan kullanımlarına yönelik tedavileri artırabilmektedir (38).

2.1. İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar

İmmün sistemi baskılanmış, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında gözlenen İFİ için 2 temel patojen *Candida spp.* ve *Aspergillus spp.*'dir. Kritik hastaların birçoğunda invaziv kandidiyaz gelişimi için spesifik risk faktörleri yaygın olarak mevcuttur. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı, siroz ve diyabet gibi belirli risk faktörleri olan kritik hastalarda invaziv aspergillozla sıklıkla karşılaşmaktadır (39).

2.1.1. İnvaziv Kandida İnfeksiyonları

Kandida türleri doğada neredeyse her ortamda bulunan mayalar olup, insan mikrobiyomunun bir parçasıdır; aynı zamanda birden çok nozokomiyal infeksiyonla da bağlantılıdır. İnvaziv kandida infeksiyonları, kan akımı infeksiyonu veya derin dokulardaki kandida infeksiyonlarını içermektedir. Kandidemi, en yaygın kan dolaşımı infeksiyonlarından biridir ve mortalitesinin yüksek olması (%19-38) nedeniyle önem taşımaktadır (40, 41). Çoğunlukla antifungal ajanlara duyarlı olan *C.albicans* türleri invaziv kandida infeksiyonlarının önemli bir oranını oluştursa da,

diğer *Candida* türlerinin neden olduğu infeksiyonların insidansında son yıllarda artış gözlenmektedir. İnvaziv kandidiyazise neden olduğu bilinen diğer *Kandida* türleri *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*'tir (39, 42).

2.1.2. İnvaziv *Aspergillus* İnfeksiyonları

İnvaziv *aspergillus* infeksiyonları, nütropenik hastaların yanı sıra nütropenik olmayan kritik hastalığı olan hastaları da etkileyebilen İFİ'lerden biri olarak kabul edilmektedir. *Aspergillus fumigatus*, *aspergillus* infeksiyonları için ana patojendir, diğer önemli patojenler ise *A. niger* ve *A. flavus* olarak belirtilebilir. İnvaziv *aspergilloz* mortalitenin en yüksek olduğu infeksiyon hastalıklarından biridir. Hematolojik bir hastalığa sahip olmayan YBÜ hastalarının yaklaşık %4'ünde invaziv *aspergilloz* gelişmektedir. Hematolojik malignite ve YBÜ'de yatış gibi risk faktörleri dışında, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, yetersiz beslenme, diyabet, siroz, abdominal cerrahi, periton diyalizi ve influenza infeksiyonu gibi risk faktörleri de bulunmaktadır (39).

2.1.3. Mukormikoz ve Diğer İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar

Mukormikozlar; ekmek, kompozit kutular ve hayvan dışkıları gibi organik maddelerde yaygın olarak bulunan, çevrede her yerde bulunan mantarlardır. İnfeksiyon tipik olarak sporların solunması ile olur, bununla birlikte yutma veya deri yoluyla da ortaya çıkabilir. En sık etkilenen infeksiyon bölgeleri, akciğerler, sinüsler ve deri/yumuşak dokudur (43).

Cryptococcus neoformans ve *C. gattii*, özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde sistemik infeksiyon şeklinde gözlenen, kapsüllenmiş, heterobasidiomikoz mantarlardır. Kriptokokoz, HIV ile infekte hastalarda en yaygın üçüncü hastalıktır ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu [Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)] tanımlayan bir durumdur (44). *Scedosporium*, invaziv pnömoni, beyin apsesi ve fungemiye neden olarak bağışıklığı baskılanmış hastalarda ortaya çıkan önemli bir patojen olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. *Fusarium* ve *Scedosporium* infeksiyonlarının *Aspergillus* ve *Mucorales* gibi diğer küf infeksiyonlarından ayırt edilmesi zordur, çünkü benzer organ bölgelerini etkilerler ve yetersiz tedavi ile benzer progresif ve agresif bir seyir izler (45).

2.2. Antifungal Tedavi

Endikasyona bağılı olarak; profilaktik, ampirik, preemptif veya hedefe yönelik tedaviler arasında seçim yapılmaktadır. Antifungal profilaksi, başta hematoloji/onkoloji hastaları olmak üzere farklı endikasyonlar için önerilmektedir (46). Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda genellikle mayalara karşı profilaksi yeterlidir. Ancak, miyelosupresif bir indüksiyon tedavisi uygulanan hastalarda veya graft-versus-host hastalığı durumunda küflere karşı etkili bir profilaksi gerekmektedir (10). İnvaziv bir mantar infeksiyonundan şüphe edilmesi durumunda ampirik veya preemptif tedavi tercih edilebilmektedir. Hedefe yönelik tedavi ise patojenin doğrulanmasına dayanır ve tedavi sürecinin güncel kılavuzlar takip edilerek yürütülmesi önemlidir.

2.3. Antifungal İlaçlar

Antibakteriyel ilaçlarla karşılaştırıldığında antifungal ilaçların geliştirilmesi daha zorlu bir süreçtir, çünkü ökaryot hücreler olan mantar hücrelerindeki tedavi hedeflerinin birçoğu insanlarda da mevcuttur. Bu ortaklığa bağlı olarak toksisite riski antibakteriyel ilaçlardan daha yüksektir ve antifungal ilaçların sayısı daha sınırlıdır (47, 48).

Sistemik olarak kullanılan 3 farklı antifungal ilaç sınıfı mevcuttur; azoller, ekinokandinler ve polienler. Bu ajanlar etki spektrumları (Tablo 2.1), etkinlik ve güvenilirlik, toksisite ve farmakokinetik özellikler bakımından farklı özelliklere sahiptir. Tedavi için uygun antifungal ajanın seçilmesi sürecinde etki spektrumuna ek olarak uygulama yolu, metabolizasyon, atılım ve infeksiyon bölgesine ulaşma oranı gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 2.2).

Fungal infeksiyonların tedavisinde kullanılan antifungal ajanlar azoller (itakonazol, flukonazol, vorikonazol ve posakonazol), ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin) ve polienlerdir (amfoterisin B). Doğal olarak azol dirençli (örneğin; *Candida krusei*) veya hızlı bir şekilde direnç kazanan (örneğin; *Candida glabrata*) türler, ekinokandin grubu antifungal ilaçların kullanımında artışa neden olmuştur (49).

Tablo 2.1. Antifungal ilaçların etki spektrumları* (50, 51).

Mikroorganizma	Polienler	Azoller				Ekinokandinler		
	Amfoterisin B	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Anidulafungin	Kaspofungin	Mikafungin
<i>A.flavus</i>	±	-	+	+	+	+	+	+
<i>A.fumigatus</i>	+	-	+	+	+	+	+	+
<i>A.niger</i>	+	-	±	+	+	+	+	+
<i>A.terreus</i>	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>C.albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C.auris</i>	±	-	±	±	±	+	+	+
<i>C.glabrata</i>	+	±	±	+	+	+	+	+
<i>C.krusei</i>	+	-	±	+	+	+	+	+
<i>C.lusitaniae</i>	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>C.parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	±	±	±
<i>C.tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Cryptococcus spp.</i>	+	+	+	+	+	-	-	-
<i>Mucormycosis</i>	+	-	-	-	+	-	-	-
<i>Trichosporon spp.</i>	+	±	+	+	+	-	-	-
<i>Coccidioides spp.</i>	+	+	+	+	+	-	-	-
<i>Blastomyces</i>	+	+	+	+	+	-	-	-
<i>Histoplasma spp.</i>	+	+	+	+	+	-	-	-
<i>Fusarium spp.</i>	±	-		+	+	-	-	-
<i>Scedosporium apiospermum</i>	±	-	±	+	+	-	-	-
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	-	-	±	±	-	-	-

*: (+): etkili, (-): etkili değil, (±): etkinlik değişken

Tablo 2.2. Antifungal ilaçların genel dozları, farmakokinetik ve dokulara geçiş özellikleri (52).

Antifungal ilaç	Proteine bağlanma (%)	Metabolizasyon	Eliminasyon	Yarı ömür (saat)	SSS (%)	Vitreus (%)	İdrar (%)	FK/FD indeks
Amfoterisin B	>95	Çok düşük oranda	Feçes	50	0-4	0-38	3-20	$C_{maks}/MİK$
Lipozomal amfoterisin B	>95	Çok düşük oranda	Düşük oranda idrar ve feçes	100-153	<5	0-38	5	$C_{maks}/MİK$
Flukonazol	10	Düşük oranda hepatik	Renal	31	>60	28-75	90	EAA/MİK
İtrakonazol	99.8	Hepatik	Hepatik	24	<10	10	1-10	EAA/MİK
Vorikonazol	58.0	Hepatik	Renal	6	60	38	<2	EAA/MİK
Posakonazol (Kapsül)	99	Hepatik	Feçes	25	-	26	<2	EAA/MİK
Anidulafungin	84	-	Feçes	26	<5	0	<2	EAA/MİK
Kaspofungin	97	Hepatik	İdrar	30	<5	0	<2	EAA/MİK
Mikafungin	99	Hepatik	Feçes	15	<5	<1	<2	EAA/MİK

*SSS: Santral sinir sistemi

2.3.1. Antifungal İlaçların Farmakokinetik Özellikleri

Azol türevi antifungaller hem lipofilik hem de hidrofilik özellik göstermektedir. Flukonazol daha çok hidrofilik, vorikonazol ve posakonazol ise lipofilik özellik göstermektedir (53, 54). Flukonazol oral uygulamada hızlı bir şekilde, %90 oranında emilir. Biyoyararlanımı besinlerden ve gastrik asiditeden etkilenmemektedir (55). Böbrekler yoluyla atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir (56). Diğer triazollerin aksine karaciğerde metabolizasyonu kısıtlıdır, hepatik yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (57).

Vorikonazol oral uygulama sonrasında emilimi, aç karnına en yüksek orandadır (58). Hepatik yetmezliği olan hastalarda vorikonazol dozunun %50 oranında azaltılması önerilmektedir (59). Sitokrom P450 (CYP450) 2C19 enziminde sık görülen polimorfizmler, vorikonazol kan düzeyinde değişikliklere, tedavi başarısızlığına veya toksisiteye neden olabilir (60). Vorikonazol atılımında böbreklerin rolü düşük olsa da, parenteral müstahzarda bulunan bir madde olan siklodekstrin birikerek toksisiteye neden olabilmektedir. Bu nedenle kreatin klirensi (K_{rk}) <50 ml/dk olan hastalarda parenteral formülasyonun kullanımı önerilmemektedir (61).

Posakonazol tablet formülasyonu gastrik asidite veya gıda alımından etkilenmez (62). Proteine bağlanma oranı yüksektir ve metabolizasyonunda karaciğer enzimleri majör bir rol almadığı için etkileşim riski diğer azollerden daha düşüktür (63, 64). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez; ancak parenteral formülasyonların kullanımında vorikonazolla benzer şekilde siklodekstrin birikimi söz konusu olduğu için, K_{rk} <50 ml/dk olan hastalarda kullanımı önerilmez (65).

Amfoterisin B, hidrofilik ve hidrofobik yan zincirler taşımaktadır, bu nedenle amfifilik özellik göstermektedir (66). Amfoterisin B'nin konvansiyonel ve lipid formülasyonları mevcuttur, daha güvenilir olması nedeniyle tedavide lipozomal formülasyonun kullanılması önerilmektedir (67, 68). Amfoterisin B gastrointestinal kanaldan emiliminin düşük olması nedeniyle sadece parenteral olarak uygulanmaktadır (69).

Ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin) plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan, hidrofilik karakterde antifungal ilaçlardır (54). Öncelikli olarak enzimatik olmayan degradasyonla inaktif formlarına dönüştürülür, kaspofungin ve mikafungin, ek olarak hepatik metabolizasyona da maruz kalmaktadır. Kaspofungin CYP450 enzim sistemi için zayıf bir substrat olduğu için, güçlü indükleyici ilaçlar olan fenitoin, karbamazepin, rifampisin ve deksametazon gibi ilaçlarla birlikte kullanımda kaspofungin dozunun artırılması; hepatik yetmezliği olan hastalarda ise dozun azaltılması önerilmektedir. Anidulafungin hepatik olarak metabolize edilmediği için ilaç etkileşimlerine dahil olma riski diğer ekinokandinlerden daha düşüktür. Ekinokandinlerin metabolize edilen ürünlerinin atılımı genel olarak feçes ile olmaktadır (70).

2.3.2. Azoller

En sık kullanılan antifungal ilaç sınıfıdır, geniş etki spektrumu sayesinde tedavi ve profilaksi amacıyla kullanılabilir. Sitokrom P450 bağımlı bir enzim olan 14- α -lanosterol demetilaz (CYP51) enzimini inhibe edip hücre zarında lanosterolün ergosterole dönüşümünü ve mantar hücresinin büyüme, çoğalmasını engelleyerek etki gösterir (71).

Flukonazol *Candida türleri* (*C.krusei* ve *C.glabrata* hariç), *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma*, *Blastomyces* ve *Coccidioides türlerine* karşı etkilidir, ama küflere karşı etkili değildir. Ancak *Scedosporium*, *Fusarium* ve *Mucorales* gibi görülme sıklığı giderek artmakta olan patojenlere karşı etkisizdir (72). Azol ajanlara yönelik dirençteki artış günümüzde büyümeye devam eden bir problemdir. Direnç artışının, bu ajanların temelde fungusidal değil fungustatik olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (73).

İlk jenerasyon triazollerde yaşanan sorunların üzerinden gelebilmek için ikinci jenerasyon antifungaller (vorikonazol ve posakonazol) geliştirilmiştir. Bu antifungaller ise *Fusarium*, *Scedosporium*, *Mucorales* ve *Cryptococcus neoformans* türlerine karşı etkilidir ve fungusidal etkili oldukları düşünülmektedir (74). İsavikonazol triazollerin en son onaylanan üyesidir, invaziv aspergilloz ve mukormikoz için kullanımı onaylanmıştır. Diğer triazollere üstünlükleri *Zygomycetes*

(*Rhizopus*, *Mucor* ve *Cunninghamella* gibi) türlerine karşı etkinlikte artış olması ve intravenöz preparatında siklodekstrin içermemesidir (75).

Flukonazol

Flukonazol oral kapsül, şurup ve parenteral solüsyon formülasyonları şeklinde kullanılmaktadır. Farmakokinetik özellikleri sistemik kullanım için oldukça uygundur. Oral kullanımda %90 oranında emilir; oral dozu parenteral dozuna eşittir. Emilimi besinlerle birlikte alım veya gastrik pH gibi faktörlerden etkilenmemektedir (55). Yarı ömrünün uzun olması günde tek doz olarak kullanılmasına olanak vermektedir. Birçok vücut dokusu ve SSS'nde etkin konsantrasyonlara ulaşır (76). Esas olarak renal yolla atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılması (K_{rk}<50 ml/dk olan hastalarda dozun %50 azaltılması) gerekmektedir (56). Hemodiyaliz sırasında atıldığı için bu hastalarda dozun diyaliz sonrası uygulanması önerilmektedir. Diğer triazollerden farklı olarak karaciğerde metabolize edilme oranı düşüktür, hepatik yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (57).

İstenmeyen etkileri nadir olmakla birlikte en sık bulantı, baş ağrısı, kusma, alanin amino transferaz (AST) düzeyi yüksekliği gözlenmektedir. Uzun süreli kullanımlarda (>3 ay), nadir bir yan etki olarak geri dönüşümlü alopesi bildirilmiştir (77). Aynı etkiye sahip ilaçlarla birlikte kullanım sırasında QT aralığında uzamaya neden olabilir (49).

Vorikonazol

Vorikonazol oral tablet, süspansiyon ve parenteral solüsyon formülasyonları şeklinde kullanılmaktadır. Oral formülasyonların Emilimi %90'ın üzerindedir ve emilim gastrik asiditeden etkilenmez (50). Emilim aç karnına en yüksek oranda olduğu için yemeklerden 1 saat önce veya 1 saat sonra alınması önerilmektedir (58). Ciddi infeksiyonların tedavisinde vorikonazolün standart oral doz ile uygulanması, istenen kan konsantrasyonuna ulaşılmasını geciktirmektedir. Bu nedenle vücut ağırlığını esas alan doz rejiminin oral veya intravenöz yolla uygulanması önerilmektedir (78).

Hepatik yetmezliği olan hastalarda dozun %50 oranında azaltılması önerilir (59). Vorikonazol esas olarak CYP2C19 enzimi ile metabolize edilmektedir. Bu

enzimde ortaya çıkan polimorfizmler vorikonazol kan düzeyinde değişikliklere bağlı olarak tedavi başarısızlığı veya toksisiteye neden olabilir. Vorikonazol vadi konsantrasyonunun $>1-2$ mg/ml olmasının tedavi başarısıyla, 6 mg/ml üzerindeki konsantrasyonların ise hepatit, deliryum gibi istenmeyen etkilerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle vadi konsantrasyonunun 1,5-5,5 mg/ml (kritik hastalarda 2-6 mg/ml) arasında tutulması ve düzenli olarak terapötik ilaç izlemi yapılması önerilmektedir (60).

Vorikonazol atılımında böbreklerin rolü düşük olsa da, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda siklodekstrin birikimine bağlı olarak toksisite gözlenebilir. Bu nedenle $KrKl < 50$ ml/dk olan hastalarda parenteral formülasyonun kullanımı önerilmemektedir, oral tedaviye geçilmesi önerilir (61). Vorikonazol genel olarak diğer azollerle benzer istenmeyen etkilere sahiptir. Ayrıca görme bozuklukları ve kutanöz fototoksisite gibi önemli özgül istenmeyen etkileri de mevcuttur. Bu etkiler genellikle yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır, hafif düzeyde ve geçicidir. Döküntü sık görülen bir diğer istenmeyen etkidir ve genellikle fototoksisteden bağımsız olarak ortaya çıkar ve tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkar (79). Diğer azoller gibi, QT aralığında uzamaya neden olan ilaçlarla birlikte kullanımda bu riskin artmasına neden olabilmektedir (49).

Posakonazol

Posakonazol oral süspansiyon, kontrollü salımlı/enterik kaplı tablet ve parenteral solüsyon formülasyonları halinde mevcuttur. Posakonazol süspansiyon ile tedavide, emilimin artması için yağ içeriği yüksek olan besinlerle birlikte alınması önerilmektedir. Ayrıca proton pompası inhibitörleri veya H_2 -reseptör blokörleri ile birlikte kullanım, posakonazol emiliminde azalmaya neden olabilir. Tablet formülasyonu ise gastrik asidite veya gıda alımından etkilenmez (62). Emilim kinetiğindeki bu farklılıklar nedeniyle süspansiyon ve kapsül formülasyonların dozları eşit değildir, geçiş yapılırken doz değişikliklerine dikkat edilmesi gerekmektedir. Posakonazol kullanımında terapötik ilaç izlemi tedavi başarısı için önemlidir. Kan düzeyi yaklaşık 7-10 gün içinde kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. Posakonazol vadi konsantrasyonunun tedavi için >1 mg/ml, profilaksi için $>0,7$ mg/ml olması önerilmektedir (51).

Plazma proteinlerine bağlanma orana yüksek (%98), beyin-omurilik sıvısı ve göz kompartmanlarına geçiş oranı ise düşüktür (63). Posakonazol metabolizasyonunda karaciğer enzimleri önemli bir rol almadığı için etkileşim riski diğer azollerden daha düşüktür. Temel olarak uridin-difosfat (UDP) aracılı glukuronidasyon ile metabolize edilir, daha sonra safra ve feçes ile atılır (64). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç dozunun ayarlanması gerekmez; ancak parenteral formülasyonların kullanımında vorikonazolla benzer şekilde siklodekstrin birikimi olduğu için KırKl'si <50 ml/dk olan hastalarda kullanımı önerilmez (65).

Posakonazol genel olarak iyi tolere edilir, en sık gözlenen yan etkiler diğer triazollerle benzer şekilde döküntü, baş ağrısı ve gastrointestinal rahatsızlıklardır. Hepatik toksisite (karaciğer enzimlerinde yükselme dahil), diğer azollerden daha düşük oranda gözlenir; ancak önemli ve tedaviyi kısıtlayıcı bir yan etkidir (80). Bütün azoller gibi posakonazol de QT aralığında uzamaya neden olabilir; bu etki göz önünde tutularak tedavinin düzenlenmesi önerilir (49). Uzun süreli (>6 ay) tedavi verilen hastalarda adrenal yetmezlik görülebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3.3. Ekinokandinler

Ekinokandinler en yeni antifungal ajanların yer aldığı gruptur; kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin bu grubun kullanımında olan üyeleridir (81). Etki mekanizması, β -(1,3)-D-glukan sentaz enzim kompleksinin inhibe edilmesi ve sonuç olarak mantar hücre duvarı yapısının bozulmasıdır. Etkinlik bu glukan polimerlerinin varlığına bağlı olduğu için azol ve polienlere göre daha dar etki spektrumludur. Molekül ağırlıkları yüksektir, bu nedenle gastrointestinal sistemden emilimleri zayıftır ve parenteral yolla uygulanır. Tedavide hedef alınan yapılar diğer antifungallere göre daha spesifik olduğu için güvenlik profilleri daha iyidir, toksisiteleri ve diğer ilaçlarla etkileşim riski daha düşüktür (82). *Candida* türlerine karşı hem in vitro hem de in vivo olarak fungusidal etki gösterirken, *Aspergillus* türlerine karşı fungostatik etki gösterir (51).

Ekinokandinlerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri grup içerisinde benzerlik gösterir. Yarı ömürleri uzun olduğu için (10-26 saat) günde bir kez kullanılabilir (50). Ekinokandinler primer olarak enzimatik olmayan

degredasyonla inaktif formlarına dönüştürülür, kaspofungin ve mikafungin hepatik metabolizasyona da uğrar. Ekinokandinlerin metabolizasyon ürünlerinin atılımı genel olarak feçes ile olmaktadır. Kaspofungin, CYP450 enzimi için güçlü indükleyici olan fenitoin, karbamazepin, rifampisin ve deksametazon gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında dozunun artırılması (70 mg/gün) gerekmektedir. Hepatik yetmezliği olan hastalarda ise kaspofungin dozunun azaltılması (35 mg/gün) önerilmektedir. Anidulafungin hepatik olarak metabolize edilmediği için ilaç-ilaç etkileşimlerine dahil olma riski diğer ekinokandinlerden daha düşüktür (70). Ekinokandinlerin beyin-omurilik sıvısı, göz ve idrar geçişi düşük olduğu için menenjit, endoftalmit, SSS, oftalmolojik ve idrar yolu infeksiyonlarında kullanımları önerilmez (50).

Ekinokandinler genel olarak iyi tolere edilir, en sık gözlenen istenmeyen etkiler gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı, aminotransferaz düzeylerinde artış ve infüzyon reaksiyonlarıdır (83, 84).

2.3.4. Polienler

Polienler, amfifilik yapıları sayesinde lipid tabakaya bağlanarak ergosterol üreten porlar ile kompleks oluşturur ve por yapısını bozar. Por yapısındaki bozulma sonucunda sitoplazma içeriğinde sızıntıya ve oksidatif stres sonucu hücre ölümüne neden olur (85). Fungusidal etki gösterir ve diğer antifungallerle kıyaslandığında en geniş spektrumlu antifungal grubudur. Amfoterisin B geniş etki spektrumu ile *Candida lusitanae* (genellikle MİK oranları yüksektir) ve *A. terreus* (genellikle dirençli) hariç birçok mantara karşı etkilidir (86). Amfoterisin B hidrofobik yapıda ve emiliminin düşük olması nedeniyle parenteral olarak uygulanmaktadır. Konvansiyonel formülasyonu deoksilat tuzu şeklindedir, toksisitenin (özellikle nefrotoksisitenin) azaltılması için lipid formülasyonları (lipozomal ve lipid kompleks) geliştirilmiştir (69).

En yaygın istenmeyen etkiler böbrek toksisitesi, infüzyon reaksiyonları, elektrolit bozuklukları ve hepatotoksisitedir. Böbrek toksisitesi genellikle hipokalemi, hipomagnezemi gibi belirtilerle ortaya çıkar ve kümülatif dozun artışı ile birlikte artar, toksisiteyi azaltmak için parenteral hidrasyon yapılması önerilmektedir (87). İnfüzyon ilişkili reaksiyon, lipozomal preparatlarla daha sık bildirilmiştir ve özgül bir akciğer

reaksiyonu şeklinde veya flushing, ateş, ürtiker, titreme, miyalji, abdominal ağrı, yan ve bacak ağrısı gibi belirtilerle gözlenebilir (88). Bu reaksiyonların önlenmesi için non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar, antihistaminikler veya kortikosteroidler ile premedikasyon yapılmasının yararlı olabileceği belirtilmektedir. Hepatotoksisite ise genellikle nadir ve hafif düzeyde görülmektedir (89).

2.3.5. Fungal İnfeksiyonların Tedavisinde Antifungal Tercihi

Kandidemi tedavisinde, özellikle *C.albicans* dışı etkenler için, tedaviye uygun yükleme ve idame dozları ile bir ekinokandin ile başlanması daha sonra duyarlılık sonucuna göre tedavinin flukonazole daraltılması önerilmektedir. Kandidüri tedavisinde ise, idrarda aktif konsantrasyonlara ulaşabilen flukonazol veya amfoterisin B deoksilat formülasyonu tercih edilebilecek antifungal ilaçlardır. Orofaringeal/özofajial kandidiyazis için ise ilk tercih flukonazol olmakla birlikte diğer azoller ve ekinokandinler de alternatif olarak kullanılabilecek ilaçlar arasındadır. Santral sinir sistemindeki kandida infeksiyonlarında ilk tercih ajan lipozomal amfoterisin B'dir; flukonazol ve vorikonazol ikinci seçenek antifungallerdir. Endokardit tedavisinde ise primer olarak ekinokandinler veya lipozomal amfoterisin B'nin kullanılması, alternatif olarak ise flukonazolün lipozomal amfoterisin B ile kombine olarak tercih edilebileceği belirtilmektedir. Antifungal tedavide kombine tedavi için endikasyonlar çok sınırlıdır; genellikle kurtarma tedavilerinde, refrakter hastalıklarda ve bazı özel durumlarda tercih edilmektedir (51).

İnvaziv pulmoner aspergillozis, kandidiyazislerden sonra en sık gözlenen fungal infeksiyondur. Tedavide vorikonazol veya isavukonazol kullanılması önerilmektedir, lipozomal amfoterisin B ve posakonazol alternatif tedaviler arasındadır. Ekinokandinler ise monoterapide önerilmemekle birlikte seçilmiş hastalarda kombine tedavide yer alabilir (51).

Mukormikoz infeksiyonu tedavisinde ise ilk tercih olarak sadece lipozomal amfoterisin B (yüksek doz: 5-10 mg/kg) önerilmektedir. Alternatif tedaviler arasında ise deoksilat amfoterisin B, posakonazol ve bazı spesifik hastalar için bunların kombinasyonları önerilmektedir (51).

2.4. Antifungal İlaçlarla İlgili Sorunlar

İlaçla ilgili sorunlar Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (Pharmaceutical Care Network Europe, PCNE) tarafından ilaç tedavisinde mevcut olan veya potansiyel olarak ortaya çıkabilen, istenen sağlık sonuçlarını etkileyen bir olay veya durum olarak tanımlanmaktadır (90). İlaçla ilgili sorunlar hastanede yatmakta olan hastalarda sık gözlenen bir problemdir, hastaya zarar verme ve sağlık bakımı maliyetlerinde artışa neden olabilmektedir. İlaçla ilgili sorun tanımları; ilaç hatası ve advers ilaç reaksiyonu gibi konuları kapsamaktadır. Bu tanımlama içerisinde dozaj, dozaj formu veya uygulama yolu, endikasyon, ilaç-ilaç etkileşimi, duplikasyon gibi ilaç hataları yer almaktadır (91).

Leendertse ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, dört veya daha fazla komorbidite varlığı, polifarmasi, bağımlı yaşam durumu, bilişsel işlev bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu ve ilaç rejimine uyumsuzluk ilaçla ilgili sorunlar için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (92).

Paulino ve arkadaşları tarafından altı farklı Avrupa ülkesinde yürütülen bir çalışmada taburculuk reçetesi olan 435 hastadan oluşan bir grupta, vakaların en az %63'ünde ilaçla ilgili bir sorun bulunmuştur (93).

Üçüncü basamak bir merkezde yapılan çalışmada, antifungal ilaçlar ile profilaktik tedavilerin %40'ında, ampirik tedavilerin %78,6'sında, preemptif tedavilerin %50'sinde ve hedefe yönelik tedavilerin %25'inde ilaçla ilgili sorunlar olduğu belirlenmiştir. Bu sorunlar genel olarak antifungal tedavilerin %57'sinde mevcuttur (94).

İnvaziv fungal infeksiyon yönetiminde sağlık çalışanlarının bilgi düzeyini değerlendirmek için dört farklı Avrupa ülkesinden 121 klinisyenin katılımı ile yapılan 20 soruluk bir anket çalışmasının sonuçları, antifungal ilaçların kullanımı konusunda eğitimlerin yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu ankette ortalama doğru cevap sayısı 6'dan az olmakla birlikte kolonizasyonu infeksiyondan ayırma, antifungal ilaç direnci, profilaktik tedavi gibi konularda klinisyenlerin belirgin bilgi eksiklikleri olduğu saptanmıştır (95).

Valerio ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada antifungal tedavi alan 100 hasta 1 yıl boyunca incelenmiştir. Gereksiz antifungal ilaç kullanımı, yanlış ilaç seçimi, intravenöz tedaviden oral tedaviye geçişin yapılmamış olması, kültür sonucuna

göre tedavinin daraltılmamış olması ve tedavi süresinin uygun olmaması gibi ilaçla ilgili sorunların olduğu ve uygunsuz tedavinin toplam maliyette 50.000 Euro'dan fazla artışa neden olduğu saptanmıştır (94).

Ciddi istenmeyen etkiler özellikle azoller ve lipozomal amfoterisin B kullanımında sık görülmektedir, ayrıca flukonazol ve vorikonazol kullanımında renal ve hepatik fonksiyonlara göre ilaç dozlarının ayarlanması gerekmektedir. İlaç-ilaç etkileşimleri ise önem sırasına göre düşünüldüğünde azoller, lipozomal amfoterisin B ve ekinokandinler için farklı seviyelerde sorunlar oluşturmaktadır (Tablo 2.3 ve 2.4).

Tablo 2.3. Antifungal ilaçlara bağlı istenmeyen etkiler

Antifungal ilaçlar	İstenmeyen etkiler				
	Hepatik	Renal	Hematolojik	İnfüzyon ilişkili	Elektrolit bozuklukları
Amfoterisin B	++	++++	+	+++	+++
Lipozomal amfoterisin B	++	++	+	++	++
Flukonazol	+	-	BY	-	BY
İtrakonazol	+	-	BY	-	+
Vorikonazol	+	-	BY	-	+
Posakonazol	+	-	BY	BY	BY
Anidulafungin	+	-	BY	+	+
Kaspofungin	+	-	+	+	+
Mikafungin	+	-	+	+	BY

(+): istenmeyen etki var ve görülme sıklığı; (-): istenmeyen etki yok ; BY: bilgi yok.

Tablo 2.4. Antifungal ilaçlarda dozlama ve yan etkiler

İlaçlar ve tedavi dozları	Doz	Sık görülen ve/veya ciddi yan etkiler
<i>Lipozomal Amfoterisin B</i>		
1 - 5 mg/kg/gün	<u>Renal:</u> Normal doz <u>Hepatik:</u> Normal doz	Nefrotoksisite Titreme Bulantı, kusma Döküntü Hipokalsemi Hipokalemi Hipomagnezemi İnfüzyon ilişkili akut belirtiler
<i>Flukonazol</i>		
12 mg/kg yükleme ardından 6 mg/kg/gün idame veya 100-400 mg/gün	<u>Renal:</u> K _{Cr} ≥50-90 ml/dk ise normal doz K _{Cr} <50 ml/dk ise 3 mg/kg/gün veya 50-200 mg/gün Hemodiyaliz= Normal doz, diyaliz günlerinde diyalizden sonra uygulanmalıdır. SAPD – 50-200 mg/gün SRRT – Normal doz <u>Hepatik:</u> Normal doz	Bulantı, kusma Baş ağrısı Döküntü Karın ağrısı Diyare AST↑ >400 mg dozda 3 aydan sonra alopesi Nadiren ciddi hepatotoksisite
<i>Vorikonazol</i>		
<u>İntravenöz:</u> İnvaziv <i>Aspergillus</i> /küf infeksiyonları: 6 mg/kg yükleme dozu (12 saatte bir 2 kez), sonra 4 mg/kg 12 saatte bir Kandida infeksiyonları: 3 mg/kg 12 saatte bir <u>Oral:</u> >40 kg – 400 mg (12 saatte bir 2 kez), sonra 200 mg 12 saatte bir <40 kg – 200 mg (12 saatte bir 2 kez), sonra 100 mg 12 saatte bir	<u>Renal:</u> Normal doz K _{Cr} <50 ml/dk ise veya Hemodiyaliz, SAPD, SRRT için oral intravenöz tedaviden oral tedaviye geçilmelidir. <u>Hepatik:</u> Orta veya ileri hepatik yetmezlik için doz %50 azaltılmalıdır.	Döküntü Fotosensitivite Anafilaksi reaksiyonları Hepatik toksisite QT uzaması Cilt kanseri riskinde artış Görme bozuklukları
<i>Posakonazol</i>		
300 mg 12 saatte bir 2 doz yükleme sonrasında 300 mg 24 saatte bir(yemekle)	<u>Renal:</u> Normal doz <u>Hepatik:</u> Normal doz	Bulantı, kusma Karın ağrısı Baş ağrısı Diyare ALT, AST↑ Döküntü >6 ay üzeri tedavi ile adrenal yetmezlik Nefrotoksisite QT uzaması
<i>Kaspofungin</i>		
70 mg tek doz yükleme sonrasında 50 mg 24 saatte bir	<u>Renal:</u> Normal doz <u>Hepatik:</u> Orta-ileri hepatik yetmezlik için 35 mg 24 saatte bir	İnfüzyon yeri reaksiyonları Baş ağrısı Ateş, titreme Kusma Diyare

Tablo 2.4 devam. Antifungal ilaçlarda dozlama ve yan etkiler

İlaçlar ve tedavi dozları	Doz	Sık görülen ve/veya ciddi yan etkiler
Anidulafungin		
Kandidemi: 200 mg tek doz yükleme sonrasında 100 mg 24 saatte bir Özofajial <i>Candida</i> : 100 mg tek doz yükleme sonrasında 50 mg 24 saatte bir >140 kg hastalar için yükleme ve idame dozlarında %25 artış yapılmalıdır.	<u>Renal</u> : Normal doz <u>Hepatik</u> : Normal doz	Bulantı, kusma Hipokalemi Hipomagnezemi Baş ağrısı
Mikafungin		
<i>Candida</i> özofajiti: 150 mg 24 saatte bir Kandidemi: 100 mg 24 saatte bir Profilaksi, transplantasyon sonrası: 50 mg 24 saatte bir	<u>Renal</u> : Normal doz <u>Hepatik</u> : Normal doz	Bulantı, kusma Baş ağrısı ALT, AST↑ BUN↑ Kreatinin↑ Nadiren hepatotoksisite ve renal yetmezlik

KrKl: Kreatin klirensi, SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi, SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi

Antifungal ilaçların benzer istenmeyen etkilere sahip ilaçlarla birlikte kullanımı sonucu toksisitesinin artması ilaç-ilaç etkileşimlerinin yaygın gözlenen şeklidir. Örneğin; amfoterisin B'nin siklosporin, aminoglikozitler gibi diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımında nefrotoksisite riskinde artış görülebilir (96). Diğer etkileşim riski ise tüm azol antifungallerin CYP450 enzimlerini farklı seviyelerde inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle azol tedavisinin hem başında hem de sonunda enzim aktivitesinden etkilenebilecek ilaçların değerlendirilmesi gerekmektedir (97) (Tablo 2.5 ve 2.6).

Tablo 2.5. Azol antifungaller ve CYP enzimleri üzerine etkileri

Enzim ve etki	İtrakonazol	Flukonazol	Vorikonazol	Posakonazol
İnhibitör				
CYP2C19		+	+++	
CYP2C9	+	++	++	
CYP3A4	+++	++	++	+++
Substrat				
CYP2C19			+++	
CYP2C9			+	
CYP3A4	+++		+	

Not: + sayısı etki gücünü ifade etmektedir.

Tablo 2.6. Antifungal ilaçlar ve yaygın gözlenen ilaç-ilaç etkileşimleri

Antifungal ilaç	Etkileşen ilaç	Etkileşim sonucu
Lipozomal Amfoterisin B	Antineoplastik ilaçlar, Aminoglikozitler, Asiklovir, Sidofovir, Tenofovir, Siklosporin, Everolimus, Sirolimus, Takrolimus, Foskarnet, Pentamidin, Metotreksat, Trimetoprim/sülfametoksazol	Nefrotoksisite riski artar.
	Digoksin	Hipokalemi durumunda digoksin toksisitesi riski artar.
	Kortikosteroidler	Hipokalemi riski artar.
Flukonazol	Amiodaron	QT aralığında uzama
	Amitriptilin, Nortriptilin, Midazolam, Diazepam, Buspiron, Ketiapin, Risperidon, Venlafaksin, Trazodon, Statin ilaçlar (pravastatin hariç), Kalsiyum kanal blokörleri, Bosentan, Losartan, Alfuzosin, Silodosin, Tamsulosin, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Karbamazepin, Fenitoin, Selekoksib, Diklofenak, Fentanil, Siklosporin, Halofantrin, Metadon, Proton pompası inhibitörleri, Oral antidiyabetikler, Steroid ilaçlar, Rifabutin, Klaritromisin, Sirolimus, Takrolimus, Teofilin, Tofasitinib, Triazolam, Varfarin, Klopidoğrel, Rivaroksaban, Tikagrelor, Zidovudin, Kolşisin	Diğer ilacın etkisi artar.
	Rifampisin	Flukonazol düzeyi azalır.

Tablo 2.6 devam. Antifungal ilaçlar ve yaygın gözlenen ilaç-ilac etkileşimleri

Antifungal ilaç	Etkileşen ilaç	Etkileşim sonucu
Vorikonazol	Kalsiyum kanal blokörleri, Bosentan, Tamsulosin, Silodosin, Alfuzosin, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Steroid ilaçlar, Siklosporin, Takrolimus, Sirolimus, Everolimus, Tofasitinib, Statinler (pitavastatin hariç), Metadon, Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Pimozid, Buspiron, Haloperidol, Risperidon, Ketiapin, Trazodon, Venlafaksin, Amitriptilin, Sitalopram, Oral antidiyabetikler, Proteaz inhibitörleri, Metotreksat, Varfarin, Rivaroksaban, Klopidoğrel, Tikagrelor, Kolşisin, Siprofloksasin, Kloramfenikol, Bazı non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar	Diğer ilacın etkisi artar.
	Karbamazepin, Efavirenz, Fenitoin, Fenobarbital, Rifabutin, Rifampisin	Vorikonazol düzeyi azalır, diğer ilacın düzeyi artar.
	Proton pompası inhibitörleri, Klaritromisin	Vorikonazol ve diğer ilacın düzeyi artar.
Posakonazol	Antineoplastik ilaçlar, Siklosporin, Sirolimus, Tofasitinib, Takrolimus, Everolimus, Digoksin, Statinler, Verapamil, Nifedipin, Lerkandipin, Diltiazem, Bosentan, Seliprolol, Digoksin, Tamsulosin, Silodosin, Alfuzosin, Steroidler, Kolşisin, Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Saksagliptin, Repaglinid, Proton pompası inhibitörleri, Midazolam, Alprazolam, Ketiapin, Risperidon, Trazodon, Venlafaksin, Darunavir, Ritonavir, Lopinavir, Klaritromisin, Varfarin, Rivaroksaban, Tikagrelor, Dabigatran	Diğer ilacın etkisi artar.
	Efavirenz, Fenitoin, Karbamazepin, Rifampisin	Posakonazol düzeyi azalır, diğer ilacın düzeyi artar.
	H2 blokörler, Antiasitler, Sükralfat, Proton pompası inhibitörleri	Posakonazol absorpsiyonu azalır.
Kaspofungin	Siklosporin	Kaspofungin düzeyi artar.
	Takrolimus	Diğer ilacın düzeyi azalır.
	Rifampisin, Karbamazepin, Deksametazon, Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Fenitoin, Rifampisin	Kaspofungin düzeyi azalır.
Mikafungin	İtrakonazol, Nifedipin, Sirolimus	Diğer ilacın düzeyi artar.
Anidulafungin	Siklosporin	Anidulafungin düzeyi artabilir.

Triazoller de farklı CYP450 enzimlerinin substratı, inhibitörü veya indükleyicisi oldukları için ilaç-ilaç etkileşimleri açısından risk taşımaktadır (98). Azollerin hemen hepsi hepatik olarak metabolize olmaktadır ve birçoğu sitokrom P450 (CYP450) enzimlerinin güçlü inhibitörleridir (52). Bu enzimlerle (CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19 gibi) metabolize olan ilaçların kan konsantrasyonlarını ve dolayısıyla istenmeyen etkilerini arttırabilmektedir (99).

Azol antifungaller, özellikle benzer etkiye sahip diğer ilaçlarla birlikte kullanımda QT aralığında uzama riskinde artışa neden olabilir (49). Diğer azoller gibi, QT aralığında uzamaya neden olan ilaçlarla birlikte kullanımda riskin artmasına neden olur (49).

Amfoterisin B'nin ilaç metabolizasyonunda rol alan enzimlerle etkileşim potansiyeli düşüktür; ancak benzer istenmeyen etkilerin sahip ilaçlarla birlikte kullanımında farmakodinamik etkileşim sebebiyle nefrotoksisite, hipokalemi ve hematolojik bozukluklarda artış gözlenebilir (49).

Ekinokandinler ise genel olarak CYP450 enzimleri veya P-glikoprotein ilaç taşıyıcı sistemleri için genel olarak substrat, inhibitör veya indükleyici değildir. Bu nedenle bazı ciddi ilaç-ilaç etkileşimleri dışında genellikle klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerine neden olmazlar. Kaspofungin diğer ekinokandinlere göre daha fazla etkileşim potansiyeline sahiptir, anidulafungin ve mikafungin ile etkileşim riski daha azdır (100). Tedavide hedef alınan yapılar diğer antifungallere göre daha spesifik olduğu için güvenlik profilleri daha iyidir, toksisiteleri ve diğer ilaçlarla etkileşim riski daha düşüktür (82).

Antifungal ilaç etkileşmelerinin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Fransa'da yoğun bakım ve infeksiyon hastalıkları servislerinde yapılan bir çalışmada 116 ilaç-ilaç etkileşimi [amfoterisin B (%46), itrakonazol (%4,7) ve flukonazol (%17,2)] saptanmıştır (101). Başka bir çalışmada ise, hematopoietik kök hücre nakli olan ve antifungal tedavi alan 36 hastanın 31'inde (%86,1) antifungal ilaçların dahil olduğu toplam 57 ilaç-ilaç etkileşimi olduğu tespit edilmiştir (102).

2.5. Antifungal yönetim ekibi ve uygulamaları

İnvaziv fungal infeksiyonların daha az sıklıkta görülmesi ve bakterilere göre direnç insidansının daha düşük olması gibi nedenler, antifungal yönetiminin antibiyotik yönetiminden daha az ilgi görmesine neden olmuştur, dolayısıyla bu konuda veriler kısıtlıdır (21). Antifungal yönetim ekibi uygulanmasında amaç; istenmeyen olayların ve direnç gelişiminin en aza indirilmesi ve tedaviden en iyi sonucun elde edilmesini sağlamak için antifungal ilaçların kullanımının optimize edilmesidir. Ayrıca, var olan kaynakların akılcı kullanımı, antifungal ilaçların etkinliğinin korunması, tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi ve maliyetin azaltılması amaçlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla antifungal yönetimde ekip üyelerinin belirlenmesi amaçlanmış ve multidisipliner bir yaklaşımın gerekli olduğu vurgulanmıştır. Antifungal yönetim ekibinin, ilgili hasta popülasyonunun klinik yönetimi, fungal epidemiyoloji ve duyarlılık sonuçları, laboratuvar tanısı, antifungal ilaçların farmakokinetiği, dozlama ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahip üyelerden oluşması gerektiği belirtilmiştir (103, 104).

Lopez-Medrano ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada antifungal yönetim ekibi programının faaliyetleri prospektif olarak değerlendirilmiş ve ekip tarafından yapılan öneriler önceki 12 aylık retrospektif veriler ile karşılaştırılmıştır. Çalışma süresince 662 antifungal tedavi incelenmiş ve tedavilerin %29'unda intravenöz tedaviden oral tedaviye geçişin sağlanması ve antifungal tedavinin sonlandırılması gibi müdahaleler yapılmıştır. Çalışma sonunda kandidemi insidansı, flukonazol dirençli kandida infeksiyonu ve mortalitede artış gözlenmezken, antifungal maliyetinde 370.000 Dolar azalma sağlanmıştır (105). Benzer bir çalışmada Apisarnthanarak ve arkadaşları antifungal tedavi kılavuzu olarak kullanılan bir form hazırlamış ve bu kılavuz önerileri doğrultusunda 18 aylık dönemde uygulanan antifungal tedaviler, önceki 18 aylık dönem ile karşılaştırmıştır. Sonuç olarak antifungal kullanımında, uygunsuz antifungal tedavi oranında, *C.glabrata* ve *C.krusei* infeksiyonlarında ve tedavi maliyetinde azalma saptanmıştır (106).

Fungal infeksiyonların yönetiminde sadece tedavinin değil, tanıdan itibaren tüm tedavi sürecinde kalitenin sürdürülmesi ve/veya artırılması gerekmektedir ve kılavuzlar bu süreçlerin doğru şekilde yönetimi konusunda önerilerde bulunmaktadır.

İnvaziv fungal infeksiyonların yönetiminde hekimlere yardımcı olabilecek birçok kılavuz mevcuttur (12, 20, 107-109). Ancak kılavuz önerilerine uyum düşüktür ve uyumun düşüklüğü antifungallerin doğru kullanımında azalmaya neden olmaktadır. Antifungal yönetim ekibi programları multidisipliner bir yaklaşımla, fungal infeksiyon yönetiminin kılavuzlara uygun yürütülmesine ve antifungallerin uygun kullanımına odaklanmaktadır. Bu uygulamalar ile daha az direnç, toksisite ve maliyetle birlikte daha fazla klinik ve mikrobiyolojik başarı elde edilmesi sağlanmaktadır (94, 110-113). Kılavuz önerilerine uyumlu bir şekilde yapılan bakım planı, fungal infeksiyonların yönetimindeki kaliteyi arttırmaktadır. Kandidemi, invaziv pulmoner aspergilloz ve mukormikoz için verilen hizmetin kalitesini değerlendiren, kılavuz önerilerine paralel olarak hazırlanmış skorlama sistemleri mevcuttur (13, 15). Ayrıca antifungal tedavinin uygunluğunu değerlendirmek için de bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (94). Bu skorlama sistemleri kullanılarak tedavi kalitesinin değerlendirilmesi ve artırılmasına yönelik çalışmaların yapılması mümkün olabilmektedir.

Antifungal yönetim ekibi programlarının ilk uygulaması güncel klinik tanı ve tedavi kılavuzlarının, geri bildirim ve eğitim aktivitelerinin günlük pratiğe dahil edilmesi olarak düşünülebilir (21). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Amerikan Sağlık Bakımı Epidemiyolojisi Derneği [Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)] kılavuzları kısıtlama, reçeteleme sonrası gözden geçirme ve geri bildirimini antifungal yönetim ekibinin temel uygulamaları olarak tanımlamaktadır (114). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan, kesitsel bir çalışmada, elektronik ankete katılan hastanelerin yaklaşık %96'sında antifungal yönetim ekibi programlarının bulunduğu ve en yaygın olarak uygulanan aktivitelerin prospektif denetim ve geri bildirim olduğu belirtilmiştir (115). Yönetim ekibi tarafından sunulan en etkili aktiviteler arasında ise güncel kılavuzların kullanımının teşvik edilmesi ve sağlanmasının yanı sıra bu kılavuzlara uyumun değerlendirilmesi yer almaktadır. Çalışmalar kılavuz önerilerine uyum düzeyinin düşük olmasının klinik sonuçları olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir (116-118).

Mortalitenin yüksek olması nedeniyle; kandidemi, aspergilloz ve mukormikoz infeksiyonlarının uygun bir şekilde yönetilmesi önemli bir konudur. Tanı ve tedavi kılavuzlarının önerilerine uyum tedavi başarısında artış ile ilişkili olabilir, bu nedenle uyumun değerlendirilmesi ve artırılması önem taşımaktadır. Bu amaçla

ECMM, 2018 yılından beri fungal infeksiyonların yönetiminde kullanılmak üzere skorlamalar geliştirmektedir. Bu araçlar kılavuzlarda yer alan yüksek kalitede kanıt ve güçlü öneri düzeyine sahip önerileri bir araya getirmektedir ve EQUAL skorları olarak adlandırılmaktadır (13-15). Bu skorlar fungal infeksiyonların tanı, tedavi ve izlem süreçlerinin klinik kılavuzlara uyumunu değerlendirmek için hazırlanmıştır. EQUAL skorlarının oluşturulmasında IDSA ve ESCMID tarafından çıkarılmış olan kılavuzlarda yer alan öneriler kullanılmıştır (109, 119-121). Ancak, bu skorlamalar sonucunda alınacak puanlar ve tedavi başarısı arasındaki ilişki henüz yeterince araştırılmamıştır.

Bu programların yürütülmesinde personel ve finansman zorluğu, teknik desteğin yetersizliği, reçete yazan klinisyenlerin yaklaşımı, klinisyenlerin ve antifungal yönetim ekibinde yer almayan infeksiyon hastalıkları uzmanlarının karar verme yetkilerini kaybetme kaygısı gibi zorluklarla karşılaşılabilir. Bu nedenle faaliyetlerin sürdürülmesinde bu zorlukları aşmaya yönelik planlamaların yapılması da önem taşımaktadır.

2.5.1. Antifungal Yönetim Ekibi Üyeleri ve Eczacının Rolü

İlaç-ilaç etkileşimleri, ilaç uygulama hataları ve aşırı veya yetersiz ilaç dozları gibi ilaçla ilgili sorunların çözümü için eczacıların bu alanlarda görev alması, hekimlerin iş yükünü azaltması ve sorumlulukları paylaşması gerektiği bildirilmektedir. Bu ihtiyaçtan dolayı, klinik eczacılık uygulamalarının ilk olarak 1960'ların başında ABD'de başlatıldığı bilinmektedir (122). Dünyanın birçok ülkesinde sağlık sistemleri içerisinde klinik eczacılık uygulamalarının mevcut olduğu ya da yerleşmekte olduğu bilinmektedir (123). Özellikle komorbidite ve polifarmasi sıklığının artmış olduğu hastalarda klinik eczacıya daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır (124).

Klinik Eczacılık

Klinik eczacılık, Amerika Klinik Eczacılık Derneği'nin [American College of Clinical Pharmacy (ACCP)] tanımıyla; eczacının, ilaçla ilgili sorunları çözmek, hastanın yaşam kalitesini artırmak, tedavi sonuçlarını iyileştirmek ve hastalıkları

önlemek için sağlık çalışanlarının yanı sıra hastalara sunduğu hizmetlerin geliştirilmesi, uygulamasını ve yerleştirilmesi kapsamında bir sağlık bilimidir. Bu hizmet, yatan hastaları ve ayaktan tedavi gören hastaları kapsamaktadır. Klinik eczacılık, hizmet sunumu amacıyla farmasötik bakım felsefesini benimsemekte ve amaç olarak en ideal hasta sonuçlarına ulaşılmasını hedeflemektedir. Klinik eczacılığın temel prensipleri; belirli bir alanda uzmanlaşmak, klinik deneyim, muhakeme yeteneği, mesleki ahlak ve tedaviye yönelik derinlemesine bilgi sahibi olmaktır. Ayrıca klinik eczacının, insan sağlığını ve yaşam kalitesini artıran yeni bilgilerin üretilmesine katkıda bulunması da beklenmektedir (125).

Amerika Sağlık Sistemi Eczacıları Derneği (The American Society of Health-System Pharmacists, ASHP), eczacıların antimikrobiyal yönetim programlarında önemli roller alması gerektiğini belirtmektedir. Eczacıların sorumlulukları arasında antimikrobiyal ajanların optimal kullanımının teşvik edilmesi, infeksiyonların bulaşının azaltılması ve sağlık çalışanlarının, hastaların ve halkın eğitilmesi yer almaktadır (126).

Antifungal yönetim ekibinin ideal olarak en az bir infeksiyon hastalıkları uzmanı, infeksiyon hastalıkları alanında eğitilmiş klinik eczacı, klinik mikrobiyolog, bilgi sistemleri uzmanı, infeksiyon kontrol uzmanı ve hastane epidemiyoloğu katılımı ile oluşturulması önerilmektedir. Ekibin temel iki üyesi, infeksiyon hastalıkları uzmanı ve klinik eczacı olarak tanımlanmıştır. Bu üyelerin infeksiyon kontrol komitesi ve eczane ile yakın bir şekilde çalışması ve hastane idaresi tarafından desteklenmesi beklenmektedir (103). Antifungal yönetim ekibinin başarılı olmasını sağlamak için prospektif denetim ve geri bildirim ek olarak formüler kısıtlama ve kullanım öncesi onay şeklinde iki temel stratejinin kullanılması önerilmektedir. Her iki stratejinin eğitim programları ile desteklenmesi de önem taşımaktadır. Yönetim programlarının etkinliği, yönetim ekibi tarafından belirlenen önlemler ve sonuç ölçütleri ile izlenmelidir. Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği kılavuzunda; tedavi süresi, laboratuvar sonuçlarına göre tedavi modifikasyonu, oral tedaviye geçiş, hastanede kalış süresi, nüks oranları ve 30 günlük ölüm oranları gibi sonuç ölçütlerinin yönetim ekibinin faaliyetlerinin değerlendirilmesinde kullanılması tavsiye edilmektedir (127).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma bir prospektif, öncesi-sonrası çalışması olarak 1200 yataklı Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde Ocak 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmanın yürütüldüğü hastane, 104 yataklı 9 yoğun bakım ünitesi ve 16 yataklı bir hematopoietik kök hücre transplantasyonu merkezine sahip ve her yıl yaklaşık 50.000 hasta yatışı olan üçüncü basamak bir eğitim-araştırma hastanesidir.

Çalışmanın yürütülmesi için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK-1). Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri,
- Çalışma döneminde hastane yatışı olup herhangi bir tanı ile antifungal ilaç tedavisi verilen,
- Çalışmaya katılmak için kendisi veya zaruri durumlarda birinci derece yakını tarafından yazılı onam veren hastalardır.
- Çalışmaya dahil edilip antifungal tedavisi sona eren hastalar, yeniden antifungal ilaç kullanımı söz konusu olduğunda çalışmaya yeni bir hasta olarak dahil edilmiştir (her antifungal tedavi süreci, ayrı bir epizot olarak değerlendirilmiştir).

Çalışmadan dışlanan hastalar;

- Dahil olma kriterlerini karşılamayan,
- 72 saatten daha kısa süre antifungal tedavi verilen,
- Onam vermeyen hastalar,
- Verileri skorlamaların yapılması için yeterli olmayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmanın yürütülmesinde hasta için rutin uygulanan testler dışında herhangi bir test yapılması istenmemiş, hastalardan kan veya herhangi bir doku örneği alınmamıştır.

Ülkemizde antifungal istemlerinin (flukonazol hariç) denetlenmesi ve bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından onaylanması zorunludur. Çalışmanın yürütüldüğü hastanede İFİ hastaları semptomların ortadan kalkmasına veya taburculuğa kadar bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından günlük olarak yatak başında konsülte edilmektedir. Hastanede antimikrobiyal ilaç orderları bilgisayar

tabanlı bir order giriş sistemi aracılığı ile yapılmaktadır. Order işlemi sırasında doz, uygulama yolu ve uygulama zamanı bilgilerinin eklenmesi zorunludur. Ayrıca hastanenin online veritabanı içerisinde yerel tanı ve tedavi klinik kılavuzları entegre edilmiştir.

Çalışma için 2 infeksiyon hastalıkları uzmanı, 2 klinik eczacı, 2 klinik mikrobiyolog ve 1 radyologdan oluşan bir antifungal yönetim ekibi oluşturulmuştur. Bu ekip çalışmanın yürütülmesi, klinisyenler için geri bildirim ve eğitimlerin yapılması, çalışmadaki hastaların takibi ve izlemi ve antifungal tedaviye yönelik önerilerin sunulmasında görev almıştır. Antifungal yönetim ekibi tarafından sorunların saptanması ve önerilerin oluşturulmasında ESCMID ve IDSA kılavuzlarından yararlanılmıştır (119, 128, 129). Uygun olmayan bir durum saptandığında, öneriler aynı gün içerisinde ilgili hekime iletilmiştir. Radyolojik incelemeler veya mikolojik testler konusunda bir sorun saptandığında veya destek gerektiğinde klinik mikrobiyoloji ve radyoloji uzmanlarından destek alınmıştır.

Bu çalışma 3 dönem şeklinde yürütülmüştür:

1.dönem, **Gözlem dönemi** (4 ay): Temel değerlendirme amacıyla, antifungal tedaviler müdahalesiz bir şekilde prospektif olarak (1 Ocak 2019-1 Mayıs 2019) izlenmiştir. Herhangi bir müdahale olmaksızın, çalışma süresi başladıktan sonra antifungal ilaç kullanan hastalara ait demografik veriler, antifungal ve ek ilaç kullanımları, değerlendirmenin uygulanabildiği tedaviler için fungal infeksiyon yönetimi kalitesi (EQUAL Candida Score, EQUAL Aspergillus Score 2018 ve EQUAL Mucormycosis Score 2018) [46, 47, 51], antifungal kullanan tüm hastalar için antifungal tedavinin uygunluğu (Antifungal Tedavi Uygunluğu Değerlendirme Skorlaması) [22] değerlendirilmiştir. Antifungal tedavi başlanan her hastada tedavinin başlanma endikasyonu, İFİ saptandı ise türü, eş zamanlı kullanılan ilaçlar ile başlanan antifungal ilaç kayıt edilmiştir. Tedavi kalitesini belirleyen parametreler; tedavi sonunda, hastanın hastanede yatışı sonlandığında veya tedavinin 30.gününde (hangisi daha önce olursa) ilgili skorlamalar ile değerlendirilmiştir.

2.dönem, **Geri bildirimlerin iletilmesi** (4 ay): Birinci aşamadaki verilerin analizi tamamlandıktan sonra, yüz-yüze seminerler şeklinde aylık olarak düzenlenen toplantılar ile infeksiyon hastalıkları, hematoloji, onkoloji, iç hastalıkları ve yoğun

bakım uzmanlarına ve asistanlarına antifungal ilaçların uygun kullanımı konusunda geri bildirim verilerek terapötik bilgiler aktarılmıştır. Antifungal yönetim ekibi tarafından çalışmanın ilk iki döneminde tedaviler ile ilgili olarak ayrıca öneri yapılmamıştır.

3.dönem, **Antifungal yönetim programının uygulanması** (8 ay): Eğitim ve bilgilendirme toplantılarına ayda bir olacak şekilde düzenli olarak devam edilmiştir. Bir klinik eczacı günlük olarak, yoğun bakım üniteleri ve onkoloji servislerinde infeksiyon hastalıkları uzmanı ile vizitlere katılmış ve antifungal tedavinin kılavuzlara uygun sürdürülmesi konusunda yardımcı olarak antifungal ilaçlarla ilgili sorunları saptamış, bu sorunların düzeltilmesi konusunda antifungal yönetim ekibi ile birlikte önerilerde bulunmuştur. Bu süre içerisinde ilaç-ilaç etkileşimleri, doz ayarlamaları gibi ilaç ilişkili problemlerin önlenmesine ve fungal infeksiyon yönetimi sürecinin iyileştirilmesine yönelik öneriler Avrupa rehberleri referans alınarak [37, 52-55], antifungal yönetim ekibi tarafından hastayı takip eden hekime sözel olarak iletilmiştir. Öneriler yapıldıktan sonra, ilgili hekim tarafından olumlu veya olumsuz bir geri dönüş yapılmaması durumunda, eğer ilgili olay acil müdahale gerektiren veya hasta için tehlike oluşturan bir olay (kontrendikasyon varlığı gibi) ise 2 saat, acil müdahale gerektirmeyen veya hasta için tehlike oluşturmeyen bir olay (iv-oral geçiş gerekliliği gibi) ise 12 saat içinde ilgili hekime tekrar bilgilendirme yapılmıştır. Öneri, hastayı takip eden hekim tarafından uygulanmaz ise, ‘kabul edilmemiş/uygulanmamış öneri’ olarak değerlendirilmiştir. Uygulamaya geçen ve geçmeyen öneriler klinik eczacı tarafından kaydedilmiştir.

Çalışma dönemleri boyunca hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra; ek hastalıklar ve fungal infeksiyonlar için risk faktörleri (santral venöz kateter varlığı, son 3 ay içerisinde cerrahi öyküsü, kortikosteroid kullanımı gibi), fungal hastalık (endikasyon ve klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve serolojik bulgular) ve antifungal tedavi (antifungal ilaç, dozaj, uygulama yolu, tedavi süresi) ve ek ilaçlar ile ilgili bilgiler çalışma kapsamında toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen her hasta 1 ay süre ile takip edilmiştir. Hastalar profilaktik tedavi ve hedefe yönelik tedavi için; sadece ilk antifungal ilaç epizodunda ve profilaksi için; verilen tedavi hedefe yönelik tedavi ile değiştirildiğinde izlenmiştir.

Veriler bu çalışma için hazırlanmış veri toplama formu kullanılarak elde edilmiştir. Verilerin elde edilmesinde; hastane genelinde hastaların tüm verilerin işlenmesi, tetkik ve ilaç istemlerinin yapılması ve verilerin kaydedilmesi için kullanılan hastane otomasyon sistemi (Nucleus), hasta dosyaları ve gerektiğinde hasta ve/veya hastanın hekimi ile sözel iletişim yolu kullanılmıştır.

Hasta demografikleri [yaş, cinsiyet, var olan diğer hastalıklar ve İFİ risk faktörlerinin varlığı (immünosüpresyon, santral venöz kateter, son 3 ay içinde cerrahi girişim, kortikosteroid kullanımı, total parenteral nütrisyon ve sürekli renal replasman tedavisi varlığı]; fungal hastalık (antifungal ilaç endikasyonu, kültür ve duyarlılık testi sonuçları); antifungal tedavi (ilaç, dozaj, uygulama yolu ve tedavi başlanma ve sonlandırma tarihleri, yan etkiler) hakkındaki bilgiler hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Antifungal tedavilerin uygunluğu; daha önce Valerio ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan ve tedavileri endikasyon, antifungal ilacın seçimi, dozaj, uygulama yolu, tedavinin mikrobiyolojik test sonuçlarına göre düzenlenmesi ve tedavi süresi konularında değerlendirebilen bir skorlama ile değerlendirilmiştir (130). Antifungal Tedavi Uygunluğu Değerlendirme Skorlaması, uygunluk, etkililik ve güvenliğe dayalı olarak doğru endikasyon, optimal seçim, doğru dozaj, doğru uygulama yolu, mikrobiyolojik sonuçlara göre doğru tedavi ve uygun tedavi süresi gibi maddelerin her birini değerlendirmek için oluşturulmuştur. Bu skorlamada maksimum puan 10'dur ve <10 puan 'uygun olmayan tedavi' olarak değerlendirilmektedir (Tablo 3.1). Ayrıca renal/hepatik fonksiyona göre doz uygunluğu ve ilaç-ilaç etkileşimleri değerlendirilerek, saptanan eksiklikler veya ilaçla ilgili sorunlar ile ilgili öneriler antifungal yönetim ekibi tarafından hastanın tedavisinden sorumlu hekime iletilmiştir.

Tablo 3.1. Antifungal tedavi uygunluğu değerlendirme skorlaması

<i>Parametre</i>	<i>Soru</i>	<i>Cevap</i>	<i>Puan</i>
Endikasyon	Hastanın antifungal tedavi ihtiyacı var mı?	Evet	2
		Hayır	1
Seçim	Seçilen antifungal şüphelenilen fungal etkeni kapsıyor mu ve kılavuzlar tarafından ilk tercih olarak önerilen mi?	Şüphelenilen fungal etkeni kapsıyor ve ilk tercih	2
		Şüphelenilen fungal etkeni kapsıyor ama alternatif seçenek	1
		Şüphelenilen fungal etkeni kapsamıyor	0
Dozaj	Doz vücut ağırlığı, hepatik ve renal fonksiyonlar veya diğer ilaçlarla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri için uygun mu?	Evet	1
		Hayır	0
Mikrobiyoloji raporlarının yorumlanması	Antifungal tedavi mikrobiyolojik test sonuçlarından sonra düzenlendi mi? (Mikroorganizmanın saptanması, antifungal duyarlılık testleri ve indirekt testler)	Evet	2
		Hayır	0
Uygulama yolu	Mümkün olduğunda intravenöz-oral geçişi sağlandı mı?	Evet	1
		Hayır	0
Süre	Tedavi süresi kılavuzlara göre doğru mu?	Evet	2
		Hayır	0

İnvaziv fungal infeksiyonların gruplandırılması son konsensüs raporlarına göre yapılmıştır (131-133). Sepsis hastalarında, çok sayıda odakta *Kandida* üremesi

varlığı ‘invaziv kandidiyazis şüphesi’ olarak adlandırılmıştır. Geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi altında sepsis ve ateşe bağlı olarak verilen antifungal tedaviler ampirik tedavi olarak tanımlanmıştır. İnvaziv fungal infeksiyon saptanması durumunda ise antifungal tedavi konsensüs raporları doğrultusunda hedefe yönelik tedavi olarak tanımlanmıştır. Potansiyel ilaç-ilâç etkileşimlerinin saptanması ve sınıflandırılması için ‘[drugs.com/drug_interactions](https://www.drugs.com/drug_interactions/)’ veritabanı kullanılmıştır (134). Ayrıca hastaların tedavi yanıtları Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu ((European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) tarafından, invaziv fungal infeksiyonlarda tedavi yanıtını değerlendirmek için oluşturulan kriterlere göre değerlendirilmiştir (135).

Antifungal tedavilerin değerlendirilmesinde çalışma kapsamında kandidemi, aspergilloz ve mukormikoz hastaları ECMM tarafından geliştirilen EQUAL skorları kullanılmıştır. EQUAL skorları içerisinde kılavuz önerilerine göre oluşturulmuş ve farklı ağırlıklarda puanlar verilmiş maddeler bulunmaktadır. Kandida yönetiminde başlangıç antifungal ajanın bir ekinokandin olması ve tedavi süresinin ilk negatif kan kültürünün saptanmasından sonra 14 gün sürdürülmesi önerilmektedir. Tedavi başlanan hastalarda negatif kan kültürü saptanana kadar günlük olarak kültür için örnek alınması, oftalmoskopi ve transözofajal ekokardiyografi yapılması ve santral venöz kateterlerin çıkarılması ESCMID ve IDSA kılavuzları tarafından önerilmekte ve EQUAL kandida skoru içerisinde yer almaktadır. EQUAL Kandida Skoru içerisinde 10 madde bulunmaktadır ve maksimum skor santral venöz kateteri olmayan hastalar için 17 iken, santral venöz kateteri olan hastalar için ise 20’dir (13) (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Kandidemi yönetimi kalitesi (*EQUAL Candida Score*)

Kalite indikatörü	Santral venöz katateri olan hasta	Santral venöz katateri olmayan hasta
Başlangıç kan kültürü (40 ml)	3	3
Tür tanımlama	3	3
Duyarlılık testi	2	2
Ekokardiyografi	1	1
Oftalmoskopi	1	1
Ekinokandin tedavisi	3	3
Duyarlılık test sonuçlarına göre tedaviyi flukonazole daraltma	2	2
İlk negatif takip kültüründen sonra 14 gün tedavi	2	2
Santral venöz kataterin çıkarılması		
Tanıdan ≤24 saat sonra	3	-
Tanıdan 24 - 72 saat sonra	2	-
Takip kan kültürü (negatif olana kadar en az günde bir)	2	2

EQUAL Aspergilloz Skoru ise invaziv pulmoner aspergilloz yönetiminin kılavuz önerilerine uygunluğunu değerlendirmektedir. Öneriler içinde;

- 10 günden uzun nötropenisi olan veya allojenik kemik iliği transplantasyonu (alloKİT) yapılan hastalarda haftada 2-3 kez galaktomannan izlemi yapılması veya küf aktif profilaksi verilmesi,
- 72–96 saat boyunca devam eden ateşi olan hastalarda toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) uygulanması,
- Bronkoalveolar lavaj yapılarak galaktomannan, direkt mikroskopi, kültür ve fungal polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yapılması
- Kültürde üreme olması durumunda tür tanımlaması ve duyarlılık testlerinin yapılması;

- Refrakter vakalarda histoloji,
- Tedavide öncelikli olarak isavukonazol veya vorikonazol tercih edilmesi, öncesinde küf aktif profilaksi verilen hastalarda ise lipozomal amfoterisin B veya kaspofungin tedavisi verilmesi,
- Vorikonazol tedavisi verilen hastalarda terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılması,
- Tedavinin başlangıcından 7 ± 2 , 14 ± 2 ve 21 ± 2 veya 28 ± 2 gün sonra kontrol toraks BT istemi yapılması önerilmektedir (109, 121) (Tablo 3.3).



Tablo 3.3. İnvaziv aspergillozis yönetimi kalitesi (*EQUAL Aspergillus Score*)

Tanı	Puan
>10 gün nötropeni veya allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu – küf aktif profilaksi veya haftada 2-3 kez galaktomannan izlemi	3
72-96 saat persistan ateş – BT tarama:	3
Akciğer infiltratı – Bronkoalveoler lavaj	
Galaktomannan	1
Direkt mikroskopi (floresan boyalar - Calcofluor beyaz, Uvitex 2B veya Blankophor)	1
Kültür	1
Fungal PZR	1
Kültür pozitifse (Aspergillus kültüründe üreme)	
Tür seviyesine tanımlama	1
Duyarlılık testi	1
Refrakter hastalık (Refrakter durumlar – histoloji)	
Gümüş leke	1
PAS (Periodic acid–Schiff)	1
Görünür hif - moleküler tanımlar	1
Tedavi (birinci seçenek tedavi)	Puan
İsavuconazol veya vorikonazol veya lipozomal amfoterisin B (ilk küf profilaksisinden sonra) veya kaspofungin	5
Terapötik ilaç izlemi olmaksızın vorikonazol kullanımı	-1
Takip	Puan
7.günde BT tarama	2
14.günde BT tarama	3
21. veya 28.günde BT tarama	2

BT: bilgisayarlı tomografi, BAL: bronkoalveolar lavaj, PZR: polimeraz zincir reaksiyonu, PAS: Periodic acid–Schiff

Bu önerilere verilen puanlar ile refrakter, biyopsi yapılan hastalarda en fazla 27, biyopsi yapılmayan hastalarda en fazla 24, biyopsi yapılmayan ve kültür sonucu negatif olan hastalarda en fazla 22 puan alınabileceği belirtilmiştir (15).

EQUAL Mukormikoz Skoru, Aspergilloz Skoru ile benzerdir. Öneriler arasında;

- 10 günden uzun nötropeni olan veya allojenik kemik iliği transplantasyonu (alloKİT) yapılan hastalarda haftada 2-3 kez galaktomannan izlemi yapılması veya küf aktif profilaksi verilmesi,
- 72–96 saat boyunca devam eden ateşi olan hastalarda toraks BT uygulanması,
- BT’de ters halo bulgusu olan hastalarda kafa, boyun ve abdomen için radyografik sınıflandırma ve BAL yapılması,
- BAL sıvısında direkt mikroskopi, kültür ve fungal PZR yapılması,
- Kültürde üreme olması durumunda tür tanımlaması ve duyarlılık testlerinin yapılması,
- Kültürde üreme olmaması durumunda ise biyopsi kültürü ve histopatolojik inceleme yapılması,
- Tedavide öncelikli olarak cerrahi debridman yapılması ve temiz rezeksiyon sınırları elde edilmesi, ek olarak antifungal tedavi verilmesi,
- Antifungal olarak >5mg/kg/gün dozunda lipozomal amfoterisin B veya terapötik ilaç izlemi ile birlikte isavukonazol veya posakonazol tercih edilmesi,
- Ayrıca nötropeni, hiperglisemi, ketoasidoz, kortikosteroid kullanımı altta yatan risk faktörlerinin ortadan kaldırılması,
- Tedavinin başlangıcından 7 ± 2 ve 14 ± 2 gün sonra ve daha sonra haftalık olarak, tedavi sağlanana kadar, kontrol toraks BT istemi yapılması önerilmektedir.

EQUAL Mukormikoz skorunda en yüksek alınabilecek puanlar 25-32 arasındadır (14) (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Mukormikoz yönetimi kalitesi (*EQUAL Mucormycosis Score*)

Tanı	Puan
>10 gün nötrojeni veya allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu → küf etkili profilaksi:	3
72-96 saat süren persistan ateş varsa toraks BT:	3
Ters halo	
BT/MR evrelendirme: baş, boyun, abdomen	2
BAL	
Direkt mikroskopi, tercihen optik parlatıcı kullanılarak	1
Kültür	1
Fungal PZR	1
Mikrobiyolojik inceleme sonucu negatifse;	
Dokudan kültür	2
Histopatoloji	2
Moleküler yöntemlerle inceleme	1
Etken kültürde üremişse; Tür düzeyinde tanımlama ve antifungal duyarlılık testi	2
Tedavi (birinci seçenek tedavi)	Puan
Cerrahi debridman	2
Mikroskobik olarak temiz rezeksiyon sınırları elde edilmesi	1
Lipozomal amfoterisin B ≥ 5 mg/kg/gün veya	3
TDM ile isavukonazol veya posakonazol	2
Risk faktörlerinin kontrolü: nötrojeni, hiperglisemi, ketoasidoz, kortikosteroidler	2
Takip	Puan
7. gün BT	2
14. gün BT	2
Düzelme görülene kadar haftalık BT	2

BT: bilgisayarlı tomografi, MR: manyetik rezonans, BAL: bronkoalveolar lavaj, PZR: polimeraz zincir reaksiyonu, Tİİ: terapötik ilaç izlemi

Antifungal tedavilerin yönetiminin belirtilen kriterlere göre değerlendirilmesinin yanı sıra, antifungal yönetim ekibi faaliyetlerinin aşağıda yer alan tedavi süreci parametreleri üzerine etkisi değerlendirilmiştir;

- Yapılan önerilerin ekip tarafından kabul edilme ve uygulanma oranı,
- Mortalite (İFİ ilişkili, antifungal başlangıcından itibaren 30 gün içinde),
- Enfeksiyon nedeniyle hastaneye yeniden başvuru veya yatış sayısı (tedavi bitiminden sonra 30 gün içinde),
- Hasta başına düşen ilaç ilişkili problem sayısı
- Tedavi günü sayısı (DOT) (DOT, uygulanan doz sayısından bağımsız olarak belirli bir günde ajanın uygulanmasını temsil etmektedir)

Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılıma sahip veriler için ortalama ve standart sapma (SS), normal dağılıma sahip olmayan veriler için ise ortalama ve çeyrekler arası aralık kullanılmıştır. Alt gruplarda skorların değerlendirilmesi için T-test veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel testler çift yönlü olarak gerçekleştirilmiş, %95 güven aralığı uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc. Version 23.0, Chicago) yazılımı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada gözlem döneminde 105 (n=84 hasta), geri bildirim ve eğitim döneminde 109 (n=101 hasta) ve günlük AFY ekibi uygulamaları döneminde 204 (n=192 hasta) antifungal tedavi değerlendirilmiştir. Hastaların temel demografik özellikleri, çalışmanın son döneminde yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen hasta sayısının daha fazla olması dışında benzerdir. Ayrıca ilk 2 dönemin aksine son dönemde dahil edilen hastaların 39'u (%20,3) Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) hastalığına sahiptir ve bu hastaların 36'sı (%92,3) YBÜ'de takip edilmiştir. Son 3 ay içinde cerrahi operasyon öyküsü ve nötropeni gibi bazı risk faktörleri AFY döneminde daha azdır (Tablo 4.1). Çalışmanın her 3 döneminde hastalarda en sık gözlenen eş zamanlı kronik hastalıklar hipertansiyon, hematolojik maligniteler ve tip 2 diyabettir (Tablo 4.2). Bazal laboratuvar verileri 3 dönemdeki hastalar için benzerdir. Hastaların yaklaşık %30'unda kreatin klirensi 60 ml/dakika'nın altındadır. Transaminaz düzeyleri ise genel olarak normal aralıktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

	Çalışma Sürecindeki Dönem			p değeri
	Gözlem (n=84)	Geri bildirim ve eğitim (n=101)	AFY (n=192)	
Yaş (yıl), ortanca (ÇAA)	60 (20-96)	57 (19-93)	60 (19-93)	0,404
Kadın, n (%)	38 (45,2)	41 (40,6)	93 (48,4)	0,388
Beden kitle indeksi (kg/m ²), ortalama ± SS	25,4 ± 6,11	24,5 ± 6,35	25,7 ± 5,17	0,964
Hastanın yattığı servis, n (%)				
Onkoloji	53 (50,5)	49 (45,0)	88 (43,1)	0,995
Dahili servisler	35 (33,3)	43 (39,4)	84 (41,2)	
Cerrahi servisler	17 (16,2)	17 (15,6)	32 (15,7)	
YBÜ	37 (35,2)	39 (35,8)	96 (47,1)	0,136
YBÜ dışı	68 (64,8)	70 (64,2)	108 (52,9)	
Ek hastalık sayısı, ortalama ± SS	2,8 ± 2,03	2,2 ± 1,67	2,7 ± 1,76	0,825
İnvazif fungal infeksiyon risk faktörleri, n (%)				
Santral venöz katater	32 (30,5)	45 (41,3)	86 (42,2)	0,116
Son 3 ayda operasyon öyküsü	26 (24,8)	19 (17,4)	20 (9,8)	0,002
Kortikosteroid kullanımı	31 (29,5)	32 (29,4)	51 (25,0)	0,993
Total parenteral nütrisyon	24 (22,9)	14 (12,8)	36 (17,6)	0,159
Renal replasman tedavisi	8 (7,6)	7 (6,4)	12 (5,9)	0,841
Nötropeni (<500/mikrolitre)	26 (24,8)	25 (22,9)	29 (14,2)	0,042
Solid tümörler	11 (13,1)	24 (23,8)	55 (28,6)	0,023
HKHN	13 (9,6)	14 (9,9)	21 (8,8)	0,516
Hematolojik malignite	32 (38,1)	41 (40,6)	55 (28,6)	0,080

*Antifungal yönetim, HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli, ÇAD: çeyreklikler arası dağılım, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, SS: standart sapma

Tablo 4.2. Hastaların eş zamanlı kronik hastalıkları, n (%)

	Çalışma Sürecindeki Dönem			p değeri
	Gözlem (n=84)	Geri bildirim ve eğitim (n=101)	AFY (n=192)	
Hipertansiyon	33 (39,3)	26 (25,7)	60 (31,3)	0,431
Hematolojik malignite	32 (38,1)	41 (40,6)	55 (28,6)	0,080
Tip 2 diyabet	19 (22,6)	29 (19,8)	54 (28,1)	0,128
Koroner arter hastalığı	16 (19,0)	15 (14,9)	42 (21,9)	0,249
Astım/KOAH	14 (16,7)	14 (13,9)	26 (13,5)	0,989
Tiroit hastalıkları	11 (13,1)	6 (5,9)	16 (8,3)	0,278
Solid tümörler	11 (13,1)	24 (23,8)	55 (28,6)	0,004
Benign prostat hiperplazisi	10 (11,9)	5 (5,0)	9 (4,7)	0,156
Romatolojik hastalıklar	5 (6,0)	8 (7,9)	8 (4,2)	0,415
Konjestif kalp yetmezliği	6 (7,1)	3 (3,0)	9 (4,7)	0,563
Aritmi/Atrial fibrilasyon	5 (6,0)	9 (8,9)	13 (6,8)	0,581
Dislipidemi	1 (1,2)	2 (2,0)	11 (5,7)	0,072
Kronik böbrek hastalığı	4 (4,8)	6 (5,9)	15 (7,8)	0,448
Diğer [#]	24 (22,9)	16 (14,7)	32 (15,7)	0,205

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

[#]Diğer (n): Osteoporoz (9), psikiyatrik hastalıklar (8), Parkinson hastalığı (5), epilepsi (4), demans/Alzheimer (10), HIV/Hepatit B/Hepatit C (6)

Tablo 4.3. Tedavi dönemlerinde başlangıç laboratuvar değerleri, ortalama $\pm$ SS

	Çalışma Sürecindeki Dönem			
	Gözlem (n=105)	Geri bildirim ve eğitim (n=109)	AFY (n=204)	p değeri
KrKl $\geq$ 60 ml/dakika, n (%)	72 (68,6)	81 (74,3)	142 (69,6)	0,598
Kreatinin (mg/dl)	1,2 $\pm$ 1,07	1,2 $\pm$ 1,24	1,3 $\pm$ 1,37	0,961
BUN (mg/dl)	31,2 $\pm$ 29,58	32,1 $\pm$ 27,44	32,6 $\pm$ 28,86	0,520
Albümin (g/dl)	2,8 $\pm$ 0,64	2,8 $\pm$ 0,67	2,8 $\pm$ 0,70	0,270
ALT (IU/L)	34,4 $\pm$ 35,20	38,7 $\pm$ 51,57	37,1 $\pm$ 43,19	0,712
AST (IU/L)	41,0 $\pm$ 41,19	44,0 $\pm$ 62,22	56,3 $\pm$ 108,40	0,154
ALP (IU/L)	199,6 $\pm$ 190,77	195,7 $\pm$ 238,24	184,4 $\pm$ 204,48	0,443
GGT (IU/L)	151,4 $\pm$ 188,38	131,4 $\pm$ 195,90	126,6 $\pm$ 175,43	0,242

BUN: Blood Urea Nitrogen (Kan üre nitrojeni), ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama-glutamiltransferaz, KrKl: Kreatin klirensi, SS: standart sapma

Antifungal tedaviler en sık sırasıyla hedefe yönelik olarak ve profilaksi amacıyla verilmiştir. Tedavilerin 83'ünde (%19,9) endikasyon invaziv fungal infeksiyon şüphesidir. Kan kültüründe Kandida türlerinin izolasyonu tedavi dönemlerinin 87'sinde (%20,8) mevcuttur ve invaziv pulmoner aspergilloz 66 (%15,8) tedavi döneminde antifungal tedavi için endikasyon oluşturmaktadır (Tablo 4.4 ve 4.5).

Tablo 4.4. Fungal infeksiyon türleri ve endikasyonlar, n (%)

	Gözlem (n=105)	Geri bildirim ve eğitim (n= 109)	AFY (n=204)	p değeri
Fungal infeksiyon türleri				
Kandidemi	21 (20,0)	27 (24,8)	39 (19,1)	0,168
İnvaziv pulmoner aspergilloz	18 (17,1)	13 (11,9)	35 (17,2)	
İdrar yolu infeksiyonu	11 (10,5)	8 (7,3)	21 (10,3)	
Mukormikoz	4 (3,8)	2 (1,8)	2 (1,0)	
Orofaringeal kandidiyaz	3 (2,9)	11 (10,1)	10 (4,9)	
İnvaziv kandidiyaz şüphesi	16 (15,2)	17 (15,6)	50 (24,5)	
Diğer [#]	6 (5,7)	3 (2,8)	6 (2,9)	
Antifungal tedavi türleri				
Ampirik tedavi	7 (6,7)	10 (9,2)	24 (11,8)	0,517
Hedefe yönelik tedavi	72 (68,6)	71 (65,1)	139 (68,1)	
Profilaksi	26 (24,8)	28 (25,7)	41 (20,1)	
Tedavi yanıtı				
Tam yanıt	31 (29,5)	29 (26,6)	59 (28,9)	0,463
Kısmi yanıt	6 (5,7)	7 (6,4)	8 (3,9)	
Sabit yanıt	10 (9,5)	7 (6,4)	11 (5,4)	
Progresyon	2 (1,9)	3 (2,8)	3 (1,5)	
Ölüm	21 (20,0)	17 (15,6)	56 (27,5)	
Sınıflandırılamamamış	35 (33,3)	46 (42,2)	67 (32,8)	

[#]İntraabdominal kandidiyaz, yumuşak doku veya prostetik eklemden Kandida infeksiyonları, panoftalmit, fungal koryoretinit

Tablo 4.5. İnvaziv pulmoner aspergilloz hastalarının tanı kriterlerine göre sınıflandırılması, n (%)

	Gözlem (n=18)	Geri bildirim ve eğitim (n=13)	AFY (n=35)
EORTC 2008 sınıflandırması			
Olası	13 (72,2)	8 (61,5)	8 (22,9)
Muhtemel	2 (11,1)	2 (15,4)	7 (20,0)
Kanıtlanmış	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)
Sınıflandırılmadı	2 (11,1)	3 (23,1)	3 (8,6)
YBÜ sınıflandırması (EORTC 2008 ile sınıflandırılmayan hastalar için)			
Kanıtlanmış	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Varsayılan	1 (5,6)	1 (7,7)	0 (0)
Kolonizasyon	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (5,7)
Sınıflandırılmadı	1 (5,6)	0 (0)	1 (2,9)
CAPA sınıflandırması			
Olası	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)
Muhtemel	0 (0)	0 (0)	7 (20,0)
Sınıflandırılmadı	0 (0)	0 (0)	8 (22,9)

EORTC: Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, CAPA: COVID-19 ilişkili pulmoner aspergilloz (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis)

Takip ve tedavi süresinin sonuna ulaşan hastalar değerlendirildiğine; çalışmada gözlem dönemindeki hastaların (n=80) %10'unda endikasyona yönelik tedavi değişikliği yapılmış, %41,3'ünde tedavi tamamlanmış, %23,8'i tedavi ile taburcu edilmiş, %25'i ise hayatını kaybetmiştir. Eğitim ve geri bildirim dönemindeki hastaların (n=87) %3,4'ünde tedavi/endikasyon değişikliği yapılmış, %51,7'sinde tedavi tamamlanmış, %19,5'i tedavi ile taburcu edilmiş, %25,3'ü ise hayatını kaybetmiştir. Günlük AFS dönemindeki hastaların (n=174) %1,7'sinde tedavi/endikasyon değişikliği yapılmış, %49,4'ünde tedavi tamamlanmış, %16,7'si tedavi ile taburcu edilmiş, %32,2'si ise hayatını kaybetmiştir.

Çalışma dönemlerinde antifungal tedavi süreleri, antifungal ilişkili yan etkiler ve 30-günlük mortalite açısından değişim saptanmamıştır. Ancak başka bir antifungal ilaca geçiş ve refrakter fungal hastalık oranlarında anlamlı azalma olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışma dönemlerinde fungal infeksiyonlar ve antifungal tedavilerdeki değişimler

Parametre	Gözlem (n=105)	Geri bildirim ve eğitim (n= 109)	AFY (n=204)	p değeri
Antifungal tedavi süreleri (gün), ortanca (ÇAD)	13 (8,25-19)	14 (9-20)	14 (10-19)	0,560
Başka bir antifungal ilaca geçiş, n (%)	25 (23,8)	26 (23,9)	27 (13,2)	0,021
Refrakter fungal hastalık, n (%)	15 (14,3)	8 (7,3)	11 (5,4)	0,033
30-günlük mortalite, n (%)	20 (19,0)	17 (16,2)	56 (27,5)	0,050

Çalışma süresince en çok kullanılan antifungal ilaç grubu azoller olup (n=397, %55,3), sonrasında sırasıyla ekinokandinler (n=165, %29,7), polienler (n=37, %6,7) ve kombine tedaviler (n=6, %1,1) olmuştur. Kullanılan antifungal ilaç gruplarında dönemler arası anlamlı bir değişim olmamıştır (p=0,558) ve her üç dönemde de en çok tercih edilen antifungal ilaç flukonazoldür. Mikafungin, sadece çalışmanın ilk döneminde kullanılabilmiş (sonrasında hastane eczanesinde olmadığı için); üçüncü dönemde vorikonazol kullanımı artmış, lipozomal amfoterisin B kullanımı ise azalmıştır. Toplam ve orta derecede/şiddette ilaç-ilac etkileşimi (İİE) sayısı dönemler arasında azalma göstermiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kullanılan antifungal ilaçlar ve ilaç-ilaç etkileşimleri sayısı, n (%)

	Gözlem (n=135)	Geri bildirim ve eğitim (n=142)	AFY (n=238)	p değeri
Antifungal ilaçlar, n (%)				
Flukonazol	51 (37,8)	60 (42,3)	84 (35,3)	0,400
Vorikonazol	17 (12,6)	16 (11,3)	41 (17,2)	0,219
Posakonazol	9 (6,7)	12 (8,5)	16 (6,7)	0,823
Kaspofungin	21 (15,6)	25 (17,6)	56 (23,5)	0,132
Mikafungin	12 (8,9)	1 (0,7)	0 (0,0)	-
Anidulafungin	8 (5,9)	16 (11,3)	26 (10,9)	0,223
Lipozomal Amfoterisin B	15 (11,1)	11 (7,7)	12 (5,0)	0,153
Kombine tedaviler	2 (1,4)	1 (0,7)	3 (1,2)	-
Uygulama yolu, n (%)				
Parenteral	106 (78,5)	110 (77,5)	184 (77,3)	0,962
Oral	29 (21,5)	32 (22,5)	54 (22,7)	
Ek ilaç sayısı, ortalama $\pm$ SS	10,4 $\pm$ 4,42	9,2 $\pm$ 3,47	10,0 $\pm$ 3,93	0,061
Toplam ilaç-ilaç etkileşimi sayısı, ortalama $\pm$ SS	4,2 $\pm$ 2,59	3,3 $\pm$ 1,94	2,18 $\pm$ 2,26	0,035
Majör	0,7 $\pm$ 1,18	0,5 $\pm$ 0,79	0,5 $\pm$ 0,86	0,819
Orta derecede	3,1 $\pm$ 1,84	2,5 $\pm$ 1,50	1,5 $\pm$ 1,63	0,005
Minör	0,4 $\pm$ 0,62	0,4 $\pm$ 0,59	0,2 $\pm$ 0,44	0,427
Antifungal ilişkili yan etkiler, n (%)	6 (5,7)	3 (2,8)	7 (3,4)	0,508

SS: standart sapma

Antifungal yönetim ekibi uygulamalarının olduğu dönemde antifungal tedavilerin toplam uygunluğu ve ilaç kullanımının (ilaç seçimi, dozaj ve tedavi süresi açısından) uygunluğu diğer dönemlere göre anlamlı şekilde artmıştır (Tablo 4.8 ve 4.9,

4.10). Bu önemli artış dahili, cerrahi ve onkoloji servislerinde, ayrıca yoğun bakım hastaları ve yoğun bakım dışındaki hastalarda gözlenmiştir. Antifungal tedavi amacına göre değerlendirildiğinde profilaksi, hedefe yönelik tedavi ve ampirik tedaviler için de anlamlı artış olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,046$, $p<0,001$, $p<0,001$). Ayrıca, fungal infeksiyon tiplerine göre değerlendirildiğinde mukormikoz ($p=0,422$) hariç tüm fungal infeksiyon türleri için AFY döneminde toplam tedavi uygunluğunda artış sağlanmıştır ($p<0,05$). Antifungal ilaç gruplarına göre değerlendirildiğinde ise ekinokandinler için toplam uygunlukta artış sağlanmış ($p<0,001$), ancak polienler için anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p=0,174$).

Tablo 4.8. Antifungal tedavilerin uygunluğu (n =değerlendirilen tedavi sayısı, $n_{göz}$; $n_{geribildirim}$; n_{AFY}), n (%)

Uygunluk maddeleri	Gözlem ($n=105$)	Geri bildirim ve eğitim ($n=109$)	AFY ($n=204$)	p değeri
Toplam (tam) uygunluk	32 (30,5)	32 (29,4)	142 (69,6)	<0,001
Endikasyon	102 (97,1)	108 (99,1)	204 (100)	0,050
İlaç seçimi	96 (91,4)	99 (90,8)	200 (98,0)	0,022
Dozaj	62 (59,0)	81 (74,3)	192 (94,1)	0,001
Değerlendirmeye uygun kriterleri sağlayan hastalarda;				
Mümkünse, mikrobiyolojik düzenleme ($n=47$; 50; 95)	43 (91,5)	43 (86,0)	92 (96,8)	0,054
Uygulama yolu ($n=29$; 35; 46)	10 (34,5)	18 (51,4)	23 (50,0)	0,324
Tedavi süresi ($n=89$; 97; 153)	57 (64,0)	56 (57,7)	115 (75,2)	0,013

Tablo 4.9. Antifungal tedavilerde toplam (tam) uygunluk (n=değerlendirilen tedavi sayısı, $n_{göz}$; $n_{geribildirim}$; n_{AFY}), n (%)

Uygunluk maddeleri	Gözlem	Geri bildirim ve eğitim	AFY	p değeri
Tüm tedaviler için toplam (tam) uygunluk (n=105; 109; 204)	32 (30,5)	32 (29,4)	142 (69,6)	<0,001
Profilaksiler için toplam (tam) uygunluk (n=26; 28; 41)	8 (30,8)	5 (17,9)	19 (46,3)	0,046
Hedefe yönelik tedaviler için toplam (tam) uygunluk (n=72; 71; 139)	20 (27,8)	23 (32,4)	100 (71,9)	<0,001
Ampirik toplam (tam) uygunluk (n=7; 10; 24)	4 (57,1)	1 (10,0)	9 (37,5)	0,113

Tablo 4.10. Tüm kriterlerin uygun olma durumunun (tam uygunluk) endikasyona göre değerlendirilmesi, n (%)

Endikasyon	Gözlem (n=105)	Geri bildirim ve eğitim (n=109)	AFY (n=204)	p değeri
Kandidemi (n=87)	7 (33,7)	10 (37,0)	33 (84,6)	<0,001
İnvaziv pulmoner aspergilloz (n=66)	7 (38,9)	7 (53,8)	26 (74,3)	0,038
İnvaziv kandidiyaz şüphesi (n=83)	6 (37,5)	4 (23,5)	28 (56,0)	0,051
Kandidüri (n=40)	0 (0,0)	1 (12,5)	8 (38,1)	0,037
Mukormikoz (n=8)	3 (75,0)	2 (100)	1 (50,0)	0,513
Orofaringeal kandidiyazis (n=24)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (80,0)	<0,001
Profilaksi (n=95)	8 (30,8)	5 (17,9)	19 (46,3)	0,046
Diğer (n=15)	1 (16,7)	0 (0,0)	5 (83,3)	0,018

Azoller (%16,7, %26,1, %55,6, $p<0,001$) ve ekinokandinler için (%50,0, %36,4, %89,9, $p<0,001$) tüm maddelerdeki uygunluk oranı AFY döneminde artmıştır, ancak polienlerde ise önemli bir değişiklik görülmemiştir ($p=0,174$). Tüm maddelerde

uygunluk oranı lipozomal amfoterisin B ve posakonazol hariç diğer tüm antifungaller için artmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tüm maddelerin uygun olma durumunun antifungal ilaca göre değerlendirilmesi, n (%)

Antifungal ilaç	Gözlem (n=105)	Geri bildirim ve eğitim (n=109)	AFY (n=204)	p değeri
Anidulafungin	0 (0,0)	3 (27,3)	21 (87,5)	<0,001
Kaspofungin	10 (55,6)	8 (36,4)	37 (67,3)	0,045
Mikafungin	5 (71,4)	-	-	-
Flukonazol	4 (9,3)	8 (17,4)	32 (45,7)	<0,001
Vorikonazol	5 (33,3)	7 (58,3)	25 (75,8)	0,019
Posakonazol	2 (25,0)	1 (9,1)	7 (50,0)	0,081
Lipozomal amfoterisin B	5 (71,4)	2 (28,6)	5 (71,4)	0,174

Profilaktik antifungal tedaviler ayrıca değerlendirildiğinde, doz uygunluğu oranında ve tüm maddelerde uygunluk oranında anlamlı artışlar sağlanmıştır (Tablo 4.12). Hedefe yönelik tedavilerde ise endikasyon ve uygulama yolu hariç bütün kriterlerde anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (Tablo 4.13). Ampirik tedaviler için değerlendirildiğinde sadece dozaj uygunluğunda anlamlı iyileşme sağlanmıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.12. Antifungal tedavilerin uygunluğunun profilaksiler için değerlendirilmesi (n=değerlendirilen tedavi sayısı, $n_{göz}$; $n_{geribildirim}$; n_{AFY}), n (%).

	Gözlem (n=26)	Geri bildirim ve eğitim (n=28)	AFY (n=41)	p değeri
Toplam (tam) uygunluk	8 (30,8)	5 (17,9)	19 (46,3)	0,046
Endikasyon	26 (100)	27 (96,4)	41 (100)	0,298
İlaç seçimi	26 (100)	28 (100)	39 (95,1)	0,490
Dozaj	19 (73,1)	19 (67,9)	39 (95,1)	0,005
Değerlendirmeye uygun kriterleri sağlayan hastalarda;				
Mümkünse, mikrobiyolojik düzenleme	-	-	-	-
Uygulama yolu	-	-	-	-
Tedavi süresi	12 (46,2)	11 (39,3)	19 (36,3)	0,822

Tablo 4.13. Antifungal tedavilerin uygunluğunun hedefe yönelik tedaviler için değerlendirilmesi (n=değerlendirilen tedavi sayısı, $n_{göz}$; $n_{geribildirim}$; n_{AFY}), n (%).

	Gözlem (n=72)	Geri bildirim ve eğitim (n=71)	AFY (n=139)	p değeri
Toplam (tam) uygunluk	20 (27,8)	23 (32,4)	100 (71,9)	<0,001
Endikasyon	70 (97,2)	71 (100,0)	139 (100,0)	0,064
İlaç seçimi	63 (87,5)	64 (90,1)	137 (98,6)	0,003
Dozaj	39 (54,2)	53 (74,6)	129 (92,8)	<0,001
Değerlendirmeye uygun kriterleri sağlayan hastalarda;				
Mümkünse, mikrobiyolojik düzenleme (n=46,45,92)	42 (91,3)	38 (84,4)	89 (96,7)	0,037
Uygulama yolu (n=28,31,44)	9 (32,1)	17 (54,8)	21 (47,7)	0,203
Tedavi süresi (n=58,62,98)	40 (69,0)	41 (66,1)	84 (85,7)	0,007

Tablo 4.14. Antifungal tedavilerin uygunluğunun ampirik tedaviler için değerlendirilmesi (n =değerlendirilen tedavi sayısı, $n_{göz}$; $n_{geribildirim}$; n_{AFY}), n (%).

	Gözlem (n=7)	Geri bildirim ve eğitim (n=10)	AFY (n=24)	p değeri
Toplam (tam) uygunluk	4 (57,1)	1 (10,0)	9 (37,5)	0,113
Endikasyon	6 (85,7)	10 (100,0)	24 (100,0)	0,160
İlaç seçimi	7 (100,0)	7 (70,0)	24 (100,0)	0,010
Dozaj	4 (57,1)	9 (90,0)	24 (100,0)	0,006
Değerlendirmeye uygun kriterleri sağlayan hastalarda;				
Mümkünse, mikrobiyolojik düzenleme (n=1,5,3)	1 (100,0)	5 (100,0)	3 (100,0)	-
Uygulama yolu (n=0,3,1)	-	0 (0,0)	1 (100,0)	-
Tedavi süresi (n=5,7,17)	5 (100,0)	4 (57,1)	15 (88,2)	0,309

Antifungal yönetim ekibi uygulamaları döneminde ekip tarafından 97 (%47,5) antifungal tedavi için toplam 199 öneri yapılmıştır. Bu önerilerin 157'si (%78,9) antifungal ilaçlar ile ilgili olup, diğerleri [42 (%21,1)] antibakteriyel veya antiviral ilaçlar ile ilgilidir. Antifungal ilaçlar ile ilgili 157 önerinin 151'i (%96,2) kabul edilmiş ve uygulanmıştır. En sık yapılan öneriler tedavi başlanması veya kesilmesi ($n=36$, %24,8), doz uygunluğu ($n=33$, %22,8) ve laboratuvar veya diğer değerlendirme istemleri ($n= 30$, %20,7) konusundadır (Tablo 4.15).

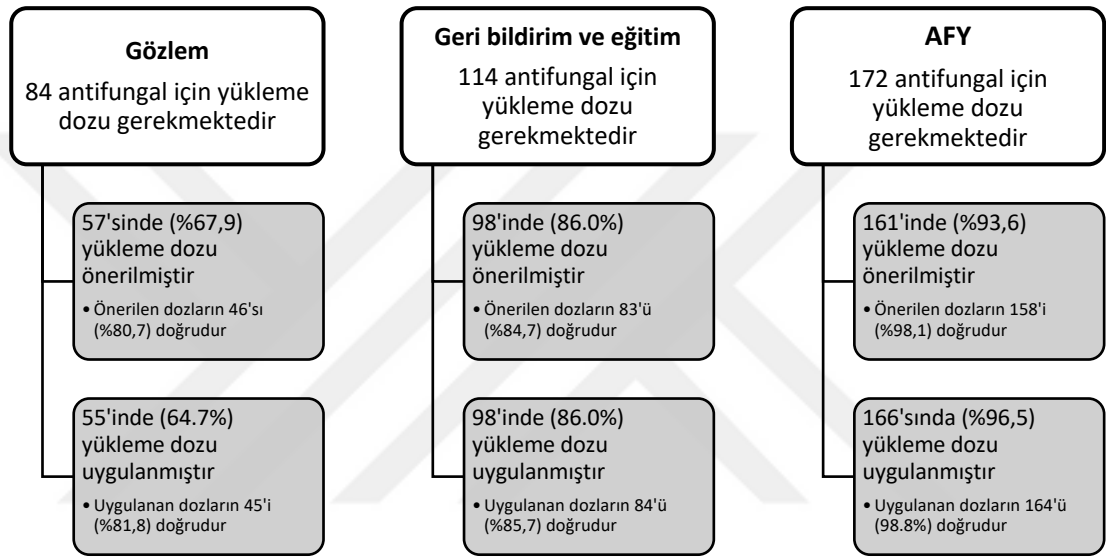
Tablo 4.15. AFY tarafından yapılan önerilerin kabul edilme ve uygulanma oranı, n (%)

	Öneriler (n=157)	Kabul edilme ve uygulama oranı (n=151)
Fungal infeksiyon ile ilişkili		
Tedavi	108 (68,8)	104 (96,3)
Tedavi izlemi	46 (29,3)	46 (100)
Tanı	3 (1,9)	1 (33,3)
Antifungal tedavi ile ilişkili		
Laboratuvar veya radyolojik inceleme istemi	30 (19,1)	28 (93,3)
Terapötik ilaç izlemi	23 (15,9)	23 (100)
Tedavi kesilmesi	25 (15,9)	22 (88,0)
Doz artırılması	15 (9,6)	15 (100)
İlaç-ilaç etkileşimi	13 (9,0)	13 (100)
Tedavi spektrumunun daraltılması	12 (7,6)	11 (91,7)
Doz azaltılması	10 (6,5)	10 (100)
Tedavi başlanması	9 (5,7)	9 (100)
Başlangıç dozu seçimi	8 (5,1)	8 (100)
Uygulama yolu	6 (3,8)	6 (100)
İlaç istemindeki hatalar	3 (1,9)	3 (100)
İlaç seçimi	2 (1,3)	2 (100)
İstenmeyen etkiler	1 (0,6)	1 (100)

Doz uygunluğuna yönelik değerlendirmeler sonucunda özellikle yükleme dozlarına ilişkin sorunlara yönelik olarak; gözlem döneminde 15 tedavide yükleme ve idame dozunda, 21 tedavide sadece yükleme dozunda, 2 tedavide ise sadece idame dozunda uygunsuzluk mevcuttur. Geri bildirim ve eğitim döneminde ise; 7 tedavide yükleme ve idame dozunda, 14 tedavide sadece yükleme dozunda, 2 tedavide ise idame dozunda uygunsuzluk saptanmıştır. AFY döneminde ise; 3 tedavide yükleme

ve idame dozu uygun değildir, 9 tedavide sadece yükleme dozu, 1 tedavide ise sadece idame doz uygunsuzdur.

Hastayı takip eden infeksiyon hastalıkları konsültan ekibi tarafından konsültasyon notlarında yükleme dozu önerilme oranı ($p<0,001$) ve yükleme dozlarının uygulanma oranı ($p<0,001$) AFY döneminde anlamlı olarak artış göstermiştir. Ayrıca yükleme dozlarının uygunluk oranında da artış gözlenmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Dönemler arası antifungal yükleme dozlarının infeksiyon hastalıkları ekibi konsültasyonu ile önerilme ve uygulanma oranları

Antifungal yönetim ekibi faaliyetlerinin tedavi süreci üzerine etkisinin değerlendirilmesinde; 30-günlük mortalite oranı, gözlem döneminde %19, geri bildirim ve eğitim döneminde %16 ve AFY döneminde %27,5 olarak saptanmıştır. Önceki dönemlerle karşılaştırıldığında, AFY döneminde 1000 hasta günü başına düşen ‘days of therapy (DOT)’ değeri kaspofungin ve anidulafungin için artmış, ancak diğer antifungaller için azalmıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Çalışma dönemlerinde antifungal tedaviler için tedavi gün sayısı (DOT) verileri

		Gözlem (PT*: 275690)	Geri bildirim ve eğitim (PT*: 267154)	AFY (PT*: 553695)
Flukonazol	<i>Vaka sayısı</i>	818	746	1096
	<i>PT oranı (%95 CI)**</i>	2,967 (2,769-3,176)	2,792 (2,597-2,998)	1,979 (1,865-2,099)
Vorikonazol (parenteral)	<i>Vaka sayısı</i>	597	372	1082
	<i>PT oranı (%95 CI)**</i>	2,165 (1,997-2,345)	1,392 (1,256-1,539)	1,954 (1,840-2,073)
Vorikonazol (oral)	<i>Vaka sayısı</i>	739	247	320
	<i>PT oranı (%95 CI)**</i>	2,681 (2,492-2,879)	0,924 (0,815-1,045)	0,578 (0,517-0,644)
Kaspofungin	<i>Vaka sayısı</i>	390	504	1187
	<i>PT oranı (%95 CI)**</i>	1,415 (1,279-1,560)	1,887 (1,727-2,057)	2,144 (2,024-2,268)
Anidulafungin	<i>Vaka sayısı</i>	173	288	462
	<i>PT oranı (%95 CI)**</i>	0,628 (0,539-0,726)	1,078 (0,959-1,208)	0,834 (0,761-0,9139)
Lipozomal amfoterisin B	<i>Vaka sayısı</i>	525	310	496
	<i>PT oranı (%95 CI)**</i>	1,904 (1,747-2,073)	1,160 (1,036-1,295)	0,896 (0,820-0,977)

*PT: person time [(kişi x zaman)'ı ifade etmektedir.]

**1000-kişi zaman ünite başına, Mid-P exact test

Çalışma kapsamında, 161 antifungal tedavi EQUAL Kandida Skoru (n=87, %54,0), EQUAL Aspergillus Skoru (n=66, %41) ve EQUAL Mukormikoz Skoru (n=8, %5) için değerlendirilmiştir.

Çalışma dönemleri arasında kandidemi tedavisi için anidulafungin kullanımında artış, lipozomal amfoterisin B kullanımında ise azalma olmuştur. Benzer

şekilde, İPA tedavisi için de lipozomal amfoterisin B kullanımında azalma olmuş, vorikonazol kullanımı ise artmıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Kandidemi, İPA ve mukormikoz tedavileri için antifungal kullanımları, n (%)

	Gözlem	Geri bildirim ve eğitim	AFY
Kandidemi, n (%)	(n=36)	(n=43)	(n=55)
Flukonazol	10 (27,8)	15 (34,9)	14 (25,5)
Vorikonazol	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (2,8)
Kaspofungin	13 (36,1)	17 (39,5)	22 (40,0)
Mikafungin	5 (13,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anidulafungin	4 (11,1)	9 (20,9)	16 (29,1)
Lipozomal Amfoterisin B	3 (8,3)	2 (4,7)	2 (3,6)
İPA, n (%)	(n=24)	(n=18)	(n=42)
Vorikonazol	15 (62,5)	13 (72,2)	34 (81,0)
Posakonazol	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)
Lipozomal Amfoterisin B	9 (37,5)	4 (22,2)	6 (14,3)
Kombine tedaviler	0 (0)	1 (5,6)	1 (2,4)
Mukormikoz, n (%)	(n=6)	(n=3)	(n=2)
Posakonazol	2 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)
Lipozomal Amfoterisin B	2 (33,3)	2 (66,7)	2 (100)
Kombine tedaviler	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)

Başlangıçta 2 set (40 ml) kan kültürü, ekokardiyografi, oftalmoskopi ve ilk negatif takip kan kültürü sonrası 14 günlük antifungal tedavi önerilerine uyum oranlarında geri bildirim ve eğitim dönemi ile AFY döneminde artış gözlenmiştir. Kandidemi hastaları için infeksiyon hastalıkları konsültasyon notunda ekokardiyografi önerilme oranı gözlem döneminde %38,1 iken, geri bildirim ve eğitim döneminde %51,9 olan bu oran, AFY döneminde %76,9'a yükselmiştir. Oftalmoskopi önerilme oranı ise gözlem döneminde %52,4 iken, geri bildirim ve eğitim döneminde %85,2 ve AFY döneminde ise %89,7 olmuştur.

Ekinokandin tedavilerinin gözlem döneminde 5'inde geri bildirim ve eğitim döneminde 8'inde, AFY döneminde ise 20'sinde tedavinin flukonazole daraltılması uygunsuz olarak değerlendirilmiştir.

Gözlem döneminde antifungal tedavilerin 4'ünde tedavi süresi gerekenden (ilk negatif kan kültürü sonrası 14 gün) kısa, 8'inde ise uzun olarak belirlenmiştir. Geri bildirim ve eğitim döneminde ise tedavilerin 4'ü kısa, 7'si ise gerekenden uzundur. AFY döneminde sadece 1 hastada tedavi süresi uzun olarak belirlenmiştir, hiçbir hastada tedavi erken sonlandırılmamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. EQUAL kandida skorunda yer alan maddeler ve uygunluk oranları

Uygunluk kriterleri	Gözlem (n=21)	Geri bildirim ve eğitim (n=27)	AFY (n=39)	p değeri
Başlangıç kan kültürü (2 set/40 ml)	2 (9,5)	3 (11,1)	16 (41,0)	0,004
Tür tanımlama	21 (100)	27 (100)	39 (100)	-
Duyarlılık testi	20 (95,2)	26 (96,3)	36 (92,3)	0,772
Ekokardiyografi	6 (28,6)	10 (37,0)	24 (61,5)	0,027
Oftalmoskopi	5 (23,8)	15 (55,6)	28 (46,2)	0,081
Ekinokandin tedavisi	16 (76,2)	20 (74,1)	36 (92,3)	0,103
Duyarlılık sonuçlarına göre tedavinin flukonazole daraltılması (n=11;12;16)	7 (63,6)	9 (75,0)	12 (75,0)	0,621
İlk negatif takip kültürü sonrası 14 gün tedavi (n=17;22;26)	5 (29,4)	11 (50,0)	25 (96,2)	<0,001
Santral venöz katater çıkarılması (n=14;23;27)				
≤24 saat	8 (57,1)	8 (34,8)	14 (51,9)	0,541
24-72 saat	1 (7,1)	3 (13,0)	1 (3,7)	
Takip kan kültürü (günlük)	9 (42,9)	5 (18,5)	10 (25,6)	0,162
Toplam puan (%) (ulaşılan/ulaşılabilir)	56,3 (238/423)	54,6 (307/562)	70,0 (531/793)	<0,001

*n=uygulanabilir hastalar

Çalışma süresince toplam 76 hasta İPA tanısıyla tedavi edilmiştir. Bu hastaların yönetiminde vorikonazol için terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılma oranında artış sağlanmış ancak diğer parametrelerde önemli bir iyileşme sağlanamamıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. EQUAL İPA skorunda yer alan maddeler ve uygunluk oranları, n (%)

Uygunluk kriterleri	Gözlem (n=18)	Geri bildirim ve eğitim (n=13)	AFY (n=35)
>10 gün nötropeni veya allojenik kemik iliği nakli olan hastalarda küf etkili profilaksi veya haftada 2-3 kez galaktomannan tarama testi	7 (38,9)	10 (76,9)	9 (25,7)
72-96 saat süren persistan ateş varsa BT	17 (94,4)	12 (92,3)	23 (65,7)
Akciğerde infiltrasyon varsa BAL	7 (38,9)	8 (61,5)	2 (5,7)
Galaktomannan	7 (100)	7 (87,5)	2 (100)
Direkt mikroskopi	7 (100)	7 (87,5)	2 (100)
Kültür	7 (100)	7 (87,5)	2 (100)
Fungal PZR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kültürde <i>Aspergillus</i> üremiş ise	1 (5,6)	2 (15,4)	8 (22,9)
Tür düzeyinde tanımlama	1 (100)	2 (100)	8 (100)
Antifungal duyarlılık testi	1 (100)	2 (100)	6 (75,0)
Refrakter olgular için histopatolojik inceleme	-	-	-
Gümüşleme boyası	-	-	-
PAS	-	-	-
Moleküler tanı yöntemleri	-	-	-
<i>İlk tedavi</i>			
İsavukonazol veya vorikonazol veya–daha önce küf proflaksisi verilmişse– lipozomal amfoterisin B veya kaspofungin	18 (100)	13 (100)	35 (100)
Terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılmaksızın vorikonazol tedavisi (hedeflenen vadi düzeyi 1-5,5 mg/L) (n=14;12;31)	14 (100)	12 (100)	1 (3,2)
7. gün BT (n=16;13;29)	2 (12,5)	3 (23,1)	3 (10,3)
14. gün BT (n=12;11;22)	1 (8,3)	5 (45,5)	11 (50,0)
21. veya 28. gün BT (n=11;7;13)	7 (63,6)	2 (28,6)	8 (61,5)

BT: bilgisayarlı tomografi, BAL: bronkoalveolar lavaj, PZR: polimeraz zincir reaksiyonu, PAS: Periodic acid–Schiff

Çalışma süresinde toplam 8 hasta mukormikoz tanısıyla tedavi edilmiştir. Bu hastaların 2'si pulmoner mukormikoz ile izlenmiştir. Çalışma dönemleri arasında uygunluk kriterlerinin hiçbirinde önemli değişiklik saptanmamıştır (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. EQUAL mukormikoz skorunda yer alan maddeler ve uygunluk oranları, n (%)

	Gözlem (n=4)	Geri bildirim ve eğitim (n=2)	AFY (n=2)
>10 gün nötropeni veya allojenik kemik iliği nakli olan hastalarda küf etkili profilaksi	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
72-96 saat süren persistan ateş varsa BT	2 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Ters halo varlığında; BT/MR evrelendirme: baş, boyun, abdomen	2 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
BAL			
Direkt mikroskopi, tercihan optik parlaticı kullanarak	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kültür	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fungal PZR (panfungal, Aspergillus, Mucorales)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mikrobiyolojik inceleme sonucu negatifse biyopsi			
Dokudan kültür	3 (75,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Histopatoloji	3 (75,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Taze biyopsi örneği ya da parafin bloktan moleküler yöntemlerle inceleme	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Etken kültürde üremişse tür düzeyinde tanımlama ve antifungal duyarlılık testi	3 (75,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Cerrahi debridman	3 (75,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Mikroskopik olarak temiz rezeksiyon sınırı oluşturacak şekilde			
Lipozomal amfoterisin B (≥ 5 mg/kg/gün) veya İsavukonazol veya posakonazol (Tİİ yapılarak)	4 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)
Risk faktörlerinin kontrolü:			
Nötropeni, hiperglisemi, ketoasidoz, kortikosteroidler	4 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)
7. gün BT	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
14. gün BT	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Düzelme görülene kadar haftalık BT	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

BT: bilgisayarlı tomografi, MR: manyetik rezonans, BAL: bronkoalveolar lavaj, PZR: polimeraz zincir reaksiyonu, Tİİ: terapötik ilaç izlemi

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, geri bildirim sağlayan, eğitim veren veya günlük değerlendirmenin yapıldığı antifungal yönetim programının antifungal tedavi uygunluğunda artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Antifungal tedavi açısından değerlendirildiğinde, kullanılan antifungal ajandan başka bir antifungal ajana geçiş ve tedavi yanıtısızlığı oranlarında çalışmada günlük değerlendirmenin yapıldığı antifungal yönetim programı sürecinde önemli bir azalma sağlanmıştır. Ayrıca çalışma dönemleri arasında flukonazol kullanımında azalma ve ekinokandin kullanımında artış gözlenmiştir. Bu durum *C. albicans* dışı infeksiyonlardaki artışa bağlı olarak antifungal yönetim ekibi tarafından yapılan önerilere ve kılavuz önerilerine uyumda artış ile ilişkilendirilebilir. Klinik tanı ve tedavi kılavuzlarına göre tedavi endikasyonlarına uygun antifungal kullanımı açısından çalışma dönemleri arasında farklılık saptanmamıştır. Çalışmanın yürütüldüğü hastanede antifungal tedavilerin uzun zamandır infeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından yönetildiği düşünüldüğünde bu sonuç şaşırtıcı değildir.

Çalışmanın eğitim-bilgilendirme ile destek verilen ikinci döneminde parenteral vorikonazol kullanımında azalma, oral vorikonazol kullanımında ise az da olsa bir artış gözlenmiştir. Çalışmanın ikinci döneminden itibaren hastane laboratuvarında vorikonazol için terapötik ilaç izleminin yapılabilir hale gelmesi bu sonucun elde edilmesinde önemli faktörlerden biridir. Ancak çalışmanın üçüncü döneminde, bu iyileşme sürdürülememiş, hatta oral vorikonazol kullanımında azalma saptanmıştır.

Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi çalışmanın 3. döneminde hastanede oldukça fazla etkili olmuştur ve çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunu değiştirmiştir. Bu hastalarda gözlenen önemli bir sorun olan COVID-19 ilişkili pulmoner aspergilloz özellikle yoğun bakım hastalarında mortalite ve morbiditede belirgin artışa neden olmaktadır (136). Bu hastalarda vorikonazol tedavisinin oral yoldan kullanımının kısıtlı olması da, çalışmanın üçüncü döneminde oral vorikonazol kullanımda azalmaya nedenleri arasında yer almıştır. Yoğun bakım hastalarında çok sayıda ilacın eş zamanlı kullanıyor olması ilaç-ilac etkileşimleri riskini artırma potansiyeline sahiptir (137). Bu nedenle etkileşim riski daha düşük olan lipozomal amfoterisin B kullanımında artış eğilimi olsa da, terapötik ilaç izlemi ve ilaç

etkileşimlerinin yönetimi konusunda antifungal yönetim ekibi tarafından ilgili önerilerin yapılıyor olması bu durumu engellemiştir. Bu yaklaşım invaziv pulmoner aspergilloz yönetiminde tanı ve tedavi kılavuzlarına uyum oranında artış elde edilmesini sağlamıştır.

COVID-19 pandemisi, çalışma süreci açısından Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2, SARS-CoV-2) ile infekte hastaların çalışmada yer almasına neden olmasının yanı sıra, bu dönemde hastaneye yatış için hasta seçiminde de değişikliklere neden olmuştur (138, 139). Çalışmanın üçüncü döneminde cerrahi hastalarının, nötropenik hastaların ve solid tümörü olan hastaların azalmış olması bu değişiklik ile ilişkilidir. Tüm dünyada olduğu gibi çalışmanın yürütüldüğü hastanede de pandemi nedeniyle operasyonlar mümkün olduğunca azaltılmış ve ertelenmiştir, ayrıca infeksiyon riskini azaltmak için nötropenik hastalar mümkün olan en hızlı şekilde taburcu edilmiş ve yatışları ertelenmiştir.

Bu çalışmada, özellikle endikasyon ve mikrobiyolojik sonuçlara göre antifungal tedavilerin düzenlemesi ilk dönemden itibaren yüksek oranda uygun bulunmuş ve dönemler arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Antifungal ilaçların uygulama yolu uygunluğu açısından ise çalışmanın 2. döneminde iyileşme eğilimi sağlanmış olsa da bu iyileşme çalışmanın 3. döneminde daha fazla artırılmamıştır. Tedavi türüne göre değerlendirildiğinde ise; profilaktik tedavilerde doz uygunluğu, hedefe yönelik tedavilerde tüm kriterlerin uygunluğu ve ampirik tedavilerde ise ilaç seçimi ve doz uygunluğunda anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır.

Antifungal tedavilerde, tedaviye kılavuzluk eden ve antimikrobiyal ilaç seçimi üzerinde etkili olması gereken antimikrobiyal duyarlılık sonuçları elde edilmiş olsa bile, hasta mevcut tedavi ile iyiye gidiyorsa klinisyenler genellikle tedavi spektrumunu daraltma konusunda istekli olmayabilir. Kandidemi hastaları ile yürütülen güncel bir çalışmada ekinokandin ile tedavi edilen flukonazol duyarlı izolatlarla infekte hastaların %40'tan azında tedavinin flukonazole daraltıldığı belirlenmiştir; kritik olmayan ve *C.albicans* ile infekte hastaların sadece yarısında deeskalasyon yapılmıştır (140). Bu çalışmadaki dönemler arasında ise, kandidemi hastalarında duyarlılık sonuçlarına göre tedavinin flukonazole daraltılma oranı %63,6-75,0 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışmanın son döneminde tüm hastalarda

mikrobiyolojik düzenleme yapılma oranında tama yakın uygululuk oranına ulaşmıştır. Tedavi spektrumunun daraltılması konusunda antifungal yönetim ekibi tarafından 12 öneri yapılmış ve bu öneriler yüksek oranda kabul edilmiştir.

Antimikrobiyal yönetim konusunda literatürde çok fazla sayıda yayın olsa da antifungal yönetim konusunda yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Santiago-Garcia ve arkadaşları çalışmalarında antifungal ilaç reçetelenmesi üzerine iki farklı müdahalenin etkisini değerlendirmişlerdir. Kılavuz geliştirilerek bu kılavuzun günlük klinik pratiğe adaptasyonunun yanı sıra antifungal tedavi konusunda bir eğitim ile uygunsuz reçeteleme oranını %15,2'den %5,3'e azaltmışlardır (141). Verilen eğitim ve kılavuza uygun yönlendirmelere benzer şekilde bu çalışmada da, eğitim ve geri bildirim müdahalesi ile antifungal tedavilerde iyileşme sağlanmış olsa da, bu iyileşmelerin tam olarak istenen noktaya taşınması ve sürdürülmesi noktasında klinik eczacının yer aldığı bir antifungal yönetim ekibinin önemi ortaya konulmuştur.

Özellikle vorikonazol tedavisi ile gözlenebilen ilaç etkileşimleri tedavi başarısızlığı ve toksisite için önemli bir risk oluşturmaktadır (54); kontrendike ve majör etkileşimler klinik olarak önemlidir ve müdahale veya izlem gerektirir (142). Bu çalışmada etkileşimler hakkında bilgi sağlanmasına ek olarak tüm dönemlerde günlük olarak ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi hizmetinin sağlanması sayesinde potansiyel etkileşimlerin önlenmesi konusunda başarı sağlamıştır.

Antifungal yönetim ekibi tarafından yapılan önerilerin %20'si antifungal ilaçların dozu konusundadır ve bu önerilerin tamamı kabul edilmiştir. Antifungal tedavinin sonlandırılmasına yönelik öneriler sık yapılan diğer öneriler arasındadır ve bunların da %88'i kabul edilmiştir. Dozaj ve tedavi süresine yönelik olarak yapılan önerilerin yanı sıra parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş konusunda da öneriler yapılarak antifungal tedavide iyileşmeler sağlanmıştır. Tüm bu bulgular antifungal tedavilerin gözden geçirildiği diğer çalışmalar ile uyumludur. Bu çalışmalarda da en sık yapılan öneriler antifungal ilaçların değişimi, tedavinin sonlandırılması, antifungal ilaç kullanımının azaltılması, oral tedaviye geçilmesi ve doz ayarlamaları konusunda olmuştur (143-147). Bu çalışma kapsamında antifungal tedavilere yönelik en sık yapılan öneriler; uygun dozlama ve tedavi süresinin sağlanması, ayrıca parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş konularında olmuştur. Bu durum daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Antifungal ilacın değiştirilmesi, antifungal

tedavinin kesilmesi, oral tedaviye geçiş, kan ve kateter kültürlerinin elde edilmesi, serolojik incelemeler, antifungal ilaç kan düzeylerinin tayini ve radyolojik testler literatürde yer alan çalışmalarda en sık yapılan öneriler arasındadır (143-146).

Antifungal ilaç dozlarının uygunluğu; hem yükleme hem de idame dozları açısından önem taşıtmaktadır. Eğer hastanın böbrek fonksiyonları normal ve vücut ağırlığı standart dozların kullanılması için uygun ise; uzun zamandır kullanılan ve birçok bilimsel kaynakta belirtilen idame dozlar çoğunlukla doğrudur. Ancak; özellikle yükleme dozları konusunda ve farmakokinetik değişikliklere göre dozların ayarlanması gereken hastalar söz konusu olduğunda, uygun doz konusunda tereddüt oluşabilmekte ve bu durum da hatalı uygulamalara yol açabilmektedir. Ayrıca yükleme dozlarının istemsiz bir şekilde unutulması ve atlanması sık rastlanan olası bir durumdur (118, 148). Bu çalışmada geri bildirim ve eğitim toplantıları sırasında bu hususta bilgi verilmesi yükleme dozlarının önerilme ve uygulanma oranlarında artış sağlamıştır, günlük olarak antifungal yönetim ekibi izlemi yapılması ile bu artış pekiştirilerek neredeyse tüm tedavilerde yükleme dozlarının uygun bir şekilde kullanılması sağlanmıştır.

Mularoni ve arkadaşlarının çalışmasında AFY uygulaması öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde uygun antifungal ilaç seçimi (%40,5 ve %78,6), uygun dozlama (%51,2 ve %79,8), uygun tedavi süresi (%55,9 ve %75) ve daha iyi bir kandidemi yönetimi konularında iyileşme; ayrıca antifungal tüketiminde ve tedavi maliyetinde AFY ile önemli azalma sağlanmıştır (149).

Bu çalışmada, bir antifungal ilaçtan başka bir antifungal ilaca geçiş oranı üçüncü dönemde anlamlı bir şekilde azalmıştır. Ayrıca refrakter fungal hastalık oranında da önemli bir azalma sağlanmıştır. Antifungal yönetim ekibinin etkili olduğu dönemde hem başlangıç tedavilerin hem de antifungal ilaç dozlarının hastanın bireysel farmakokinetik özelliklerine göre daha doğru bir şekilde belirlenmiş olması sayesinde antifungal ilaçlar arasında geçiş oranında azalma olduğu ve daha tutarlı bir tedavi sağlandığı düşünülebilir. Bu sayede hasta için en uygun antifungal tedavinin seçilmesi sürecinde kısılma da sağlanabilmiştir.

Cappelletty ve arkadaşlarının çalışmasında antimikrobiyal yönetim ekibinde eczacının yer almaması, antimikrobiyal ilaçların uygunsuz kullanımında ve ortalama antifungal tedavi süresinde artışa neden olmuştur (150). Samura ve arkadaşları,

antifungal yönetim ekibi programının uygulanması ile optimal antifungal ilaç kullanımı oranında artış ve antifungal tedavi süresinde ise azalma sağlandığını saptamıştır (151). Antifungal tedavi süresindeki azalma hariç, tüm bu bulgular, bu çalışma ile de desteklenmektedir. Bu farklılık çalışma tasarımlarının ve çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonlarının farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan çalışmalarda antifungal yönetim ekibi önerilerine uyum oranı %40-98 arasında değişmektedir (143, 144, 146), bu çalışmada da AFY ekibi tarafından yöneltilecek önerilerin kabul edilme oranı %96,2 olarak saptanmıştır. Bir çalışmada antifungal yönetim ekibi uygulamalarının mortalite oranında azalma sağladığı bildirilmiştir (144). Ancak Kawaguchi ve arkadaşlarının çalışmasında AFY dönemi ve AFY öncesi dönem 30 günlük mortalite açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim saptanmamıştır (%30 ve %41, $p>0,05$) (143). Başka bir çalışmada mortalite oranı ve hastanede yatış süresi değerlendirildiğinde, AFY uygulanan çalışma dönemleri arasında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (152). Bu çalışmada da 30 günlük mortalite oranında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır; ciddi komorbiditelere sahip hasta oranının yüksek olmasının yanı sıra çalışmanın son döneminde ortaya çıkan COVID-19 pandemisi bu sonucun önemli nedenleri arasındadır. Çalışmanın üçüncü döneminde takip edilen 192 hastanın 39'u COVID-19 tanısı ile takip ve tedavi edilmiş ve bu hastaların 36'sı yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Güncel bir meta analizde COVID-19 ilişkili pulmoner aspergilloz tanısı ile yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda mortalite oranı %54,9 olarak bulunmuştur (136). Mortalite oranı ve pandemi süresince hastaneye yatışlar ve hasta grupları göz önüne alındığında; bu çalışmanın üçüncü döneminde saptanan mortalite artışı üzerine etkisi olduğunu düşünmek kaçınılmazdır. COVID-19 hastalarının verisi analizden çıkarılarak değerlendirildiğinde çalışmanın üçüncü döneminde 30-günlük mortalite %23 olarak bulunmuş ve çalışma dönemleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,311$). Bir AFY ekibi tarafından verilen sağlık hizmeti ile mortalite oranının kısmen kısa bir süre içerisinde azaltılmasının hedeflenmesi, gerçek yaşam ortamında yürütülen bir çalışmada birçok karıştırıcı faktörün bulunması ve bu faktörlerin kontrolünün zor olması nedeniyle çok mümkün görünmemektedir.

Valerio ve arkadaşlarının çalışmasında antifungal ilaç seçimi, tedavi süresi ve mikrobiyolojik sonuçlara göre tedavinin düzenlenmesi konusundaki uygunsuzluklar

antifungal tedavide en sık rastlanan problemler olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada tedavi süresi ortanca 14 gün (CAA: 7-26 gün) olarak saptanmış olup, hastaların %40,4'üne öneri yapılmış ve antifungal tedavilerin %45'inde en az bir uygunsuzluk olduğu belirlenmiştir (145). Bu çalışmada üçüncü dönemde tedavilerin %47,5'ine öneri yapılmış olup, birinci dönemde tedavilerin %69,5'inde, üçüncü dönemde ise %30,4'ünde en az bir uygunsuzluk olduğu saptanmıştır. Valerio ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer çalışmada ise, her bir antifungal tedavinin değerlendirilmesinin zaman alıcı olduğu ve oral tedaviye geçişin tüm hastalarda skrolama sistemi içinde değerlendirilebileceği belirtilmiştir. Ancak bazı hastalar doğrudan tedavi başlangıcından itibaren oral antifungal ilaçlar ile tedavi edilmektedir, bu nedenle skrolama içerisinde yer alan bu maddenin 'oral tedaviye geçiş veya tedavi başlangıcından itibaren oral tedavi' şeklinde revize edilmesi daha akılcı olabilir (153).

İmmünesupresif hastalar gibi bazı hasta gruplarında etkili ve sürekli bir antifungal yönetim programının uygulanması önemli bir zorluktur. Çünkü bu hastalarda invaziv fungal infeksiyonların tedavisindeki uygunsuzluklar (tedavide gecikme veya gereksiz tedavi gibi) antimikrobiyal direnç veya tedavi maliyetinde artışla ilişkili olarak bulunmuştur (146). Özellikle bu hasta gruplarında etkili ve iyi yapılandırılmış bir antifungal yönetim ekibi programının rutin uygulamalara entegre edilmesi önem taşımaktadır. Hasta bakım merkezlerindeki işgücü ve kaynaklardaki farklılıklar profilaktik veya ampirik ajanların tercihinde de farklılıklara neden olabilmektedir (154). Diğer taraftan ilaç seçiminde belirleyici olabilen azol antifungal ajanlarla immünesupresif ajanlar arasında ilaç-ilaç etkileşimi riskidir; ki bu durum her iki grup ilaç için de doz aşımı ve toksisiteye veya yetersiz doza ve etkinlikte azalmaya neden olabilir (155). Yu ve arkadaşları flukonazol, itrakonazol veya ketokonazol ile tedavi edilen hastalarda ilaç-ilaç etkileşimi gözlenme oranının %70,3 olduğunu saptamıştır (156). Depont ve arkadaşlarının çalışmasında lösemi hastalarının (%40,4), HIV ile yaşayan bireylerin (%24,6) ve kanser hastalarının (%10,5) ilaç-ilaç etkileşimleri açısından daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır. Ayrıca flukonazol ile gözlenen ilaç etkileşimlerinde en sık yer alan ilaçların rifampisin (%45,0) ve siklosporin (40.0%) olduğu belirtilmiştir (157). Andes ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastanede yatan hastaların %88 ve %93'ünde sırasıyla vorikonazol ve posakonazol ile ilaç etkileşimi olduğu bulunmuştur. Dahası posakonazol tedavilerinin %68'inde ve

vorikonazol tedavilerinin %20'sinde kontrendike olarak kabul edilen en az bir ilaç etkileşimi vardır. Yoğun bakım hastaları, hematolojik maligniteli ve nötropenik hastalar gibi belirli hasta gruplarında ise ilaç etkileşimi gözlenme sıklığı %90'ın üzerindedir (158). Triazol grubu antifungal ilaçların dahil olduğu ilaç etkileşimleri sonucu QT aralığında uzama, aritmi, kas toksisitesi, nöbet, solunum depresyonu ve nefrotoksikite gibi advers etkilerde artış gözlenebilir (159, 160). İlaç etkileşimlerinin yönetimi için azol antifungal ilacın veya ek ilacın değiştirilmesi, ek ilacın dozunun ayarlanması veya elektrokardiyogram gibi bir izlem yönteminin kullanılması önerilmektedir (161).

Kandidemi yönetimi açısından değerlendirildiğinde, 'EQUAL Kandida Skoru' içerisinde yer alan parametrelerden olan başlangıç kan kültürü, ekokardiyografi, ilk negatif kan kültürü sonrası 14 günlük tedavi kriterlerinde bu çalışmada iyileşmeler saptanmıştır. Kawaguchi ve arkadaşlarının çalışmasında kandidemi yönetimi değerlendirilmiş ve AFY ekibi sayesinde oftalmolojik inceleme ve uygun kontrol kan kültürü oranlarında artış sağlanmıştır (143). EQUAL kriterleri yakın zamanda geliştirildiği ve yayınlandığı için bu kriterlerin kullanıldığı yayınlanmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Nemer ve arkadaşları ise etken türün tanımlanması, duyarlılık testi, ilk negatif takip kan kültürü sonrası 14 gün tedavi ve santral venöz kateterin çıkarılması konularının 'EQUAL Kandida Skoru' kriterleri arasında en çok uyum sağlanan konular olduğunu bulmuştur. Ancak başlangıç kan kültürü, ekokardiyografi, oftalmoskopi, ekinokandin grubu bir antifungal ile tedavinin başlatılması, tür tanımlama ve duyarlılık sonuçlarına göre tedavinin daraltılması ve günlük takip kan kültürü kriterlerine uyum düşüktür (17). Pinto-Magalhaes ve arkadaşları 'EQUAL Kandida Skoru' ile mortalite arasında bir ilişki saptamamıştır. Bu çalışmada 177 kandidemi dönemi değerlendirilmiştir. Tedavi dönemlerinin %1,7'sinde antifungal duyarlılık testleri, %35'inde oftalmoskopi, %42,3'ünde transtorasik ve %9,3'ünde transözofajeal ekokardiyografi yapılmıştır. İlk basamak tedavi olarak hastaların yaklaşık yarısında ekinokandinler, daha sonra flukonazol ve amfoterisin B tedavileri tercih edilmiştir. İlk basamak tedavi olarak ekinokandin tercih edilen hastaların %32'sinde tedavi flukonazole daraltılmıştır. Toplam 'EQUAL Kandida Skoru' santral venöz kateteri olmayan hastalar için 6 (CAA: 6-9), santral venöz kateteri olan hastalar için ise 11 (CAA 6-14) olarak hesaplanmıştır (18). Ancak,

Huang ve arkadaşları tarafından yürütülen başka bir çalışmada, EQUAL Kandida kriterlerine uyum sonucu skorun artması ile hastanın hayatta kalma şansının da arttığını, ancak skorun 10'dan düşük olması ile mortalite riskinde artış olduğu gösterilmiştir (162). Bal ve arkadaşlarının çalışmasında ise 10 yıllık bir süre içerisinde kandidemi tanısıyla takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve yaşlı hastalarda 'EQUAL Kandida Skoru'nun daha düşük olduğu saptanarak, bu hastaların tedavisindeki uygunsuzluk esas olarak başlangıç kan kültürünün yetersiz yapılması, ekokardiyografi ve oftalmoskopinin yapılmamış olması olarak belirtilmiştir (163). Toplam puanın hastada santral venöz katater olma durumu gibi bazı kriterlere göre değişiyor olması ve toplam puanın klinik sonuçlarla ilişkisinin henüz belirlenmemiş olması gibi nedenlerle bu çalışmada toplam puan hesaplanmamıştır; ancak her bir kriterde iyileşme sağlamanın önemi düşünülerek her bir kriter ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

İnvaziv pulmoner aspergilloz ve mukormikoz yönetiminde ise vorikonazol tedavisi için terapötik ilaç izleminin sağlanması dışında belirgin bir iyileşme saptanmamıştır. Çalışmanın son döneminde ortaya çıkan COVID-19 pandemisi ne yazık ki birçok parametrede beklenen iyileşmelerin (bronkoalveolar lavaj istemi gibi) eski düzeyine veya daha kötüye gitmesine neden olmuştur.

Budin ve arkadaşları invaziv pulmoner aspergilloz hastalarında tanı ve tedavi standartlarını retrospektif olarak değerlendirmek için 'EQUAL Aspergillus Skoru'nu kullanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 103 hastanın tanıları değerlendirildiğinde, EORTC kriterlerine göre, 11'i kanıtlanmış, 92'si ise muhtemel İPA olarak değerlendirilmiştir. Tanı kriterlerinde ulaşılabilecek en yüksek puana ulaşma oranı değerlendirildiğinde hematoloji hastalarında %81,3, hematoloji dışı hastalarda ise %56,3 oranında ulaşılabildiği saptanmıştır. Bu oranlar tedavi kriterlerinde sırasıyla %86,3 ve %68,1'dir (164). 'EQUAL Aspergillus Skoru' öncelikli olarak hematolojik hastalarda kullanıma uygundur, bu nedenle hematoloji dışı hastalarda uyum oranları daha düşüktür. Bizim çalışmamızda da özellikle son dönemde hematoloji dışı İPA hastalarının yüksek oranı göz önünde bulundurulduğunda uyum oranlarının düşük olması kaçınılmazdır.

Koehler ve arkadaşlarının çalışmasında 'EQUAL Mukormikoz Skoru'nun geliştirilmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 11 hasta için

ulaşılabilir toplam puanın %62,7'sine ulaşılmıştır. Toplam skorun tanı kriterlerinde %67,9'una, tedavi kriterlerinde %61,4'üne, takip kriterlerinde ise %51,5'ine ulaşılmıştır (165). Koehler ve arkadaşları tarafından yürütülen diğer bir çalışmada ise 27 mukormikoz hastası retrospektif olarak değerlendirilmiş ve ulaşılabilir toplam puanın %53,8'ine ulaşılabildiği saptanmıştır (166). Ancak bu çalışmada dahil edilen mukormikoz hastaları genel olarak hematolojik herhangi bir malignitesi olmayan ve akciğer mukormikozu olan hastalar olmadıkları için skortlama etkili bir şekilde kullanılamamıştır.

Çalışma dönemleri arasında antifungal kullanımları değerlendirildiğinde, kaspofungin ve anidulafungin kullanımında artış saptanmıştır ki bu durum ampirik antifungal ve kandidemi tedavilerinin daha uygun şekilde başlanması ile ilişkili olabileceği gibi, çalışmanın son iki döneminde hastanede mikafungin olmaması ile de ilişkili olabilir. Ayrıca dönemler arası vorikonazol kullanımı artarken, lipozomal amfoterisin B kullanımı azalmıştır. Bu sonucun vorikonazol kan düzeyi izleminin yapılabilir hale gelmesine ve vorikonazol ile olan etkileşimlerin yönetimi konusunda sağlanan desteğe bağlı olduğu düşünülebilir.

Bu alışma kaçınılmaz olarak bazı kısıtlılıklara sahiptir. Çalışma tek bir üçüncü basamak hastanesinde yürütülmüştür, bu yüzden elde edilen sonuçlar başka sağlık merkezlerine uyarlanamayabilir. Ancak hastane genelinde AFY ekibi uygulamasına olan pozitif yaklaşım çalışmanın etkin bir şekilde sürdürülmesini sağlamış olabileceği için, benzer çalışmaların yürütülmesinde bu husus göz önünde bulundurulabilir. Ayrıca çalışmada randomize olmayan, kesitsel bir yöntem ile 400 ardışık antifungal tedavi analiz edilmiştir. Bu yöntem çalışma süreçlerinde ortaya çıkan potansiyel epidemiyolojik değişikliklerin kontrol edilememesine neden olmaktadır. COVID-19 pandemisinin ortaya çıkması ve çalışmanın yürütüldüğü ortamın pandemi hastanesi olarak hizmet vermesi sebebiyle çalışmanın üçüncü dönemine denk gelen COVID-19 pandemisinin öngörülemeyen etkileri de söz konusu olabilir. Çalışma kapsamında çok fazla değişken olduğu için ekonomik fayda değerlendirmesi yapılamamıştır; ancak böyle bir değerlendirme yapılarak bu uygulamanın faydasının gösterilmesi değerli olabilir. Dönemsel takip sürelerinin nispeten kısa olması farklı hasta gruplarının çalışmada temsil edilememiş olmasına

neden olmuştur, daha uzun takip süreleriyle daha fazla alt grup analizinin yapılması mümkün olabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile, klinik eczacı öncülüğünde yürütülen bir antifungal yönetim programının hastanede günlük klinik uygulamaların bir parçası olabileceği ve pratik, ulaşılabilir bir hedef olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hizmetin invaziv fungal infeksiyon tanısı ile takip ve tedavi edilen hasta oranının yüksek olduğu üçüncü basamak hastanelerde standart hasta bakım sürecinin bir parçası olabileceği saptanmıştır. Serviste, hasta vizitleri sırasında karşı karşıya kalınan iş yükü ve hasta çeşitliliği göz önüne alındığında, klinik eczacı tarafından yapılan geri bildirim ve destek öneriler antifungal tedavilerin kalitesini arttırmaya yardımcı olabilir. Bu sonuçlar çerçevesinde, klinik eczacı öncülüğünde yürütülen bir antifungal yönetim programının uygulamaya konulmasının akılcı olduğu olduğu düşünülmektedir. Antifungal yönetim programının uygulamaya konulması antifungal tedavilerde ilaç seçiminin, ilaç dozunun ve tedavi süresinin uygunluğunun artırılmasını ve potansiyel ilaç-ilac etkileşimlerinin önlenmesini sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Chou AF, Graber CJ, Jones M, Zhang Y, Goetz MB, Madaras-Kelly K, et al. Characteristics of antimicrobial stewardship programs at veterans affairs hospitals: results of a nationwide survey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(6):647-54.
2. Gross BN, Steib-Bauert M, Kern WV, Knoth H, Borde JP, Krebs S, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs: a multi-center surveillance update from Germany. *Infection*. 2015;43(4):423-9.
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol*. 2010;36(1):1-53.
4. Lai CC, Tan CK, Huang YT, Shao PL, Hsueh PR. Current challenges in the management of invasive fungal infections. *J Infect Chemother*. 2008;14(2):77-85.
5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-1554.
6. Alp S, Arikan-Akdagli S, Gulmez D, Ascoglu S, Uzun O, Akova M. Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010. *Mycoses*. 2015;58(8):498-505.
7. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL, Extended Prevalence of Infection in ICUSGoI. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011;39(4):665-670.
8. Apisarnthanarak A, Yatraser A, Mundy LM. Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010;31(7):722-727.
9. Sutepvarnon A, Apisarnthanarak A, Camins B, Mondy K, Fraser VJ. Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2008;29(4):370-373.
10. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:19-37.

11. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2019;45(6):789-805.
12. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.
13. Mellingshoff SC, Hoenigl M, Koehler P, Kumar A, Lagrou K, Lass-Flörl C, et al. EQUAL Candida Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of Clinical Candidaemia Management. *Mycoses.* 2018;61(5):326-330.
14. Koehler P, Mellingshoff SC, Lagrou K, Alanio A, Arenz D, Hoenigl M, et al. Development and validation of the European QUALity (EQUAL) score for mucormycosis management in haematology. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6):1704-1712.
15. Cornely OA, Koehler P, Arenz D, S CM. EQUAL Aspergillosis Score 2018: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of the clinical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2018;61(11):833-836.
16. Mellingshoff SC, Hartmann P, Cornely FB, Knauth L, Köhler F, Köhler P, et al. Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(8):1563-1571.
17. Nemer S, Imtiaz T, Varikkara M, Collier A, Bal AM. Management of candidaemia with reference to the European confederation of medical mycology quality indicators. *Infect Dis (Lond).* 2019;51(7):527-533.
18. Pinto-Magalhães S, Martins A, Lacerda S, Filipe R, Prista-Leão B, Pinheiro D, et al. Candidemia in a Portuguese tertiary care hospital: Analysis of a 2-year period. *J Mycol Med.* 2019;29(4):320-324.
19. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-177.

20. Muñoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses*. 2015;58 Suppl 2:14-25.
21. Ananda-Rajah MR, Slavin MA, Thursky KT. The case for antifungal stewardship. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(1):107-115.
22. Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and Clinical Features of Invasive Fungal Infection in a US Health Care Network. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018;5(8):ofy187.
23. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections. In: Lion T, editor. *Human Fungal Pathogen Identification: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer New York; 2017. p. 17-65.
24. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *Journal of Fungi*. 2017;3(4):57.
25. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(suppl_1):i4-i13.
26. Ulu Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses*. 2017;60(3):198-203.
27. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical Practice Guidelines for the Management Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(5):503-535.
28. Danion F, Rouzaud C, Duréault A, Poirée S, Bournoux M-E, Alanio A, et al. Why are so many cases of invasive aspergillosis missed? *Medical Mycology*. 2019;57(Supplement_2):S94-S103.
29. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, Boely Janke E, Doco Lecompte T, Garzoni C, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transplant Infectious Disease*. 2018;20(4):e12898.
30. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences

on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37(5):634-643.

31. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503-535.

32. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(4):317-322.

33. Groth C, Dodds-Ashley, ES. *Fungal Infections in the ICU*. Fish D, editor: CCSAP; 2016.

34. Van Thiel DH, George M, Moore CM. Fungal infections: their diagnosis and treatment in transplant recipients. *Int J Hepatol*. 2012;2012:106923.

35. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33(5):328-343.

36. O'Hara K. Paediatric pharmacokinetics and drug doses. *Aust Prescr*. 2016;39(6):208-210.

37. Lempers VJ, Schouten JA, Hunfeld NG, Colbers A, van Leeuwen HJ, Burger DM, et al. Altered micafungin pharmacokinetics in intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(8):4403-4409.

38. Richardson MD. An introduction to antifungal stewardship. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(suppl 2):ii3.

39. Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive fungal infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):475-487.

40. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, Koehler D, Vehreschild M, Bohlius J, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(10):1200-1012.

41. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(6):540-547.

42. Goemaere B, Becker P, Van Wijngaerden E, Maertens J, Spriet I, Hendrickx M, et al. Increasing candidaemia incidence from 2004 to 2015 with a shift in epidemiology in patients preexposed to antifungals. *Mycoses*. 2018;61(2):127-133.
43. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1859-1867.
44. Lanjewar DN. The spectrum of clinical and pathological manifestations of AIDS in a consecutive series of 236 autopsied cases in Mumbai, India. *Pathology Research International*. 2011;2011:547618.
45. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(1):157-197.
46. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(2):197-207.
47. Roemer T, Krysan DJ. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(5).
48. Denning DW, Bromley MJ. Infectious Disease. How to bolster the antifungal pipeline. *Science*. 2015;347(6229):1414-1416.
49. Albengres E, Le Louët H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1998;18(2):83-97.
50. Ashley ESD, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(Supplement_1):S28-S39.
51. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2021;50.
52. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(8):805-817.

53. Cohen LG, DiBiasio A, Lisco SJ, Hurford WE. Fluconazole serum concentrations and pharmacokinetics in an obese patient. *Pharmacotherapy*. 1997;17(5):1023-1026.
54. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*. 2017;45(6):737-779.
55. Zimmermann T, Yeates RA, Laufen H, Pfaff G, Wildfeuer A. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1994;46(2):147-150.
56. Cousin L, Berre ML, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(11):2227-2231.
57. Valtonen M, Tiula E, Neuvonen PJ. Effect of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on the elimination of fluconazole in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(5):695-700.
58. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. 2003;36(5):630-637.
59. Thiel MA, Zinkernagel AS, Burhenne J, Kaufmann C, Haefeli WE. Voriconazole concentration in human aqueous humor and plasma during topical or combined topical and systemic administration for fungal keratitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(1):239-244.
60. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):201-211.
61. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Eve MD, Oliver SD, Nichols D. The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole - a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56 Suppl 1(Suppl 1):2-9.
62. Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):958-966.
63. Riddell Jt, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):648-653.

64. Krieter P, Flannery B, Musick T, Gohdes M, Martinho M, Courtney R. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(9):3543-3551.
65. Courtney R, Sansone A, Smith W, Marbury T, Statkevich P, Martinho M, et al. Posaconazole pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(2):185-192.
66. Stone NR, Bicanic T, Salim R, Hope W. Liposomal Amphotericin B (AmBisome((R))): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions. *Drugs*. 2016;76(4):485-500.
67. Collazos J, Martinez E, Mayo J, Ibarra S. Pulmonary reactions during treatment with amphotericin B: review of published cases and guidelines for management. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):E75-82.
68. David n. Gilbert. RCM J, George M. Eliopoulos., Henry F. Chambers., Michael S. Saag. *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy*. 2013;43.
69. Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(4):501-517.
70. Eschenauer G, Depestel DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(1):71-97.
71. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindós G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter*. 2006;19(2):130-139.
72. Castelli MV, Butassi E, Monteiro MC, Svetaz LA, Vicente F, Zacchino SA. Novel antifungal agents: a patent review (2011 - present). *Expert Opin Ther Pat*. 2014;24(3):323-338.
73. Shukla PK, Singh P, Yadav RK, Pandey S, Bhunia SS. Past, Present, and Future of Antifungal Drug Development. In: Saxena AK, editor. *Communicable Diseases of the Developing World*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 125-167.
74. Nagappan V, Deresinski S. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(12):1610-1617.
75. Peyton LR, Gallagher S, Hashemzadeh M. Triazole antifungals: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2015;51(12):705-718.

76. Mian UK, Mayers M, Garg Y, Liu QF, Newcomer G, Madu C, et al. Comparison of fluconazole pharmacokinetics in serum, aqueous humor, vitreous humor, and cerebrospinal fluid following a single dose and at steady state. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1998;14(5):459-471.
77. Pappas PG, Kauffman CA, Perfect J, Johnson PC, McKinsey DS, Bamberger DM, et al. Alopecia associated with fluconazole therapy. *Ann Intern Med.* 1995;123(5):354-357.
78. Koselke E, Kraft S, Smith J, Nagel J. Evaluation of the effect of obesity on voriconazole serum concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2957-62.
79. Malani AN, Aronoff DM. Voriconazole-induced photosensitivity. *Clin Med Res.* 2008;6(2):83-85.
80. Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, Hachem R, Kontoyiannis DP, Töpelt K, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):658-666.
81. Mukherjee PK, Sheehan D, Puzniak L, Schlamm H, Ghannoum MA. Echinocandins: are they all the same? *J Chemother.* 2011;23(6):319-325.
82. Petrikos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(2):108-117.
83. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis.* 2006;42(8):1171-1178.
84. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis.* 2006;43(2):215-222.
85. Anderson TM, Clay MC, Cioffi AG, Diaz KA, Hisao GS, Tuttle MD, et al. Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge. *Nat Chem Biol.* 2014;10(5):400-406.
86. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(6):2009-2015.

87. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;32(5):686-693.
88. Johnson MD, Drew RH, Perfect JR. Chest discomfort associated with liposomal amphotericin B: report of three cases and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 1998;18(5):1053-1061.
89. Girois SB, Chapuis F, Decullier E, Revol BG. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(2):138-149.
90. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). The definition of drug-related problems. 2020. <http://www.pcne.org/sig/drug-related-problems.php> (accessed 14 Jun 2021).
91. van den Bemt P, Egberts T. Drug-related problems: Definitions and classification. *Eur J Hosp Pharm Pract*. 2007;13.
92. Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ, van den Bemt PMLA, Group HS. Frequency of and Risk Factors for Preventable Medication-Related Hospital Admissions in the Netherlands. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(17):1890-1896.
93. Paulino EI, Bouvy ML, Gastelurrutia MA, Guerreiro M, Buurma H. Drug related problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital. *Pharm World Sci*. 2004;26(6):353-360.
94. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Munoz P, Caliz B, Sanjurjo M, Bouza E, et al. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1993-1999.
95. Valerio M, Vena A, Bouza E, Reiter N, Viale P, Hochreiter M, et al. How much European prescribing physicians know about invasive fungal infections management? *BMC Infect Dis*. 2015;15:80.
96. Churchill DN, Seely J. Nephrotoxicity associated with combined gentamicin-amphotericin B therapy. *Nephron*. 1977;19(3):176-181.
97. Groll AH, Kolve H, Ehlert K, Paulussen M, Vormoor J. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and ciclosporin A following allogeneic bone marrow transplantation. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(1):113-114.

98. Lipp HP. Antifungal agents--clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Mycoses*. 2008;51 Suppl 1:7-18.
99. Niwa T, Shiraga T, Takagi A. [Drug-drug interaction of antifungal drugs]. *Yakugaku Zasshi*. 2005;125(10):795-805.
100. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs*. 2011;71(1):11-41.
101. Depont F, Vargas F, Dutronc H, Giauque E, Ragnaud JM, Galperine T, et al. Drug-drug interactions with systemic antifungals in clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(11):1227-1233.
102. Egger SS, Meier S, Leu C, Christen S, Gratwohl A, Krahenbuhl S, et al. Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(7):1197-203.
103. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial Candidiasis: Antifungal Stewardship and the Importance of Rapid Diagnosis. *Med Mycol*. 2016;54(1):1-22.
104. Agrawal S, Barnes R, Bruggemann RJ, Rautemaa-Richardson R, Warris A. The role of the multidisciplinary team in antifungal stewardship. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(suppl 2):ii37-ii42.
105. Lopez-Medrano F, Juan RS, Lizasoain M, Catalan M, Ferrari JM, Chaves F, et al. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(1):56-61.
106. Apisarnthanarak A, Yatraserit A, Mundy LM, Thammasat University Antimicrobial Stewardship T. Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(7):722-727.
107. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:19-37.
108. Dimopoulos G, Antonopoulou A, Armaganidis A, Vincent JL. How to select an antifungal agent in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013;28(5):717-727.
109. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of

aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-e60.

110. Valerio M, Munoz P, Rodriguez CG, Caliz B, Padilla B, Fernandez-Cruz A, et al. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(5):492 e1-9.

111. Mondain V, Lieutier F, Hasseine L, Gari-Toussaint M, Poiree M, Lions C, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection.* 2013;41(3):621-628.

112. Micallef C, Aliyu SH, Santos R, Brown NM, Rosembert D, Enoch DA. Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1908-1911.

113. Leroux S, Ullmann AJ. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(12):1115-1121.

114. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-77.

115. Fitzpatrick MA, Albarillo F, Santarossa M, Evans CT, Suda KJ. Variability in antifungal stewardship strategies among Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) Research Network facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(5):585-589.

116. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin JC, Phai Pang KA, Fornecker LM, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(10):2506-2513.

117. Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, Labelle A, Micek ST, Kothari S, et al. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:150.

118. Ashong CN, Hunter AS, Mansouri MD, Cadle RM, Hamill RJ, Musher DM. Adherence to clinical practice guidelines for the treatment of candidemia at a Veterans Affairs Medical Center. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(3):18-23.

119. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;62(4):e1-e50.
120. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* *This guideline was presented in part at ECCMID 2011. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18:19-37.
121. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
122. Biles JA. The doctor of pharmacy. *Jama*. 1983;249(9):1157-1160.
123. Jacobi J. Clinical pharmacists: practitioners who are essential members of your clinical care team. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(5):571-577.
124. Carter BL. Evolution of Clinical Pharmacy in the USA and Future Directions for Patient Care. *Drugs Aging*. 2016;33(3):169-177.
125. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816-817.
126. ASHP statement on the pharmacist's role in antimicrobial stewardship and infection prevention and control. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(7):575-577.
127. Society for Healthcare Epidemiology of A, Infectious Diseases Society of A, Pediatric Infectious Diseases S. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):322-327.
128. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:e1-e38.
129. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis

in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433-444.

130. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Muñoz P, Caliz B, Sanjurjo M, Bouza E. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1993-9.

131. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(1):R31.

132. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-1821.

133. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2020.

134. Drug Interactions Checker. https://www.drugs.com/drug_interactions.html.

135. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):674-683.

136. Mitaka H, Kuno T, Takagi H, Patrawalla P. Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2021.

137. Chatelon J, Cortegiani A, Hammad E, Cassir N, Leone M. Choosing the Right Antifungal Agent in ICU Patients. *Advances in Therapy*. 2019;36(12):3308-3320.

138. The Impact Of The COVID-19 Pandemic On Hospital Admissions In The United States. *Health Affairs*. 2020;39(11):2010-2017.

139. Rawat S, Singh Dhramshaktu I, Pathak S, Kumar Singh S, Singh H, Mishra A, et al. The Impact of COVID-19 Pandemic Infection in Patients Admitted to the

Hospital for Reasons Other Than COVID-19 Infection. *Altern Ther Health Med*. 2020;26(S2):108-111.

140. 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-e93.

141. Santiago-García B, Rincón-López EM, Ponce Salas B, Aguilar de la Red Y, Garrido Colino C, Martínez Fernández-Llamazares C, et al. Effect of an intervention to improve the prescription of antifungals in pediatric hematology-oncology. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(4):e27963.

142. Choi YH, Lee IH, Yang M, Cho YS, Jo YH, Bae HJ, et al. Clinical significance of potential drug–drug interactions in a pediatric intensive care unit: A single-center retrospective study. *PLOS ONE*. 2021;16(2):e0246754.

143. Kawaguchi H, Yamada K, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, et al. The effects of antifungal stewardship programs at a tertiary-care teaching hospital in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019;25(6):458-462.

144. Ramos A, Pérez-Velilla C, Asensio A, Ruiz-Antorán B, Folguera C, Cantero M, et al. Antifungal stewardship in a tertiary hospital. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2015;32(4):209-213.

145. Valerio M, Muñoz P, Rodríguez CG, Caliz B, Padilla B, Fernández-Cruz A, et al. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(5):492.e1-.e9.

146. Lachenmayr SJ, Strobach D, Berking S, Horns H, Berger K, Ostermann H. Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions. *Infection*. 2019;47(4):603-610.

147. Ioannidis K, Papachristos A, Skarlatinis I, Kiospe F, Sotiriou S, Papadogeorgaki E, et al. Do we need to adopt antifungal stewardship programmes? *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(1):14-18.

148. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin J-C, Phai Pang K-A, Fornecker L-M, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(10):2506-2513.

149. Mularoni A, Adamoli L, Polidori P, Ragonese B, Gioè SM, Pietrosi A, et al. How can we optimise antifungal use in a solid organ transplant centre? Local epidemiology and antifungal stewardship implementation: A single-centre study. *Mycoses*. 2020;63(7):746-754.
150. Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2013;70(12):1065-1069.
151. Samura M, Hirose N, Kurata T, Ishii J, Nagumo F, Takada K, et al. Support for fungal infection treatment mediated by pharmacist-led antifungal stewardship activities. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2020;26(3):272-279.
152. Markogiannakis A, Korantanis K, Gamaletsou MN, Samarkos M, Psychogiou M, Daikos G, et al. Impact of a non-compulsory antifungal stewardship program on overuse and misuse of antifungal agents in a tertiary care hospital. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2021;57(1):106255.
153. Valerio M, Vena A, Rodríguez-González CG, de Vega EC, Mateos M, Sanjurjo M, et al. Repeated antifungal use audits are essential for selecting the targets for intervention in antifungal stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):1993-2000.
154. Kabir V, Maertens J, Kuypers D. Fungal infections in solid organ transplantation: An update on diagnosis and treatment. *Transplant Rev (Orlando)*. 2019;33(2):77-86.
155. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2010;30(8):842-854.
156. Yu DT, Peterson JF, Seger DL, Gerth WC, Bates DW. Frequency of potential azole drug–drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2005;14(11):755-767.
157. Depont F, Vargas F, Dutronc H, Giauque E, Ragnaud J-M, Galpérine T, et al. Drug–drug interactions with systemic antifungals in clinical practice. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007;16(11):1227-1233.
158. Andes D, Azie N, Yang H, Harrington R, Kelley C, Tan RD, et al. Drug-drug interaction associated with mold-active triazoles among hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(6):3398-3406.

159. U.S. Food and Drug Administration. 2006. Drug approval package. Noxafil (posaconazole) oral suspension. U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/022027_noxafil_toc.cfm. Accessed 02 March 2021.
160. U.S. Food and Drug Administration. 2002. Drug approval package. Vfend (voriconazole) tablets & injection. U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-266_21-267_Vfend.cfm. Accessed 02 March 2021.
161. Nix DE. Cardiotoxicity Induced by Antifungal Drugs. *Current Fungal Infection Reports*. 2014;8(2):129-138.
162. Huang HY, Lu PL, Wang YL, Chen TC, Chang K, Lin SY. Usefulness of EQUAL Candida Score for predicting outcomes in patients with candidaemia: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(11):1501-1506.
163. Bal AM, Palchaudhuri M. Candidaemia in the elderly: Epidemiology, management and adherence to the European Confederation of Medical Mycology quality indicators. *Mycoses*. 2020;63(9):892-899.
164. Budin S, Salmanton-García J, Koehler P, Stemler J, Cornely OA, Mellinshoff SC. Validation of the EQUAL Aspergillosis Score by analysing guideline-adherent management of invasive pulmonary aspergillosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021.
165. Koehler P, Mellinshoff SC, Lagrou K, Alanio A, Arenz D, Hoenigl M, et al. Development and validation of the European QUALity (EQUAL) score for mucormycosis management in haematology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(6):1704-1712.
166. Koehler P, Mellinshoff SC, Stemler J, Otte F, Berkhoff A, Beste N, et al. Quantifying guideline adherence in mucormycosis management using the EQUAL score. *Mycoses*. 2020;63(4):343-351.



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 2304

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 18 ARALIK 2018 SALI
Toplantı No : 2018/30
Proje No : GO 18/1173 (Değerlendirme Tarihi: 18.12.2018)
Karar No : GO 18/1173-13

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğr Üyesi Aygün EKİNCİOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Gökhan METAN, Prof. Dr. Serhat ÜNAL, Prof. Dr. Ömrüm UZUN, Prof. Dr. Sevtap Arıkan AKDAĞLI, Prof. Dr. Figen Başaran DEMİRKAZIK, Doç. Dr. Dolunay Gülmez KIVANÇ ile birlikte çalışacakları ve Ecz. Emre KARA'nın doktora tezi olan, GO 18/1173 kayıt numaralı, "**Sistemik Antifungal İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi ve Antifungal Yönetim Ekibi Uygulamaları**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2019-01 Ocak 2021 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU	(Başkan)	10 Doç. Dr. Gözde GİRGIN	(Üye)
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞ	Üye	11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım	(Üye)	KATILMADI 12. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
4. Prof. Dr. 	(Üye)	KATILMADI 13. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL	(Üye)
İZİNLİ 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU	(Üye)	14. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	(Üye)
İZİNLİ 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL	(Üye)	15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Üye)	İZİNLİ 16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	(Üye)
8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNE	ye	17. Av. Meltem ONU	(Üye)
9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞL	Üye)		

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Enfeksiyon Hastalıkları alanında yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Sistemik Antifungal İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi ve Antifungal Yönetim Ekibi Uygulamaları”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, antifungal ilaç kullanımının değerlendirilmesi ve antifungal yönetim ekibi uygulamalarının denenmesidir. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dallarının ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz hastalığınız ve tedavinizle ilgili bilgiler incelenecek ve gerekmesi durumunda tedaviniz ile konusunda öneriler ilgili hekimlere iletilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Hasta adı :	Dosya no :	Doğum Tarihi/Yaş :
Cinsiyet :	Boy :	Vücut ağırlığı (gerçek) :
Yatış tarihi :	Taburculuk tarihi :	Vücut ağırlığı (ideal) :
Yattığı servis :	Mortalite : Var / Yok (Zaman:)	30 gün içinde yeniden yatış: Var / Yok
ANTİFUNGAL İLAÇ TEDAVİSİ		
Antifungal endikasyonu :	Duyarlılık testleri:	
Tedavi türü :	Profilaksi :	
	Preemptif :	
	Ampirik :	Deeskelasyon: Var / Yok
	Hedefe yönelik :	
Enfeksiyon Risk Faktörleri:		
Santral venöz katater: Var / Yok (Takılma zamanı:	Çıkarılma zamanı:)	
Nötropeni: Var / Yok	İmmüносüpresyon: Var / Yok	Görsel test: Normal / Bozulmuş
Cerrahi girişim (son 3 ay içinde):	QT uzaması: Var / Yok	Kortikosteroid kullanımı: Var / Yok
Total Parenteral Nutrisyon: Var / Yok	Renal replasman tedavisi: Var / Yok	
Enfeksiyon kaynağı: () iv katater () intraabdominal () genitoüriner () bilinmiyor () Diğer:		
Böbrek Fonksiyonu (başlangıç): GFR: Kreatinin: BUN:	Tedavi boyunca herhangi bir bozukluk gelişti mi?:	
Evet / Hayır		
Karaciğer Fonksiyonu (tedavi başlangıcı): Alb:	ALT:	AST: ALP: GGT:

(Problemin ilgili hekime bildirilmesi için geçen zaman)	
---	--

ANTİFUNGAL TEDAVİ YÖNETİMİ İLE İLGİLİ ÖNERİLER						
Problem (Tarih /saat)	Klinik eczacı önerisi	Antifungal Yönetim Ekibi önerisi haline geldi mi?	Servis / ilgili hekim kabul etti mi?	İlgili hekim tarafından öneri uygulandı mı? (zaman)	Sonuç	

SKORLAMALAR	TOPLAM SKOR
ANTİFUNGAL TEDAVİ UYGUNLUĞU DEĞERLENDİRME SKORLAMASI	
KANDİDEMİ YÖNETİMİ KALİTESİ – <i>EQUAL Candida Score</i>	
İNVAZİV ASPERGİLLOZ YÖNETİMİ KALİTESİ – <i>EQUAL Aspergillus Score</i>	
MUKORMİKÖZ YÖNETİMİ KALİTESİ – <i>EQUAL Mucormycosis Score</i>	

FUNGAL ENFEKSİYON YÖNETİMİ KALİTESİ DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ						
Fungal biyobelirteç test sonuç zamanı?	<48 saat		48-96 saat		96 saat<	
Sorun ne kadar süre içinde saptandı?	Net:	<6 saat	6-12 saat		12 saat<	
Öneri nasıl yapıldı?	Sözel		Yazılı		Hem sözel hem yazılı	
Eczacı tarafından						
Antifungal yönetim ekibi tarafından						
Öneri sorun saptandıktan ne kadar süre sonra yapıldı?	Net:	<1 saat	1-2 saat		>2 saat	
Eczacı tarafından						
Antifungal yönetim ekibi tarafından						
Öneri yapıldıktan ne kadar süre sonra uygulandı?	Net:	<2 saat	2-4 saat		>4 saat	
Yeterli antifungal order edilme süresi	Net:	<1 saat	1-2 saat		2 saat<	
Yeterli antifungal başlanma süresi	Net:	<2 saat	2-4 saat		4 saat<	
Uygun antifungal başlanma süresi	Net:	<2 saat	2-4 saat		4 saat<	
Tür tanımlamadan sonra	Net:	<2 saat	2-4 saat		4 saat<	
Duyarlılık tanımlamadan sonra	Net:	<2 saat	2-4 saat		4 saat<	
iv-oral geçişi uygun olduktan ne kadar süre sonra yapıldı?	Net:	<2 saat	2-4 saat		4 saat<	
Takip edilen toplam hasta sayısı						
Doz önerilenden ne kadar eksik/fazla	Eksik	Fazla		Ne kadar (%)		
Tedavi süresi kılavuzlara göre	Az	Uygun		Çok		
İlk negatif takip kültürü sonrası tedavi süresi	Net:	<14 gün		14 gün	14 gün<	
Hastaneye yeniden başvuru	Var	Yok		Tarih:		
Aspergilloz için radyolojik düzelme	Var	Yok		Tarih:		
Antifungal tedaviye yanıt	Var	Yok		Diğer:		
Radyolojik bulguların rapor süresi	Sözel sonuç:		Resmi rapor:			
Sözel sonuç ile resmi rapor uyumu	Tam uyumlu		Kısmen uyumlu		Uyumsuz	

ANTİFUNGAL TEDAVİ UYGUNLUĞU DEĞERLENDİRME SKORLAMASI			
Parametre	Soru	Cevap	Puan
Endikasyon	Hastanın antifungal tedavi ihtiyacı var mı?	Evet	2
		Hayır	1
Seçim	Seçilen antifungal şüphelenilen fungal etkeni kapsıyor mu ve kılavuzlar tarafından ilk tercih olarak önerilen mi?	Şüphelenilen fungal etkeni kapsıyor ve ilk tercih	2
		Şüphelenilen fungal etkeni kapsıyor ama alternatif seçenek	1
		Şüphelenilen fungal etkeni kapsamıyor	0
Dozaj	Doz vücut ağırlığı, hepatik ve renal fonksiyonlar veya diğer ilaçlarla potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri için uygun mu?	Evet	1
		Hayır	0
Mikrobiyoloji raporlarının yorumlanması	Antifungal tedavi mikrobiyolojik test sonuçlarından sonra düzenlendi mi? (mikroorganizmanın saptanması, antifungal duyarlılık testleri ve indirekt testler)	Evet	2
		Hayır	0
Uygulama yolu	Mümkün olduğunda iv-oral geçişi sağlandı mı?	Evet	1
		Hayır	0
Süre	Tedavi süresi kılavuzlara göre doğru mu?	Evet	2
		Hayır	0

KANDİDEMİ YÖNETİMİ KALİTESİ – EQUAL Candida Score			
Kalite indikatörü	Santral venöz katateri olan hasta	Santral venöz katateri olmayan hasta	
Başlangıç kan kültürü (40 ml)	3	3	
Tür tanımlama	3	3	
Duyarlılık testi	2	2	
Ekokardiyografi	1	1	
Oftalmoskopi	1	1	
Ekinokandin tedavisi	3	3	
Duyarlılık test sonuçlarına göre tedaviyi flukonazole daraltma	2	2	
İlk negatif follow-up kültüründen sonra 14 gün tedavi	2	2	
Santral venöz kataterin çıkarılması		-	
Tanıdan ≤24 saat sonra	3	-	
Tanıdan 24 - 72 saat sonra	2	-	
Follow-up kan kültürü (negatif olana kadar en az günde bir)	2	2	

INVAZİV ASPERGİLLÖSİZ YÖNETİMİ KALİTESİ – EQUAL Aspergillus Score

Tani	Tedavi (birinci seçenek tedavi)	Takip
>10 gün nötrojeni veya allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu – küf aktif profilaksi veya haftada 2-3 kez galaktomannan izlemi: 3 puan	Isovukonazol veya vorikonazol veya LAMB (ilk küf profilaksisinden sonra) veya kaspofungin: 5 puan	7.günde bilgisayarlı tomografi (CT) tarama: 2 puan
72-96 saat persistan ateş – CT tarama: 3 puan	Terapötik ilaç izlemi olmaksızın vorikonazol kullanımı: -1 puan	14.günde CT tarama: 3 puan
Akciğer infiltratı – BAL - Galaktomannan: 1 puan - Direkt mikroskopi: 1 puan (floresan boyalar - Calcofluor beyaz, Uvitex 2B veya Blankophor) - Kültür: 1 puan - Fungal PCR: 1 puan		21. veya 28.günde CT tarama: 2 puan
Kültür pozitifse	Aspergillus kültüründe büyüme - Tür seviyesine tanımlama: 1 puan - Duyarlılık testi: 1 puan	
Refrakter hastalık	Refrakter durumlar – histoloji - Gümüş leke: 1 puan - PAS: 1 puan - Görünür hif - moleküler tanımlar: 1 puan	

MUKORMİKOZ YÖNETİMİ KALİTESİ – EQUAL Mucormycosis Score			
Tanı	Tedavi (birinci seçenek tedavi)	Takip	
>10 gün nötropeni veya allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu – küf aktif profilaksi: 3 puan	Cerrahi debridman 2 puan +mikroskobik olarak temizlenmiş rezeksiyon marjları?? 1 puan	7.günde bilgisayarlı tomografi (CT) tarama: 2 puan	
72-96 saat persistan ateş – CT tarama: 3 puan	Liposomal Amfoterisin B ≥ 5 mg/kg/gün 3 puan Posakonazol veya isovukanozol (TDM ile) 2 puan	14.günde CT tarama: 2 puan	
Halo bulguları - CT/MR: kafa, boyun, abdomen 2 puan - BAL - Direkt mikroskopi, tercihen optik parlatıcılar kullanılarak 1 puan - Kültür 1 puan - Fungal PCR 1 puan	Risk faktörlerinin kontrolü: nötropeni, hiperglisemi, ketoasidoz, kortikosteroidler 2 puan	Düzelmeye kadar haftalık CT taraması: 2 puan	
Mikrobiyolojik test sonuçları negatifse - Biyopsi	Doku kültürü 2 puan Histopatoloji 2 puan Moleküler testler 1 puan		
İzolat büyümesi	Tür ve duyarlılık tespiti 2 puan		



Dijital Makbuz

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

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Emre Kara
Ödev başlığı: SİSTEMİK ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİL...
Gönderi Başlığı: SİSTEMİK ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİL...
Dosya adı: Emre_son_mezuniyetendnote_kaynak_silinmi.pdf
Dosya boyutu: 1.09M
Sayfa sayısı: 104
Kelime sayısı: 23,971
Karakter sayısı: 150,266
Gönderim Tarihi: 15-Mar-2022 09:12ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1784694262

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİSTEMİK ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ
VE ANTİFUNGAL YÖNETİM EKİBİ UYGULAMALARI

Uzm. Ez. Emre KARA

Klinik Eczacılık Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA
2022

SİSTEMİK ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANTİFUNGAL YÖNETİM EKİBİ UYGULAMALARI

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 11	% 3	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	% 3
2	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
3	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	% 1
4	Emre Kara, Gokhan Metan, Aygin Bayraktar- Ekincioglu, Dolunay Gulmez et al. "Implementation of Pharmacist-driven Antifungal Stewardship Program in A Tertiary Care Hospital", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2021 Yayın	% 1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.pubfacts.com İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

