T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

ONKOLOJİ HASTALARINDA İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DEMET DÖNDÜ KASIM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. HAKKI ZAFER GÜNEY

ANKARA

ŞUBAT 2021

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI

ONKOLOJİ HASTALARINDA İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DEMET DÖNDÜ KASIM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. HAKKI ZAFER GÜNEY

ANKARA

ŞUBAT 2021

ÖNSÖZ

Tıbbi Farmakoloji uzmanlık eğitimim süresince büyük katkısı olan ve tez çalışması sürecinde desteğini esirgemeyen, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hakkı Zafer GÜNEY ve eğitimimde emekleri olan Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'mızın tüm değerli öğretim üyelerine;

Tez çalışmasına danışman hocamla birlikte önderlik eden değerli hocamız Prof. Dr. Ahmet ÖZET'e, tez çalışmasında birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Fatih GÜRLER ve Uzm. Dr. Beliz KURT İNCİ' ye;

Tez çalışmasının istatistiğine büyük katkı sunan ve desteklerini esirgemeyen eşim Dr. Hidayet KASIM'a;

Tez çalışmasının istatistik verilerini kontrol eden canım arkadaşım Uzm. Dr. Ayşenur BEYAZIT ÜÇGÜN'e;

Zor günlerimde yanımda olan, desteklerini hiç eksik etmeyen Uzm. Dr. Dilek DURUER PİŞKİN, Uzm. Dr. Osman KARAKUŞ'a, Uzm. Dr. Özlem ÇELİK AYDIN, Arş. Gör. Dr. Sena TÜRKEŞ DOKUYAN ve diğer asistan arkadaşlarıma;

Dosya taraması yaparken yardımcı olan ve eğlenceli hale getiren değerli arkadaşlarım Şenay SELOĞLU, Engin YAZER, Arife MORKOÇ'a;

Onkoloji kliniğinde büyük hassasiyet ve uyum ile çalışan başta; bölüm sorumlusu Hem. Firdevs BÖLÜM GÜL olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına;

Ömrüm boyunca yanımda olan, varlığı ile bana güç veren, çağdaş bir Türk kadını olarak yetiştiren canım aileme;

Ve bir kadın olarak bütün eğitim sürecime olanak sağlayan **Gazi Mustafa Kemal Atatürk**'e

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım…

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

23/02/2021

Adı ve Soyadı	Demet Döndü KASIM
Baba Adı	Hasan Basri
Doğum Yeri/Tarihi	Uzunlu-Boğazlıyan 04.11.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	02/12/2013 /00129
Mezun Olduğu Fakülte	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	**Yıl:4** **Ay:**
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Onkoloji Hastalarında İlaç Etkileşimlerinin İncelenmesi

JÜRİ KARARI: Oy birliği ile tezi olumlu bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

İçindekiler

Kısaltmalar

Tablolar ve Şekiller

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1 Çoklu İlaç Kullanımı- Polifarmasi 3

2.2 İlaç Etkileşimleri 3

2.2.1 Farmakodinamik etkileşimler 6

2.2.2 Farmakokinetik Etkileşimler 10

3. GEREÇ VE YÖNTEM 15

3.1 Araştırmanın Tipi 15

3.2 Veri Toplama 15

3.3 Çalışma Evreni 17

3.4 İstatistik 18

3.5 Medscape 19

3.6 Drugs.com 19

4. BULGULAR 20

5. TARTIŞMA 39

6. KISITLILIKLAR 52

7. SONUÇLAR 52

8. KAYNAKLAR 55

9. ÖZET 60

10. SUMMARY 62

11. ÖZGEÇMİŞ 64

12. EKLER 65

KISALTMALAR

AC Ca	Akciğer Kanseri
ADE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AT	Antitrombin
ATC	Anatomic Therapeutic Chemical Classification / Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması
BCRP	Meme kanseri rezistans proteini
CYP	Sitokrom
Diğer Ca	Diğer Kanserler
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
FD	Farmakodinamik
FK	Farmakokinetik
GiS Ca	Gastrointestinal Kanserler
HIV	Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Meme Ca	Meme Kanseri
NO	Nitrik oksit
Ph	Bir çözeltinin hidrojen konsantrasyonunun eksi logaritmasıdır
QT	EKG'de Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre

TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Hastalara Ait Tanımlayıcı Bilgiler 22

Tablo 2. Potansiyel Etkileşimlerin Sayısal Değerlendirilmesi (Kişi Bazında ve Etkileşim Sayısı Olarak) 24

Tablo 3. Potansiyel Etkileşim Sayılarının İlaç Gruplarına Göre Sayı ve Oranları 29

Tablo 4. Majör Potansiyel Etkileşen İlaçların Özellikleri 30

Tablo 5. Potansiyel QT Aralığını Uzatan İlaçların Özellikleri 33

Tablo 6. Potansiyel QT Aralığını Uzatan İlaçlar ve İlaç Grupları 38

Tablo 7. Ek Hastalık Sayısı ve Toplam Etkileşim Sayısı İstatistik Sonuçları 39

Şekil 1. Majör Potansiyel Etkileşim Sayıları ve Kanser Türleri (M: Medscape, D: Drugs.com) 26

Şekil 2. Toplam Kullanılan İlaç Sayısı ile Toplam Potansiyel Etkileşim Sayısı ve Majör Potansiyel Etkileşim Sayıları 28

1. GİRİŞ

Hastaya etkileşen ilaçların birlikte verilmesi ile oluşan; ilaç-ilaç etkileşimleri ciddi ve hatta ölümcül yan etkilerle ilişkili önlenebilir ilaç hatalarıdır (1). Kanser hastaları, kemoterapi ilaçlarının yanında birçok farklı ilaç kullanmaktadırlar; bu durum morbidite ve mortalite artışına yol açan ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açmaktadır (2, 3). Kemoterapi ilaçları genellikle dar terapötik indekse sahip toksik ilaçlardır (4).

Ülkelerin çoğunda kemoterapi alan hastaların, ilaç-ilaç etkileşimi açısından incelenmesi rutin bir prosedür değildir. Kemoterapi ilaçları içeren ilaç-ilaç etkileşimi prevalansı üzerine yapılan çalışmalar genelde retrospektif yapılmıştır, prospektif çalışma çok fazla yapılmamıştır. İlaç-ilaç etkileşimi çalışmalarından ikisi incelendiğinde (3, 5) kemoterapi tedavisi alan tüm hastaların %27- %58'inde en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi olduğu sonucuna varılmıştır.

Ayaktan tedavi alan kanser hastaları arasında müdahalelere yol açan ilaç-ilaç etkileşimlerini belirlemek için yapılan 302 hastanın katıldığı prospektif bir çalışmada; toplamda, 603 ilaç-ilaç etkileşimi tanımlanmış ve tüm ilaç-ilaç etkileşimlerinin çok çeşitli farmakolojik sınıfları olan 120 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi, klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir. Toplam 81 hastada ortaya çıkan 120 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi, 39 hastada onkoloji uzmanları tarafından halihazırda yürütülen bir klinik müdahaleye neden olmuş, 42 hastada (%14) tıbbi farmakoloji uzmanı tarafından ek bir müdahale önerilmiştir (6).

Hindistan'da yapılan bir gözlemsel ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, 283 kanser hastasının ilaç-ilaç etkileşimleri online veri tabanı kullanılarak incelendiğinde, 354 adet etkileşim bulunmuştur (7).

Ülkemizde onkoloji hastalarını ilaç-ilaç etkileşimi açısından değerlendiren "İlaç Etkileşimi ve Akılcı İlaç Kullanımı Polikliniği" bulunmamaktadır. Literatürü taradığımızda ülkemizde onkoloji hastalarının ilaç etkileşimini değerlendiren çok az çalışma bulunmaktadır. Türk Tabipleri Birliği'ne göre ülkemizde ortalama 3-5 dakika olan muayene süreleri yetersizdir (8). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) muayene süresinin 20 dakika olması gerektiğini önermekteyken, T.C Sağlık Bakanlığı 10 dakikalık aralıklar ile randevu vermektedir. Ülkemizde polikliniklerdeki hasta yoğunluğu ve muayeneye ayrılan süre göze alındığında ilaç etkileşimleri gözden kaçabilir. Muayene süresinin kısalığı ve hasta yoğunluğu dikkate alındığında, hastanelerde "İlaç Etkileşimi ve Akılcı İlaç Kullanımı Polikliniği'nin" açılmasının ilaç-ilaç etkileşiminden kaynaklanan mortalite ve morbiditeyi azaltacağını düşünmekteyiz. Bu tezde ilaç etkileşimiyle ilgili dünya genelinde ve ülkemizde yapılan çalışmalardan yola çıkılarak; onkoloji hastalarında ilaç-ilaç etkileşimi irdelenecektir. Onkolojideki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi insidansının gösterilmesine ve ilaç-ilaç etkileşimi konusunda farkındalık yaratılmasına katkıda bulunulmaya çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Çoklu İlaç Kullanımı- Polifarmasi

Yaşlılıkla birlikte, kronik hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisi için ilaç kullanımı artış gösterir. Çoklu ilaç kullanımının (polifarmasi) çok yaygın olmasına rağmen standart bir tanımı bulunmamaktadır. Çoklu ilaç kullanımının en çok tercih edilen tanımı, "günlük beş veya daha fazla sayıda ilacın kullanımı" olarak yapılmıştır (9). Uygunsuz polifarmasi; advers etkileri, hastaneye yatışı ya da hastanede yatma süresini artırabilir. Hatta ölüme dahi neden olabilir. Bu istenmeyen etkiler; ilaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç-hastalık etkileşimleri gibi birçok faktöre bağlı olabilir. Yaşlı hastalar, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının azalması, vücutlarında kas oranının azalıp yağ oranının artması gibi sebeplerle daha fazla etkilenebilmektedirler (10). Çoklu ilaç kullanımı olan hastalar ilaç-ilaç etkileşimi açısından dikkatle incelenmelidir. Özellikle yaşlı hastaların tedavisi birden fazla hekim tarafından düzenlendiği için yanlış anlaşılma veya yanlış iletişim nedeniyle gereksiz ilaç kullanımı olabilir (11). Her hasta kendi içinde değerlendirilip uygun çoklu ilaç kullanımı sağlanmalıdır.

2.2 İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimleri, bir ilacın başka bir ilaç, yiyecek, içecek veya bitkisel tıbbi ürün ile birlikte kullanıldığında etkisinin değişmesi olarak tanımlanmaktadır (12). İlaç etkileşimlerini sadece ilaç-ilaç etkileşimi gibi algılansa da; ilaç-gıda, ilaç-bitkisel tıbbi ürün etkileşimi de yaygındır ve bu etkileşimlere de dikkat edilmelidir

(13). İlaç etkileşimlerini etkileştiği maddeye göre dört başlıkta toplanır; ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-hastalık etkileşimleri, ilaç besin etkileşimleri, ilaç bitkisel tıbbi ürün etkileşimleri.

İlaç-ilaç etkileşimleri, bir ilacın etkilerinin diğer ilacın etkilerini değiştirdiği özel advers ilaç reaksiyonları kategorisini temsil eder. Sinerjist etki ve terapötik fayda beklenir, ancak toksisite veya istenmeyen etkiler ile de sonuçlanabilir. İlaç etkileşmeleri; tedavi yetersizliği, advers etkilerde artış, ilaç etkisinin şiddetli bir şekilde ortaya çıkması ve mortalite gibi sonuçlar ile karşılaşmamıza neden olabilmektedir (14).

Potansiyel ilaç etkileşimlerinin öngörülmesinin hekim açısından bazı zorlukları vardır. Bunlardan biri, yeni ilaçların sık sık piyasaya sürülmesi ve piyasaya sürülmüş ilaçların yeni endikasyonlar için onaylanmasıdır (15). Yaş ve kullanılan ilaç sayısının artması da ilaç etkileşim oranını artırmaktadır ve potansiyel ilaç etkileşiminin öngörülmesini zorlaştıran diğer faktördür (16). Günlük bakılan hasta sayısının fazla olması; hekimin potansiyel ilaç etkileşimlerini öngörmesinde olumsuz etki yaratır (8). Yine kombinasyon tedavileri uygulamak zorunda kalmak ilaç etkileşimini artırır. Kombinasyon tedavileri tedaviye dirençli kronik hastalıklarda, HIV gibi viral hastalıklarda, tüberküloz tedavisinde ve kanser hastalıklarında tercih edilir (17). Hasta uyumu da ilaç etkileşimi öngörülmesi üzerinde önemlidir. Tedaviye uyumlu, sağlık okur yazarlığı olan bir hasta ile daha iyi iletişim kurulur (18). Uyumsuz hastalar reçetesiz kullandığı ilaç ya da bitkisel tıbbi ürünleri hekim ile paylaşmayabilir. Yine uyumsuz hasta tedavi değişikliğinde eski ilaçlarını kesmeyebilir.

Ciddi sonuçlara yol açabilecek potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini önceden fark edip, etkileşimin istenmeyen sonuçlarının önüne geçmek için çeşitli önlemler almak hekim ve hasta için önemlidir. Bu önlemler, alternatif tedaviler kullanmak, doz ayarlaması yapmak ve hastanın durumunu yakından takip etmek ile olabilir (19). Çoklu ilaç kullanımı, ek hastalıklar, tedavinin süresi, ilacın uygulama yolu, ilacın dozu, yaş ve cinsiyet gibi değişkenler göz önünde bulundurulmalıdır (20-22).

İlaç-ilaç etkileşimleri kanser hastaları için önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Kanser ilaçlarının güçlü advers reaksiyonları bulunmaktadır. Bu advers reaksiyonlara bir de ilaç etkileşiminin eklenmesi ciddi sorunlara yol açmaktadır. Kanada'da onkoloji hastalarındaki ilaç etkileşimleri üzerine yapılan sistematik bir incelemeye göre; onkolojik hastaların %63'ünde en az bir potansiyel ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Bu ilaç etkileşimlerinin % 75'i klinik önem açısından orta-ciddi derecede bulunmuştur (23). Brezilya'da bir onkoloji kliniğinde yapılan çalışmada 63 hastada 180 potansiyel etkileşim tespit edilmiştir (24). Toronto'da yapılan başka bir çalışmada 115 onkoloji hastasında 250 potansiyel ilaç etkileşimi tespit edilmiştir (25). Norveç'te yapılan başka bir çalışmada kanser hastalarının ilaç etkileşimi nedeniyle mortalite oranları %4 olarak bulunmuştur (26). Potansiyel ilaç etkileşimlerinin önceden tahmin edilmesi mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır.

İlaç etkileşimlerinin **farmasötik**, **farmakokinetik** ve **farmakodinamik** ilaç etkileşimleri olmak üzere başlıca üç türü vardır (27). **Farmasötik etkileşimler,** geçimsizlik olarak da adlandırılır. Parenteral tedavi uygulamalarında hastaya uygulanan enjeksiyon sayısını azaltmak için ilaçlar birlikte uygulanabilir. Ancak ilaçların parenteral olarak birlikte verilmesiyle çökme ya da inaktivasyon meydana

gelmesine farmasötik etkileşimler denir (28). **Farmakokinetik etkileşimler** hedef ilacın emilim, dağılım, metabolizma ve atılım aşamalarında gerçekleşir. Farmakokinetik etkileşime uğrayan ilacın etkisi, ilacın plazma konsantrasyonuna paralel olarak değişir. Vücut içinde meydana gelen etkileşimleridir (29). **Farmakodinamik etkileşimler** ise ilaçların farmakolojik etkileri ile ilgilidir. Bu etkileşimler, sinerjizma, antagonizma, transport mekanizmalarında bozulma, organ ve reseptör düzeyinde görülür. Bu tür etkileşimlerde, ilaçların konsantrasyonu değişmez (29).

2.2.1 Farmakodinamik etkileşimler

Bir ilaç başka bir ilacın etkisini, onunla reseptör bazında veya kimyasal düzeyde birleşerek, zıt ya da aynı yönde değiştiriyorsa **farmakodinamik etkileşme** söz konusudur. Farmakodinamik etkileşimlerin; antagonizma, aditif (sumasyon), sinerjizma veya potensiyalizasyon gibi çeşitleri vardır.

Farmakodinamik antagonizma kimyasal, fizyolojik ve farmakolojik (reseptör düzeyinde) antagonizma olarak üçe ayrılır.

Kimyasal antagonizma; iki ilacın tepkimeye girmesiyle, ilacın etkisiz hale getirilmesi olarak tanımlanır. Antidotlar bu tip antagonizmanın tipik bir örneğidir. Genellikle tedavi amaçlı, bilerek oluşturulan etkileşimlerdir. Heparin ve protamin sülfatın, dijital ve dijibindin, pralidoksim/obilidoksim ve organafosfatlı inteksititlerin, dimerkaprol ve ağır metallerin arasındaki etkileşimler kimyasal antagonizma örnekleridir (29).

Fraksiyone olmamış heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombin (AT) üzerinden gösterir. Heparin AT ile bağlanarak faktör Xa'yı inaktive eder. Protamin; Clupidae veya Salmonidae balık ailelerinde yüksek konsantrasyonlarda üretilen 5-10 kD polikatyonik, güçlü bazik peptitlerin bir karışımıdır. Protamin, polianyonik heparin ile etkileşime girer ve heparini antitrombin-III'ten izole eden nötr yüklü kompleksler oluşturur. Retiküloendotelyal sistem, heparin-protamin komplekslerini temizler (30).

Direkt faktör-Xa inhibitörlerleri olan apiksaban ve rivoroksaban için bir antidot yakın zamana kadar bulunmamaktaydı. FDA 03 Mayıs 2018'de, andeksanet alfayı faktör-Xa inhibitörleri için antidot olarak onaylanmıştır (31). Andeksanet alfa, faktör-Xa inhibitörlerini yüksek afinite ile bağlamasına izin veren, insan formuna benzer tasarlanmış bir faktör-Xa varyantıdır. Serin içeren faktör-Xa'ya kıyasla, andeksanet alfa, aktif bölge kalıntısı olarak alanin içerir ve membran bağlayıcı alan içermez. Bu değişiklikler, andeksanet alfa'nın daha fazla antikoagülan aktivitesini teşvik etmeden faktör Xa inhibitörlerini başarıyla bağlamasına izin verir (32).

Fizyolojik Antagonizma; farklı hedef hücreleri veya aynı hücrede farklı reseptörleri, zıt yönde etkileyen iki ilaç arasındaki antagonizmadır. Örnek olarak; nitritler, nitrik oksit (NO) üzerinden vazodilatasyon yaparken, adrenalin (Nonselektif alfa ve beta adrenerjik agonist-Sempatomimetik ajan) alfa-1 reseptörleri üzerinden güçlü damar kasılması yapar. Solunum merkezini inhibe ederek, solunum arrestine yol açabilen barbitüratlar ve solunum merkezinde stimulasyon yapan kafein de fizyolojik antagonizmaya örnektir. Prostaglandin

sentezini inhibe eden aspirin benzeri nonstreoidal anti-inflamatuar ilaçlar (indometazin) ve vazodilatör prostaglandin sentez artışı üzerinden etki gösteren propranolol arasında da fizyolojik antagonizma bulunmaktadır. Östrojen kan viskozitesini artırmakta, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) azaltmakta, fibrinojen, F VII ve X düzeylerini, trombositlerin adezyon ve agregasyonlarını artırmaktadır. Östrojenler ve oral antikoagülanlar arasındaki etkileşimler fizyolojik antagonizmaya örnek olarak verilebilir (29).

Farmakolojik antagonizma; aynı reseptör üzerinden etki eden iki ilaç arasındaki antagonizma şeklidir. Kompetitif (yarışmalı) ve non-kompetitif (yarışmasız) antagonizma olarak iki türü bulunmaktadır. Kompetitif antagonizma; iki ilacın reseptörün aynı bölgesine yarışmalı olarak bağlanmasıdır. Bu bağlanma geri dönüşümlüdür. Asetilkolin ve atropin, muskarinik reseptörler üzerinden kompetitif antagonizma gösterir. Morfin ve naloksan, mü reseptörleri üzerinden kompetitif agonist-antagonistlerdir. Propranolol ve izoproterenol beta reseptörleri üzerinden kompetitif antagonizma gösterir (29).

Non-kompetitif (yarışmasız) antagonizmada; antagonist ilaç geri dönüşümsüz olarak reseptöre bağlanarak, agonist ilacın bağlanmasını engeller. Fenoksibenzamin alfa reseptörlerine geri dönüşsüz bağlanır ve adrenalin ile non-kompetitif antagonizma örneğidir (33).

Agonizma; bir ilacın etkisinin, başka bir ilaç tarafından artırılmasıdır. İstenilen etkinin artmasının yanı sıra istenmeyen reaksiyonlar da artmaktadır. Agonizma; sumasyon (aditif), sinerjizma ve potansiyalizasyon olarak üç başlıkta toplanır.

Sumasyon (aditif 1+1= 2) etki; birlikte verilen ilaçların toplam etkisi kadar son etki görülmesine denir. Parkinson ilacı olan biperiden ve antipsikotik ilaç olan haloperidol birlikte kullanımında antikolinerjik etkiler (ağız kuruluğu, bulanık görme, idrar yapmada zorluk vb.) artış gösterir (34).

QT intervalini uzatan ilaçlar birlikte verildiğinde additif etkiler ile uzun QT sendromu ve "Torsades de Pointese" yol açabilir. Genel anesteziklerden propofol, sevofluran; antiaritmiklerden amiodaron, prokainamid; antidepresanlardan sitolopram, essitalopram; antiemetiklerden ondansetron, granisetron; anti-malaryal olan klorokin; antibiyotiklerden eritromisin, levofloksasin, moksifloksasin QT mesafesini uzatır ve bir arada kullanılmalarında additif etkileşimlere yol açabilir (35).

Onkoloji hastalarının tedavisinde kullanılan; yüksek oranda QT mesafesini uzatan ilaçlar: arsenik trioksit, nilotinib, vandetanibdir. Bendamustin, bortezomib, bosutinib, oksaliplatin, dasatinib, doksorubisin, lapatinib, midostaurin, sorafenib, vorinostat, vemurafenib onkolojide kullanan orta düzeyde QT mesafesini uzatan ilaçlardır (36).

Potansiyalizasyon (0+1>1); iki ilaçtan biri tek başına kullanıldığında etki göstermezken, ikinci bir ilaçla veya endojen madde ile kullanıldığında, ikinci ilacın etkisini artırmasıdır. Antikolinesterazlar, kolin esterlerinin etkisini potansiyalize eder (29).

Sinerjizma (1+1>2); iki ilaç birlikte verildiğinde ayrı ayrı etkilerinin toplamından daha fazla etki göstermesidir. ADE inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretiklerin birlikte kullanımı belirgin hiperkalemi yapar (29).

2.2.2 Farmakokinetik Etkileşimler

Farmakokinetik ilaç etkileşimleri: emilim, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyinde gerçekleşen etkileşimlerdir. Bu etkileşimler sonucu ilaçların vücuttaki düzeyleri değişir. Emilim düzeyi değişimi ilaçların etkisini değiştirebilir, advers etki ve toksik etkilerini artırabilir.

Emilim düzeyinde gerçekleşen farmakokinetik etkileşimler; ilaçların uygulama yerlerinden absorbsiyon hız ve derecesini etkiler. Bu etki artış ya da azalış şeklinde olabilir. Emilim düzeyinde etkileşim, çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir:

Mide boşalma hızı ve bağırsak geçiş süresinin artması ya da azalması diğer ilaçların emilimini etkiler. Örneğin metoklopramid gibi prokinetik ilaçlar, mide boşalmasını hızlandırarak diğer ilaçların emilimini artırır. **Mide pH değişiklikleri** emilim düzeyini değiştirmektedir. Antiasit ilaçlar ve proton pompa inhibitörleri mide pH'sını artırdıkları için diğer ilaçların emilimini değiştirirler. **Mide ya da bağırsak lümeninde şelat oluşturan ilaçlar**, emilimi engeller. Antiasidler ve tetrasiklinler, kinolonlar birlikte kullanılırsa; kinolon grubu antibiyotiklerin emilimleri azalır (37). **Mide, bağırsak epitelinde emilim mekanizmalarını bozan** ilaçlar, diğer ilaçların emilimini engeller. Fenitoinin, folik asit emilimini bozması bu mekanizmaya örnektir. Bağırsak çeperinde P-glikoprotein ve CYP3A4 üzerinden etkileşimler de mevcuttur. Rifampin gibi barsak enzimlerini indükleyicileri diğer ilaçların emilimini değiştirebilir. Bağırsak florasını bozan antibakteriyeller diğer ilaçların emilimini ve dolayısıyla etkisini azaltır. Geniş spektrumlu tetrasiklin gibi antibiyotikler ile oral kontraseptif

ilaçlarının birlikte kullanılması, oral kontraseptiflerin emilimini azaltarak etkisiz hale getirebilmektedirler. (37).

Yiyecekler ve bazı ilaçlar mide boşalmasını geciktirerek, bağırsak pH'sını yükselterek ve karaciğer kan akımını değiştirerek; imatinib, nilotinib ve dasatinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin ve klorambusilin emiliminin azaltılmasına yol açabilir (38). Dasatinib, erlotinibin oral olarak kullanılırken antiasit ilaç tedavisi yapılmamalıdır (39). Kinaz inhibitörü cabozantinib yüksek yağlı diyet ile emilimi artar (40).

Kapesitabin, etoposit gibi bazı kanser ilaçları ön ilaçtır ve metabolize olarak aktif hale geçerler. İnhibitör veya indükleyici olarak CYP3A4 işlevini etkileyen ilaçlar, kemoterapötiklerin biyoyararlanımlarını değiştirebilir (41). Greyfurt suyu gibi CYP3A4 inhibitörleri ya da diltiazem, verapamil gibi ilaçlar, sorafenib, vandetanib ve vismodegib hariç çoğu tirozin kinaz inhibitörlerinin plazma seviyelerini artırabilir (42).

Bağırsak yüzey epitelinde; çoklu ilaca direnç proteini 1 (MDR1) ve P-glikoprotein 1 (permabilite glikoproteini, P-gp) gibi ATP bağlayıcı kaset alt aile üyeleri bulunmaktadır. ABCB1, hücrelerden ilaç ve toksinlerin ATP kullanarak atar. Birçok kanser ilacı ABCB1'in substratlarıdır. P-glikoproteinini kodlayan gendeki genetik polimorfizm, artmış ilaç-ilaç etkileşimi ile ilişkilidir (43).

Dağılım düzeyinde ilaç etkileşimleri; plazma proteinlerine fazla bağlanan, sanal dağılım hacmi küçük ve terapötik indeksi dar ilaçlar için önemlidir. Varfarin ve salisilatlar dağılım düzeyinde etkileşime örnek olarak verilebilir (37).

Yine varfarin birçok kemoterapötik ile dağılım düzeyinde etkileşmektedir. Varfarin ile etkileşen ilaçlar: Karboplatin, ceritinib, sisplatin, siklofosfamid, doksorubisin, erlotinib, etoposid, kapesitabin, 5- fluorourasil, gemsitabin, ibrutinib, ifosfamid/mesna, imatinib, metotreksat, tamoksifen, trastuzumab, vinkristindir (44).

Metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimleri; farmakokinetik etkileşimler arasında en çok görülen etkileşme türüdür. Karaciğerde ilaç metabolizmasında faz 1 ve faz 2 reaksiyonları vardır. Faz 1 reaksiyonlarda sitokrom P 450 enzimleri, ilaçları ön ilaç ise aktifleştirir. Faz 2 reaksiyonlarda glukoroniltransferaz (UGT) ve sülfotransferaz (SULT'lar) enzimleri, ilaçları daha polar hale getirir. Karaciğerde ilaç etkileşimleri enzim indikisyonu/inhibisyonu ve karaciğer kan akımı değişikliği üzerinden gerçekleşir. İlaç düzeyinin ve etkisinin artıp, azalması enzimin nerede bulunduğuna bağlıdır. Enzim karaciğer, bağırsak çeperi ve böbrekte de bulunabilir. Sitokrom P (CYP) 450 enzim ailesi ilaç metabolizmasında en önemli ailedir (37). CYP3A4 ilaçların metabolizmasında en çok rol oynayan sitokrom enzim türüdür. CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4/5 substrat ilaçların %90'ından fazlasını metabolize eder ve en kapsamlı olarak incelenen CYP450 enzimleridir (45).

İmatinib CYP3A4 enzimini üzerinden simvastatinin, CYP2D6 enzimini üzerinden metoprololün düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Gefitinib, metoprolol ve diğer CYP2D6 substratlarının plazma seviyesini de artırabilir (44).

Hematopoietik malignitelerde kullanılan, Hedgehog'un (Hh) sinyal yolu inhibitörü olan glasdegib; güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile kullanıldığında

etkisinde düşüş gözlenir. Bu yüzden birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Güçlü veya orta dereceli bir CYP3A inhibitörünün, venetoklaks *(BCL-2'nin seçici ve oral yoldan biyoyararlanamı yüksek olan bir inhibitörü)* ile birlikte kullanımında dozajının ayarlanması ya da hastanın yakın takibi gerekir. Midostaurinin *(FLT3 mutasyona uğramış blast hücrelerinde hücre proliferasyonunu inhibe eden ve apoptozu indükleyen oral olarak biyoyararlanabilen bir multikinaz inhibitörü)* ve Gilteritinibin *(FLT-3 inhibitörü)* güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (46).

Atılım düzeyinde ilaç etkileşimleri; genellikle ilaçların tübüler salgılanma sırasında proksimal tübül hücrelerindeki taşıyıcı sistemlerde gerçekleşen, genellikle kompetitif inhibisyonlardır. Böbrekteki proksimal tübül, P glikoprotein gibi ATP taşıyıcı protein açısından zengindir. Glomerüler filtrasyon, pasif difüzyon ile gerçekleştiği için direkt farmakokinetik etkileşim çok görülmez. Glomerüler filtrasyon hızını yavaşlatan ilaç alındığında atılım azalabilir. İdrarın asiditesi değiştirilerek tübüler pasif difüzyon ile geri emilmesi engellenebilir. Asidik ilaç zehirlenmelerinde bikarbonat verilerek idrar pH'sı artırılır ve asidik ilacın geri emilmesi engellenir.

ABCB1, proksimal tübüllerde ilaç atılımında rol alır. ABCB1'in inhibisyonu veya indüksiyonu ilaçların atılımını değiştirebilir. Amiodaron ve verapamilin, vinblastin ile birlikte kullanımı bu ilaçların kan seviyeleri artırır ve toksisitelere yol açar (47). Karaciğer, bağırsak ve böbrekte organik anyon taşıyıcılar (OAT) bulunmaktadır. Organik anyon taşıyan polipeptit (OATP); klorambusil,

vinblastin, vinkristin, paklitaksel ve etoposit gibi kemoterapötikler ile etkileşime girer (48).

Venotoklaks, p-glikoprotein ve BCRP'nin substratıdır. Venetoklaks ile kullanım mecburi ise digoksin ve diğer dar terapötik indeksli P-glikoprotein substratlarının en az 6 saat önce dozlanması gerekir (46).

Serotonin Sendromu ve QT mesafesinin Uzaması

Serotonin sendromu ve QT mesafesinin uzaması önemli bir ilaç-ilaç etkileşimi sonucudur. Serotonin sendromu; serotonin seviyesini artıran ilaçların tedavi dozunda ya da toksisitesinde, serotonin seviyesini artıran iki ilacın farmakolojik etkileşiminden kaynaklanan bir ilaç reaksiyonudur. Serotonin sendromundaki bulgular: tremor, diyare ve hipertansiyon şeklinde göreceli hafif olabileceği gibi ağır olgular rijidite, hipertermi, çoklu organ yetmezliği ve ölümle de sonuçlanabilir (49). Uzun QT sendromu, ölümcül ventriküler aritmiler için bir risk faktörüdür. Senkop ve ani kardiyak ölümlerle birlikte gözlenir. QT aralığının uzaması "TORSADE DE POINTES" tipi aritmilerin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. QT mesafesini uzatıp yaşamı tehdit eden ilaçların birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır (50).

Kanser hastalarının almakta olduğu kemoterapi ilaçlarının yan etkileri oldukça ağırdır, aynı zamanda da oldukça pahalı tedavilerdir. Bunların üzerine bir de istenmeyen ilaç etkileri bindiğinde hastaların bu ağır tedaviye uyumu oldukça zorlaşmakta hatta tedaviyi bırakmak zorunda kalabilmektedirler. Bu çalışmanın birincil amacı; hekimlerin ilaç-ilaç etkileşimine olan farkındalıklarını artırmaktır.

İkincil amacı ise hastanemiz onkoloji bölümdeki potansiyel ilaç-ilaç etkileşim oranlarını belirlemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı ile birlikte yürütülmüştür.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 508 Karar No'lu 07.08.2020 tarihli belge ile izin alınmıştır ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'ndan veri kullanım izni alınmıştır.

Bu tez "Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Öğrencileri Tez Yazım Kılavuzuna" uygun olarak yazılmıştır.

Çalışmanın süresi *1 Eylül 2020 -1 Şubat 2021 arası olmak üzere 6 aydır.*

3.1 Araştırmanın Tipi

Bu çalışma retrospektif, tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanmıştır.

3.2 Veri Toplama

01.01.2020 ve 01.04.2020 tarihleri arasındaki veriler toplanmıştır. Çalışma evreni başlığında anlattığımız istatiksel yöntemler kullanarak elde ettiğimiz

evrenimize ulaşılmıştır. Evrenimizde en az 246 hasta olması gerekirken, toplam 250 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. İlk kez kemoterapi alacak hastalar

2. İlaç protokolü değiştirilmiş hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 01.01.2020 önce tedaviye başlayıp kemoterapi almaya başlayan hastalar

2. Dosyası eksik tutulan hastalar

Taranan hastaların kemoterapi ilaçları, reçeteli/reçetesiz kullandıkları ilaçları, kullandıkları bitkisel tıbbi ürünleri ve bitki çayları hazırlanan forma kaydedilmiştir. Uygulama yolu ya da doz farklılıkları ayrı ilaç olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, kanser türü ve ek hastalıkları forma kaydedilmiştir.

Hastaların kullandıkları ilaçları kayıt altına aldıktan sonra ilaçlar:

1. Kemoterapi ilaçları

2. Premedikasyon tedavisi ilaçları

3. ATC'ye kayıtlı diğer ilaçlar

4. Bitkisel tıbbi ürünler – Bitki çayları olmak üzere 4 kategoriye ayrılmıştır.

Dört gruba ayrılan ilaçların hepsi "medscape" ve "drugs.com" online veri tabanlarında potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri açışından incelenmiştir. İlaç etkileşimi veri tabanlarında farklılıklar olabileceği için literatürde en az iki farklı veri tabanı kullanılması önerilmiştir (51, 52). Potansiyel ilaç etkileşimleri klinik yansıma derecesi açısından majör, orta ve minör olarak sınıflandırılmıştır.

Potansiyel ilaç etkileşimleri, farmakodinamik ya da farmakokinetik etkileşimler olarak sınıflandırılmıştır. Kemoterapi ilaçlarının kendi aralarındaki etkileşimleri, premedikasyon için kullanılan ilaçlarla, ATC'ye kayıtlı diğer ilaçlarla ve bitkisel tıbbi ürünlerle olan etkileşimleri ayrı ayrı incelenmiştir. İnceleme sonrasında potansiyel olarak majör etkileşim gösteren ve QT mesafesini uzatan ilaçlar listelenmiştir. **Major etkileşimlerin klinik yansımasını görebilmek için tekrar dosyalar taranmıştır. Fakat dosya taramasında ilaç etkileşimleriyle ilgili bilgi bulunamamıştır. Bu sebeple çalışmamızda klinik yansıyan semptomlar değerlendirilememiştir.**

3.3 Çalışma Evreni

Çalışmanın evrenini; 2020'nin ilk üç ayında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji polikliniğine başvuranlar oluşturmuştur.

Evreni temsil edecek örneklem sayısı; evreni bilinmeyen örneklem genişliği formülüne ($t^2*p*(1-p) /d^2$) göre, sıklık %20, sapma değeri %5 ve desen etkisi 1 alınarak, %95 güven *sınırı/düzeyi* ile (α=0,05, p=0,20, d=0,05, DEFF=1) **246 olarak kişi** olarak bulunmuştur. Evrenin tamamına ulaşılmıştır.

3.4 İstatistik

Hastaların demografik özellikleri, kanser türü, yandaş hastalıkları, ilaç sayısını ve ilaç-ilaç etkileşim özelliklerini analiz etmek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Kanser türleri, toplam ilaç etkileşimleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım varsayımı, Shapiro-Wilk Testi, Skewness (Çarpıklık), Kurtosis (Basıklık) ve normal dağılım grafiği incelenerek yapılmış olup, veriler normal dağılım varsayımına uymamıştır. 3'ten fazla grup olduğu ve normal dağılım varsayımına uymadığı için Kruskal-Wallis Testi yapılmıştır.

Hastaların kullandığı toplam ilaç sayıları gruplara ayrılmıştır. İlk grup 5 ve altında ilaç kullanan hastalar, ikinci grup 5 ile 11 arasında ilaç kullanan hastalar, üçüncü grup ise 11 ve üstünde ilaç kullanan hastalardan oluşmaktadır. İlaç kullanım sayısına göre gruplara ayrılan hastaların Medscape ve Drugs.com'da ki toplam etkileşim sayıları arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı, Shapiro-Wilk Testi, Skewness (Çarpıklık), Kurtosis (Basıklık) ve normal dağılım grafiği incelenerek yapılmış olup, veriler normal dağılım varsayımına uymamıştır. Üç gruba ayrıldığı ve normal dağılım varsayımına uymadığı için Kruskal-Wallis Testi yapılmıştır.

Hastalar, Diabetes Mellitus, Hipertansiyon ve Koroner Arter Hastalığı açısından değerlendirilmiştir. Bu ek hastalıklardan hiçbirine sahip olmayanlar 0, bir tanesini taşıyanlar 1, iki tanesini taşıyanlar 2 ve her üçüne de sahip olanlar 3 olarak isimlendirilmiş, ek hastalık sayıları ile toplam etkileşim sayıları arasındaki ilişki Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler ve Kruskal-Wallis Testi, Jamovi (The jamovi project (2020). jamovi (Version 1.2) [Computer Software]. Retrieved from https://www.jamovi.org) uygulamasıyla yapılmıştır.

3.5 Medscape

Micromedex, Medscape ve Drugs.com online veri tabanlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; potansiyel ilaç etkileşimlerinin kliniğe yansıma oranını en iyi Medscape veri tabanı göstermiştir (53). Medscape; yaygın kullanımı ve ücretsiz açık erişiminden dolayı tercih edilmiştir.

Medscape etkileşimlerini; ciddi (alternatif kullanın), orta (hastayı yakın takip) ve hafif (önemi bilinmeyen) olarak 3 düzeyde ayırmıştır.

3.6 Drugs.com

Drugs.com; Wolters Kluwer Health, American Society of Health-System Pharmacists, Cerner Multum ve Truven Health(Micromedex) tarafından desteklenmektedir. The Drug Interactions Checker (İlaç Etkileşimleri Denetleyicisi) Drugs.com tarafından sağlanan açık erişimli online bir veritabanıdır (51). Micromedex, Facts & Comparisons, Lexi-Interact, Epocrates ve Drugs.com olmak üzere 4 online veri tabanını karşılaştıran bir çalışmada Lexi-Interact ve Drugs.com %95 hassasiyete sahip bulunmuştur (54). Ancak bu hassasiyet üstünlük olarak algılanmamalıdır. Potansiyel ilaç etkileşimi klinik önem açısından

değerlendirilmelidir. Drugs.com veri tabanı, ulaşımı ücretsiz olduğu için tercih edilmiştir. Drugs.com veri tabanında ilaç etkileşim raporları; etkileşim düzeyi, nasıl yönetileceği, etkileşim mekanizması, literatür ve referanslardan oluşmaktadır.

Drugs.com ilaç etkileşimleri için dört düzey belirlemiştir:

Ciddi: Klinik olarak oldukça önemlidir. Kombinasyonlardan kaçının; etkileşim riski faydadan daha ağır basmaktadır.

Orta: Klinik olarak orta derecede önemlidir. Genellikle kombinasyonlardan kaçının; yalnızca özel durumlarda kullanın.

Hafif: Minimal klinik olarak anlamlıdır. Riski en aza indirin; riski değerlendirin ve alternatif bir ilacı düşünün, etkileşim riskinden kaçınmak için adımlar atın ve/veya bir izleme planı oluşturun.

Bilinmeyen: Mevcut etkileşim bilgisi yok.

4. BULGULAR

Gazi Üniversitesi Onkoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2020-1 Nisan 2020 tarihleri arasında tutulan hasta dosyaları incelenmiştir. Toplam 250 hasta dosyası, potansiyel ilaç etkileşimlerini değerlendirmek amacıyla taranmıştır. Hastaların 139'u erkek (%55,6) 111'i ise kadındır (%44,4). Yaşlarının ortalama değeri 60,1 iken medyan değeri ise 61'dir. Yaş dağılımında en küçük değer 23, en büyük değer ise 90'dır. Ek hastalıklardan diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) incelendi. Buna göre; 124 hastada yani %49,6'sında hiç ek hastalığı saptanmamıştır. Üç hastalıktan birine sahip olanların sayısı 63 (%25,2),

ikisine sahip olanların sayısı 55 (%22) ve her üç hastalığı da bulunduranların sayısı 8 (%3,2) olarak saptanmıştır. Hastalardan 40'nın diyabetes mellitusu, 102'sinin hipertansiyonu ve 55'inin kronik arter hastalığı vardır. Kanser tiplerine bakılacak olursa hastaların; 55'i akciğer kanseri (Ac Ca), 42'si gastrointestinal kanser (GİS Ca), 39'u meme kanseri (Meme Ca), 18'i pankreas kanseri (Pankreas Ca) ve 96'sı ise diğer kanserler (Diğer Ca) diye sınıfladığımız gruptadır. Kanser türlerinin oranları; akciğer kanseri %22, gastrointestinal kanserler %16,8, meme kanseri %15,6, pankreas kanseri %7,2 ve diğer kanserler ise %38,4 olarak saptanmıştır. İlaç kullanımlarının median (ortanca) değeri 9, ortalama değeri 9,22'dir. Çalışmada en az bir, en çok 18 ilaç kullanan hasta görülmüştür. "Hastalara Ait Tanımlayıcı Bilgiler Tablosunda" (Tablo 1) bu bilgiler detaylı olarak verilmiştir. Hastalar ilaç kullanım sayılarına göre gruplanmıştır. İlk grup 5 ve altında ilaç kullanan, ikinci grup 5 ile 11 arasında ilaç kullanan hastalar, üçüncü grup ise 11 ve üstü ilaç kullanan hastalardan oluşmaktadır. İlk grup 5 ve altında ilaç kullanan hasta sayısı 23 (%9,2), 5 ile 11 arası ilaç kullanan hasta sayısı 143 (%57,2), 11 ve üzeri ilaç kullanan hasta sayısı ise 84 (%33,6) olarak görülmüştür. Bitkisel tıbbi ürün ya da bitki çayı kullanan 6 hasta tespit edilmiştir. Bunlardan 5'i tek bitkisel tıbbi ürün kullanırken, bir hasta ise iki adet bitkisel tıbbi ürün kullanmaktadır. **Bitkisel tıbbi ürün kullanım oranı çok düşük çıktığı için bu konu çalışmamızda ayrıntılı olarak irdelenmemiştir.**

Tablo 1. Hastalara Ait Tanımlayıcı Bilgiler

N=250		**Toplam Sayı**	**Görülme Yüzdesi**	**Kümülatif Değer**
Cinsiyet	**Erkek**	139	%55,6	%55,6
	Kadın	111	%44,4	%100
Yaş	**Ortalama**	**Ortanca**	**Minimum Değer**	**Maksimum Değer**
	60,1	61,0	23	90
Ek Hastalık Tipleri (HT, DM, KAH)	**DM**	40	%16	
	HT	102	%40,8	
	KAH	55	%22	
Ek Hastalık	**Sayısı**	**Toplam Sayı**	**Görülme Yüzdesi**	**Kümülatif Değer**
	0	124	%49,6	%49,6
	1	63	%25,2	%74,8
	2	55	%22	%96,8
	3	8	%3,2	%100
Kanser Türleri		**Toplam Sayı**	**Görülme Yüzdesi**	**Kümülatif Değer**
	Ac Ca	55	%22,0	%22
	GİS Ca	42	%16,8	%38,8
	Meme Ca	39	%15,6	%54,4
	Pankreas Ca	18	%7,2	%61,6
	Diğer Ca	96	%38,4	%100
Kullanılan İlaç Sayısına İlişkin Bilgiler	**Median**	**Ortalama**	**Minimum**	**Maximum**
	9	9,22	1	18
Bitkisel Tıbbi Ürün ya da Bitkisel Çay Kullanımı	**Kullanılan İlaç Say**	**Toplam Sayı**	**Görülme Yüzdesi**	**Kümülatif Değer**
	0	244	%97,6	%97,6
	1	5	%2	%99,6
	2	1	%0,4	%100

Tablo 1: Bu tabloda hastaların cinsiyetleri, yaşları, ek hastalıkları, kanser türleri, kullandıkları ilaç sayıları ve bitkisel tıbbi ürün ya da bitki çayı kullanma oranlarını gösteren tanımlayıcı bir tablodur.

Hastanın kullandığı ilaçların potansiyel etkileşimleri Medscape ve Drugs.com online veri tabanlarında incelenmiştir. Potansiyel ilaç etkileşimleri klinik önem açısından majör, orta ve minör olarak sınıflandırılmıştır. Medscape veri tabanına göre; 250 hastanın 223'ünde (%85,2) potansiyel ilaç etkileşimi vardır. Hastaların 28'inde (%11,2) 37 adet majör düzeyde potansiyel etkileşim saptanmıştır. Orta düzey potansiyel etkileşim ise 193 hastada (%87,2), 690 adet olarak saptanmıştır. Majör ve orta düzey potansiyel etkileşimler farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan da değerlendirilmiştir. Medscape veri tabanına göre 37 majör potansiyel etkileşimin 10'u farmakokinetik, 27'si ise farmakodinamik etkileşimdir. 690 orta düzey potansiyel etkileşimin 386'sı farmakokinetik, 304'ü farmakodinamik etkileşim olarak saptanmıştır. Klinik olarak önemi bilinmeyen minör etkileşim 144 (%57,6) hastada 341 adet görülmüştür.

Drugs.com veri tabanına göre etkileşimler değerlendirildiğinde; 238 (%95,2) hastada potansiyel ilaç etkileşimi vardır. Hastaların 67'sinde (%26,8) 99 adet majör potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır. Orta düzey potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi ise 235 (%94) hastada, 1370 adet saptanmıştır. Bu etkileşimler farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan değerlendirildiğinde; 99 majör potansiyel etkileşimin 7'si farmakokinetik ve 92'si farmakodinamik etkileşim olarak saptanmıştır. 1370 orta düzey potansiyel etkileşimin ise 428'i

farmakokinetik, 942'si ise farmakodinamik olarak saptanmıştır. Minör düzeyde potansiyel ilaç etkileşim ise 135 (%54) hastada 266 adet saptanmıştır.

Tablo 2. Potansiyel İlaç Etkileşimlerin Sayısal Değerlendirilmesi (Kişi Bazında ve Etkileşim Sayısı Olarak)

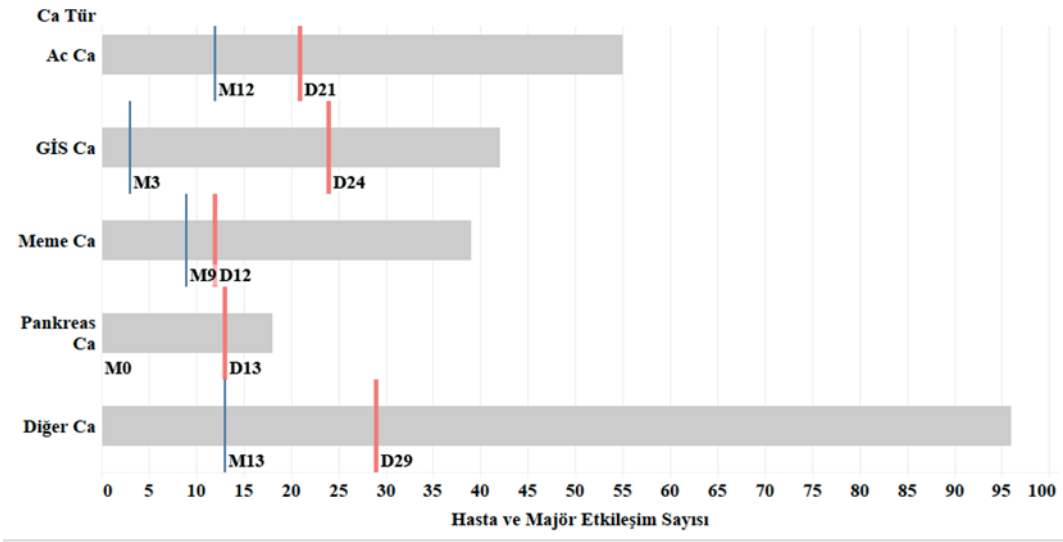
	Potansiyel Etkileşim Görülen Hasta Sayısı		**Potansiyel Etkileşim Sayısı**			
	Medscape Veri Tabanı	**Drugs.com Veri Tabanı**	**Medscape Veri Tabanı**		**Drugs.com Veri Tabanı**	
Potansiyel Toplam Etkileşim	223 (%85,2)	238 (%95,2)	1068		1735	
Potansiyel Major Etkileşim	28 (%11,2)	67 (%26,8)	37 (%3,46)	FK 10 FD 27	99 (%5,70)	FK 7 FD 92
Potansiyel Orta Etkileşim	193 (%87,2)	235 (%94)	690 (%64,60)	FK 386 FD 304	1370 (%78,96)	FK 428 FD 942
Potansiyel Minor Etkileşim	144 (%57,6)	135 (%54)	341 (%31,92)		266 (%15,33)	

Tablo 2: Medscape ve Drugs.com online veri tabanlarına göre saptanan potansiyel ilaç etkileşimlerinin; toplam etkileşim, major etkileşim, orta etkileşim ve minör etkileşim olarak sınıflandırıldığı; hasta ve etkileşim bazında sayı / oranlarını gösteren tanımlayıcı tablodur.
Potansiyel major etkileşimleri kendi içinde farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç etkileşimi olarak sınıflandırılmıştır.
FK: Farmakokinetik ilaç etkileşimi
FD: Farmakodinamik ilaç etkileşimi

Kanser türlerine göre Medscape ve Drugs.com online veri tabanlarında saptanan majör düzey potansiyel etkileşimler değerlendirilmiştir. Buna göre Medscepe veri tabanında: akciğer kanseri olan hastalarda 12 adet, gastrointestinal kanseri olan hastalarda 3 adet, meme kanseri olan hastalarda 9 adet, diğer kanserleri olan hastalarda ise 13 adet majör düzeyde potansiyel etkileşim saptanmıştır. Medscape veri tabanında pankreas kanseri olan hastalarda ise hiç majör düzeyde potansiyel ilaç etkileşimi saptanmamıştır. Drugs.com veri tabanına göre değerlendirildiğinde ise akciğer kanseri olan hastalarda 21, gastrointestinal

kanserleri olan hastalarda 24, meme kanseri olan hastalarda 12, pankreas kanseri olan hastalarda 13 ve diğer kanserleri olan hastalarda ise 29 adet majör düzeyde potansiyel etkileşim saptanmıştır. Kanser Türleri ve Majör Potansiyel Etkileşimler Grafiği'nde (Şekil 1) majör düzey potansiyel etkileşimlerin kanser türlerine göre sayıları verilmiştir.

Kanser türleri yukarıda anlatıldığı gibi 5 gruba ayrılmıştır. Kanser türü toplam potansiyel etkileşim sayısı arasında ilişki olup olmadığı Kruskall-Wallis Testi ile incelenmiştir. Beş grup arasında Kruskall Wallis Test sonucuna göre potansiyel ilaç etkileşimi açısından birbirinden çok ya da az etkileşim görülmesi açısından istatistik olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($P<0,05$). Eğer Kruskall Wallis Testinde gruplar arası anlamlı fark çıksaydı sonrasında Post Hoc Dunn Testi uygulanacak hangi grupta etkileşimin daha çok görüldüğü değerlendirilecekti. Kanser türleri ve potansiyel toplam etkileşim arasında yapılan Kruskall Wallis Testine göre Medsacepe veri tabanında saptanan bulgulara göre p değeri 0,069 ($p>0,05$); Drugs.com veri tabanında saptanan bulgularının p değeri 0,058 ($p>0,05$) olarak bulunmuştur. $P>0,05$ ise istatistik açısından anlamlı olmadığı dikkate alındığında; kanser türü ve toplam potansiyel ilaç etkileşimi arasında, her iki veri tabanında da anlamlı bir fark görülmemiştir.

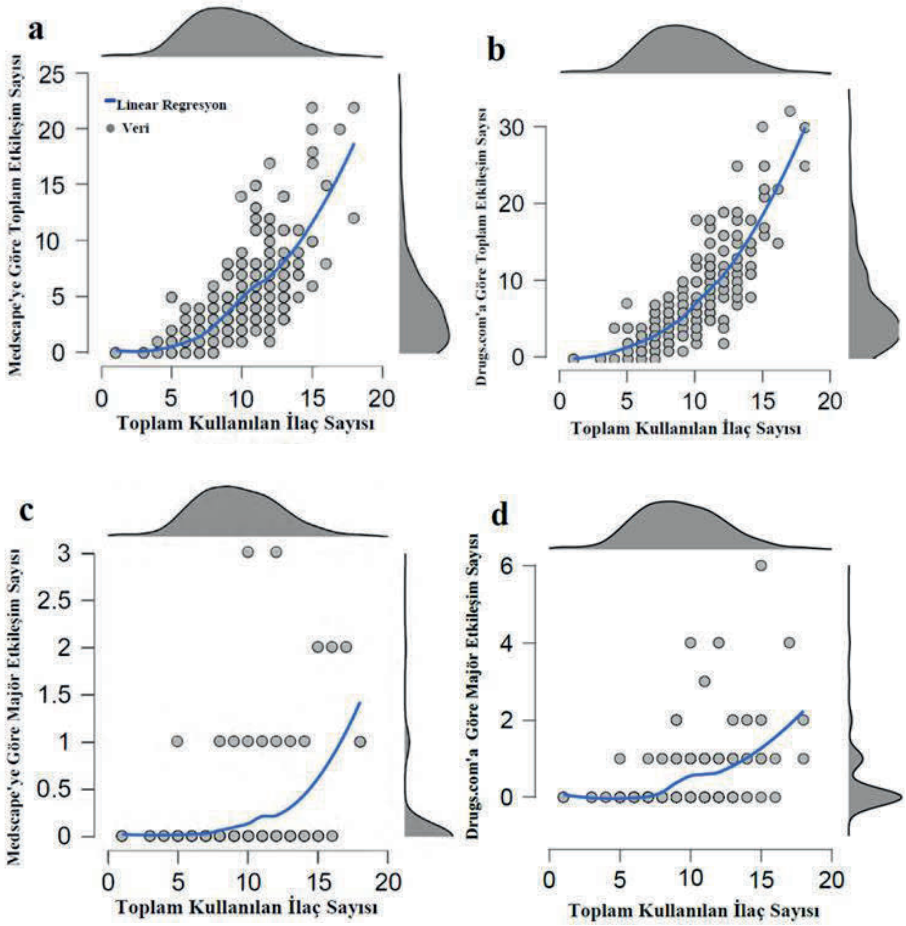


Şekil 1. Majör Potansiyel Etkileşim Sayıları ve Kanser Türleri (M: Medscape, D: Drugs.com)
Yatay çubuklar kanser türlerinin sayısını göstermektedir. Çubukların üzerindeki çizgiler ise Medscape ve Drugs.com'a göre bulunan major potansiyel etkileşim sayılarını vermektedir. Bu veriler Kruskall Wallis Testi ile değerlendirildiğinde, bir kanser türünün diğerine göre daha fazla ya da az etkileşim gösterdiği ispatlanamamıştır. Yani kanser türü ile major ilaç etkileşimi arasında istatistik açısından anlamlı derecede fark bulunamamıştır. Medscape p değeri 0,069, Drugs.com p değeri 0,058. *p<0,05

Hastalar kullandıkları ilaç sayısına göre 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grupta 5 ve daha az ilaç kullanan hastalar, ikinci grupta 5-10 arası ilaç kullanan hastalar, üçüncü grupta ise 11 ve daha fazla ilaç kullanan hastalar bulunmaktadır. Hastalar kullandıkları ilaç sayılarıyla, toplam potansiyel ilaç etkileşim sayısı arasındaki ilişki her iki veri tabanına göre Kruskal-Wallis Testi ile istatistiksel olarak incelenmiştir. Kullanılan ilaç sayısı artıkça toplam potansiyel ilaç etkileşim sayısı da anlamlı derecede artmıştır ($p<0,05$). Kruskal-Wallis Testi istatistiksel olarak anlamlı çıktığı için sonrasında Post Hoc Dunn Testi uygulamış, ek hastalık sayısıyla toplam etkileşim arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu testin sonucuna göre toplam potansiyel etkileşim sayısı üçüncü grup (≥ 11 ilaç kullanan hasta) hastalarda ikinci gruptan (5-

11 arası ilaç kullanan hasta), ikinci grup hastalarda ise birinci grup hastalardan (≤ 5 ilaç kullanan hasta) istatistik olarak anlamlı derecede düşük çıkmıştır (P<0,01). Yani potansiyel ilaç etkileşimi 11 ve daha fazla ilaç kullanan hastalarda, 5-10 arası ilaç kullanan hastadan daha fazla görülmekteyken; 5-10 arası ilaç kullanan hastalarda ise 5 ve daha az ilaç kullanan hastalara göre daha fazla görülmektedir. Bu değerler istatiksel olarak her iki veri tabanında da aynı çıkmıştır. (Şekil 2 a ve 2 b)

Şekil 2 c ve 2 d grafiklerinde ise sadece majör potansiyel etkileşimler ve kullanılan ilaç sayısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kruskal-Wallis Testi istatistiksel olarak anlamlı çıktığı için sonrasında Post Hoc Dunn Testi yapılmıştır. Medscape veri tabanında saptanan major potansiyel etkileşimler değerlendirildiğinde birinci grup hasta (0-5 arası ilaç kullanan hasta) ve ikinci grup (5-11 arası ilaç kullanan) arasında istatiksel olarak anlamlı derecede fark görülmezken, üçüncü grupta (11 ve daha fazlası ilaç kullanan hasta) diğerler gruplara göre istatiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (p<0,05). Drugs.com veri tabanında saptanan major potansiyel ilaç etkileşimler ile kullanılan ilaç sayısı arasındaki ilişkide Mescape veri tabanı ile benzer sonuçlanmıştır. Yani Drugs.com veri tabanına göre de üçüncü grup (11 ve daha fazla ilaç kullanan hastalarda, diğer iki gruba göre oranla istatiksel olarak anlamlı derece artış göstermiştir (Şekil 2 d)



Şekil 2. Toplam Kullanılan İlaç Sayısı ile Toplam Potansiyel Etkileşim Sayısı ve Majör Potansiyel Etkileşim Sayıları
- Linear regresyon çizgisi: X ekseni bağımsız değişkeni, Y ekseni bağımlı değişkeni ifade etmektedir. Bu çizgi, X ekseni ile Y ekseni arasında ilişki kurmayı amaçlamaktadır.
İstatistik açıdan Kruskal-Wallis ve Post Hoc Dunn testi ile değerlendirilmiştir.
Şekil 2 a ve 2 c' de kullanılan ilaç ve toplam etkileşim sayısı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bu şekillerdeki lineer regresyon çizgisi 5 ve daha fazla ilaç kullanımından sonra toplam etkileşim sayısı ile korele olarak dikleşmektedir.
Hem Drugs.com hem Medscape veri tabanına göre; potansiyel ilaç etkileşim 5'ten az ilaç kullananlar hastalarda, 5-10 arası ilaç kullanan hastalara göre istatiksel olarak anlamlı derecede daha az saptanmaktayken; 5-10 arası ilaç kullanan hastalarda ise 11 ve daha fazla ilaç kullanan hastalara göre istatiksel olarak daha az saptanmaktadır. (P<0,01)
Şekil 2 c ve d' de kullanılan ilaç ve potansiyel major etkileşim sayısı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bu şekillerdeki lineer regresyon çizgisi 11 ve daha fazla ilaç kullanımından sonra toplam etkileşim sayısı ile korele olarak dikleşmektedir. Post Hoc Dunn testi sonucuna göre de 11 ilaç ve daha fazla ilaç kullanan grupta diğerlerine göre istatiksel olarak anlamlı olarak daha fazla potansiyel major etkileşim saptanmıştır. Diğer iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Potansiyel etkileşimleri incelenen ilaçlar, kemoterapötikler, premedikasyon ilaçları ve hastanın ATC'ye kayıtlı diğer kullandığı ilaçlar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Gruplara ayrılan ilaçların kendi aralarında ve diğer gruplarla etkileşim durumuna Tablo 3'te gösterilmiştir. Hem Medscape hem de Drugs.com veri tabanına göre bu gruplar, hasta bazında incelendiğinde kemoterapötiklerle premedikasyon ilaçları arası etkileşimler ve premedikasyon ilaçlarla diğer kullanılan ilaçlar arası etkileşimler ön plana çıkmıştır.

Tablo 3. Potansiyel Etkileşim Sayılarının İlaç Gruplarına Göre Sayı ve Oranları

	Medscape		**Drugs.com**	
	Potansiyel Etkileşim görülen kişi sayı ve yüzdesi	**Potansiyel Etkileşim sayı**	**Potansiyel Etkileşim görülen kişi sayı ve yüzdesi**	**Potansiyel Etkileşim sayı**
Kemoterapötiklerin kendi arasındaki potansiyel ilaç etkileşimleri	66 (%26,4)	122	137 (%48,8)	234
Kemoterapötiklerle premedikasyon ilaçları arasındaki potansiyel ilaç etkileşimleri	**130 (%52)**	**159**	**166 (%66,4)**	**222**
Kemoterapötiklerle hastanın kullandığı ATC kayıtlı diğer ilaçlar arasındaki potansiyel ilaç etkileşimleri	47 (%18,8)	57	108 (%43,2)	229
Premedikasyon ilaçların kendi arasındaki potansiyel ilaç etkileşimleri	**1 (%0,4)**	**1**	**2 (%0,8)**	**2**
Premedikasyon ilaçlarla hastanın kullandığı ATC'ye kayıtlı diğer ilaçlar arasındaki potanssyel ilaç etkileşimleri	115 (%46)	217	158 (%63,2)	459

Tablo3: *Potansiyel Etkileşim Sayılarının İlaç Gruplarına Göre Sayı ve Oranlarını gösteren tanımlayıcı tablodur.*

Majör potansiyel etkileşimler ilaç bazında da incelenmiştir. Majör potansiyel etkileşim gösteren ilaçlar hakkındaki genel bilgiler tablosunda (Tablo 4);

majör potansiyel etkileşim saptanan ilaç çiftlerinin isimleri, bu potansiyel etkileşimin farmakokinetik mi yoksa farmakodinamik mi olduğu, etkileşimin potansiyel sonuçları, kaç hastada saptandığı ve potansiyel etkileşimin saptandığı online veri tabanlarından (Medscape, Drugs.com) hangisinin majör sonuç bildirdiği sorularının cevapları detaylı olarak gösterilmiştir.

Tabloda 4'te ki majör potansiyel etkileşimler incelendiğinde; folinik asit ve 5-fluorourasil (5FU) etkileşimi 27 kişide saptanmıştır ve en yakın potansiyel etkileşim sayısının 3 katından fazla olmuştur. Granisetron ve tramadol potansiyel etkileşim çifti 8 adetle ikinci sırada saptanmıştır ve granisetron ile essitalopram ilaçlarının arasındaki potansiyel etkileşim ise 6 adet saptanarak üçüncü sırada yer almıştır. Majör potansiyel etkileşim tablosunda diğer ilaçlarla en fazla etkileşim kombinasyonu gösteren ilaçlar; granisetron (12), deksametazon (7), tramadol (6), asetilsalisilik asit (6), essitalopram (6), moksifloksasin (4), amiodarondur (4).

Tablo 4. Majör Potansiyel Etkileşim Gösteren İlaçların Özellikleri

Potansiyel Major etkileşimler	**FK/FD**	**Etkileşim sonucunda görülebilecek bulgular**	**Görülen Hasta Sayısı (kişi)**	**Medscape Veri Tabanı**	**Drugs.com Veri Tabanı**
Folinik Asit-5FU	FD	Sinerjist Toksisite artışı	27	Orta	Major
Granisetron-Tramadol	FD	Serotonin Sendromu Uzun QT Sendromu	8	Yok	Major
Granisetron-Essitalopram	**FD**	**Serotonin sendromu Uzun QT Sendromu Elektrolit bozukluğu**	**6**	**Major**	**Major**
Metaklopramid-Essitalopram	FD	Serotonin Sendromu	3	Major	Orta
Sisplatin-Tenofovir	FD	Aditif Böbrek Yetmezliği	3	Yok	Major
Granisetron-Fentanil	FD	Serotonin Sendromu	3	Yok	Major
Granisetron-Sertralin	**FD**	**Toksisite ve Advers Etki Artışı**	**3**	**Major**	**Major**

Doksorubisin-Essitalopram	FD	Uzun QT Sendromu	3	Yok	Major
Granisetron-Mirtazapin	FD	Serotonin Sendromu Uzun QT Sendromu	2	Yok	Major
Nivolumab-Deksametazon	FD	Toksisite artış Terapötik etki azalması	2	Major	Orta
Tramadol-Metoklopramid	FD	Nöbet eşiği düşürme Solunum depresyonu	2	Yok	Major
Deksametazon-Fentanil	FK	CYP3A4 Üzerinden Etki azalması	2	Orta	Major
Granisetron-Venlaflaksin	**FD**	**Toksisite ve Advers Etki Artışı**	**2**	**Major**	**Major**
Deksametazon-Apiksaban	FK	Kontendike CYP3A4 Üzerinden Etki azalması	2	Kontrendike	Orta
Granisetron-Sitalopram	**FD**	**Serotonin Sendromu Uzun QT Sendromu**	**1**	**Major**	**Major**
Tramadol-Mirtazapin	FD	Serotonin Sendromu	1	Orta	Major
Tramadol-Sitalopram	FD	Serotonin Sendromu Uzun QT Sendromu	1	Orta	Major
Mirtazapin-Sitalopram	FD	Serotonin Sendromu, Uzun QT Sendromu	1	Orta	Major
Deksametazon-Siprofloksasin	FD	Tendinit Tendon rüptürü	1	Orta	Major
Klaritromisin-Moksifloksasin	**FD**	**Uzun QT Sendromu**	**1**	**Major**	**Major**
Klaritromisin-Deksametazon	FK	Düzey artışı	1	Major	Orta
Klaritromisin-Aprepitant	FK	Düzey artışı	1	Major	Orta
Deksametazon-Moksifloksasin	FD	Tendinit Tendon Rüptürü	1	Orta	Major
Palanosetron-Moksifloksasin	FD	Uzun QT Sendromu	1	Yok	Major
Moksifloksasin-Granisetron	FD	Uzun QT Sendromu	1	Yok	Major
Essitalopram-Tramadol	FD	Serotonin Sendromu Uzun QT Sendromu	1	Orta	Major
Folinik Asit-Kapesitabine	FD	Etki artışı	1	Orta	Major
Fentanil-Kodein	**FD**	**Etki artışı ve Advers Etki Artışı**	**1**	**Major**	**Major**
Ranitidin-Loperamide	FK	CYP3A4 üzerinden Etki azalması	1	Yok	Major
İfosfamid-Tenofovir	FD	Sinerjist, Toksisite artışı,Böbrek Yetmezliği	1	Orta	Major
Metotreksat-Naproksen	**FK**	**Seviye Artışı Toksisite artış Renal atılım azalması**	**1**	**Major**	**Major**
Metotreksat-Pantoprazol	FK	Atılım düzeyi artışı	1	Orta	Major
Granisetron-Rasajilin	FD	Serotonin Sendromu Toksisite artışı	1	Major	Yok

Granisetron-Haloperidol	**FD**	**Sinerjizm**	**1**	**Major**	**Major**
Haloperidol-Sertralin	FD	Uzun QT Sendromu	1	Orta	Major
Doksorubisin-Trastuzumab	**FD**	**Toksisite ve Advers Etki Artışı**	**1**	**Major**	**Major**
Pemetreksed-Asetilsalisilik Asit	FK	Düzey artışı Toksisite artışı	1	Major	Orta
Deksametazon-Amiodaron	FK	CYP3A4 Üzerinden etki azalması	1	Orta	Major
Granisetron-Amiodaron	FD	Uzun QT Sendromu	1	Yok	Major
Furosemid-Amiodaron	FD	Uzun QT Sendromu	1	Yok	Major
Amiodaron-Rasajilin	FK	CYP450 1A2 Üzerinden etki artışı	1	Yok	Major
Ketiapin-Essitalopram	**FD**	**Uzun QT Sendromu**	**1**	**Major**	**Major**
Metoklopramid-Ketiapin	FD	Toksisite ve Advers Etki Artışı	1	Orta	Major
Nebivolol-Karvedilol	**FK**	**Hiperpotasemi Anti-hipertansif etki artışı Kanal blokajını artırır**	**1**	**Major**	**Terapötik dup.**
Pemetreksed-Deksketoprofen	FK	Düzey ve Toksisite artışı	1	Major	Orta
Metoklopramid-Essitalopram	FD	Serotonin Sendromu	1	Major	Orta
Metotreksat-Asetilsalisilik Asit	**FK**	**Klirens azalması Etki artışı**	**1**	**Major**	**Major**
Asetilsalisilik asit-Enoksaparin	FD	Aditif sinerji	1	Orta	Major
Ramipril-Asetilsalisilik Asit	FD	Antagonizma	1	Major	Orta
Granisetron-Trazodon	FD	Seratonerjik sendrom	1	Yok	Major
Asetilsalisilik Asit-Perindopril	FD	Antagonizma Toksisite artışı	1	Major	Orta
Formoterol-Ondansetron	FD	Uzun QT Sendromu	1	Major	Orta
Ondansetron-Tramadol	FD	Uzun QT Sendromu	1	Yok	Major
Allopürinol-Perindopril	**FD**	**Toksisite ve Advers Etki Artışı**	**1**	**Major**	**Major**
Siklofosfamid-Tenofovir	FD	Toksisite ve Advers Etki Artışı	1	Yok	Major
Asetilsalisilik Asit-Varfarin	**FD**	**Sinerji, Toksisite artışı**	**1**	**Major**	**Major**
Spironolakton-Losartan	FD	Hiperpotasemi Anti-hipertansif etki artışı Kanal blokajını artırır	1	Orta	Major

Tablo 4. Potansiyel majör etkileşim gösteren ilaç çiftelerinin özelliklerinin gösterildiği tablodur. Koyu punta yazılanlar her iki veri tabanında da potansiyel major etkileşim olarak tanımlanan ilaç çiftlerini göstermektedir. FK: Farmakokinetik Etkileşim, FD: Farmakodinamik Etkileşim

Potansiyel ilaç etkileşimlerine bakılırken QT aralığını uzatan ilaçlar ayrıca değerlendirilmiştir. QT Aralığını Uzatan İlaçların Özellikleri Tablosu'nda (Tablo 5) detaylı olarak incelenmiştir. Tabloda potansiyel QT aralığını uzatan ilaç çiftlerinin hangi online ilaç veri tabanında bulunduğu ve etkileşim derecesi (Minör, Orta ve Majör) verilmiştir. Drugs.com ve Medscape veri tabanında saptanan 99 adet ilaç çiftinin potansiyel olarak QT aralığını uzatma ihtimali mevcuttur. Medscape veri tabanına göre; 52 (%20,8) hastada 77 adet potansiyel QT aralığını uzatan ilaç çifti görülmüştür. Drugs.com veri tabanına ise 136 (%54,4) hastada toplam 298 adet potansiyel QT aralığını uzatan ilaç çifti görülmüştür. Bu potansiyel etkileşimlerden sayıca fazla olanlar; granisetron-oksaliplatin (42), granisetron-famotidin (36), oksaliplatin-5florourasil (26), granisetron-doksorubisin (23), famotidin-doksorubisin (14), famotidin-oksaliplatin (11), granisetron-tramadol (10)'dür. Potansiyel olarak QT aralığını uzattığı saptanan granisetron, famotidin, oksaliplatin, doksorubisin adlı ilaçların sıkça reçete edildiği görülmüştür. Potansiyel QT aralığını uzatan ilaç kombinasyonları arasında en çok görülen ilaç türleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Potansiyel QT Aralığını Uzatan İlaçların Özellikleri

Potansiyel Uzun QT Sendromu Yapan İlaç Çiftleri	**Görülme Sayısı (Kişi sayısı)**	**Medscape Etkileşim derecesi QT dışı etkileşimlerle ilgili bilgiler**	**Drugs.com Etkileşim derecesi QT dışı etkileşimlerle ilgili bilgiler**
Granisetron- Oksaliplatin	42	Orta	Orta
Famotidin-Granisetron	36	Yok	Orta
Oksaliplatin-5-Flurourasil	26	Orta	Orta QT yok GİS ve Kemik İliği Toksisiteleri

Doksorubisin-Granisetron	23	Yok	Orta
Famotidin-Doksorubisin	14	Yok	Orta
Oksaliplatin-Famotidin	11	Yok	Orta
Granisetron-Tramadol	10	Yok	Major Serotonin Sendromu
Granisetron-Formoterol	6	Yok	Orta
Granisetron-Essitalopram	6	Major QT yok Serotonin Sendromu	Major Serotonin Sendromu
Hidroklorotiyazid-Metoprolol	6	Orta QT yok Düzey Artış	Orta
Famotidin-Palonosetron	5	Yok	Orta
Sisplatin-Lansoprazol	5	Yok	Orta
Deksametazon-Formoterol	4	Yok	Minör
Sisplatin-Esomoprazol	4	Yok	Orta
Karboplatin-Pantoprazol	4	Yok	Orta
Loperamid-Granisetron	3	Yok	Orta
Esomoprazol-Essitalopram	3	Orta QT yok Düzey Artış	Orta Düzey Artış
Oksaliplatin-Palonosetron	3	Yok	Orta
Granisetron-Alfuzosin	3	Yok	Orta
Granisetron-Sertralin	3	Major QT yok Serotonin Sendromu	Major-Serotonin Sendromu
Doksorubisin-Essitalopram	3	Yok	Major
Budesonid-Formoterol	2	Yok	Minör
Granisetron-Mirtazapine	2	Yok	Major-Serotonin Sendromu
Hidroklortiyazid-Nebivolol	2	Orta QT yok Hipokalemi	Orta
Hidroklorotiyazid-Esomeprazol	2	Yok	Orta
Karbopilatin-Esomeprazol	2	Yok	Orta
Karboplatin-Lansoprazol	2	Yok	Orta
Granisetron-Laktuloz	2	Yok	Orta

Sisplatin-Pantoprozol	2	Yok	Orta
Hidroklorotiyazid-Pantoprazol	2	Yok	Orta
Granisetron-Venlaflaksin	2	Major QT yok Serotonin Sendromu	Major-Serotonin Sendromu
Granisetron -Löprolid	2	Yok	Orta
Granisetron -Epirubisin	2	Yok	Orta
Deksametazon-Albuterol	2	Yok	Minor
Granisetron-Albuterol	2	Yok	Orta
Famotidin-Essitalopram	2	Yok	Orta
Sitalopram- Mirtazapine	1	Orta QT yok Serotonin Sendromu	Major-Serotonin Sendromu
Sitalopram-Tramadol	1	Orta QT yok Serotonin Sendromu	Major Serotonin sendromu
Granisetron-Sitalopram	1	Major QT yok Serotonin Sendromu	Major Serotonin Sendromu
Granisetron-Sinameki (Senna)	1	Yok	Orta
Loperamid-Oksaliplatin	1	Yok	Orta
Ranitidin-Loperamid	1	Yok	Major
Oksaliplatin-Tramadol	1	Yok	Orta
Granisetron-Bikalutamid	1	Yok	Orta
Siprofloksasin-Granisetron	1	Yok	Orta
Siprofloksasin-Bikalutamid	1	Yok	Orta
Sisplatin-Omeprazol	1	Yok	Orta
Hidroklorotiyazid-Omeprazol	1	Yok	Orta
Klaritromisin-Moksifiloksasin	1	Major	Major
Furosemid-Lansoprazol	1	Yok	Orta
Klaritromisin-Palonosetron	1	Yok	Orta
Moksifloksasin-Palanosetron	1	Yok	Major

Granisetron-Moksifloksasin	1	Yok	Major
Klaritromisin-Granisetron	1	Yok	Orta
Tramadol-Essitalopram	1	Orta QT yok Serotonin Sendromu	Major Serotonin Sendromu
Doksorubisin-Sertralin	1	Yok	Orta
Tramadol-Laktuloz	1	Yok	Orta
Laktuloz-Alfuzosin	1	Yok	Orta
Tramadol-Alfuzosin	1	Yok	Orta
Famotidin-Alfuzosin	1	Yok	Orta
Doksorubisine-Palonosetron	1	Yok	Orta
Sisplatin-Lansoprazol	1	Yok	Orta
Haloperidol-Sertralin	1	Orta	Major
Granisetron-Haloperidol	1	Yok	Major
Haloperidol-Feniramin	1	Yok	Orta
Famotidin-Beklametazon/Formoterol	1	Yok	Orta
Famotidin-Albuterol	1	Yok	Orta
Albuterol-Beklametazon/Formoterol	1	Orta QT yok Hipokalemi	Orta
Amiodaron-Formoterol	1	Orta	Orta
Formoterol-Alfuzosin	1	Orta	Orta
Furosemid-Formoterol	1	Orta QT yok Hipokalemi	Orta
Amiodaron-Furosemid	1	Yok	Major
Amiodaron-Alfuzosin	1	Yok	Major
Granisetron-Amiodaron	1	Yok	Major
Furosemid-Metoprolol	1	Orta QT yok Hipokalemi	Orta
Doksorubisin-Ketiapin	1	Yok	Orta
Granisetron-Ketiapin	1	Yok	Orta
Ketiapin-Essitalopram	1	Major	Major
Aprepitant-Ketiapin	1	Orta QT yok Düzey artışı	Orta Düzey artış
Feniramin-Ketiapin	1	Yok	Orta

Albuterol-Tramadol	1	Orta Seviye Artış	Orta
Hidroklortiyazid-Albuterol	1	Orta QT yok Hipokalemi	Orta
İndapamid-Nebivolol	1	Orta QT yok Hipokalemi	Orta
İndapamid-Esomeprazol	1	Yok	Orta
Fenofibrat-Essitalopram	1	Yok	Orta
Risperidon-Trazodon	1	Orta	Orta
Trazodon-Granisetron	1	Yok	Major Serotonin Sendromu
Feniramin-Risperidon	1	Yok	Orta
Granisetron-Risperidon	1	Yok	Orta
Oksaliplatin-Sertralin	1	Yok	Orta
Formoterol-Triamsilon	1	Yok	Minor
Formoterol-Ondansetron	1	Major	Orta
Ondansetron-Tramadol	1	Yok	Major Serotonin Sendromu
Tramadol-Formoterol	1	Orta QT yok Düzey artış	Orta
Nebivolol-Furosemid	1	Orta QT yok Hipokalemi	Orta
Doksorubisin-Mirtazapin	1	Yok	Orta
Famotidin-Mirtazapin	1	Yok	Orta
Mirtazapin-Essitalopram	1	Orta QT yok Serotonin Sendromu	Major Serotonin Sendromu

Koyu punto ile yazılan ilaç çiftleri: Drugs.com, Medscape ya da her ikisinde majör etkileşim olan ilaç çiftleridir. "QT yok: Online veri tabanına göre potansiyel olarak QT mesafesini uzattığına dair veri olamayan anlamında kullanılmıştır. "

Tablo 6. Potansiyel QT Aralığını Uzatan İlaçlar ve İlaç Grupları

QT Aralığını Uzatan İlaç	Etkileşim Çiftlerinde Görülme Sayısı
Granisetron	26
Mide Asit Düzenleycileri (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Famotidin)	23
SSRI, SNRI (Essitalopram, Sitalopram, Sertralin, Mirtazapin)	20
KOAH İlaçları (Foromoterol, Albuterol, Budesonid)	18
Diüretikler (Hidroklorotiyazid, Furosemid, Indapamid)	12
Hipertansiyon İlaçları (Alfuzosin, Nebivolol, Metoprolol)	11
Tramadol	9

Hastalarda elektrolit bozukluklarına yol açabilecek potansiyel ilaç etkileşimleri saptanmıştır. Medscape veri tabanında 26 (%10,4) hastada 54 tane (ortalama değeri 0,216), Drugs.com veri tabanında ise 187 (%74,8) hastada 477 (ortalama değeri 1,908) elektrolit bozukluğuna yol açabilecek ilaç çifti tanımlanmıştır.

Veri tabanlarından elde edilen bulgularda; potansiyel etkileşime yol açabilecek ilaç çiftlerinin, klinik önem (major, orta, minör) açısından değerlendirmelerindeki farklar dikkat çekmiştir. İki veri tabanı arasında klinik önem açısından çok farklı sonuçlar saptanmıştır. Bu fark hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla potansiyel orta ve majör ilaç etkileşimleri değerlendirirken; bir veri tabanın majör ve orta olarak belirttiği potansiyel ilaç etkileşim çiftini diğer veri tabanında minör düzeyde dahi olsa etkileşim saptamamış ise bu veriler sayısal olarak kaydedilmiştir. Sonucunda; veri tabanları arasında klinik önem açısından

toplam 916 etkileşimde fark görülmüştür (ortalama değer 3,66, median değer ise 3 çıkmıştır).

Ek hastalık sayılarının toplam etkileşim sayılarına göre istatistiksel incelemesinde ek hastalık sayısı arttıkça toplam etkileşim sayısının da anlamlı derecede arttığı görülmüştür (p<0,05). Kruskal-Wallis testinin anlamlı çıkması sonucu Post Hoc Test olarak Dunn Testi yapılıp grupların ikili ilişkileri Tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7. Ek Hastalık Sayısı ve Toplam Potansiyel Etkileşim Sayısı İstatistik Sonuçları

Ek hastalık sayılarının ikili kombinasyonları	Medscape p değeri	Drugs.com p değeri
0-1	0,013 *	0,001*
0-2	<,001*	<,001*
0-3	0,029*	0,019*
1-2	0,158	0,203
1-3	0,183	0,256
2-3	0,672	0,883

Kruskal-Wallis Testi, Posthoc Dunn Testi uygulanmıştır.
*p<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 7'deki sonuçlar Post Hoc Dunn Testi'ne göre değerlendirildiğinde; hiç ek hastalığı olmayanların bir veya daha fazla ek hastalığı olanlara göre potansiyel etkileşim sayıları anlamlı derecede azdır. Ancak 1 ek hastalığı olanlarla daha fazla ek hastalığı olanlar arasında anlamlı fark yoktur (p<0,01)

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan hastaların %96,8'i 5'ten fazla ilaç kullanmaktayken, 11 ve üzeri ilaç kullanan hasta oranı %44 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda toplam potansiyel etkileşim sayıları Medscape veri tabanına göre 223 (%85,2);

Drugs.com veri tabanına göre 238 (%95,2)'dir. Toplam potansiyel ilaç etkileşimlerinin Medscape veri tabanına göre %64,6'u, Drugs.com veri tabanına göre %78,7'u orta düzeyde potansiyel ilaç etkileşimidir. Toplam potansiyel etkileşim sayısının yüksek olması polifarmasi oranının yüksek olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamıza göre kullanılan ilaç sayısının artmasıyla toplam potansiyel ilaç etkileşim oranı artması arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Major potansiyel etkileşim ve kullanılan ilaç sayısı arasındaki ilişki; ilaç sayısı 11 ve üzerindeyse istatiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur. Kullanılan ilaç sayısı 11 ve üzerinde ise ihtimal arttığı için major etkileşim açısından daha dikkatli yaklaşılmalıdır.

Drugs.com veri tabanına göre potansiyel ilaç etkileşim sayısı 1,6 kat daha fazla bulunmuştur. Bu fark Drugs.com veri tabanının dört farklı veri tabanına erişebildiği geniş bir alt yapıya sahip olmasına bağlanabilir (51). Drugs.com ve Medscape arasında etkileşim düzeyleri arasında büyük farklar vardır. Bu amaçla bu fark hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla orta ve majör etkileşimleri değerlendirirken birinin majör ve orta olarak belirttiği ilaç çiftini diğer minör de olsa etkileşim yok demişse bunlar sayısal veri olarak kaydedilmiştir. Toplam 916 tane farklılık görülmüştür. Sonucunda; hasta başına iki veri tabanı arasında 3 farklılık (median değer 3) görülmüştür. Medscape veri tabanının ise klinik yansımasının daha yüksek olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (53). Fakat çalışmamızda potansiyel ilaç etkileşimlerinin gerçek klinik yanıtları incelenemediği için hangisinin klinik karşılığı yüksek olduğu hakkında yorum yapamamaktayız. Bu durum kısıtlılıklar başlığında da belirtildiği gibi çalışmamızı

sınırlandıran en büyük sorunlardan biridir. Yine de bu farklılık göz önünde bulundurularak, ilaç etkileşimi değerlendirilirken en az 2 farklı online veri tabanı kullanılmalıdır ve birinde bile major olarak sınıflandırılmış ise ya tedavi değişikliği yapılmalıdır ya da hasta yakından takip edilmelidir.

Çalışmamızda bitkisel tıbbi ürün kullanan sadece 6 hasta mevcuttur. Bunlardan 5'i tek bitkisel tıbbi ürün kullanırken, bir hasta ise iki adet bitkisel tıbbi ürün kullanmaktadır. Kemoterapi tedavisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada bitkisel tıbbi ürün %78 oranında kullanılmaktayken, **katılımcılarının %27'sinde zararlı bir kemoterapi-bitkisel ürün etkileşimi** bulunmaktadır (55). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada kemoterapi alan hastaların %54,1'inin bitkisel ürün kullandığı görülmüştür (56). Çalışmamızda bitkisel tıbbi ürün kullanımın az olması, bitkisel tıbbi ürün ya da bitki çayı kullanımının sorgulanmamasından kaynaklanmış olabilir. Sık kullanılan bu bitkisel tıbbi ürün ve bitki ekstraktlarına örnek olarak yeşil çay, sarı kantaron, sarımsak, zakkum, senna (sinameki) verilebilir (57). Sarı kantaron CYP3A4 ve CYP2E1 aktivitesinin indüklemektedir; sarımsak yağı, CYP2E1 aktivitesini inhibe etmektedir. Bu enzimlerin indüksiyonu ve inhibisyonu ilaçların etkilerini ciddi oranda etkileyebilir (58). 27 yaşında imatinib tedavisinin yanında CYP3A4 inhibitör etkisi de olan panaks ginseng kullanan bir vaka sunumunda; imatinib ve ginsengin CYP3A4 enzimi üzerinden etkileşmeleri ile ilişkilendirilen karaciğer toksisitesiyle sonuçlanmıştır (59). Yukarıda belirtiğimiz gibi ilaçların bitki çayları, bitkisel tıbbi ürünler ile etkileşiminin sonuçlarının ciddi olabileceği unutmamalı ve kullanımları sorgulanmalıdır.

Şekil 1'de potansiyel majör etkileşimlerin kanser türlerine göre sayıları verilmiştir. Yapılan istatistik sonuçlarına göre kanser türlerinin ilaç etkileşimi ile bir bağlantısı bulunamamıştır. Bütün kanser türlerinde ilaç etkileşimleri eşit derecede incelenmelidir.

Çalışmamızdaki majör etkileşimler incelendiğinde; folinik asit ve 5-fluorourasil (5-FU) etkileşimi 27 kişide görülmüştür ve bu farmakodinamik sinerjist etki istenen bir etki olmakla birlikte, advers etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Kolorektal kanserlerde kullanılan, 5-fluorourasilin temel etki mekanizmalarından biri de novo pirimidin sentezindeki timidilat sentaz enziminin inhibisyonu sağlamasıdır. Lökovorin, timidilat sentaz inhibisyonunu artırarak 5-florourasilin hücresel sitotoksisitesini artırır (60). Bu potansiyel folinik asit ve 5-fluorourasil etkileşimi, sinertjist etkiden dolayı istenen bir etkileşim olmakla birlikte hastalar miyelotoksisite, mukozit ve diyare açısından dikkatle izlenmelidir (61) Granisetron ve tramadol etkileşimi 8 adetle ikinci sırada görülmüş ve granisetron ile essitalopram ilaçlarının etkileşimi ise 6 adet görülerek üçüncü sırada yer almıştır. Kanser hastalarında sıklıkla tercih edilen antiemetikler, ağrı kesiciler ve antidepresanlar major etkileşim açısından dikkat ile incelenmelidir. Çünkü ilk 3 major etkileşimden ikisinin klinik yansıması serotonin sendromu ve QT mesafesi uzaması ile sonuçlanmaktadır. Bu ilaçlar reçetelenirken dikkatli olunmalıdır. Emezis ve ağrı, kanser hastalarında sık görülmektedir. Granisetron ve tramadolü kesmek mümkün olmayabilir. Serotonin sendromu ve uzun QT bulguları dikkatle takip edilmelidir. Antidepresan ilaç kullanıyorsa, potansiyel ilaç etkileşimi açısından psikiyatri konsültasyonu mutlaka istenmelidir.

Aritmi, ölüm gibi ciddi sonuçlara yol açabilen QT mesafesi uzamasına yol açan ilaçların birlikte kullanımına çok dikkat edilmemiştir. Çalışmamızda Medscape veri tabanına göre 52 (%20,8) hastada 77 adet potansiyel olarak QT aralığını uzatan ilaç çifti görülürken, Drugs.com veri tabanına göre ise 136 (%54,4) hastada toplam 298 adet potansiyel olarak QT aralığını uzatan ilaç çifti görülmüştür. Çalışmamızda çok görülen potansiyel QT mesafesini uzatan ilaç etkileşim çiftleri; granisetron-oksaliplatin (42), granisetron-famotidin (36), oksaliplatin-5florourasil (26), granisetron-doksorubisin (23), famotidin-doksorubisin (14), famotidin-oksaliplatin (11), granisetron-tramadol (10)'dur. Mide Koruyucular (Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, famotidin), SSRI, SNRI'lar (Essitalopram, sitalopram, sertralin, mirtazapin), KOAH İlaçları (Foromoterol, albuterol, budesonid), Diüretikler (Hidroklorotiyazid, furosemid, indapamid), hipertansiyon ilaçları (Alfuzosin, nebivolol, metoprolol) ve tramadol; potansiyel QT mesafesini uzatan ilaç etkileşim çiftlerinde sıkça karşılaşılmıştır. Bu ilaç grupları hastaya reçete edilirken ve uygulanılırken dikkat edilmelidir. İlaçların kullanımı gerekli ise, EKG ile hasta takibi yapılmalıdır.

Çalışmamıza göre ilaç sayısı ve ek hastalık toplam ilaç etkileşim sayısını artırırken, kanser türlerinin ilaç etkileşimini etkilemediği bulunmuştur.

Türkiye'de Alkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 65 yaş üstü kanser tedavisi alan 445 hastanın kullandıkları ilaçlar Lexicomp online veri tabanı ile ilaç etkileşimi açısından geriye yönelik olarak taranmış ve hastaların 156'sında (%35,1) major düzeyde potansiyel ilaç etkileşimi (kategori D ve X) bulunmuştur. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında Medscape veri tabanına göre hastaların 28'inde

(%11,2), Drugs.com veri tabanına göre hastaların 67'sinde (%26,8) potansiyel major (şiddetli) etkileşim görülmüştür. İki çalışma kıyaslandığında Alkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha fazla şiddetli etkileşimin görülmesinin nedeni onların evrenlerinin sayı olarak daha fazla olması, 65 yaş üstü hastaları almaları ve Lexicomp online veri tabanını kullanmalarından kaynaklanabilir. Çalışmamız ile uyumlu olarak Alkan ve arkadaşlarının çalışmasında da polifarmasi ile potansiyel ilaç etkileşimi ilişkili bulunmuştur. Alkan ve arkadaşları akciğer kanseri ile ilaç etkileşimi arasında ilişki bulmuş iken çalışmamızda kanser türleri ile potansiyel ilaç etkileşimi arasında ilişki saptanamamıştır (62).

Ergün ve arkadaşlarının yaptığı, yaş aralığı olarak çalışmamız ile benzer başka bir çalışmada; tirozin kinaz inhibitörü kullanan kanser hastalarında Lexicomp veri tabanı ile potansiyel ilaç etkileşimlerine bakılmıştır. Potansiyel etkileşimlerin %30,8'i majör, %46,8'i orta ve%22,4'ü küçük olmak üzere toplam 250 potansiyel tirozin kinaz inhibitörü etkileşimi bulunmuştur. Çalışmamızda tirozin kinaz inhibitörü alan hasta bulunmamaktadır, Ergün ve arkadaşlarının çalışmasında daha fazla oranda potansiyel major etkileşim görülmesi tirozin kinaz inhitörlerinin daha fazla etkileşmesinden kaynaklanmış olabilir. Ergün ve arkadaşlarının çalışmasında ilaç etkileşimlerinin %22'si (77) potansiyel QT uzamasıyla sonuçlanmış, potansiyel QT uzatan ilaç etkileşimi çalışmamızda Medscape ve Drugs.com veri tabanlarına göre sırasıyla; 52 (%20,8) hastada 77 adet, 136 (%54,4) hastada toplam 298 adet olarak saptanmıştır. Medscape veri tabanına göre olan sonuçlar Ergün ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumluyken, Drugs.com veri tabanına göre çalışmamızda QT uzatan ilaç etkileşimi daha fazladır (63). Bu sonuç Drugs.com

veri tabanının, Medscape ve Lexicomp veri tabanlarından daha hassas olduğunu göstermekle birlikte; gerçek klinik yansımalarına bakamadığımız için hangi veri tabanın günlük hayatta daha kullanışlı olacağına dair bilgi vermemektedir. Bunun için üç veri tabanında kıyaslandığı büyük evrenli, uzun süreli hasta takibi yapılabilen prospektif kohort çalışması planlanıp sonuçlar değerlendirilmelidir.

Erasmus MC Kanser Enstitüsü'nde (Rotterdam, Hollanda) ileriye dönük olarak yapılan bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında 302 hasta Mikromodex ve Drugs.com online veri tabanları kullanarak incelenmiştir. İki veri tabanında birinde ya da ikisinde de etkileşim görülünce tek etkileşim sayılmıştır. Toplam 302 hastada 603 ilaç-ilaç etkileşimi saptanmış iken çalışmamızda Medscape'e göre 1068 ve Drugs.com'a göre 1735 etkileşim görülmüştür. Çalışmamızda 1,77-2,87 kat daha fazla etkileşim görülmüştür. Ortak veri tabanı kullanımı ve benzer hasta sayısı olması göz önüne alındığında, ilaç etkileşimi konusunda daha dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir. Bu 603 etkileşimden 120 tanesi potansiyel klinik olarak anlamlı olduğu saptanmış ve 81 hastada müdahale yapılmıştır. Bizim çalışmamız ileriye yönelik bir çalışma olsaydı Medscape ve Drugs.com a göre sırasıyla 37 ve 99 major etkileşim gösteren ilaç etkileşime müdahale ya da yakın takip önerisi yapılması gerekirdi. Yüz yirmi tane QT mesafesini uzatan ilaç etkileşimi de bu çalışmaya göre oldukça az bir sayıdır, çalışmamızda QT uzatan ilaç etkileşimi oranı bu çalışmaya göre oldukça fazladır, uzun QT yapan ilaçların kullanımında dikkatli olunmalıdır (6).

Micromedex, Drug-Reax® online veri tabanı kullanılarak 555 hastanın üzerinde yapılan çalışmada hastaların %21,8'inde 288 potansiyel QT uzatan ilaç

etkileşimi bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Medscape ve Drugs.com veri tabanına göre sırasıyla; 52 (%20,8) hastada 77 adet,136 (%54,4) hastada toplam 298 adet QT aralığını uzatan ilaç etkileşimi görülmüştür. Aradaki bu farkı Drugs.com'un hassasiyetine bağlayabiliyiriz. Terapötik sınıflandırmaya göre, antimikrobiyaller (Metranidazol, siprofloksasin, flukanazol), antiemetikler (Ondansetron,dolasetron) ve antipsikotikler (Proklorperazin) daha yaygın iken bizim çalışmamızda yaygın QT mesafesini uzatan ilaçlar antiemetikler (Granisetron), kemoterapi ilaçları (Doksorubisin, oksalplatin), mide koruyucu (Famotidin), ağrı kesici (Tramadol) olarak bulunmuştur. Çalışmamız ile uyumlu olarak kemoterapi ilaçlarına ek olarak kullanılan ilaç sayısı artıkça potansiyel ilaç etkileşim oranı artmaktadır. (64)

Hollanda'da yapılan bir çalışma hasta sayısı (278) ve median yaş (61/18-82) olarak çalışmamıza benzemektedir. Leeuwen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm hastaların 161'inde (%58) en az bir potansiyel ilaç etkileşimi bulunmuştur. Toplam 358 tane olan potansiyel etkileşimlerin %34'ü majör ve %60'ı orta olarak sınıflandırılırken; çalışmamıza göre oran olarak potansiyel major etkileşim fazla görülmüştür. Bu çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kullanılan ilaç sayısının artışı ile potansiyel etkileşim oranı artmaktadır (3).

Leeuwen ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 898 hastada bakılan ilaç etkileşimde 426 hastada 1359 (%46) adet potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir, çalışmamıza göre potansiyel ilaç etkileşim oranları düşüktür. Toplam 143 hastada (%16), majör potansiyel ilaç etkileşimi görülmüştür; çalışmamıza göre oran Medscape veri tabanına göre yüksek iken, Drugs.com ilaç etkileşim veri tabanının potansiyel major etkileşim oranına göre düşüktür. Major potansiyel ilaç

etkileşiminde en çok etkileşen ilaçlar; Leeuwen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kumarinler ve opioidler iken bizim çalışmamızda en çok etkilenen granisetron, deksametazondur. Çalışmamızda ilaç etkileşimi Leeuwen ve arkadaşlarının çalışmasına uyumlu olarak kullanılan ilaç sayısı ile artmaktayken, çalışmamızda kanser türleri ile potansiyel ilaç etkileşimi arasında anlamlı bir artış bulunamamıştır. Leeuwen ve arkadaşlarının çalışmasına göre, genitorüriner kanserlerde meme kanserine göre daha az etkileşim görülmüştür. Meme, gastrointestinal, genitoüriner görülen ilk üç kanser türüyken çalışmamızda akciğer, gastrointestinal ve meme kanseridir. Bu sıralama farkından dolayı anlamlılık farkı bulunmuş olabilir (2).

Hindistan'da yapılan onkoloji ilaç etkileşimleri ile ilgili bir çalışmada Lexicomp® veri tabanı ile 223 reçete ilaç etkileşimleri açısından incelenmiş ve 211 potansiyel ilaç etkileşimi içeren 106 reçete (%47,53) belirlenmiştir. Çalışmamız ile potansiyel ilaç etkileşimi görülen hasta sayısı ve oranıyla karşılaştırıldığında, Sumanjali ve arkadaşlarının oranı oldukça düşüktür. Bizim çalışmamızda major potansiyel etkileşim gösteren hasta oranı ve etkileşim sayısı; Medscape ve Drugs.com veri tabanına göre sırasıyla %11,2 (37) ve 26,8 (99) bulunmuştur ve Sumanjali ve arkadaşların major potansiyel etkileşim oranları (%25,12 (53)) ile karşılaştırıldığında Medscape veri tabanına göre yüksek saptanmışken, Drugs.com veri tabanına göre düşük saptanmıştır. Bu farklılık Drugs.com'un hassasiyetinden kaynaklanabilir. Sumanjali ve arkadaşlarının çalışmasında QT'yi uzatan ilaç domperidon iken çalışmamızda granisetrondur (65).

İran'da yapılan onkolojik ilaç etkileşimleri çalışmasında Lexi-Interact online veri tabanı ile 141 kanser hastasında; 227 potansiyel ilaç etkileşimi saptanmış, 99 potansiyel etkileşim major etkileşim kabul edilmiştir. Toplam potansiyel etkileşimler ve major potansiyel etkileşimler bizim çalışmamızda daha fazla bulunmuştur. Tüm potansiyel ilaç etkileşimleri bazında baktığımızda İran'da yapılan çalışmada 315 ilaç etkileşimi A kategorisinde kabul edildiği için dikkate alınmamış, bizim çalışmamızda minör etkileşimler çıkarıldığında yakın değerler elde edilmektedir. Çalışmamızla uyumlu olarak potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin çoğu farmakodinamik olarak bulunmuştur. Çalışmamızla uyumlu olarak en çok potansiyel etkileşim gösteren ilaçlar arasında granisetron bulunurken, metoklopramid çalışmamızda sık etkileşim gösteren ilaçlar arasında mevcut değildir. İki çalışmada da çok sayıda görülen 5-fluorourasil/lökovorin major etkileşimi istenilen bir ilaç etkileşimidir, sinerjik etkilere yol açmaktadır. İran'da yapılan bu çalışma ile benzer olarak antiemetik ajanlar, proton pompa inhibitörleri, sistematik kortikosteroidler ve antimetabolitler sık etkileşime girmektedir (66).

Pakistan'da yapılan ortalama yaş ortalaması bizim çalışmamızdan genç olan (ortalama yaş:40) 150 meme kanseri hastasında yapılan Medscape Smartphone uygulaması ve Micromedex (ilaç etkileşimi) veri tabanı kullanılarak potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi bakılan bir çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak hastaların %92'de potansiyel etkileşim görülmüştür. Bibi ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %62,2'sinde majör ilaç etkileşimi bulunurken, çalışmamızda bu oran %11,2- %26,8'dir. İlaç gruplarına göre bakıldığında etkileşimler çalışmamız ile farklılıklar göstermektedir. Bizim çalışmamızda antineoplastik ajanlar arasındaki

etkileşim oranları %21,9-%20,41 iken Bibi ve arkadaşlarının çalışmasında %32 dir. Bibi ve arkadaşlarının evreni sadece meme ca hastalarından oluştuğu, yaş ortalaması ve kullanılan ilaç sayısı ortalamasının çalışmamızdan daha düşük olduğu için dağılım farklılık göstermiş olabilir. Başka bir neden de benzer etkileşim oranı ve ortak veri tabanı kullanımı dikkate alındığında; çalışmamızdaki minör etkileşimleri, klinik olarak anlamlı görmediğimiz için bu orana dahil etmememizden kaynaklanmış olabilir. Bizim çalışmamızda antineoplastik ve premedikasyon ilaçları arasında etkileşimin tüm etkileşimlere oranı %28,3- %19,37 iken Bibi ve arkadaşlarında %62,9 dir. Bibi ve arkadaşları premedikasyonda kullandıkları ilaçları paylaşmadıkları için, bu farklılığın nedeni değerlendirilememiştir. Çalışmamızda antineoplastik ilaçlar ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşiminin tüm ilaç etkileşimlerine oranı %19,3-%10,25 iken diğer çalışmada %5'tir. Bu oran antineoplastikler ve premedikasyon ilaçları arasındaki etkileşimine dikkat edilirken, kullanılan diğer ilaçların etkileşme açısından gözden kaçırıldığını göstermektedir. Bibi ve arkadaşlarının çalışmasında da eşlik eden hastalıkların varlığı, kullanılan ilaç sayısının artması ve potansiyel ilaç etkileşim oranı arasındaki ilişki, çalışmamızla benzer şekilde istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (67).

Kore'de yapılan bir çalışmada; çalışmamızın ortalama yaşından yüksek olan (medyan yaş 75 yıl; aralık, 70-93) toplam 301 hastanın katıldığı onkoloji hastalarının kullandıkları ilaçlar, potansiyel etkileşim açısından Lexi-comp online veri tabanı ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hastaların %11,2-%26,8'inde major potansiyel etkileşim görülürken, bu çalışmada hastaların %30,6'sında major

potansiyel etkileşim görülmüştür. Çalışmamızda 5'ten fazla ilaç kullanan hasta oranı %90,8; 10'dan fazla ilaç kullanan hasta sayısı %33,6 iken Kore'de yapılan bu çalışmada oranlar sırasıyla %45,2; %8,6 olarak bulunmuştur. Polifarmasi oranları Kore yapılan çalışmada daha az görülmesine rağmen, çalışmamızda major potansiyel etkileşim oranı daha düşüktür. Hastaların yaşlı olması ve farklı veri tabanı kullanımı bu farkı açıklayabilir. Bu çalışmada da polifarmasi artıkça, çalışmamızla uyumlu olarak; genel potansiyel ilaç etkileşimini artmaktadır (68).

Kore'de 11.076 hasta ile yapılan bir çalışmada ilaç etkileşimine neden olan toplam 575 ilaç kombinasyonu belirlenmiş ve bunların 175 ilaç etkileşimi kategori 1 (D ve X) olarak sınıflandırılmış. Hastaların %9,0'nında kategori 1 potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır. Çalışmamızdaki major potansiyel etkileşim oranı ile karşılaştırıldığında bu oran düşük saptanmıştır. Bunun sebebi evrenin geniş tutulmasıyla ve Lexicomp veri tabanı kullanımıyla açıklanabilir (69).

Fransa'da yapılan bir çalışmada hastaların aldıkları tedavilerin %26'sında (n=79) 54 potansiyel etkileşim tespit edilmiş. Toplam 12 tane major potansiyel etkileşim tespit edilmiştir. Onkoloji uzmanlarına 5 müdahale önerilmiş ve 4 tane müdahaleyi kabul edip tedaviyi düzenlemişler. Çalışmamız ile kıyaslanınca toplam ve major potansiyel etkileşim oranı oldukça düşüktür. Çalışmamız ileriye yönelik olmadığı için müdahale yapılamamıştır (70).

Hindistan'da yapılan ileriye yönelik 126 hastanın katıldığı bir çalışmada yaşlı kanser hastalarının %97,6'sında ilaç etkileşimi tespit edilmiştir ve çalışmamız (%85,2/%95,2) ile benzer ilaç etkileşim sonuçları görülmüştür. Bizim çalışmamızda hasta yaş aralığı daha genç olsa da etkileşim oranımızın benzer

çıkmasının nedeni polifarmasinin bizim çalışmamızda daha çok görülmesi olabilir. Çalışmamızda en fazla kullanılan ilaç sayısı 18 iken, Ramasubbu ve arkadaşlarının çalışmasında 12'dir. Hasta başına tanımlanan en fazla potansiyel ilaç etkileşimi çalışmamızda 30 iken, bu çalışmada 15'tir. Çalışmamız ile uyumlu olarak farmakodinamik potansiyel ilaç etkileşim oranları daha yüksektir. Yine çalışmamız ile uyumlu olarak kullanılan ilaç sayısı ve ek hastalık varlığı potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ramasubbu ve arkadaşlarının çalışmasında QT mesafesini uzatan etkileşimler 27 (%21,4) hastada görülürken çalışmamızda 52 (%20,8-Medscape), 136 (%54,4-Drugs.com) hastada görülmüştür. Ramasubbu ve arkadaşlarının çalışmasındaki potansiyel olarak QT mesafesini uzatabilen ilaçlar sisplatin, pantoprazol, ondansetron, tramadol, oksaliplatin, doksorubisin iken bizim çalışmamızda granisetron, famotidin, oksaliplatin, tramadol ve doksorubisindir. Mide koruyucu, antiemetik ilaçlar ve kemoterapik ilaçlar potansiyel olarak QT mesafesini uzatan ortak ilaç gruplarıdır. (71).

İspanya'da 70 yaş üzeri kadınlardan oluşan meme kanseri tanılı hastaların ilaç-ilaç etkileşimi incelenmiştir. Bu çalışmada potansiyel etkileşimlerin çoğu orta düzeyde tespit edilmiş olup sadece %8 oranında major potansiyel etkileşim saptanmıştır. Bu major potansiyel etkileşim oranı çalışmamız ile karşılaştırıldığı zaman iyi bir orandır. (72)

Tartıştığımız bu veriler ışığında; onkoloji kliniklerinde potansiyel ilaç etkileşimlerinin prevelansının kliniklere göre değişmekle birlikte sabit bir oranının olmadığını görmekteyiz. Çalışmamız; onkoloji hastalarındaki potansiyel ilaç

etkileşimi prevelansını saptamaya yardımcı olacaktır. Terapötik indeksleri dar, yan etkileri fazla ve pahalı ilaçlar olan onkoloji ilaçları uygulanırken; kullanıldığı hassas hasta grupları da göz önüne alınarak potansiyel ilaç etkileşimleri açısından en az iki veri tabanı kullanılarak değerlendirilmelidir.

6. KISITLILIKLAR

Bu tez çalışmasının kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi çalışmanın retrospektif olmasıdır. Retrospektif olduğu için dosyalardaki eksiklikler nedeniyle, çalışmanın sonuçlarında gerekli olan majör potansiyel etkileşimlerin klinik yansımasına ulaşılamamıştır. Çalışma tek merkezli olduğu için ilaç-ilaç etkileşimi insidansını genellemek zordur. Diğer kısıtlılık ise hastaların kullandığı reçetesiz ilaçların tamamını doktor ile paylaşmamasıdır. Hastalar bitkisel tıbbi ürün, bitkisel çay ve reçetesiz ulaşabildiği ilaçları önemsemediği için ya da psikiyatrik ilaçlar kullandığından dolayı damgalanmak istemediği için doktor ile paylaşmamış olabilir.

7. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasından elde edilen temel bulgular ve çalışmanın kısıtlılıkları sonuç olarak değerlendirilirse aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Online veri tabanları arasında ciddi farklar bulunabilmektedir. Bu yüzden ilaçlar arası etkileşim incelenirken birden fazla kaynak baz alınmalıdır.

Çalışmamızda ek hastalığa sahip hastalarda ilaç etkileşimi korelasyonel olarak artmamakla birlikte yine de ek hastalığı olanların potansiyel ilaç etkileşim sayısında bir artış söz konusudur. Polifarmasi olan hastalarda bu ilişki daha net görüldüğünden; ek hastalığı ve çoklu ilaç kullanımı olan hastalara ilaç reçete edilirken ya da kemoterapötik başlanırken daha dikkatli davranılmalıdır. Kanser türlerine göre ilaç etkileşim sayısında anlamlı fark bulunamadığından her kanser türüne dikkat edilmelidir.

Kemoterapötik ve premedikasyon ilaçları arasındaki etkileşimler incelenirken hastanın kullandığı diğer ilaç, vitamin, bitkisel tıbbi ürün, besin takviyesi de sorgulanmalıdır. Çalışmamızda bitkisel tıbbi ürün kullanımı çok az görülmüştür. Kemoterapi hastasının anamnezi alınırken bitkisel tıbbi ürünler ve bitki çayları özenle sorgulanmalıdır.

Majör potansiyel ilaç etkileşim oranlarımız diğer çalışmalar ile kıyaslandığında çok yüksek olmamakla birlikte yine de önlenebilir potansiyel ilaç etkileşimleri mevcuttur. İlaç reçete edilirken ya da kemoterapi tedavisi başlanırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Majör etkileşimler arasında kemoterapötikler (Sisplatin, doksorubisin), antiemetikler (Granisetron, ondansetron), ağrı kesiciler (Tramadol)ve antidepresanlar (Essitalopram, sitalopram) çok sayıda major etkileşim göstermektedir. Bu yüzden özelikle bu ilaç gruplarına dikkat edilmelidir. Gerek görülürse, ilgili bölüme ya da Tıbbi Farmakoloji Bölümü'ne konsülte edilmelidir. Tüm dikkatlere rağmen etkileşim atlanma ihtimaline karşı hastalar semptomları açısından dikkatle takip edilmelidir, özellikle serotonin sendromu bulguları gözden kaçabilmektedir.

Hasta popülasyonumuzun yaşı yüksek olduğu ve birçoğunun ek hastalığa özellikle de kalp ile ilgili hastalıklar olduğu düşünüldüğünde; potansiyel olarak QT mesafesini uzatan ilaçlar hastalara ciddi zararlar verebilir. Çalışmamızda potansiyel QT mesafesini uzatan etkileşim sayılarının yüksek olduğu görüldüğünden bu konuya özellikle dikkat edilmelidir. Granisetron, kemoterapötikler (Oksaliplatin, doksorubisin), mide asit düzenleyiciler (Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, famotidin), SSRI, SNRI (Essitalopram, sitalopram, sertralin, mirtazapin), KOAH İlaçları (Formoterol, albuterol, budesonid), diüretikler (Hidroklorotiyazid, furosemid, indapamid), hipertansiyon ilaçları (Alfuzosin, nebivolol, metoprolol) ve tramadol QT mesafesini uzatan ilaçlardan sık görülenlerdir. Bu ilaçlar yazılırken özellikle dikkatli davranılmalı ve alternatif bir tedaviyle değiştirilemediği durumlarda EKG ile yakından takip edilmelidir.

Çalışmamızın retrospektif olması, çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biridir. Prospektif, çok merkezli, tedaviye müdahale edilebilen, hasta takibi yapılabilen ve daha geniş hasta popülasyonuna ulaşılarak (geniş evren) tasarlanacak bir çalışma için ön çalışma niteliğinde olmuştur.

8. KAYNAKLAR

1. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. J Intern Med. 2001;250(4):327-41.
2. van Leeuwen RW, Brundel DH, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RH, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. Br J Cancer. 2013;108(5):1071-8.
3. van Leeuwen RW, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitenmaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. Ann Oncol. 2011;22(10):2334-41.
4. Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J. Determining the optimal dose in the development of anticancer agents. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11(5):272-81.
5. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2007;99(8):592-600.
6. van Leeuwen RWF, Jansman FGA, van den Bemt P, de Man F, Piran F, Vincenten I, et al. Drug-drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. Ann Oncol. 2015;26(5):992-7.
7. Singh H, Singh B. Drug-drug interactions in cancer chemotherapy: an observational study in a tertiary health care centre. Drug Metab Pers Ther. 2017;32(4):219-23.
8. Yardim M, Eser E. Ayaktan tanı ve tedavi başvurularında hasta başına kaç dakika ayrılmalıdır? Türkiye Halk Sağlığı Dergisi. 2017;15:58-.
9. Fillit HM, Futterman R, Orland BI, Chim T, Susnow L, Picariello GP, et al. Polypharmacy management in Medicare managed care: changes in prescribing by primary care physicians resulting from a program promoting medication reviews. Am J Manag Care. 1999;5(5):587-94.
10. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017;17(1):230.
11. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". Jama. 2010;304(14):1592-601.
12. Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22(4):430-7.
13. Arslan D, Tural D, Akar E. Herbal administration and interaction of cancer treatment. J Palliat Med. 2013;16(11):1466-76.
14. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(2):131-42.
15. Reis AM, Cassiani SH. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. Pharm World Sci. 2010;32(6):822-8.
16. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(33-34):546-55; quiz 56.
17. Furue H. [Chemotherapy cancer treatment during the past sixty years]. Gan To Kagaku Ryoho. 2003;30(10):1404-11.
18. Özonuk E, Yılmaz M. Relationship Between Health Literacy and Compliance with the Treatment Among Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. HEAD. 2019;16(2):96-103.

19. Moreira MB, Mesquita M, Stipp MAC, Paes GO. Potential intravenous drug interactions in intensive care. Rev Esc Enferm USP. 2017;51:e03233.
20. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. Scand J Prim Health Care. 2003;21(3):153-8.
21. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? J Am Geriatr Soc. 1991;39(11):1093-9.
22. Herr RD, Caravati EM, Tyler LS, Iorg E, Linscott MS. Prospective evaluation of adverse drug interactions in the emergency department. Ann Emerg Med. 1992;21(11):1331-6.
23. Riechelmann RP, Saad ED. A systematic review on drug interactions in oncology. Cancer Invest. 2006;24(7):704-12.
24. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56(3):286-90.
25. Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbaf S, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. J Pain Symptom Manage. 2008;35(5):535-43.
26. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. Arch Intern Med. 2001;161(19):2317-23.
27. van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, Jansman FG. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. Lancet Oncol. 2014;15(8):e315-26.
28. Tanyerİ P, BÜYÜKokuroĞLu ME, KeleŞ R. İlaç-İlaç Etkileşimleri Konusunda Farkındalık. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi. 2019.
29. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology / by Betram G. Katzung. 14th edition ed. New York: Lange Medical Publications; 2018. 1146-62 p.
30. Sokolowska E, Kalaska B, Miklosz J, Mogielnicki A. The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12(8):897-909.
31. Momin JH, Candidate P, Hughes GJ. Andexanet Alfa (Andexxa(®)) for the Reversal of Direct Oral Anticoagulants. P t. 2019;44(9):530-49.
32. Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. The real decoy: an antidote for factor Xa-directed anticoagulants. Circ Res. 2013;113(8):954-7.
33. Hashimoto K, Chiba S. Blocking of adrenergic-cholinergic interaction by phenoxybenzamine. Tohoku J Exp Med. 1968;94(4):431-2.
34. Isawa S, Murasaki M, Miura S, Yoshioka M, Uchiumi M, Kumagai Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions among haloperidol, carteolol hydrochloride and biperiden hydrochloride. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 1999;19(3):111-8.
35. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. Can Pharm J (Ott). 2016;149(3):139-52.
36. Zukkoor S, Thohan V. Drug-Drug Interactions of Common Cardiac Medications and Chemotherapeutic Agents. American College of Cardiology. 2018.
37. Kayaalp SO. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji: Pelikan Yayıncılık; 2012.
38. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? Cmaj. 2013;185(4):309-16.

39. Steinberg M. Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Clin Ther. 2007;29(11):2289-308.
40. Segal EM, Flood MR, Mancini RS, Whiteman RT, Friedt GA, Kramer AR, et al. Oral chemotherapy food and drug interactions: a comprehensive review of the literature. J Oncol Pract. 2014;10(4):e255-68.
41. Singh BN, Malhotra BK. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents: underlying mechanisms and implications for oral chemotherapy. Clin Pharmacokinet. 2004;43(15):1127-56.
42. Teo YL, Ho HK, Chan A. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(2):241-53.
43. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. Am J Cardiovasc Drugs. 2013;13(5):331-42.
44. Akbulut M, Urun Y. Onco-cardiology: Drug-drug interactions of antineoplastic and cardiovascular drugs. Crit Rev Oncol Hematol. 2020;145:102822.
45. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-41.
46. Megías-Vericat JE, Solana-Altabella A, Ballesta-López O, Martínez-Cuadrón D, Montesinos P. Drug-drug interactions of newly approved small molecule inhibitors for acute myeloid leukemia. Ann Hematol. 2020;99(9):1989-2007.
47. Shitara Y, Sato H, Sugiyama Y. Evaluation of drug-drug interaction in the hepatobiliary and renal transport of drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:689-723.
48. Svoboda M, Wlcek K, Taferner B, Hering S, Stieger B, Tong D, et al. Expression of organic anion-transporting polypeptides 1B1 and 1B3 in ovarian cancer cells: relevance for paclitaxel transport. Biomed Pharmacother. 2011;65(6):417-26.
49. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. Qjm. 2003;96(9):635-42.
50. Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long qt syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2000;27(10):753-66.
51. Suriyapakorn B, Chairat P, Boonyoprakarn S, Rojanarattanangkul P, Pisetcheep W, Hunsakunachai N, et al. Comparison of potential drug-drug interactions with metabolic syndrome medications detected by two databases. PLoS One. 2019;14(11):e0225239.
52. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. J Crit Care. 2018;43:1-6.
53. Kara E, Tecen-Yücel K, Özdemir N, İnkaya AÇ, Bayraktar-Ekincioğlu A, Demirkan K, et al. Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotiklerin Diğer İlaçlarla Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi. STED / Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2019:404-9.
54. Bossaer JB, Thomas CM. Drug Interaction Database Sensitivity With Oral Antineoplastics: An Exploratory Analysis. J Oncol Pract. 2017;13(3):e217-e22.

55. McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AA, Leith PO, Livingston RB, Ellis GK. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. Support Care Cancer. 2004;12(6):454-62.
56. Koçaşlı S, Demircan Z. HERBAL PRODUCT USE BY THE CANCER PATIENTS IN BOTH THE PRE AND POST SURGERY PERIODS AND DURING CHEMOTHERAPY. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2017;14(2):325-33.
57. Turkmenoglu FP, Kutsal YG, Dolgun AB, Diker Y, Baydar T. Evaluation of herbal product use and possible herb-drug interactions in Turkish elderly. Complement Ther Clin Pract. 2016;23:46-51.
58. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. Drugs Aging. 2005;22(6):525-39.
59. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. Ann Pharmacother. 2010;44(5):926-8.
60. Grogan L, Sotos GA, Allegra CJ. Leucovorin modulation of fluorouracil. Oncology (Williston Park). 1993;7(8):63-72; discussion 5-6.
61. Conteduca V, Gurioli G, Rossi L, Scarpi E, Lolli C, Schepisi G, et al. Oxaliplatin plus leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX-4) as a salvage chemotherapy in heavily-pretreated platinum-resistant ovarian cancer. BMC Cancer. 2018;18(1):1267.
62. Alkan A, Yaşar A, Karcı E, Köksoy EB, Ürün M, Şenler F, et al. Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. Support Care Cancer. 2017;25(1):229-36.
63. Ergun Y, Yildirim Ozdemir N, Toptas S, Kurtipek A, Eren T, Yazici O, et al. Drug-drug interactions in patients using tyrosine kinase inhibitors: A multicenter retrospective study. J buon. 2019;24(4):1719-26.
64. Khan Q, Ismail M, Khan S. Frequency, characteristics and risk factors of QT interval prolonging drugs and drug-drug interactions in cancer patients: a multicenter study. BMC Pharmacol Toxicol. 2017;18(1):75.
65. Daggupati SJV, Saxena PUP, Kamath A, Chowta MN. Drug-drug interactions in patients undergoing chemoradiotherapy and the impact of an expert team intervention. Int J Clin Pharm. 2020;42(1):132-40.
66. Moghaddas A, Adib-Majlesi M, Sabzghabaee AM, Hajigholami A, Riechelmann R. Potential drug-drug Interactions in hospitalized cancer patients: A report from the Middle-East. J Oncol Pharm Pract. 2021;27(1):46-53.
67. Bibi R, Azhar S, Iqbal A, Jabeen H, Kalsoom UE, Iqbal MM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in breast cancer patients and determination of their risk factors. J Oncol Pharm Pract. 2020:1078155220963212.
68. Hong S, Lee JH, Chun EK, Kim KI, Kim JW, Kim SH, et al. Polypharmacy, Inappropriate Medication Use, and Drug Interactions in Older Korean Patients with Cancer Receiving First-Line Palliative Chemotherapy. Oncologist. 2020;25(3):e502-e11.
69. Kim SH, Suh Y, Ah YM, Jun K, Lee JY. Real-world prevalence of potential drug-drug interactions involving oral antineoplastic agents: a population-based study. Support Care Cancer. 2020;28(8):3617-26.
70. Lachuer C, Perrin G, Chastel A, Aboudagga H, Thibault C, Delanoy N, et al. Pharmaceutical consultation to detect drug interactions in patients treated with oral

chemotherapies: A descriptive cross-sectional study. Eur J Cancer Care (Engl). 2020:e13396.
71. Ramasubbu SK, Mahato SK, Agnihotri A, Pasricha RK, Nath UK, Das BD. Prevalence, severity, and nature of risk factors associated with drug-drug interactions in geriatric patients receiving cancer chemotherapy: A prospective study in a tertiary care teaching hospital. Cancer Treat Res Commun. 2020;26:100277.
72. Domínguez-Alonso JA, Conde-Estévez D, Bosch D, Pi-Figueras M, Tusquets I. Breast cancer, placing drug interactions in the spotlight: is polypharmacy the cause of everything? Clin Transl Oncol. 2020.

9. ÖZET

Onkoloji Hastalarında İlaç Etkileşimlerinin İncelenmesi

Kanser hastaları, kemoterapi ilaçlarının yanında birçok farklı ilaç kullanmaktadırlar; bu durum morbidite ve mortalite artışına yol açan ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açmaktadır (2,3). İlaç-ilaç etkileşimi çalışmalarından ikisinde kemoterapi tedavisi alan tüm hastaların %27-58'inde en az bir ilaç-ilaç etkileşimi olduğu sonucuna varılmıştır (3,5) Bu tezde ilaç etkileşimiyle ilgili dünya genelinde ve ülkemizde yapılan çalışmalardan yola çıkılarak, onkoloji hastalarında ilaç-ilaç etkileşimi irdelenecek, ülkemiz adına yapılacak çalışmalara katkı sağlanacak ve ilaç-ilaç etkileşimi konusunda farkındalık yaratacaktır.

Medikal Onkoloji Bilim dalında kanser tedavisi alan 250 hastanın dosyaları retrospektif olarak ilaç etkileşimi açısından Medscape ve Drugs.com online veri tabanları ile incelenmiştir. Hastaların %55,6' i erkek, %44,4'ü kadın hastalardan oluşmaktadır. İlaç etkileşimleri görülen hasta sayısı Medscape ve Drugs.com'a göre sırasıyla; 223 (%85,2);238 (%95,2)dir. Bu etkileşimlerde major etkileşim görülen hasta sayısı ve oranı Medscape ve Drugs.com'a göre sırasıyla 28 (%11,2), 67 (%26,8)'dır. Toplam, 99 adet ilaç çifti QT aralığını uzatmaktadır. Medscape'e göre; 52 (%20,8) hastada 77 adet, Drugs.com'da ise 136 (%54,4) hastada toplam 298 adet QT mesafesini uzatan ilaç etkileşim çifti görülmüştür. Kemoterapötikler (Sisplatin, doksorubisin), granisetron, tramadol ve antidepresanlar (essitalopram, sitalopram) en çok major etkileşime sık yol açan ilaçlardır. Granisetron, oksaliplatin, doksorubisin, Omeprazol, lansoprazol,famotidin, essitalopram, sitalopram, foromoterol, albuterol, hidroklorotiyazid, furosemid, indapamid, alfuzosin,

nebivolol ve tramadol QT mesafesini uzatan ilaçlardan sık görülenlerdir. Bu ilaçlar yazılırken ilaç etkileşimi açısından dikkatle incelenmelidir.

Çalışmamızın retrospektif olması, çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biridir. Prospektif, çok merkezli, tedaviye müdahale edilebilen, hasta takibi yapılabilen ve daha geniş hasta popülasyonuna ulaşılarak tasarlanacak bir çalışma için ön çalışma niteliğinde olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Onkoloji, İlaç Etkileşimi, QT

10. SUMMARY

Investigation of Drug Interactions in Oncology Patients

Cancer patients use many different drugs along with chemotherapy drugs; this leads to drug-drug interactions that increase morbidity and mortality (2,3). In two of the drug-drug interaction studies, it was concluded that 27-58% of all patients receiving chemotherapy treatment had at least one drug-drug interaction (3,5). In this thesis, based on the studies on drug interaction worldwide and in our country, drug-drug interactions in oncology patients will be examined, contribution will be made to studies on behalf of our country, and awareness will be raised on drug-drug interactions.

The files of 250 patients who received cancer treatment in the Medical Oncology Department were retrospectively analyzed with Medscape and Drugs.com online databases in terms of drug interactions. 55.6% of the patients are male and 44.4% are female. According to Medscape and Drugs.com, the number of patients with drug interactions is; 223 (85.2%); 238 (95.2%). According to Medscape and Drugs.com, the number and rate of patients with major interactions in these interactions is 28 (11.2%), 67 (26.8%), respectively. A total of 99 drug pairs prolong the QT interval. According to Medscape; A total of 298 QT prolonging drug interaction pairs were observed in 77 patients in 52 (20.8%) patients and in 136 (54.4%) patients on Drugs.com. Chemotherapeutics (Cisplatin, doxorubicin), granisetron, tramadol and antidepressants (escitalopram, citalopram) are the most common drugs that cause major interactions. Granisetron, Oxaliplatin, Doxorubicin, Omeprazole, lansoprazole, famotidine, Escitalopram, citalopram,

Foromoterol, albuterol, Hydrochlorothiazide, furosemide, indapamide, Alfuzosin, nebivolol and tramadol are common drugs that prolong the QT distance. While prescribing these drugs, they should be carefully examined in terms of drug interaction.

One of the important limitations of our study is that it is retrospective. It has been a preliminary study for a prospective, multi-center study that can be intervened in therapy, can be followed up and will be designed by reaching a wider patient population.

Keywords: Oncology, Drug Interaction, QT

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Demet Döndü

Soyadı: Kasım

Doğum Yeri ve Tarihi: Uzunlu/Boğazlıyan, 1989

Eğitim Durumu: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji – Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi – Lisans

Yozgat Şehitler Fen Lisesi

Yabancı Dil: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Farmakoloji Derneği

Biyoteknolojik İlaçlar Derneği

Bilimsel etkinlikler:

1.Türk Farmakoloji Derneği Poster Hekimlerin İlaç Seçimlerini Etkileyen Faktörler /Demet Döndü Kasım, Özlem Çelik Aydın, Canan Uluoğlu, Hakkı Zafer Güney/Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara (Poster Sunumu)

2.Türk Farmakoloji Derneği Poster Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Farmakovijilans Merkezi'ne Yapılan Advers Etki Bildirimlerinin Değerlendirilmesi Özlem Çelik Aydın1, Demet Döndü Kasım1, Saadet Kuruöz2, Hakkı Zafer Güney1 (Poster Sunumu)

3. Monoclonal antibodies: Their adverse effects and costs; Hakkı Zafer Güney, Özlem Çelik Aydın, Demet Kasım, Euroscicon Conference on Medicinal Chemistry and Biosimilars, March 2019 (Sözlü Bildiri).

4. Gazi Üniversitesi 19. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu (Nisan 2017)

5.25. Ulusal Farmakoloji Kongresi Katılım Belgesi (04.11.2019-07.11.2019)

12. EKLER

Dek
3 kot
farmakoloji

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 25901600-604.01.01- 19 19.08.2020
Konu : Toplantı Kararları

Sayın Prof.Dr. Hakkı Zafer Güney
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **07 Ağustos 2020** tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Dudu Berrin GÜNAYDIN
Kurul Başkanı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Birimi 06500
Beşevler/ANKARA
Tel:0 312 202 69 58 Faks:0 312 202 46 73
e-Posta :tip@gazi.edu.tr İnternet Adresi :www.med.gazi.edu.tr

Bilgi için :Şerife Çicek
Bilgisayar İşletmeni

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Onkoloji Hastalarında İlaç Etkileşimlerinin İncelenmesi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Hakkı Zafer GÜNEY**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Farmakoloji Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.06.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 508	**Toplantı tarihi:07.08.2020**
	Onkoloji Hastalarında İlaç Etkileşimlerinin İncelenmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemlerinin incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof.Dr.Ö.Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr.Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ebru ARHAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr.Elçin Özgür BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İ. Nükhet EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐