



**HEMATOLOJİ SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ
ETKİLEŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ömer Faruk BAHÇECİOĞLU

İnönü Üniversitesi

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Uzmanlık Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR

Uzmanlık Tezi – 2021

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ**

**HEMATOLOJİ SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA
POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ömer Faruk BAHÇECİOĞLU

**Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR**

**MALATYA
2021**

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLO DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İlaç-İlaç Etkileşimleri	3
2.2. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Sınıflandırılması	3
2.2.1. Farmakokinetik İlaç-İlaç Etkileşimleri	3
2.2.1.1. Absorbsiyon Düzeyinde İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	3
2.2.1.2. Dağılım Düzeyinde İlaç-İlaç Etkileşimleri	4
2.2.1.3. Metabolizma Düzeyinde İlaç-İlaç Etkileşimleri	5
2.2.1.4. Eliminasyon Düzeyinde İlaç-İlaç Etkileşimleri	5
2.2.2. Farmakodinamik İlaç-İlaç Etkileşimleri	6
2.2.2.1. Aditif İlaç-İlaç Etkileşimleri	6
2.2.2.2. Sinerjistik İlaç-İlaç Etkileşimleri	6
2.2.2.3. Antagonistik İlaç-İlaç Etkileşimleri	6
2.2.3. Farmasötik İlaç-İlaç Etkileşimleri	7
2.3. İlaç-İlaç Etkileşimleri için Risk Faktörleri	7
2.4. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Potansiyel Klinik Sonuçları	7
2.5. İlaç-İlaç Etkileşimlerinde Klinik Eczacının Rolü.....	8
2.6. Sık Görülen Hematolojik Hastalıklar	9
2.6.1. Anemi.....	9
2.6.1.1. Demir Eksikliği Anemisi	9
2.6.1.2. Kronik Hastalık Anemisi	10
2.6.1.3. Megaloblastik Anemi.....	10
2.6.1.4. Aplastik Anemi	11
2.6.1.5. Hemolitik Anemi	12
2.6.2. İmmün Trombositopeni	12
2.6.3. Hemofili	12
2.6.4. Akut Lösemiler	13
2.6.4.1. Akut Miyeloid Lösemi.....	13
2.6.4.2. Akut Lenfoblastik Lösemi	15
2.6.5. Miyelodisplastik Sendrom	15

2.6.6. Lenfoid Neoplaziler	16
2.6.6.1. Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma	16
2.6.6.2. Marjinal Zon Lenfoma	16
2.6.6.3. Foliküler Lenfoma	17
2.6.6.4. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	17
2.6.6.5. Mantle Hücreli Lenfoma	18
2.6.6.6. Burkitt Lenfoma	18
2.6.6.7. Periferik T Hücreli Lenfomalar	19
2.6.6.8. Hodgkin Lenfoma	19
2.6.7. Miyeloproliferatif Neoplazmlar	20
2.6.7.1. Kronik Miyeloid Lösemi	20
2.6.7.2. Polisitemia Vera	21
2.6.7.3. Esansiyel Trombositoz	21
2.6.7.4. Primer Miyelofibrozis	22
2.6.8. Plazma Hücre Bozuklukları	22
2.6.8.1. Multipl Miyelom	22
2.7. Hematolojide Akılcı İlaç Kullanımı	23
2.8. Hematoloji Servisinde Klinik Eczacının Rolü	24
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Değerlendirme	26
3.2. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	62
EKLER	72
EK 1. Etik Kurul Onayı	72
EK 2. Hasta Onam Formu	73
EK 3. Hasta Profil Kaydı	76
EK 4. Özgeçmiş	77

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime önemli katkısı olan ve akademik başarılarını hep örnek alacağım tez danışmanım Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR'a; klinik eczacılık uzmanlık eğitimimde desteğini hiç esirgemeyen, tezimde ve eğitimimde çok önemli katkıları olan hocam Öğr. Gör. Dr. Zeynep Ülkü GÜN'e; program koordinatörümüz Prof. Dr. Arzu KARAKURT'a; teorik dersler ile eğitimime önemli katkı sağlayan hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Burçin UYUMLU'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Klinik eczacılık uzmanlık programına yerleştığım ilk günden beri sıkıntıları beraber göğüslediğim ve sevinçlerimi paylaştığım arkadaşım, kardeşim Ar. Gör. Selim GÖK'e ve İnönü Üniversitesi Klinik Eczacılık ailesine,

Beni yetiştirip bugünlere getiren ve her zaman yanımda olan canım annem Aynur BAHÇECİOğLU'na, babam İzzet BAHÇECİOğLU'na ve abim Muammer BAHÇECİOğLU'na çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

Hematoloji Servisinde Yatan Hastalarda Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı hematoloji servisinde yatan hastalarda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi sıklığının belirlenmesi ve bu etkileşimlerin yönetilmesinde klinik eczacının rolünün belirlenmesidir.

Materyal ve metot: Çalışmamız 1 Mart-30 Eylül 2020 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Servisinde prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmaya hematoloji servisinde yatan, en az iki ilaç kullanan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Hastaların kullandığı ilaçlar değerlendirilerek potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri Lexicomp©, Micromedex© ve Medscape© ilaç bilgi sistemleri ile kontrol edilmiştir. Klinik eczacı potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini yönetmeye yönelik çözüm önerilerini hekimlerle ve hemşirelerle sözlü veya yazılı olarak paylaşmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 155 hasta (99 erkek, 56 kadın) dahil edilmiş ve bu hastaların 149'unda (%96.1) en az bir adet potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Tüm hastaların yaşının medyan değeri 60 ve ÇAA'sı 44-72 olarak bulunmuştur. Tüm hastalarda 642 ilaç çiftine ait toplam 1985 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. En az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan hastaların kullandığı ilaç sayısının ve yatış sürelerinin etkileşim saptanmayan gruba göre daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Bununla birlikte iki grubun yaş ve cinsiyetlerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini yönetmek adına klinik eczacı tarafından 88 adet öneri yapılmış ve bu önerilerin 82'si (%93.2) kabul edilmiştir.

Sonuç: Hematoloji servisinde yatan hastalarda ilaç bilgi sistemleri tarafından tespit edilen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi sıklığının oldukça fazla olduğu görülmüştür. Klinik eczacı, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin yönetilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir ve sağlık bakım ekibinin içerisinde yer almasının tedavi başarısına katkısı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç-ilaç etkileşimi, hematoloji, klinik eczacılık

ABSTRACT

Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions in Hematology Inpatient Clinic

Aim: The aim of this study is to determine the frequency of potential drug-drug interactions among patients in hematology inpatient clinic and what role the clinical pharmacist plays in managing them.

Material and method: Our study was conducted prospectively in the Hematology Inpatient Clinic at İnönü University Turgut Özal Medical Center between March 1 and September 30, 2020. Patients who were hospitalized in hematology inpatient clinic, used at least two medications and agreed to participate were included in the study. Patients' medication were evaluated and potential drug-drug interactions were analyzed with Lexicomp©, Micromedex© and Medscape© drug information systems. Physicians and nurses were given oral or written advise from the clinical pharmacist on how to manage potential drug-drug interactions.

Results: A total of 155 patients (99 males, 56 females) were included in the study, and at least one potential drug-drug interaction was detected in 149 (96.1%) of them. The median value of patients' age was 60 and the IQR was 44-72. A total of 1985 potential drug-drug interactions belonging to 642 drug pairs were detected in all patients. Patients with at least one possible drug-drug interaction were shown to have a higher quantity of medications and a longer length of hospitalization than those who did not have any drug interaction ($p < 0.001$). However, no significant difference was found in the age and gender of the two groups ($p > 0.05$). In order to manage potential drug-drug interactions, 88 interventions were made by the clinical pharmacist, and 82 (93.2%) of them were accepted.

Conclusion: It has been observed that the frequency of potential drug-drug interactions detected by drug information systems in hematology inpatient clinic patients is quite high. The clinical pharmacist plays an important role in management of potential drug-drug interactions and his participation in the health-care team is considered to contribute to the treatment's effectiveness.

Key words: Drug-drug interaction, hematology, clinical pharmacy

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABVD	: Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
ADE	: Anjiyotensin-dönüştürücü enzim
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut miyeloid lösemi
ATO	: Arsenik trioksit
ATRA	: All-trans retinoik asid
B-R	: Bendamustin, rituksimab
BV+AVD	: Brentuksimab vedotin, doksorubisin, vinblastin, dakarbazin
CALR	: Kalretikülin
CHOEP	: Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid, prednizon
CYP450	: Sitokrom P450
CAA	: Çeyrekler arası aralık
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyogram
ET	: Esansiyel trombositoz
FAB	: Fransız, Amerikan, İngiliz
GI	: Gastrointestinal
HL	: Hodgkin lenfoma
IQR	: Interquartile range (çeyrekler arası aralık)
İTP	: İmmün trombositopeni
İV	: İntravenöz
JAK2	: Janus ilişkili kinaz 2
KLL	: Kronik lenfositik lösemi

KML	: Kronik miyeloid lösemi
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MGUS	: Önemi belirsiz monoklonal gamopati
MM	: Multipl miyelom
MPL	: Miyeloproliferatif lösemi
NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PMF	: Primer miyelofibrozis
PPI	: Proton pompa inhibitörü
PTHL	: Periferik T hücreli lenfoma
PV	: Polisitemia vera
R-CHOP	: Rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
SLL	: Küçük lenfositik lenfoma
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörleri
VTE	: Venöz tromboemboli

TABLO DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. FAB'a göre AML'nin alt tiplerinin sınıflandırılması	13
Tablo 3.1. İlaç bilgi sistemleri tarafından saptanan ilaç-ilaç etkileşimlerinin sınıflandırılması	28
Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı.....	30
Tablo 4.2. Hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımı	31
Tablo 4.3. Hastaların hastaneye yatış nedenlerinin dağılımı	32
Tablo 4.4. Hastalarda kullanılan ilaç sınıflarının dağılımı	33
Tablo 4.5. Hastaneye yatış nedenine göre ilaç sayısı dağılımı	34
Tablo 4.6. Çalışma kapsamında en sık rastlanan 10 etkileşimin ciddiyeti ve mekanizması	35
Tablo 4.7. Hastaneye yatış nedenine göre potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısının dağılımı	36
Tablo 4.8. İlaç-ilaç etkileşimlerinin Lexicomp®'a göre kanıt düzeylerinin dağılımı	37
Tablo 4.9. Demografik ve klinik özelliklere göre Lexicomp®'daki etkileşim sayılarının dağılımı	38
Tablo 4.10. İlaç-ilaç etkileşimlerinin Micromedex®'e göre kanıt düzeylerinin dağılımı	39
Tablo 4.11. Demografik ve klinik özelliklere göre Micromedex®'deki etkileşim sayılarının dağılımı	40
Tablo 4.12. İlaç-ilaç etkileşimlerinin Medscape®'e göre ciddiyet derecelerinin dağılımı	41
Tablo 4.13. Demografik ve klinik özelliklere göre Medscape®'deki etkileşim sayılarının dağılımı	41
Tablo 4.14. Hastaların genel özellikleri arasındaki korelasyonlar.....	42
Tablo 4.15. İlaç bilgi sistemlerine göre toplam etkileşim sayıları ile hasta özellikleri arasındaki korelasyonlar	43
Tablo 4.16. İlaç bilgi sistemlerinin potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan ve saptanmayan hasta sayısını belirlemedeki uyum oranları.....	44
Tablo 4.17. İlaç bilgi sistemlerinin etkileşim kategorilerini belirlemedeki uyum oranları	45

Tablo 4.18. Üç ilaç bilgi sisteminin etkileşim kategorilerini belirlemedeki uyumunu gösteren kappa katsayıları.....	45
Tablo 4.19. Klinik eczacı tarafından yapılan önerilerin dağılımı ve örnek öneriler.....	46



1. GİRİŞ

Hastalıkların tedavisinde genellikle birden fazla ilacın aynı anda kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İlaçların kombine kullanımı, genellikle tedavinin etkinliğini artırmaya yönelik olsa da istenmeyen ilaç-ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkmasına da neden olabilmektedir. İlaç-ilaç etkileşimleri, tedavide başarısızlığa ve hastalarda morbidite ve mortalite riskini artıran advers ilaç olaylarına neden olabilmektedir (1). Genel popülasyonda, tüm advers ilaç olaylarının %20-30'unun ilaç-ilaç etkileşimlerinden kaynaklandığı bildirilmektedir (2).

Kanser için sistemik tedavi uygulanan hastalar, çoklu ilaç kullanımına gerek duyulduğundan ilaç-ilaç etkileşimleri açısından belirgin bir risk altındadır. Kanser hastaları sitotoksik ilaçlar, hormonal ilaçlar, hedefe yönelik ilaçlar ve destek tedavileri dahil olmak üzere çok sayıda ilacı eş zamanlı olarak kullanmaktadır. Ayrıca kanser hastalarının bir kısmında ilaç-ilaç etkileşimi riskini artırabilecek gastrointestinal (GI) sistem ilaçları ile hipertansiyon, diyabet, karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi kronik hastalık ilaçları da kullanılmaktadır. İlaç-ilaç etkileşimlerinin kanser hastalarının yaklaşık %4'ünde ölüm nedeni olduğu tahmin edilmektedir (2).

Hematolojik hastalıkların çok önemli bir kısmını oluşturan hematolojik malignitelerde çok sayıda kemoterapötik ve hedefe yönelik ilaç kullanılmaktadır. Bu ilaçların pek çoğunun terapötik aralığının dar olması, ciddi advers etkilere neden olabilmesi ve yüksek maliyetlerinin olması nedeniyle bu ilaçları kullanan hastalarda ilaçların akılcı kullanımı büyük önem taşımaktadır. Bunların yanında, bu hasta grubunda destek tedavisi olarak genellikle antihistaminik, antiemetik, antimikrobiyal ve analjezik ilaçların kullanımı gerekmektedir. Bu nedenlere bağlı olarak hematolojik hastalığı olanlarda polifarmasi ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Polifarmasinin ilaç-ilaç etkileşimleri ve advers ilaç olayları riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (3). İlaç-ilaç etkileşimleri kaynaklı sorunların yaşanmaması için hastanın tedavisinden sorumlu ekip tarafından bu tür etkileşimler belirlenmeli ve yönetilmesi için gerekli tedbirler alınmalıdır. Bu konuda özellikle klinik eczacılara önemli görevler düşmektedir.

Sağlık profesyonellerinin potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin tümüne hakim olması mümkün olmadığından bunun için çeşitli ilaç bilgi sistemlerinin kullanmaları gerekmektedir. Halkın ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, doktorlar ve

eczacılar tarafından ilaç-ilaç etkileşimleri tarama programlarının kullanılmasının ciddi ilaç-ilaç etkileşimlerinin %67.5'ini azaltabileceği gösterilmiştir (4). Bu programların kullanılması etkileşim yönetimi açısından oldukça faydalı olsa da literatürde programların uyumu arasındaki değişkenlik, programlar tarafından belirlenen ilaç-ilaç etkileşimlerinin kanıt düzeyi ve programların önemsiz çok sayıda ilaç-ilaç etkileşimi tespit ederek kafa karışıklığına neden olması gibi pek çok konuda endişe duyulduğu bildirilmektedir (1).

Bu tez çalışmasının amacı, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji servisinde yatan hastalarda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi sıklığının Lexicomp©, Micromedex© ve Medscape© ilaç bilgi sistemleri aracılığıyla değerlendirilmesidir. Ayrıca, çalışmamızda klinik eczacının ilaç bilgi sistemleri tarafından belirlenen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini değerlendirmesi sonucunda bunları yönetmeye yönelik çözüm önerilerinin hekimlerle ve diğer sağlık personelleriyle sözlü veya yazılı olarak paylaşılması da amaçlanmıştır. Klinik eczacı tarafından verilen bu hizmetin hastanın tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilemesi beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç-İlaç Etkileşimleri

İlaç-ilaç etkileşimi, iki veya daha fazla ilacın beraber kullanılması sonucunda ilaçlardan en az birinin etkinliğinin veya toksisitesinin değişmesi olarak tanımlanmaktadır (5). İlaç-ilaç etkileşimleri advers klinik olaylara yol açabileceği, bir ilacın terapötik etkisinin azalmasına neden olabileceği ve ilaç toksisitesini artırabileceği için önemli bir sağlık problemi olarak görülmektedir (6). Ayrıca ilaç-ilaç etkileşimleri hastaneye yatış riskinde ve sağlık bakımı maliyetinde artışa da yol açabilmektedir. İlaç-ilaç etkileşimleri, ilaç ilişkili önlenabilir sorunlardan biri olarak kabul edilmesine rağmen klinik uygulamada ilaç-ilaç etkileşimlerine bağlı advers ilaç olayları ile sıkça karşılaşıldığı görülmektedir (7). Bu yüzden ilaç ilişkili sorunları önlemek için ilaç-ilaç etkileşimlerinin önceden tespit edilmesi ve bu etkileşimlerin yol açabileceği klinik sonuçlar için önlem alınması gerekmektedir.

2.2. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Sınıflandırılması

İlaç-ilaç etkileşimleri, ciddiyetlerine ve mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir (8). Ciddiyetlerine göre ilaç-ilaç etkileşimleri hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılmaktadır. Literatürde etkileşim mekanizmasına göre sınıflandırmanın daha sıklıkla kullanıldığı görülmektedir. Etkileşim mekanizmasına göre ilaç-ilaç etkileşimleri farmakokinetik, farmakodinamik ve farmasötik olmak üzere 3 kategoriye ayrılmaktadır.

2.2.1. Farmakokinetik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimleri; bir ilacın başka bir ilacın absorpsiyonunu, dağılımını, metabolizmasını veya eliminasyonunu değiştirmesi sonucunda meydana gelen ilaç-ilaç etkileşimleri olarak tanımlanmaktadır. Farmakokinetik etkileşimler ilacın plazmadaki konsantrasyonunun artarak toksik etki göstermesine neden olabileceği gibi, plazma konsantrasyonunun azalarak ilacın etkisinin azalmasına da neden olabilmektedir.

2.2.1.1. Absorpsiyon Düzeyinde İlaç-İlaç Etkileşimleri

Absorpsiyon düzeyinde ilaç-ilaç etkileşimleri; bir ilacın bir başka ilacın absorpsiyon hızını ve/veya derecesini değiştirmesi sonucunda meydana gelen ilaç-ilaç etkileşimleri olarak tanımlanmaktadır (9).

Mide boşalmasını veya bağırsak hareketlerini değiştiren ilaçlar, diğer ilaçların absorpsiyon hızını ve derecesini değiştirerek absorpsiyon düzeyinde ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilmektedir.

Prokinetik etkili olan metoklopramid ile siklosporinin beraber kullanımı, siklosporinin emilim yeri olan ince bağırsağa daha hızlı taşınmasına ve siklosporinin absorpsiyonunun artmasına neden olması bu tür etkileşime örnek olarak verilebilmektedir. Bu etkileşim siklosporinin toksisitesine neden olabileceği gibi siklosporin maliyetini azaltmak için de böyle bir etkileşimden yararlanılabileceği öne sürülmektedir (10).

Katyonik bileşikler (demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum tuzları vb.), bağırsaklarda iyonize olan eltrombopag, florokinolonlar ve tetrasiklinler gibi ilaçlarla absorbe edilemeyen bir kompleks oluşturarak bu ilaçların emilimini engellemektedir. Bu tür etkileşimleri yönetmek için ilaçların uygulama zamanları arasında belirli bir süre bırakmak önerilmektedir. Örneğin, eltrombopag ile demir sülfatı beraber kullanması gereken bir hastada eltrombopagın demir sülfattan en az 2 saat önce veya 4 saat sonra uygulanması tavsiye edilmektedir.

2.2.1.2. Dağılım Düzeyinde İlaç-İlaç Etkileşimleri

Dağılım, ilaçların sistemik dolaşımdan vücudun geri kalanına geçişi olarak bilinmektedir. Dağılım, ilaçların pasif difüzyon veya membran proteinleri aracılığı ile taşınması yoluyla gerçekleşmektedir. Protein aracılı taşımının inhibe edilmesi veya indüklenmesiyle dağılım düzeyinde ilaç-ilaç etkileşimlerinin meydana geldiği bilinmektedir (11). İlaçların dağılımında bir membran proteini olan p-glikoprotein önemli bir rol oynamaktadır. P-glikoprotein, ilaçların beyin ve beyin omurilik sıvısına geçmelerini engellemekte ve geçmiş olanların plazmaya akışını sağlamaktadır (12).

Bir p-glikoprotein inhibitörü olan verapamilin, siklosporinin serum konsantrasyonunun artmasına neden olması bu tür etkileşime örnek olarak verilebilmektedir (10).

İlaçların pek çoğu sistemik dolaşımda plazma proteinlerine bağlı halde bulunmaktadır. İlaçların dağılımını etkileyen önemli parametrelerden birinin ilaçların plazma proteinlerine bağlanma oranı olduğu ve ilaçların en çok bağlandığı plazma proteinlerinin albumin ve alfa-1 asit glikoprotein olduğu bilinmektedir. Varfarin, fenitoin, valproik asit, salisilatlar gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlar birlikte

kullanıldıklarında plazma proteinlerine bağlanma açısından birbirleriyle yarışmakta; bu durum ilaçların serbest konsantrasyonunun ve buna bağlı olarak da toksik etkilerinin artmasına neden olabilmektedir.

2.2.1.3. Metabolizma Düzeyinde İlaç-İlaç Etkileşimleri

Bir ilacın bir başka ilacın metabolizmasında rol alan bir enzimi indüklemesi veya inhibe etmesi sonucunda gerçekleşen etkileşimler metabolizma düzeyinde ilaç-ilaç etkileşimleri olarak tanımlanmaktadır. İlaçların metabolizma sürecindeki en önemli sistemlerden birinin, sitokrom P450 (CYP450) olarak adlandırılan ve karaciğerde yer alan mikrozomal enzim sistemi olduğu bilinmektedir. Bu enzim sisteminden özellikle CYP3A4 pek çok ilacın metabolizmasında görevli bir enzim olarak örnek verilebilmektedir.

Hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ibrutinib, venetoklaks, rüksolitininib, imatinib, dasatinib gibi pek çok hedefe yönelik ajan CYP3A4 enzimiyle metabolize olmaktadır. Bu ilaçlarla beraber CYP3A4'ü indükleyen veya inhibe eden ilaçların eş zamanlı kullanımı, bu ilaçların etkinliğinin azalmasına veya toksisitesinin artmasına neden olabilmektedir.

Antimetabolit ajanlardan biri olan ve akut lösemilerin idame tedavisinde kullanılan 6-merkaptopurinin metabolizmasında ksantin oksidaz enzimi önemli bir rol oynamaktadır. Bir ksantin oksidaz enzimi inhibitörü olan allopurinol ile 6-merkaptopurinin beraber kullanımı, 6-merkaptopurin serum konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Bu nedenle eş zamanlı kullanımda 6-merkaptopurin dozunun %66-75 oranında azaltılması önerilmektedir (10).

2.2.1.4. Eliminasyon Düzeyinde İlaç-İlaç Etkileşimleri

Bir ilacın bir başka ilacın vücuttan eliminasyonunu etkilemesiyle ortaya çıkan etkileşimler eliminasyon düzeyinde ilaç-ilaç etkileşimleri olarak tanımlanmaktadır. İlaç eliminasyonu çoğunlukla böbrekler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (11). İlaçlar böbreklerden glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon veya tübüler reabsorbsiyon mekanizmaları ile eliminasyona uğramaktadır (9).

Hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan bir ajan olan metotreksat ile bir antiepileptik ilaç olan levetirasetamın birlikte kullanımı, metotreksat eliminasyonunda gecikme ile sonuçlanabilmektedir. Bu durumun iki ilacın tübüler sekresyon için birbirleriyle yarışmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (13).

2.2.2. Farmakodinamik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Benzer veya zıt etkilere sahip ilaçların birbirlerinin farmakokinetiğini etkilemeden farmakodinamik etkisini değiştirmesi sonucunda gerçekleşen etkileşimler farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimleri olarak tanımlanmaktadır. Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaçlardan birinin diğerinin etkisini artırması (aditif veya sinerjistik etkileşimler) veya azaltması (antagonistik etkileşimler) şeklinde gerçekleşmektedir.

2.2.2.1. Aditif İlaç-İlaç Etkileşimleri

İki veya daha fazla ilaç birlikte kullanıldığında oluşan farmakolojik yanıt, ilaçların tek başlarına kullanıldıklarındaki farmakolojik yanıtların toplamına eşit ise bu tür etkileşimler aditif ilaç-ilaç etkileşimleri olarak tanımlanmaktadır. Liraglutid ve insülin detemir arasındaki etkileşim, bu tür etkileşimlere örnek olarak verilebilmektedir. Bu iki ilaç birlikte kullanıldığında aditif etkileşim göstermektedirler ve ortaya çıkan kan glukozunu düşürücü etki, ilaçların kan glukozunu düşürücü etkilerinin toplamına eşittir (11).

2.2.2.2. Sinerjistik İlaç-İlaç Etkileşimleri

İki veya daha fazla ilaç birlikte kullanıldığında oluşan farmakolojik yanıt, ilaçların tek başlarına kullanıldıklarındaki farmakolojik yanıtların toplamından daha fazla ise bu tür etkileşimler sinerjistik ilaç-ilaç etkileşimleri olarak tanımlanmaktadır. Hodgkin lenfoma ve pek çok solid tümörün tedavisinde kullanılan bir immün kontrol noktası inhibitörü olan nivolumab ile sisplatin, karboplatin, oksaliplatin, etoposid, ifosfamid ve sitarabinin sinerjistik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (14). Ayrıca, analjezik etkili bileşikler olan tramadol ve parasetamolün birlikte kullanılması sonucunda da sinerjistik bir etkileşim gözlenmektedir.

2.2.2.3. Antagonistik İlaç-İlaç Etkileşimleri

İki ilaçtan birinin diğerinin etkisinin tersi yönünde etki göstererek o ilacın etkisini azaltması yoluyla ortaya çıkan ilaç-ilaç etkileşimleridir. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) arasındaki etkileşim bu tür etkileşimlere örnek olarak verilebilmektedir. ADE inhibitörleri, prostaglandinlerin sentezini uyarmakta ve böylece sistemik damarların ve renal efferent arteriyollerin vazodilatasyonuna neden olmaktadır. NSAİİ'ler ise prostaglandin sentezini inhibe ederek birlikte kullandıklarında ADE inhibitörlerinin hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisindeki etkinliğinin azalmasına neden olabilmektedir (15).

2.2.3. Farmasötik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Farmasötik ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaçlar hastaya uygulanmadan önce meydana gelmekte ve genellikle intravenöz (İV) infüzyon yoluyla uygulanan ilaçların geçimsizlikleri şeklinde ortaya çıkmaktadır. İlaç geçimsizlikleri çözeltiler aynı Y-konnektör, enjektör, torba veya şişede karıştırıldığında iki veya daha fazla ilaç arasında meydana gelen istenmeyen fiziksel ve/veya kimyasal reaksiyonlardır. İlaç geçimsizlikleri iki ilaç arasında meydana gelebileceği gibi ilaç ve çözücü arasında da meydana gelebilmektedir. Bu etkileşimler sonucunda bulanıklık, çökelti oluşumu veya renk değişimi gözlenebilmektedir. Ayrıca bu etkileşimler ilaçların inaktive olmasına, kateterlerin tıkanmasına, emboli veya inflamatuvar reaksiyonlara yol açabilmektedir (16).

Farmasötik ilaç-ilaç etkileşimlerine siklosporin ve magnezyum sülfat arasındaki geçimsizlik örnek verilebilmektedir. Bu ilaçların aynı çözücü içerisinde karıştırılmaması ve aynı anda Y-konnektör aracılığıyla kateterin aynı lümeninden verilmemesi gerekmektedir. Bir çalışmada, hematoloji ve yoğun bakım ünitelerinde ilaç geçimsizliğine en çok neden olan ilacın pantoprazol olduğu tespit edilmiştir (17).

Farmasötik ilaç-ilaç etkileşimleri ilaç uygulama zamanlarının ayarlanması, sürekli infüzyonlara belirli bir süre ara verilmesi, kateterin farklı bir lümeninin kullanılması veya başka bir kateter kullanılması, ilaçlardan birinin oral olarak uygulanması, ilaçlardan birinin değiştirilmesi gibi farklı yöntemler ile önlenmektedir.

2.3. İlaç-İlaç Etkileşimleri için Risk Faktörleri

İlaç-ilaç etkileşimlerinin meydana gelmesinde pek çok farklı risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmaktadır. Hastanın yaşı, kullandığı ilaç sayısı, eşlik eden hastalığının olması, hastanede yatıyor olması bu faktörler arasında sayılabilmektedir (8). Literatürde kullandığı ilaç sayısı beş olan hastalardaki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi prevalansı %40'a yakın iken yedi veya daha fazla ilaç alan hastalardaki prevalansın %80'i aştığı gösterilmektedir (18). Bazı çalışmalarda erkek cinsiyet, antiaritmik ilaç kullanımı, antikonvülzan ilaç kullanımı, hastaya cerrahi bir işlem yapılmış olması gibi risk faktörleri de bildirilmektedir (19, 20).

2.4. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Potansiyel Klinik Sonuçları

İlaç-ilaç etkileşimlerinin olası olumsuz sonuçları arasında ilaç etkinliğinin azalması, ilaç toksisitesinin artması, kanamalar, nefrotoksisite, hipotansiyon,

hipoglisemi, hipertansiyon, elektrolit bozuklukları, serotonin sendromu, QT uzaması, antikolinergik etkilerde artış bulunmaktadır (15, 21).

İlaç-ilaç etkileşimlerinin olumsuz klinik sonuçları olabileceği gibi olumlu sonuçları da olabilmektedir. Bu durum özellikle sinerjistik etkileşimlerde gözlenmektedir. Şüpheli gram negatif bakteriler ile ilişkili sepsiste sinerjistik etkileri olan bir beta-laktam antibiyotik ile bir aminoglikozit veya florokinolon kullanımı, istenen ilaç-ilaç etkileşimlerine örnek verilebilmektedir (22). Zehirlenme durumlarında ilacın antagonistinin kullanılması, absorpsiyonunu azaltacak kolestiramin gibi bir ajanın kullanılması veya ilacın eliminasyonunu artıracak başka bir ajanın kullanılması ile de istenen ilaç-ilaç etkileşimleri gerçekleşmektedir. Opioid zehirlenmelerinde nalokson, organofosfat zehirlenmelerinde atropin kullanımı bu etkileşimlere örnek olarak verilebilmektedir. Salisilat zehirlenmelerinde kullanılan sodyum bikarbonat, idrarı alkalileştirerek salisilatların atılımının hızlanmasını sağlamaktadır (23).

2.5. İlaç-İlaç Etkileşimlerinde Klinik Eczacının Rolü

Klinik eczacılar hem yatarak hem de ayaktan tedavi edilen hastaların tedavisinde görevli multidisipliner ekibin önemli bir parçasıdır. İlaç ilişkili sorunların tespitinde ve çözülmesinde aktif rolleri bulunmaktadır. Klinik eczacılar, hastalarda istenmeyen etkilere sebep olabilecek ilaç etkileşimlerinin en aza indirilmesini sağlamakta görev almaktadır. Klinik eczacılar ilaç etkileşimlerinin önlenmesi, saptanması, bildirilmesi ve yönetilmesinde önemli bir role sahiptir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin yönetiminde klinik eczacılar hekimlere alternatif ilaç kullanımı, etkileşen ilaçlarda gereken doz düzenlemesi, ilaçların uygulama zamanlarının düzenlenmesi, bazı klinik parametrelerin takip edilmesi gibi öneriler sunmaktadır (24, 25).

Ayaktan takip edilen 75 kanser hastasında ilaç-ilaç etkileşimlerini ve eczacının rolünü inceleyen bir çalışmada, eczacı tarafından 20 farklı ilaç-ilaç etkileşimi hakkında hekim bilgilendirilmiş ve bu etkileşimlerin yönetimi için öneriler yapılmıştır. Bu öneriler sonucunda 9 vakada ilaç değişimi, 8 vakada ilaç kesilmesi ve 3 vakada ilaçlar arasında zaman bırakılması sağlanmıştır (25). Hematoloji ve onkoloji servislerinde yapılan çalışmalarda ilaç-ilaç etkileşimlerinin, ilaç ilişkili sorunların yaklaşık %10-15'ini oluşturduğu tespit edilmiştir (24, 26). Onkoloji ve hematoloji servislerinde ilaç ilişkili sorunların çözülmesi için klinik eczacı tarafından yapılan önerilerin hekimler tarafından kabul edilme oranlarının %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir (24, 26, 27). İlaç ilişkili

sorunların içinde yer alan ilaç-ilaç etkileşimlerinin yönetiminde klinik eczacılar önemli bir rol üstlenmekte ve multidisipliner sağlık bakım ekibinin içinde yer almalarının tedavi başarısına katkı sunacağı düşünülmektedir.

2.6. Sık Görülen Hematolojik Hastalıklar

2.6.1. Anemi

Anemi, hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde tüm yaş gruplarını etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre anemi, hemoglobin düzeylerinin kadınlarda 12.0 g/dL'den, erkeklerde ise 13.0 g/dL'den daha az olmasıdır. DSÖ'ye göre, anemi dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birini özellikle de kadınları ve okul çağı öncesindeki çocukları etkilemektedir (28).

Anemi, etkisiz veya yetersiz eritropoezden (beslenme yetersizliği, inflamasyon, genetik hemoglobin bozuklukları vb.) ve/veya fazla eritrosit kaybından (hemoliz, kan kaybı vb.) kaynaklanabilmektedir (29). Aneminin en yaygın nedeni beslenme yetersizliği olmakla birlikte ilaç kullanımı kaynaklı anemi de görülebilmektedir. İlaç kaynaklı anemiler genellikle megaloblastik, aplastik veya hemolitik anemi şeklinde ortaya çıkmaktadır (30).

2.6.1.1. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği, dünya çapında aneminin en sık görülen nedenidir. Eritrositler ve öncüleri, hem ve hemoglobin üretimi için büyük miktarda demire ihtiyaç duymaktadır. Organizmada bulunan demirin büyük kısmı hemoglobin ve eritrositlerde iken bir kısmı da karaciğer ve retiküloendotelial sistem makrofajlarında depolanmaktadır. Demirin emilimi büyük oranda duodenumdan olmaktadır (31).

Bebekler, beş yaşından küçük çocuklar, adölesanlar, üreme çağındaki olan, hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterında olan ve postpartum dönemdeki kadınlar demir ihtiyaçlarının artmış olması nedeniyle demir eksikliği anemisine yatkındırlar. Malnütrisyonu olan hastalar ve vejeteryenler de diyetten yeterli miktarda demir alamadıkları için risk altındadırlar. Demirin emiliminin azalmasına neden olan gastrektomi, Çölyak hastalığı, otoimmün atrofik gastrit, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, uzun süreli proton pompa inhibitörü (PPI) veya H₂ reseptör blokörü kullanımı gibi durumlar sonucunda da demir eksikliği anemisi gerçekleşebilmektedir. Ayrıca parazitik enfeksiyonlar, GI lezyonlar, intravasküler hemoliz, kortikosteroid, NSAİİ, antikoagulan

ve antiplatelet ajanların kullanımına bağılı olarak kan kaybı yaşıyan kişilerde de demir eksikliği anemisi ortaya çıkabilmektedir (32).

Demir eksikliği anemisi olan tüm hastaların semptom varlığına bakılmaksızın tedavi edilmesi önerilmektedir. Demir eksikliği anemisi olan hastaların çoğu, genellikle etkili, ucuz ve güvenli olduğu için oral demir tuzları ile tedavi edilmektedir. Bununla birlikte, oral demir tedavisi alan hastaların yaklaşık %70'inde GI yan etkiler bildirilmektedir. Oral demirin günlük yerine gün aşırı alınması, etkileşmeyen yemeklerle birlikte alınması, tablet yerine sıvı formülasyonların tercih edilmesi hastaların oral demire tolerasyonunu artırabilmektedir. IV demir tedavisi genellikle gebelerde, inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda, gastrik cerrahi geçirenlerde veya kronik böbrek hastalığı olanlarda tercih edilmektedir (33).

2.6.1.2. Kronik Hastalık Anemisi

İkinci en sık görülen anemi tipi olan kronik hastalık anemisi enfeksiyöz, inflamatuvar, neoplastik hastalıklar, diyabet ve konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıklara bağılı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıklara cevap olarak salınan sitokinler (özellikle interlökin-6), demirin retiküloendotelyal sistem ve enterositlerin içinde tutulmasına ve eritrositlerin üretimini ve ömürlerinin azalmasına neden olmaktadır (29).

Kronik hastalık anemisinin tedavisinde en önemli aşama altta yatan hastalığın kontrol altına alınmasıdır. Ayrıca, hastada kronik hastalıktan başka anemiye neden olabilecek demir, vitamin B₁₂, folik asit eksiklikleri var ise bu eksikliklere yönelik tedaviler de en kısa sürede başlanmalıdır (34).

2.6.1.3. Megaloblastik Anemi

Vitamin B₂, B₆, B₉ (folik asit) ve B₁₂'nin demir metabolizmasında ve hemoglobin sentezinde önemli rolleri bulunmaktadır. Klinik uygulamada daha çok folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği ile karşılaşılmaktadır. Vitamin B₁₂ ve folik asit eksiklikleri, DNA sentezini ve kemik iliğinde hücre bölünmesini etkileyerek megaloblastik değişikliklere neden olmaktadır. Ayrıca, folik asit eksikliği eritrosit ömrünün azalmasına neden olabilmektedir (29).

Vitamin B₁₂ eksikliğinin en yaygın nedenleri arasında otoimmün gastrit, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve GI operasyonlar yer almaktadır. Folik asit eksikliği ise genellikle diyetle alımın azalmasına bağılı olarak ortaya çıkmakla birlikte,

folik asit absorpsiyonunun azaldığı inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile folik asit ihtiyacının arttığı gebelik ve hemolitik anemi gibi durumlarda da gelişebilmektedir.

Megaloblastik aneminin etiolojisinde ilaçlar da önemli bir rol oynamaktadır. Folik asidin absorpsiyonunu azaltan fenitoin ve fenobarbital, pirimidin sentezini etkileyen metotreksat ve trimetoprim, pürin metabolizmasını etkileyen azatiyopirin ve allopurinol, vitamin B₁₂ absorpsiyonunu azaltan metformin ve kolşisin bu ilaçlara örnek olarak verilebilmektedir (30).

Megaloblastik aneminin tedavisi, altta yatan hastalığın kontrol altına alınması ve eksik olan vitaminin takviye edilmesi şeklindedir. B₁₂ vitamini veya folik asit takviyesi ile hızlı kemik iliği yanıtı demir depolarında eksikliğe neden olabilmektedir, bu nedenle hastalar demir eksikliği açısından izlenmeli ve gerektiğinde demir takviyesi sağlanmalıdır. İlaça bağlı gelişen megaloblastik aneminin en iyi şekilde tedavisi, mümkünse neden olan ilacın durdurulmasıyla sağlanabilmektedir (35).

2.6.1.4. Aplastik Anemi

Aplastik anemi her yaşta hastada görülebilen, artmış morbidite ve mortalite riski ile ilişkili immün aracılı bir hematopoietik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastaların kemik iliği hiposellülerdir ve genellikle pansitopeni tablosuna bağlı olarak yorgunluk, kanama ve enfeksiyon gibi semptomları bulunmaktadır.

Aplastik aneminin kalıtsal veya edinilmiş olmak üzere iki türü bulunmaktadır. Edinilmiş aplastik aneminin sebepleri arasında virüsler, kimyasal maddeler, radyasyon ve ilaçlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, çoğu zaman sebep tam olarak tespit edilememektedir. Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, NSAİİ'ler, propiltiyourasil ve metimazol aplastik anemiye neden olabilecek ilaçlar arasındadır (30).

Aplastik anemide tedavi seçimi; hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, donör mevcudiyeti ve optimal tedavilere erişim gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Ciddi aplastik anemisi olan ve 40 yaşından küçük olan hastalarda, hastanın tam uyumlu kardeş donörü varsa allojenik kök hücre nakli ilk seçenek tedavidir. Tam uyumlu kardeşi olmayanlarda veya 40 yaşından büyük hastalarda, at kaynaklı anti-timosit globülin ve siklosporin ile kombine tedavi önerilmektedir. Bu kombinasyona, eltrombopagin da eklenmesiyle yanıt oranlarında artış gözlenmektedir. Ancak klonal evolüsyona neden olabileceği endişesi nedeniyle, bazı uzmanlar sitogenetik anomalileri olan hastalarda eltrombopag kullanımından kaçınılmaktadırlar (36).

2.6.1.5. Hemolitik Anemi

Hemolitik anemi, dolaşımdaki eritrositlerin erken yıkımları nedeniyle yaşam sürelerinin kısalması sonucu oluşan anemi olarak tanımlanmaktadır. Hemolitik aneminin yaygın nedenleri arasında otoimmünite, mikroanjyopati ve enfeksiyonlar bulunmaktadır.

İmmün aracılı hemoliz; malignitelere, otoimmün hastalıklara, ilaçlara ve transfüzyon reaksiyonlarına bağlı olarak gerçekleşebilmektedir.

İlaç kaynaklı otoimmün hemolitik anemiye en sık neden olan ajanlar arasında metildopa, penisilin, sefotetan, seftriakson, piperasilin/tazobaktam ve NSAİİ'ler bulunmaktadır. Tedavide hemolize neden olan ilacın kesilmesi önerilmektedir (37).

2.6.2. İmmün Trombositopeni

İmmün trombositopeni, izole trombositopeni ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalar başvuru anında genellikle asemptomatiktir veya hafif mukokutanöz kanama ile başvururlardır. Hastaların %5'i ise hayatı tehdit eden, ciddi kanamalar ile hastaneye başvururlardır. Diğer trombositopeni nedenleri dışlanan ve trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalara immün trombositopeni teşhisi konulmaktadır.

Bu hastalarda standart başlangıç tedavisi kortikosteroidlerdir. Hastaların %60-80'i glukokortikoidlere başlangıçta yanıt vermesine rağmen, glukokortikoidler kesildikten sonra hastaların yalnızca %30-50'si kalıcı yanıtı sahiptir. Glukokortikoid tedavisine cevap vermeyen hastalarda kullanılacak diğer ilaçlar arasında rituksimab, eltrombopag ve romiplostim bulunmaktadır. Ciddi kanaması olan hastalarda kullanılan intravenöz immünglobulin, hastaların %80'inde trombosit sayısını 1-4 gün içinde yükseltmekte, ancak etkisi yalnızca 1-2 hafta sürmektedir (38).

2.6.3. Hemofili

Hemofili, pıhtılaşma faktörleri olan faktör VIII (hemofili A) veya faktör IX (hemofili B) eksikliğinden kaynaklanan X kromozomuna bağlı bir konjenital kanama bozukluğudur. Eksiklik, ilgili pıhtılaşma faktörü genlerinin mutasyonlarının sonucunda meydana gelmektedir. Hemofili hastalarının %80-85'i hemofili A hastasıdır.

Hemofili hastalarında trombosit fonksiyonları üzerinde olumsuz etkisi bilinen ilaçlardan, özellikle NSAİİ'lerden kaçınılmalıdır. Hemofili hastalarındaki şiddetli kanama ataklarında, tanısal değerlendirme tamamlanmasa bile faktörle tedaviye hemen başlanmalıdır. Faktör VIII uygun bir terapötik düzeye yükseltilebildiğinde, hafif veya orta

hemofili A hastalarında desmopressin tedavisi tercih edilebilmektedir. Desmopressin, faktör VIII seviyelerini 3-6 kat yükseltebilmektedir ve faktör VIII içeren müstahzarlara göre daha ucuzdur. Traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanlar, mukozal kanamalar ve diş çekimlerinde ek tedavi olarak kullanılabilir (39).

2.6.4. Akut Lösemiler

Akut lösemiler, hematopoietik sistemdeki bir veya daha fazla hücre hattında meydana gelen malign klonal bozukluklardır. Bu bozukluklar, anormal olgunlaşmamış ve farklılaşmamış hematopoietik hücrelerin kemik iliğini istila etmesi ile kendini göstermekte, bu da periferik kanda eritrosit ve trombosit sayılarının azalması ile sonuçlanmaktadır. Akut lösemiler, aniden ortaya çıkmakta ve tedavi edilmediği takdirde hızla ilerleyerek kısa bir süre içinde ölüme neden olmaktadır. Akut lösemilerin gelişiminde pek çok genetik ve çevresel (enfeksiyonlar, kimyasallar, radyasyon vb.) faktör suçlanmış olsa da etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Akut lösemiler, anormal sayıda çoğalan hematopoietik hücrelerin kökenine bağlı olarak miyeloid ve lenfoid lösemiler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (40).

2.6.4.1. Akut Miyeloid Lösemi

Akut miyeloid lösemi (AML); periferik kanda, kemik iliğinde ve/veya diğer dokularda miyeloid blastların aşırı çoğalması ile karakterize bir hematolojik malignitedir. Yetişkinlerde akut lösemnin en sık görülen tipi olduğu bilinmektedir. AML; Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB, French-American-British) çalışma grubu tarafından 8 farklı alt tipe ayrılmıştır ve bu alt tipler Tablo 2.1’de verilmektedir (41).

Tablo 2.1. FAB’a göre AML’nin alt tiplerinin sınıflandırması

FAB sınıfı	Alt tipin ismi
AML-M0	Minimal farklılaşan akut miyeloblastik lösemi
AML-M1	Maturasyon olmayan akut miyeloblastik lösemi
AML-M2	Maturasyon gösteren akut miyeloblastik lösemi
AML-M3	Akut promiyelositik lösemi
AML-M4	Akut miyelomonositik lösemi
AML-M5	Akut monoblastik ve monositik lösemi
AML-M6	Akut eritroid lösemi
AML-M7	Akut megakaryoblastik lösemi

AML'nin belirlenmiş alt tiplerinden sadece AML-M3'ün tedavisi diğerlerinden farklılık göstermektedir. AML-M3 hastalarının neredeyse tamamındaki hücreler kromozom 15 ve 17 arasında bir translokasyona sahiptir. Bu translokasyon, promiyelosit ve retinoik reseptörü- α genleri arasında bir füzyon transkripti oluşmasına neden olmaktadır. Lösemik promiyelositler, all-trans retinoik aside (ATRA) maruz kaldıklarında farklılaşırlar, arsenik trioksida (ATO) maruz kaldıklarında ise hem farklılaşmakta hem de apoptoz geçirmektedirler (42).

AML-M3'ün tedavisinde ATRA ve ATO'nun kombine kullanımı önerilmektedir. ATO'nun QT uzamasına neden olabilmesi nedeniyle, ATO tedavisi sırasında yakın elektrokardiyogram (EKG) ve elektrolit takibi gerekmektedir. Bilinen QT uzaması olanlarda ve ülkemiz gibi ilk basamakta ATO'ya erişimin mümkün olmadığı yerlerde, ATO yerine idarubisin veya gemtuzumab ozogamisin kullanılabilir (43).

AML-M3 dışındaki diğer AML'lerin tedavisi benzer özellikler göstermektedir. Altmış yaşından küçük hastalarda standart indüksiyon tedavisi olarak sitarabinle kombine olarak daunorubisin veya idarubisin kullanımı önerilmektedir.

İndüksiyon tedavisinin ardından hastalık kontrol altında ise düşük riskli hastalarda yüksek doz sitarabinle konsolidasyon tedavisi önerilmektedir. Yüksek doz sitarabin alan hastalarda dikkat edilmesi gereken yan etkiler serebellar toksisite ve konjonktivittir. Sitarabinin her dozundan önce serebellar toksisiteyi değerlendirmek için nörolojik muayene yapılmalıdır. Serebellar toksisite gelişenlerde sitarabin tekrar kullanılmamalıdır. Konjonktivitten korunmak amacıyla sitarabin tedavisi bittikten 24 saat sonraya kadar günde 4 kez kortikosteroid içeren göz damlaları kullanılmalıdır. Standart ve yüksek riskli hastalarda ise indüksiyon tedavisinin ardından allojenik kök hücre nakli önerilmektedir.

Altmış yaşından büyük ve yoğun indüksiyon tedavilerine uygun olmayan hastalarda, venetoklaks ile beraber azasitidin veya desitabin kullanımı önerilmektedir. Venetoklaks alan hastalarda, tümör lizis riskinden dolayı ilk kürün hastanede uygulanması tavsiye edilmektedir. Venetoklaks alan hastalarda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin yönetilmesi için eczacı konsültasyonu önerilmektedir (43). Örneğin, antifungal profilaksi olarak posakonazol kullanılıyorsa venetoklaks dozunun en az %75 azaltılması önerilmektedir (44).

2.6.4.2. Akut Lenfoblastik Lösemi

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) immatür lenfositlerin kemik iliğinde, periferik kanda ve diğer organlarda aşırı çoğalması ile karakterize bir hematolojik malignitedir. ALL, genellikle çocuklarda görülmekle beraber erişkinlerde ortaya çıktığında agresif seyretmektedir (45).

ALL'nin indüksiyon tedavisindeki temel ilaçlar vinkristin, kortikosteroidler, antrasiklinler, siklofosfamid ve L-asparaginaz'dır. Bununla birlikte pek çok kemoterapi protokolünde ALL'nin santral sinir sistemi tutulumunu önlemek amacıyla intratekal metotreksat ve/veya sitarabin uygulaması bulunmaktadır (46).

Erişkin ALL hastalarında en sık görülen kromozomal anomalilerden biri 9. ve 22. kromozomlar arasındaki translokasyondur. Bu translokasyonun tespit edilmesi durumunda tirozin kinaz inhibitörlerinden (TKİ) imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib veya ponatinib tedaviye eklenmelidir. Ayrıca, ALL hastalarının tedavisinde hedefe yönelik monoklonal antikolar geliştirilmiştir. CD19 pozitifliği olanlarda blinatumomab, CD20 pozitifliği olanlarda rituksimab, CD22 pozitifliği olanlarda inotuzumab kullanımı ile ALL hastalarında tedaviye yanıt oranları artmıştır.

ALL hastalarında özellikle yüksek doz metotreksat ve TKİ alanlarda, ilaç-ilaç etkileşimlerine dikkat etmek gerekmektedir. ALL hastalarında *Pneumocystis carinii* profilaksisi için kullanılan trimetoprim-sulfametoksazole metotreksat vücuttan atılana kadar ara verilmesi önerilmektedir. Benzer şekilde, metotreksat ile PPI kullanımı metotreksat eliminasyonunda gecikmeye neden olabileceği için PPI'lere alternatif ilaçlar seçilmektedir. Ayrıca, PPI'ler TKİ'lerin biyoyararlanımını azalttığından kullanılan TKİ'ye göre uygun etkileşim yönetimi önerileri sunulmaktadır (47).

2.6.5. Miyelodisplastik Sendrom

Miyelodisplastik sendrom (MDS), sitopeni ve kemik iliği displazisinin kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır. Açıklanamayan sitopenisi olan tüm hastalarda MDS tanısı akla gelmelidir. Genellikle yaşlı hastalarda görülmektedir ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir.

Tanı anında tüm MDS hastalarında prognozu öngören revize edilmiş Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi skoru hesaplanmalıdır. Bu skora göre yüksek veya çok yüksek risk kategorisinde yer alan hastalarda tedavi seçenekleri arasında allojenik kök hücre nakli, azasitidin ve desitabin yer almaktadır. Çok düşük, düşük ve orta riskli

hastalarda tedavi seçenekleri arasında lenalidomid, epoetin, anti-timosit globulin, siklosporin, azasitidin, desitabin, eltrombopag ve romiplostim bulunmaktadır (48).

2.6.6. Lenfoid Neoplaziler

Lenfoid neoplaziler, gelişim evrelerinin herhangi birinde lenfoid doku, lenfosit ve histiyositlerin temel hücrelerinden gelişen bir grup neoplazidir. Lenfoid neoplaziler, kabaca Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfoma olarak ikiye ayrılmaktadır. Hodgkin dışı lenfomalar da B hücreli neoplaziler, T hücreli neoplaziler ve doğal katil hücreli neoplaziler olarak sınıflandırılmaktadır (49). Bu neoplazilerin çok fazla alt tipi olup bu bölümde sadece en sık karşılaşılan alt tipler ile ilgili bilgi verilmektedir.

2.6.6.1. Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

Kronik lenfositik lösemi (KLL) küçük lenfositik lenfomayla (SLL, Small Lymphocytic Lymphoma) birlikte B hücreli lenfoid neoplaziler arasında yer almaktadır. Batı ülkelerinde yetişkinlerde en sık görülen lösemi olan KLL, Doğu Asya gibi bazı bölgelerde nadiren görülmektedir. Bu durum KLL'nin etiyolojisinde genetik geçişin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. KLL ve SLL aynı hastalığın farklı klinik belirtileri olan şekilleri olarak kabul edilmekte ve benzer şekilde tedavi edilmektedir. KLL ve SLL arasındaki temel fark anormal lenfositlerin önemli bir kısmı KLL'de kemik iliğinde ve periferik kanda bulunurken, SLL'de ağırlıklı olarak lenf düğümlerinde ve kemik iliğinde bulunmasıdır (50).

KLL tedavisinde anti CD-20 antikolarlar (rituksimab, obinutuzumab), alkilleyici ilaçlar (siklofosfamid, klorambusil, bendamustin), pürin analogları (fludarabin), Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib), fosfatidilinositol 3-kinaz inhibitörleri (kapanlisib, idelalisib, duvelisib) ve venetoklaks kullanılmaktadır. Bruton tirozin kinaz inhibitörleri, fosfatidilinositol 3-kinaz inhibitörleri ve venetoklaks temel olarak CYP3A4 enzimi ile metabolize olmaktadır ve bu ilaçlar ile CYP3A4 inhibitörlerinin (posakonazol, vorikonazol, klaritromisin, flukonazol, diltiazem, verapamil vb.) beraber kullanımından kaçınmak veya ilaçlarda uygun doz değişikliklerini yapmak gerekmektedir. Hastaların diğer ilaçlarının düzenli kontrol edilmesi ve eczacı konsültasyonu, olası ilaç etkileşimlerinin yönetilmesinde yardımcı olabilmektedir (51).

2.6.6.2. Marjinal Zon Lenfoma

Marjinal zon lenfoma, batı ülkelerindeki tüm Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %5-15'ini oluşturan, B hücrelerinden köken alan ve yavaş büyüyen bir lenfoid

neoplazidir. Ekstranodal tutulum vakaların yaklaşık %65'inde görülür, en sık tutulan organ ise midedir. Marjinal zon lenfoma, genellikle enfeksiyonlara ya da otoimmün bozukluklara bağlı kronik antijenik uyarılma sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Marjinal zon lenfoma tedavisi planlanırken *Helicobacter pylori* ve Hepatit C enfeksiyonlarının var olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu enfeksiyonların tespit edilmesi durumunda, bu enfeksiyonlara yönelik tedaviler başlanmalıdır. Diğer yavaş büyüyen lenfomalarda olduğu gibi, alkilleyici ajanlar (siklofosamid, klorambusil) ve purin analogları (fludarabin, kladribin) marjinal zon lenfoma tedavisinde etkin bulunmuştur. Kemoterapi (klorambusil, bendamustin) ve immünoterapi (rituksimab) kombinasyonunun da tedavideki etkinliği gösterilmiştir (52).

2.6.6.3. Foliküler Lenfoma

Foliküler lenfoma, anormal B hücrelerinin lenf nodlarının içinde folikül adı verilen kümeler halinde gelişmesi sonucu meydana gelen ve yavaş büyüyen bir lenfomadır. Tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %5'ini oluşturan foliküler lenfoma, Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %20-25'ini oluşturmaktadır (53).

Foliküler lenfomanın tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi kullanılmaktadır. Son 20 yılda foliküler lenfoma hastalarının sağ kalımındaki iyileşme, büyük ölçüde anti-CD20 antikor bazlı tedavinin kullanımına bağlıdır. Rituksimab ile kemoterapinin kombine kullanımının yanıt oranlarını ve genel sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. En yaygın kullanılan kemoimmünoterapi rejimlerinin “rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon (R-CHOP)” ve “bendamustin, rituksimab (B-R)” olduğu bilinmektedir. R-CHOP ile B-R'yi karşılaştıran çalışmalarda iki rejim ile genel sağ kalımın benzer olduğu fakat B-R alan hastalarda progresyonsuz sağ kalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir (54).

2.6.6.4. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, dünya çapında en sık görülen Hodgkin dışı lenfoma alt tipidir ve tüm Hodgkin dışı lenfoma vakalarının yaklaşık %30-40'ını oluşturan agresif bir lenfomadır. Hastalar genellikle tek veya çok sayıda, nodal veya ekstranodal bölgelerde hızla büyüyen lenfadenopatiler ile hastaneye başvurmaktadır (55).

Diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarında en sık tercih edilen tedavi, hastaların yaklaşık %50-60'ında uzun süreli remisyon elde edilmesini sağlayan R-CHOP kemoimmünoterapisidir. R-CHOP tedavisine dirençli veya R-CHOP ile remisyon

sağlandıktan sonra nüks gelişen hastalarda, kurtarma kemoterapisi ve ardından otolog kök hücre nakli önerilmektedir. Fakat bu hastaların sadece küçük bir kısmında uzun süreli remisyon elde edilebilmektedir (56).

2.6.6.5. Mantle Hücreli Lenfoma

Mantle hücreli lenfoma, B hücreli Hodgkin olmayan lenfomanın bir alt tipidir ve değişken olsa da genellikle agresif bir klinik seyir gösterir. Batı ülkelerinde Hodgkin olmayan lenfomanın yaklaşık %3-10'unu oluşturur ve insidansı giderek artmaktadır. Mantle hücreli lenfoma hastalarının %70-80'i semptomatik lenfadenopati veya sistemik tedavi gerektiren semptomatik ektranodal hastalık ile hastaneye başvurmaktadır.

Mantle hücreli lenfomanın tedavisinde genel yaklaşım, R-CHOP gibi bir kemoimmünoterapinin ardından performans durumu iyi olan hastalarda otolog kök hücre nakli ile konsolidasyon tedavisi verilmesidir. Bununla birlikte; B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) olmayan, laktat dehidrogenaz seviyeleri normal olan ve agresif sitomorfolojiye sahip olmayan hastalar tedavisiz izlenebilmektedir. Tedavi sonrası nüks gelişen hastalar için ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib ve venetoklaksın geliştirilmesi mantle hücreli lenfoma tedavisinde yeni bir devrim yaşanmasını sağlamıştır. Nüks mantle hücreli lenfoma hastalarında bu yeni ajanların dikkate değer etkinliği, kalıcı yanıtları, tolere edilebilirliği ve güvenliği, R-CHOP ve B-R gibi kemoimmünoterapi rejimlerinin sonuçlarını tamamen gölgede bırakmıştır (57).

2.6.6.6. Burkitt Lenfoma

Burkitt lenfoma; sporadik, endemik ve immün yetmezlik ile ilişkili formlar olmak üzere çeşitli alt tiplerde ortaya çıkan ve oldukça agresif bir B hücreli Hodgkin olmayan lenfomadır. Sporadik formda en yaygın olarak abdomen ve pelvis tutulumu, endemik formda en yaygın olarak baş ve boyun tutulumu, immün yetmezlik ile ilişkili formda ise en yaygın olarak lenf nodları, kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumu olmaktadır.

Burkitt lenfomanın farklı alt tiplerinde tedaviye yaklaşım benzer olup tedavinin temelini kemoterapi oluşturmaktadır. Mevcut tedavi rejimleri; doksorubisin, alkilliyici ajanlar, vinkristin ve etoposidden oluşan yoğun kemoterapi rejimleridir. Hodgkin olmayan lenfomanın diğer alt tiplerinde kullanılan CHOP bazlı daha az yoğun rejimler, daha yüksek oranda hastalık nüksü ile ilişkilendirilmiştir. Mevcut rejimlerin çoğu, tümör lizis sendromu gelişme riskini en aza indirmek için genellikle ikinci siklusa başlamak üzere rituksimab tedavisini içermektedir. Burkitt lenfoma hastalarında yüksek santral

sinir sistemi tutulumu riski nedeniyle intratekal metotreksat ve/veya sitarabin de birinci basamak tedavinin bileşeni olmaktadır (58).

2.6.6.7. Periferik T Hücreli Lenfomalar

Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %10-15'ini oluşturan periferik T hücreli lenfomalar (PHTL), periferik T hücrelerinden veya olgun doğal katil hücrelerinden köken alan heterojen lenfoproliferatif bozukluklardır. Genellikle agresif seyreden PHTL'lerin birçok alt tipinde uzun süreli genel sağ kalımın %35'in altında olduğu bilinmektedir (59).

Tümör hücrelerinin %10 veya daha fazlasının CD30'u eksprese ettiği immünohistokimya yoluyla gösterilmiş PHTL hastalarında, ek bir toksisiteye neden olmadan daha iyi yanıt oranlarını sağlamasına dayanarak CHOP yerine brentuksimab, siklofosamid, doksorubisin ve prednizon ile tedavi önerilmektedir. Tümör hücrelerinin %10'dan daha azı CD30'u eksprese ediyorsa, altmış veya daha küçük yaştaki hastalarda etoposid+CHOP (CHOEP) genellikle CHOP'a tercih edilir, çünkü CHOEP ile progresyonsuz sağ kalım CHOP'dan daha fazladır. Altmış yaşından büyük PHTL hastalarında ise etoposidin toksisiteyi artırması, CHOEP ile CHOP arasında progresyonsuz ve genel sağ kalımda anlamlı bir farklılık olmaması nedeniyle CHOP tedavisi tercih edilmektedir (60).

2.6.6.8. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma (HL); inflamatuvar bir zeminde gelişen, Reed-Sternberg hücreleri ile karakterize B hücreli bir lenfoid neoplazidir. Hastalar tanı anında genellikle 20-34 yaş aralığındadır ve supradiyafragmatik lenfadenopatiye eşlik eden B semptomları ile hastaneye başvurmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserlerin yaklaşık %0.5'ini oluşturan HL, tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. HL'nin klasik HL ve nodüler lenfosit predominant HL olmak üzere iki ana alt tipi bulunmaktadır (61).

HL hastalarının ileri evre de dahil olmak üzere pek çoğunda kemoterapi, radyoterapi veya kombine tedavi ile uzun süreli remisyon elde edilebilir. Doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) kemoterapi rejimi yaklaşık 30 yıldır HL hastalarının temel tedavisini oluşturmaktadır. Bu rejimin bir bileşeni olan bleomisin, hastaların %20-30'unda pulmoner toksisiteye neden olmakta ve pulmoner toksisite gelişen hastalarda sağ kalım olumsuz etkilenmektedir. Bir anti CD-30 monoklonal antikor olan brentuksimab vedotin, klasik HL hastalarının tedavisinde önemli bir seçenek olarak

karşımıza çıkmaktadır. ABVD rejiminden bleomisin çıkarılıp yerine brentuksimab vedotin eklenmesi ile oluşturulan brentuksimab vedotin, doksorubisin, vinblastin, dakarbazin (BV+AVD) rejimi; ABVD'ye alternatif olarak kabul edilmekte ve pulmoner toksisite açısından yüksek riske sahip hastalarda (ileri yaş, altta yatan akciğer hastalığı, aktif sigara kullanımı vb.) tercih edilebilmektedir. BV+AVD ile kısa süreli sonuçlar en az ABVD kadar iyidir ve ABVD'ye göre daha az pulmoner toksisite görülmektedir. Fakat, BV+AVD nötropeni ve periferik nöropatiye ABVD'den daha çok neden olmaktadır ve daha pahalı bir tedavi alternatifidir (62).

Nodüler lenfosit predominant HL, klasik HL'den farklı patolojik ve klinik özelliklere sahiptir. Klinik olarak klasik HL'ye göre daha yavaş seyirli olup hastalar genellikle erken evrelerde teşhis edilmektedir. Tedavisinde klasik HL'ye benzer şekilde ABVD rejimi kullanılabilirken, klasik HL'den farklı olarak anti CD-20 antikoru bazlı tedaviler (R-CHOP vb.) de kullanılmaktadır (63).

2.6.7. Miyeloproliferatif Neoplazmlar

Miyeloproliferatif neoplazmlar, hematopoezden sorumlu fizyolojik sinyal iletim yollarını aktive eden mutasyonlar sonucunda meydana gelen ve olgun kan hücrelerinin aşırı üretimi ile karakterize klonal bozukluklardır. "Miyeloproliferatif bozukluklar" terimi ilk olarak 1951 yılında William Dameshek tarafından klinik ve biyolojik benzerlikleri olan dört farklı hastalığı tanımlamak için kullanılmıştır. Bu hastalıklar polisitemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), primer miyelofibrozis (PMF) ve kronik miyeloid lösemi (KML) olup daha sonra bazı nadir görülen hastalıklar da miyeloproliferatif hastalıkların alt tiplerine dahil edilmiştir (64).

2.6.7.1. Kronik Miyeloid Lösemi

Yetişkinlerde yeni teşhis edilen lösemilerin yaklaşık %15'ini oluşturan KML, 100.000 yetişkin başına 1-2 vaka insidansı olan bir miyeloproliferatif neoplazmdır. Diğer miyeloproliferatif neoplazmlardan Philadelphia kromozomunun pozitif olması ile ayrılmaktadır. Yaklaşık 20 yıl önce birinci kuşak TKİ olan imatinib klinik kullanıma girdikten sonra, KML'deki yıllık mortalite oranı %10-20'den %1-2'ye düşmüştür (65).

Tedavide ilk seçeneği TKİ'ler (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) oluşturmaktadır. Hidroksiüre, sitarabin, interferon alfa, busulfan gibi KML tedavisinde eskiden kullanılan ajanların yerini TKİ'lerin almasıyla KML hastalarının çoğunda yaşlılarıyla benzer normal bir yaşam süresi beklenmektedir. TKİ'ler ile tedavi

başarısızlığı durumunda hastaların tedaviye uyumu ve ilaç-ilaç etkileşimleri sorgulanmalıdır. Çünkü TKİ'ler CYP3A4 enzimi ile metabolize olmaktadır ve ilaç-ilaç etkileşimleri ile sıklıkla karşılaşmaktadır (66).

2.6.7.2. Polisitemia Vera

Polisitemia vera, en yüksek tromboembolik komplikasyon riskine sahip ve en sık görülen miyeloproliferatif neoplazmdır. Diğer miyeloproliferatif neoplazmlarda eritrositoz meydana gelmez iken PV'de eritrositoz meydana gelmektedir. PV hastalarının prognozu genellikle iyidir ve 60 yaşından küçük hastalarda medyan sağ kalımın 24 yıl olduğu tahmin edilmektedir. PV hastaları genellikle eritrositoz, lökositoz ve trombositozdan biri veya birkaçına eşlik eden splenomegali ile hastaneye başvurmaktadır. PV hastalarının çok büyük bir kısmında janus ilişkili kinaz 2 (JAK2) mutasyonu tespit edilmektedir (67).

Mevcut tedavilerin, hastaların genel sağ kalımına herhangi bir faydası gösterilememiştir ancak flebotomi, asetil salisilik asit, hidroksiüre, busulfan ile tedavi hastaların trombozsuz sağ kalımını olumlu yönde etkilemektedir. Yakın zamanda, interferon alfa ile JAK2 inhibitörü olan rüksolitinibin PV tedavisinde etkinliği ve güvenliği kanıtlanmıştır. Randomize çalışmalar; rüksolitinibin hematokrit, kaşıntı ve splenomegaliyi kontrol altına almada hidroksiüreden daha üstün olduğunu göstermiştir. Hidroksiüre, interferon alfa ve busulfan tedavilerine dirençli kaşıntı veya splenomegali olması durumunda rüksolitinib tedavisine geçiş önerilmektedir (68).

2.6.7.3. Esansiyel Trombositoz

Esansiyel trombositoz, fazla miktarda klonal trombosit üretimi ile karakterize bir miyeloproliferatif neoplazmdır. ET hastalarında en sık görülen mutasyonlar JAK2, kalretikülin (CALR) ve miyeloproliferatif lösemi (MPL) genlerinde meydana gelen mutasyonlardır. Altmış yaşından küçük ET hastalarında medyan sağ kalımın 33 yıl olduğu tahmin edilmektedir. ET hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni hem arteriyel hem de venöz trombozlardır.

Tedavide kullanılan ilaçların genel sağ kalıma bir faydası bulunmamaktadır. İlaçlar semptomların hafifletilmesi ve trombotik komplikasyonların azaltılması amacıyla kullanılmaktadır. Artan arteriyel tromboz riski nedeniyle, JAK2 mutasyonlu hastalarda asetil salisilik asit tedavisi önerilmektedir. Tromboz öyküsü olan hastalarda sitoredüktif tedavinin kullanılması çok önemlidir ve bu bağlamda ilk sırada tercih edilen ilaç

hidroksiüredir. Hidroksiüreye dirençli veya hidroksiüreyi tolere edemeyen hastalarda pegile interferon alfa, busulfan veya anagrelid kullanılmaktadır (69).

2.6.7.4. Primer Miyelofibrozis

Primer miyelofibrozis; genellikle JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının eşlik ettiği kök hücre kaynaklı klonal miyeloproliferasyon ile karakterize bir hastalıktır. PMF hastalarındaki klinik belirtiler arasında anemi, hepatosplenomegali, ateş, yorgunluk, gece terlemeleri, kaşeksi, kemik ağrısı, kaşıntı, tromboz ve kanama yer almaktadır.

Tedavide kür sağlama ve sağ kalımı uzatma potansiyeli olan tek tedavi allojenik kök hücre naklidir. Fakat, allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların yaklaşık yarısında graft versus host hastalığı gibi nakil ilişkili morbidite ve mortalite ile karşılaşmaktadır. JAK2 inhibitörleri de dahil olmak üzere tüm tedavi yaklaşımları palyatiftir. PMF'ye bağlı anemi tedavisinde androjenler, prednizon, talidomid ve danazol; semptomatik splenomegali tedavisinde hidroksiüre ve ruksolitininib; ateş, yorgunluk, gece terlemeleri gibi semptomların tedavisinde ruksolitininib tercih edilmektedir (70).

2.6.8. Plazma Hücre Bozuklukları

Plazma hücre bozuklukları, serum veya idrarda monoklonal bir paraprotein saptanması ve/veya kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin varlığı ile karakterize, klinik ve biyolojik olarak heterojen bir grup hastalıktır. Plazma hücre bozuklukları arasında önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), multipl miyelom (MM), lenfoplazmasitik lenfoma ve amiloidoz yer almaktadır. MGUS, en sık rastlanan ve klinik olarak asemptomatik bir premalign klonal plazma hücre bozukluğudur (71). MGUS'tan sonra en çok rastlanan plazma hücre bozukluğu olan MM vakalarının neredeyse tamamı MGUS'tan kaynaklanmaktadır (72).

2.6.8.1. Multipl Miyelom

Multipl miyelom; tüm kanserlerin %1-1.8'ini, hematolojik malignitelerin yaklaşık %10-15'ini oluşturan bir plazma hücre bozukluğudur. Hastaların tanı anındaki medyan yaşı 66 olup erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. MM hastalarında en yaygın görülen belirti ve semptomlar arasında anemi, kemik ağrısı, yüksek serum kreatinini, hiperkalsemi, yorgunluk ve kilo kaybı yer almaktadır (71).

Tedavide alkilleyici ajanlar (siklofosfamid), antrasiklinler (doksorubisin), proteazom inhibitörleri (bortezomib, iksazomib, karfilzomib), immünomodulatorler

(talidomid, lenalidomid, pomalidomid), monoklonal antikorlar (daratumumab, elotuzumab), histon deasetilaz inhibitörleri (vorinostat, panobinostat) ve kortikosteroidler (deksametazon) kullanılmaktadır. Komorbiditesi olmayan 70 yaşından küçük MM hastalarının tedavisinde bortezomib ve deksametazonun yer aldığı üç ilaç içeren rejimlerle indüksiyon tedavisinin ardından otolog kök hücre nakli, onun ardından da lenalidomid ile idame tedavisi önerilmektedir (73).

Son 20 yılda özellikle proteazom inhibitörleri ve immünomodulatorlerin keşfiyle MM tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Bu ajanların tedavide kullanımı ile hastaların progresyonsuz ve genel sağ kalımında iyileşmeler sağlanmıştır. Bununla birlikte bu yeni ajanların kullanımı bazı advers etkilerde artışa neden olmuştur, bu yüzden bu advers etkilerin önlenmesi, takibi ve ortaya çıktığında yönetilmesi gerekmektedir. Proteazom inhibitörlerinin kullanımı, herpes-zoster enfeksiyonunda artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden bu ajanları alan hastalarda profilaktik olarak günde 2 kez 400 mg asiklovir kullanımı önerilmektedir. Ayrıca, proteazom inhibitörleri ile periferel nöropati gelişimi yaygındır. Periferel nöropati insidansını azaltmak için bortezomibin haftada iki kez yerine haftada bir kez kullanılması ve IV yerine subkütan uygulanması tavsiye edilmektedir (74). İmmünomodulator ajanlardan lenalidomid ve pomalidomidin böbrek yetmezliğinde, bortezomib, karfilzomib ve pomalidomidin karaciğer yetmezliğinde daha düşük dozlarda başlanması önerilmektedir. İmmünomodulator ilaçlar ile MM tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar (glukokortikoidler, doksorubisin vb.) birlikte kullanıldıklarında, hastalardaki venöz tromboemboli (VTE) insidansı %20'nin üzerine çıkmaktadır. Tek başına lenalidomid veya talidomid kullanımının ise VTE riskini artırmadığı kabul edilmektedir. Bu nedenle, immünomodulatorler ile MM tedavisinde etkili olan diğer ilaçları kombine olarak kullananlarda asetil salisilik asit, varfarin veya düşük moleküler ağırlıklı heparinler ile VTE profilaksisi önerilmektedir (75).

2.7. Hematolojide Akılcı İlaç Kullanımı

Akılcı ilaç kullanımı DSÖ tarafından hastanın özelliklerine uygun, hem hastaya hem de topluma en az maliyeti olan ilacın; doğru dozda, doğru zamanda, doğru şekilde, doğru aralıklarla ve doğru sürede verilmesi olarak tanımlanmaktadır. İlaç kullanım sürecinin herhangi bir aşamasına ilişkin bir hata ise akılcı olmayan ilaç kullanımı olarak adlandırılmaktadır. Akılcı olmayan ilaç kullanımı; ilaç-ilaç, ilaç-besin, ilaç-hastalık etkileşimlerinin meydana gelmesine; bazı ilaçlara direnç gelişmesine, hastalıkların

tekrarına veya tedavi süresinin uzamasına, advers etkilerin meydana gelmesine ve tedavi maliyetinin artmasına neden olmaktadır (76).

Akılcı olmayan ilaç kullanımının en sık görüldüğü ilaç grubu olan antibiyotikler hematoloji alanında hem profilaktik hem de terapötik amaçla kullanılmaktadır. Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı antibiyotik direncinin gelişmesine ve sağlık bakım maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır. Akılcı olmayan antibiyotik kullanımını azaltmak ve önlemek için akılcı antibiyotik kullanımı üzerine politikalar geliştirecek komitelerin kurulması, klinik kılavuzların düzenlenmesi ve kılavuzlara uygun hareket edilmesi, tedavinin sürekli izlenmesi ve antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi gibi bir dizi önlem önerilmektedir (77). Bu konuda klinik eczacılara da önemli görevler düşmektedir. Bu görevler arasında, antibiyotik kullanımını izlemek, klinisyenlere önerilerde bulunmak, sağlık çalışanlarını ve hastaları eğitmek yer almaktadır. Klinik eczacılar, uygun antimikrobiyal seçimi, obezite, renal ve hepatik yetmezlik gibi özel durumlarda antibiyotik dozlarının ayarlanması, antibiyotikler ile diğer ilaçların etkileşiminin yönetilmesi, antibiyotik tedavisinin sonlandırılması, antibiyotiğin uygulama yolunun değiştirilmesi gibi konularda klinisyenlere öneride bulunmaktadır ve bu önerilerin büyük çoğunluğu klinisyenler tarafından kabul edilmektedir (78, 79).

Hematolojik hastalıkların büyük çoğunluğunu malign hastalıklar oluşturmaktadır. Bu malign hastalıkların tedavisinde terapötik aralığı dar, ciddi advers etkileri ve yüksek maliyetleri olan kemoterapötik ve immünoterapötik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu nedenlerle hematoloji alanında akılcı ilaç kullanımı daha da önemli hale gelmektedir. Hematoloji hastalarında ilaç seçiminde güncel kılavuzlar takip edilmeli, alternatif tedaviler seçilirken maliyetler değerlendirilmeli, hastanın yaşı ve komorbiditesi gibi durumlarına en uygun tedavi seçilmelidir. Pek çok antikanser ilacın renal ve hepatik yetmezlikte dozunun ayarlanması gerekmektedir (80). İlaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimlerini yönetmek ve hastaların ilaçlarını akılcı olarak kullanmasını sağlamak için klinik eczacı tarafından hastanın kullandığı bütün ilaçlar kontrol edilmeli ve hastalara ilaçları ile ilgili hasta eğitimi verilmelidir.

2.8. Hematoloji Servisinde Klinik Eczacının Rolü

Hematoloji hastalarında ilaç ilişkili sorunlar, ilaçların yüksek toksisiteye ve dar terapötik aralığa sahip olması nedeniyle ciddi advers etkilerin gelişmesine neden olabilmektedir. Hematolojik hastalıklarda tedavi protokolleri çok sayıda ajandan

oluşmakta ve ilaçların belirli günlerde programlı bir şekilde verilmesi gerektiğinden yoğun takip gerektirmektedir. Vücut yüzey alanındaki değişiklikler, hastaların klinik durumundaki değişiklikler ve ilaçlara bağlı toksisite gelişmesi (renal, hepatik, hematolojik vb.) nedeniyle doz değişikliklerine sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Hematoloji hastalarında, özellikle de geriatrik popülasyonda polifarmasi ile sık karşılaşmaktadır. Polifarmasinin potansiyel olarak akılcı olmayan ilaç kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimleri ve advers ilaç olayları riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (3).

Klinik eczacılar; sağlık personeli ve hastalar için kapsamlı ilaç incelemeleri yapmakta, ilaçlarla ilgili danışmanlık yaparak akılcı ilaç kullanımını sağlamada önemli bir rol üstlenmektedir. Hematoloji ve onkoloji servislerinde klinik eczacılar; tedaviye yeni ilaç eklenmesi, ilaç doz değişiklikleri, ilacın kesilmesi, bir ilacın başka bir ilaçla değiştirilmesi, terapötik ilaç izlemi, ilaç uygulama yolunun değiştirilmesi, ilacın çözücüsünün değiştirilmesi, ilacın konsantrasyonunun istenen düzeyde olması için çözücü miktarının değiştirilmesi gibi pek çok konuda hekimlere öneriler yapmakta ve bu önerilerin büyük çoğunluğu ilgili hekim tarafından kabul edilmektedir. Beslenme desteği, ağrı yönetimi, enfeksiyon kontrolü ve antikoagülasyon gibi konular da dahil olmak üzere klinik eczacıların hematolojide farmasötik bakım hizmeti sunmada giderek daha önemli roller üstlendiği görülmektedir (26, 27).

3. MATERYAL VE METOT

Bu uzmanlık tezi prospektif ve gözlemsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bilim Dalı'ndan izin alınmasının ardından İnönü Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve etik kurul tarafından çalışmamıza izin verilmiştir (Ek 1).

01.03.2020 ile 30.09.2020 tarihleri arasındaki 7 ay boyunca 31 yatak kapasiteli İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Servisi'nde yatan ve kriterleri sağlayan 155 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışma uzmanlık eğitimi süresi içinde belirli bir zaman aralığında yapıldığı için bu süreçte kriterleri sağlayan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve ayrıca örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışma sürecinde İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Servisinde yatan hasta olmak
- Aydınlatılmış onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etmek

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Çalışma sürecinde 2'den az ilaç kullanıyor olmak

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Çalışma sürecinde kendi rızasıyla çalışmadan ayrılmak istemek

3.1. Değerlendirme

Hastalara çalışmanın amacı ve bilgilerinin gizli kalacağı açıklandıktan sonra aydınlatılmış onam formunu (Ek 2) imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan kriterleri sağlayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ad ve soyadının baş harfleri, yaşı, cinsiyeti, hastanede yatış nedeni, eşlik eden hastalıkları, günlük ilaç istemleri, hastanede yatış süreleri gibi bilgiler hasta dosyasından alınarak klinik eczacı tarafından hasta profil kaydı (Ek 3) oluşturulmuştur.

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Servisi'nde yatan hastalardaki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri, literatürdeki çalışmalarda sensitivitesi (klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerini gösterme) ve spesifitesi (klinik

olarak önemsiz etkileşimleri göstermeme) en yüksek olarak tespit edilen Lexicomp© ve Micromedex© ile ücretsiz erişime açık olan ve klinisyenlerin sıklıkla kullandığı Medscape© kullanılarak değerlendirilmiştir.

Lexicomp© ilaç bilgi sistemi tarafından potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri ciddiyetlerine göre majör, orta ve minör düzeyde olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri kanıt düzeylerine göre ise kötü, orta, iyi ve çok iyi olmak üzere dört kategoriye ayrılmaktadır. Lexicomp© ilaç bilgi sistemine göre ilaç-ilaç etkileşimlerinin önem dereceleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (10):

- A: Bilinen bir etkileşim yok
- B: Herhangi bir müdahaleye gerek yok
- C: Tedavi izlemi gerekli
- D: Tedavi değişimi önerilmekte
- X: Kombine kullanımından kaçının

Micromedex© ilaç bilgi sistemi tarafından potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri ciddiyetlerine göre kontrendike, majör, orta ve minör olmak üzere dört düzeyde değerlendirilmektedir. Bu etkileşimler kanıt düzeylerine göre ise aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır (81):

- Çok iyi: Kontrollü çalışmalar, etkileşimin varlığını açıkça ortaya koymuştur.
- İyi: Kanıtlar, etkileşimin var olduğunu kuvvetle düşündürmektedir, ancak etkileşimin var olduğunu ispatlayacak iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.
- Orta: Mevcut kanıtlar yetersizdir, ancak farmakolojik hususlar, klinisyenlerin etkileşimin varlığından şüphelenmesine yol açar veya farmakolojik grubu benzer bir ilaç için kanıt düzeyi iyidir.
- Bilinmiyor: Etkileşimin varlığı hakkında herhangi bir kanıt yoktur

Hastaların potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri Medscape© ilaç bilgi sistemi tarafından ciddiyetlerine göre kontrendike, ciddi (alternatif kullanılmalı), yakından izlenmeli ve minör olmak üzere dört kategoriye ayrılmaktadır (82).

İlaç bilgi sistemleri arasındaki uyum değerlendirilirken; ilaç çiftine ait ilaç-ilaç etkileşimi kaç hastada görüldüğüne bakılmaksızın tek bir etkileşim olarak değerlendirilmiştir. Bir ilaç çiftine ait farklı mekanizmalara sahip olan etkileşimler, ilaç

bilgi sistemi tarafından birbirinden farklı etkileşimler olarak gösterildiği takdirde ayrı birer etkileşim olarak değerlendirilmiştir. Uyum değerlendirmesinde ilaç-ilaç etkileşimleri; ciddi, majör, orta, minör ve etkileşim yok başlıkları altında Tablo 3.1'deki şekilde 5 ayrı kategoride sınıflandırılmıştır.

Tablo 3.1. İlaç bilgi sistemleri tarafından saptanan ilaç-ilaç etkileşimlerinin sınıflandırılması

Kategori	Lexicomp©	Micromedex©	Medscape©
Ciddi	Kombine kullanımından kaçının (X)	Kontrendike	Kontrendike
Majör	Tedavi değişimi önerilmekte (D)	Majör	Ciddi (alternatif kullanılmalı)
Orta	Tedavi izlemi gerekli (C)	Orta	Yakından izlenmeli
Minör	Herhangi bir müdahaleye gerek yok (B)	Minör	Minör
Etkileşim yok	Bilinen bir etkileşim yok (A) Etkileşim bulunamadı	Etkileşim bulunamadı	Etkileşim bulunamadı

2017 yılında yayınlanan ve 110 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede, çalışmaların çoğunda 5 veya daha fazla ilacın eş zamanlı olarak kullanılmasının polifarmasi olarak tanımlandığı bildirilmektedir (83). Çalışmamızda da hastaların 5 veya daha fazla ilacı eş zamanlı olarak kullanması polifarmasi olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların günlük ilaç istemleri klinik eczacı tarafından incelenmiş ve ilaç bilgi sistemleri vasıtasıyla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri belirlenerek değerlendirilmiştir. Klinik eczacı farmakoterapi bilgilerini, ilaç bilgi sistemlerinin önerilerini ve rutin olarak takip edilen laboratuvar parametrelerini göz önünde bulundurarak potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini yönetmeye yönelik çözüm önerilerini servis hekimleri ve hemşireleriyle sözlü veya yazılı olarak paylaşmıştır. Bu önerilerin kabul veya red durumları klinik eczacı tarafından kaydedilmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 25.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı vasıtasıyla yapılmıştır. Nicel verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılım göstermediği tespit edilmiş ve iki grup arasındaki nicel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel veriler, Ki-Kare analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır. %95 güven aralığında p değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Nicel verilerin normal dağılmaması nedeniyle nicel veriler arasında korelasyon olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Spearman korelasyon testi sonucunda p değerinin 0.05'den küçük olması durumunda korelasyon katsayısına (r) göre korelasyonun derecesi belirlenmiştir. Korelasyon katsayısı (r) 0.01-0.29 aralığında ise zayıf, 0.30-0.70 aralığında ise orta, 0.71-0.99 aralığında ise güçlü korelasyon olduğu kabul edilmiştir (84). Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi varlığını etkileyen risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile belirlenmiştir. İlaç bilgi sistemleri arasındaki uyum kappa analizi ile değerlendirilmiştir. İki ilaç bilgi sistemi arasındaki uyumun değerlendirilmesinde Cohen'in kappa katsayısı, üç ilaç bilgi sistemi arasındaki uyumunun değerlendirilmesinde Fleiss'in kappa katsayısı kullanılmıştır. Uyumun derecesi Landis ve Koch tarafından elde edilen kappa katsayısı 0'dan küçük ise "çok kötü uyum", 0-0.20 arasında ise "kötü uyum", 0.21-0.40 arasında ise "ortanın altında uyum", 0.41-0.60 aralığında ise "orta uyum", 0.61-0.80 aralığında ise "iyi uyum" ve 0.81-1.00 aralığında ise "çok iyi uyum" şeklinde tanımlanmıştır (85).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 155 hastanın 99'unun (%63.9) erkek 56'sının (%36.1) kadın hasta olduğu görülmüştür. Hastaların tümü değerlendirildiğinde yaşlarının medyan değeri 60, çeyrekler arası aralığı (ÇAA) 44-72 olarak bulunmuştur.

Hastaların 149'unda (%96.1) en az bir adet potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilen ve edilmeyen hasta grupları kendi içinde değerlendirildiğinde etkileşim saptanmayan grubun %50'si kadın iken, en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilen hastaların %35.6'sının kadın olduğu görülmüştür ($p>0.05$). Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmeyen hastaların yaşlarının medyan değeri 47.5 iken (ÇAA: 35.5-75), etkileşim tespit edilen hastaların yaşlarının medyan değeri 61 (ÇAA: 44-72) olarak bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler	Etkileşim	Etkileşim	<i>p</i>
	saptanan grup (n= 149)	saptanmayan grup (n= 6)	
Yaş (yıl)			
Medyan	61	47.5	0.581
ÇAA	(44-72)	(35.5-75)	
Cinsiyet			
Kadın n (%)	53 (%35.6)	3 (%50)	0.668
Erkek n (%)	96 (%64.4)	3 (%50)	

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmeyen hastaların hastanede yatış süresinin medyan değeri 7 gün (ÇAA: 3.5-7.5), etkileşim tespit edilen hastaların medyan değeri ise 17 gün (ÇAA: 8-25) olarak bulunmuştur ($p<0.05$).

Hastaların 5 veya daha fazla ilacı eş zamanlı olarak kullanmaları polifarmasi olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde %96.2'sinde (n= 149) polifarmasi gözlenmiştir. Etkileşim tespit edilmeyen hastaların %16.7'sinde (n= 1), tespit edilenlerin ise %99.3'ünde (n= 148) polifarmasi varlığı gözlenmiştir ($p<0.001$).

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde %50.3'ünün (n= 78) hematolojik problemlerine eşlik eden başka bir hastalığının olduğu görülmüştür. Etkileşim tespit edilmeyen hastaların %33.3'ünde (n= 2), tespit edilen hastaların ise %51'inde (n= 76) en az bir eşlik eden hastalık olduğu bulunmuştur ($p>0.05$). Hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımı Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımı

Komorbidite	Tüm hastalar
	n (%)
Hipertansiyon	33 (21.3)
Diabetes mellitus	20 (12.9)
Konjestif kalp yetmezliği	16 (10.3)
Koroner arter hastalığı	10 (6.5)
Benign prostat hiperplazisi	7 (4.5)
Hipotiroidi	7 (4.5)
Epilepsi	6 (3.9)
Kronik böbrek yetmezliği	6 (3.9)
Astım	5 (3.2)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	5 (3.2)
Majör depresyon	3 (1.9)
Periferik arter hastalığı	2 (1.3)
Romatoid artrit	2 (1.3)
Kronik karaciğer hastalığı	1 (0.6)
Sistemik lupus eritematozus	1 (0.6)

Tüm hastaların hastaneye yatış nedenleri incelendiğinde, en sık yatış nedeninin AML olduğu tespit edilmiştir. Hastaların hastaneye yatış nedenlerinin dağılımı Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Hastaların hastaneye yatış nedenlerinin dağılımı

Hastaneye yatış nedeni	Tüm hastalar n (%)
Akut miyeloid lösemi	32 (20.6)
Hodgkin dışı lenfoma	27 (17.4)
Multipl miyelom	27 (17.4)
Kronik lenfositik lösemi	16 (10.3)
Akut lenfoblastik lösemi	13 (8.4)
Hodgkin lenfoma	9 (5.8)
Miyelodisplastik sendrom	9 (5.8)
Graft versus host hastalığı	6 (3.9)
İmmün trombositopeni	3 (1.9)
Aplastik anemi	2 (1.3)
Esansiyel trombositoz	2 (1.3)
Hemofili	2 (1.3)
Kronik miyeloid lösemi	2 (1.3)
Otoimmün hemolitik anemi	2 (1.3)
Demir eksikliği anemisi	1 (0.6)
Megaloblastik anemi	1 (0.6)
Polisitemia vera	1 (0.6)

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde en sık kullanılan ilaç sınıfının %99.4 ile proton pompa inhibitörleri olduğu ve bunu %82.6 ile antineoplastik ilaçların izlediği görülmüştür. Hastaların en düşük sıklıkla kullandıkları ilaç sınıfının %7.1 ile antiagregan ilaçlar olduğu tespit edilmiştir. Hastalarda kullanılan ilaç sınıflarının dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Hastalarda kullanılan ilaç sınıflarının dağılımı

Kullanılan ilaç sınıfları	Tüm hastalar n (%)
Proton pompa inhibitörleri	154 (99.4)
Antineoplastik ilaçlar	128 (82.6)
Kortikosteroidler	121 (78.1)
Antibakteriyel ilaçlar	113 (72.9)
Antiemetik ilaçlar	109 (70.3)
Antiviral ilaçlar	92 (59.4)
Analjezik ilaçlar	65 (41.9)
Antifungal ilaçlar	55 (35.5)
Antikoagülan ilaçlar	31 (20)
Antiagregan ilaçlar	11 (7.1)

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde hastaların kullandığı ilaç sayısının medyan değeri 12 (ÇAA: 9-14) olarak gözlenmiştir. Etkileşim saptanmayanlarda bu değer 3 (ÇAA: 2-4.25) iken, saptananlarda 12 (ÇAA: 9-14.5) bulunmuştur ($p<0.001$).

Hastaların hastaneye yatış nedenlerine göre kullandıkları ilaç sayıları incelendiğinde, ALL hastalarının 17 medyan değeri ile (ÇAA: 15-17.5) en fazla ilaç kullanan hasta grubu olduğu gözlenmiştir. ALL hastalarından sonra en fazla ilaç kullanan grubun ise 13.5 medyan değeri (ÇAA: 10-15) ile AML hastaları olduğu görülmüştür. Hemofili ve megaloblastik anemi hastalarının ise 3 medyan değeri ile en az ilaç kullanan hasta grupları olduğu tespit edilmiştir.

Akut lösemi hastaları (ALL ve AML) ile diğer nedenlerle hastaneye yatan hastaların tümü karşılaştırıldığında akut lösemi hastalarında kullanılan ilaç sayısının medyan değerinin 14 (ÇAA: 11-16), diğer hastalarda kullanılan ilaç sayısının medyan değerinin 11 (ÇAA: 9-13.25) olduğu bulunmuştur ($p<0.001$).

Hastaneye yatış nedenine göre ilaç sayısı dağılımı Tablo 4.5'te belirtilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaneye yatış nedenine göre ilaç sayısı dağılımı

Hastaneye yatış nedeni	İlaç sayısı medyan (ÇAA)	İlaç sayısı minimum-maksimum
Akut lenfoblastik lösemi	17 (15-17.5)	11-25
Akut miyeloid lösemi	13.5 (10-15)	8-18
Hodgkin lenfoma	13 (10.5-13.5)	9-15
Multipl miyelom	13 (12-15)	7-18
Polisitemia vera	13 (13-13)	13-13
Hodgkin dışı lenfoma	11 (10-14)	8-21
Graft versus host hastalığı	10.5 (8.75-12.5)	8-14
Kronik lenfositik lösemi	10.5 (9-12)	6-16
Aplastik anemi	10 (7-13)	7-13
Esansiyel trombositoz	9 (7-11)	7-11
Miyelodisplastik sendrom	9 (7-10)	5-10
Demir eksikliği anemisi	8 (8-8)	8-8
Otoimmün hemolitik anemi	6.5 (3-10)	3-10
İmmün trombositopeni	6 (2-7)	2-7
Kronik miyeloid lösemi	4.5 (4-5)	4-5
Hemofili	3 (2-4)	2-4
Megaloblastik anemi	3 (3-3)	3-3

Hastaların kullandığı ilaçlar değerlendirilerek potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri Lexicomp©, Micromedex© ve Medscape© ilaç bilgi sistemleri ile kontrol edilmiş ve hastalarda 642 ilaç çiftine ait toplam 1985 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 155 hastada, hasta başına 12.8 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi olduğu belirlenmiştir. Bu etkileşimlerin %44'ü (n= 873) farmakokinetik düzeyde ve %46.1'i (n= 916) farmakodinamik düzeyde iken %9.9'unun (n= 196) mekanizması bilinmemektedir. Farmakokinetik etkileşimlerin 180'inin (%20.6) absorpsiyon düzeyinde, 36'sının (%4.1) dağılım düzeyinde, 562'sinin (%64.4) metabolizma düzeyinde ve 95'inin (%10.9) eliminasyon düzeyinde etkileşimler olduğu görülmüştür. Çalışma kapsamında en sık karşılaşılan 10 etkileşimin ilaç bilgi sistemlerine göre ciddiyeti ve mekanizması Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Çalışma kapsamında en sık rastlanan 10 etkileşimin ciddiyeti ve mekanizması

İlaç-ilaç etkileşimi	Lexicomp®'a göre ciddiyeti	Micromedex®'e göre ciddiyeti	Medscape®'e göre ciddiyeti	Mekanizma
Deksametazon+ pantoprazol (n= 89)	-	-	Minör	Farmakokinetik (Metabolizma)
Feniramin+ metoklopramid (n= 41)	Orta	-	-	Farmakodinamik
Parasetamol+ granisetron (n= 39)	Minör	-	-	Farmakodinamik
Levofloksasin+ deksametazon (n= 38)	Orta	Majör	Yakından izlenmeli	Farmakodinamik
Siklofosfamid+ allopurinol (n= 34)	Orta	-	Yakından izlenmeli	Farmakokinetik (Metabolizma)
Posakonazol+ pantoprazol (n= 26)	Majör	-	Yakından izlenmeli	Farmakokinetik (Absorbsiyon)
Sulfametoksazol +levofloksasin (n= 22)	Orta	-	Yakından izlenmeli	Farmakodinamik
Trimetoprim+ levofloksasin (n= 22)	-	-	Yakından izlenmeli	Farmakodinamik
Levofloksasin+ posakonazol (n= 21)	-	Majör	Yakından izlenmeli	Farmakodinamik
Sitarabin+ posakonazol (n= 20)	Minör	-	-	Bilinmiyor

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde her üç ilaç bilgi sistemine göre de en fazla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan hasta grubunun ALL nedeniyle hastaneye

yatanlar olduğu tespit edilmiştir. ALL hastalarından sonra en fazla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan hasta grubunun Lexicomp© ilaç bilgi sistemine göre aplastik anemi nedeniyle yatanlar, Micromedex© ve Medscape© ilaç bilgi sistemlerine göre ise graft versus host hastalığı nedeniyle yatanlar olduğu gözlenmiştir. Hastaneye yatış nedenine göre potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısının dağılımı Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaneye yatış nedenine göre potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısının dağılımı

Hastaneye yatış nedeni	Lexicomp© etkileşim sayısı medyan (CAA)	Micromedex© etkileşim sayısı medyan (CAA)	Medscape© etkileşim sayısı medyan (CAA)
ALL	13 (12.5-20)	14 (12.5-19)	16 (15-26.5)
AML	7.5 (5.25-14)	5 (3-8)	7 (6-13.75)
Aplastik anemi	12 (8-16)	5 (5-5)	13.5 (13-14)
Demir eksikliği anemisi	4 (4-4)	3 (3-3)	9 (9-9)
Esansiyel trombositoz	6 (4-8)	3.5 (3-4)	5.5 (4-7)
Graft versus host hastalığı	10.5 (8.5-13.75)	6.5 (5-8.5)	15 (12.5-17.25)
Hemofili	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Hodgkin dışı lenfoma	4 (3-7)	2 (1-4)	5 (2-7)
Hodgkin lenfoma	3 (1.5-11)	1 (1-7)	5 (3.5-10.5)
İTP	0 (0-4)	0 (0-3)	1 (0-5)
KLL	3.5 (2.25-4.75)	0 (0-2)	4 (2.25-5)
KML	1.5 (1-2)	1.5 (1-2)	4 (3-5)
MDS	5 (1-5)	1 (0.5-3)	2 (0.5-4)
Megaloblastik anemi	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
MM	11 (6-14)	4 (1-7)	13 (7-16)
Otoimmün hemolitik anemi	3 (0-6)	3.5 (0-7)	4 (0-8)
Polisitemia vera	7 (7-7)	4 (4-4)	9 (9-9)

Lexicomp© ilaç bilgi sistemine göre hastaların %92.9'unda (n= 144) en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri Lexicomp© ilaç bilgi sisteminde değerlendirildiğinde, önem derecesine göre A düzeyinde 24 etkileşim, B düzeyinde 211 etkileşim, C düzeyinde 711 etkileşim, D düzeyinde 177 etkileşim ve X düzeyinde 58 etkileşim olmak üzere toplam 1181 adet potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. A düzeyindeki etkileşimler “iki ilaç arasında bilinen bir etkileşim yok” olarak değerlendirildiğinden toplam potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi sayısının 1157 olarak dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir.

Etkileşimler ciddiyetlerine göre değerlendirildiğinde ise 188 majör etkileşim, 775 orta etkileşim ve 194 minör etkileşim tespit edilmiştir. Lexicomp© ilaç bilgi sistemine göre hasta başına 7.5 adet potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi düştüğü bulunmuştur. Etkileşimler ciddiyet düzeyine göre değerlendirildiğinde hasta başına 1.2 majör, 5 orta ve 1.3 minör düzeyde etkileşim düştüğü gözlenmiştir.

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri kanıt düzeylerine göre değerlendirildiğinde en sık görülen kanıt düzeyinin %63 ile orta kanıt düzeyi olduğu görülmektedir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin Lexicomp©'a göre kanıt düzeylerinin dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. İlaç-ilaç etkileşimlerinin Lexicomp©'a göre kanıt düzeylerinin dağılımı

Kanıt düzeyi	İlaç çifti sayısı	Etkileşim sayısı
	n (%)	n (%)
Kötü	5 (1.3)	26 (2.3)
Orta	255 (64.7)	729 (63)
İyi	116 (29.4)	352 (30.4)
Çok iyi	18 (4.6)	50 (4.3)

Lexicomp©'a göre her bir önem derecesi altında sınıflandırılan etkileşim sayıları ve toplam etkileşim sayısı cinsiyete göre karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Lexicomp©'a göre her bir önem derecesi altında sınıflandırılan etkileşim sayıları ve toplam etkileşim sayısı, komorbiditesi olan ve olmayan hasta grupları arasında karşılaştırıldığında en az bir komorbid hastalığı olanların tedavi izlemi gerekli başlığı altında sınıflandırılan C düzeyindeki etkileşim sayısı ve toplam etkileşim sayısının komorbiditesi olmayanlara göre daha fazla olduğu

bulunmuştur ($p<0.05$). Lexicomp©'a göre her bir önem derecesi altında sınıflandırılan etkileşim sayıları ve toplam etkileşim sayısı polifarmasi varlığına göre karşılaştırıldığında; polifarmasi görülen hastaların D, C ve B düzeyindeki etkileşim sayısının ve toplam etkileşim sayısının görülmeyenlere göre daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Demografik ve klinik özelliklere göre Lexicomp©'daki etkileşim sayılarının dağılımı Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Demografik ve klinik özelliklere göre Lexicomp©'daki etkileşim sayılarının dağılımı

	B	C	D	X	Toplam
	medyan	medyan	medyan	medyan	medyan
	(ÇAA)	(ÇAA)	(ÇAA)	(ÇAA)	(ÇAA)
Cinsiyet					
Kadın	1 (0-2)	4 (2-8)	1 (0-2)	0 (0-0)	7.5 (3-13)
Erkek	1 (0-2)	4 (1-7)	1 (0-2)	0 (0-1)	6 (3-10)
<i>p</i>	0.277	0.377	0.908	0.408	0.347
Komorbidite					
Olan	1 (0-2)	4 (2-9)	1 (0-2)	0 (0-1)	7 (4-14)
Olmayan	1 (0-2)	3 (1-5)	1 (0-1.5)	0 (0-1)	5 (2-10)
<i>p</i>	0.862	0.004*	0.171	0.702	0.008*
Polifarmasi					
Görülen	1 (0-2)	4 (2-7)	1 (0-2)	0 (0-1)	6 (3-12)
Görülmeyen	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0.25)	0 (0-0.25)
<i>p</i>	0.002*	<0.001*	0.008*	0.523	<0.001*

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Micromedex© ilaç bilgi sistemine göre hastaların %81.9'unda (n= 127) en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri Micromedex© ilaç bilgi sisteminde ciddiyetlerine göre 4 sınıfa ayrılmaktadır. Hastalarda Micromedex© ilaç bilgi sistemine göre 36 (%5.1) kontrendike, 503 (%71.6) majör, 162 (%23) orta ve 2 (%0.3) minör düzeyde olmak üzere toplam 703 etkileşim tespit edilmiştir. Hasta başına 4.5 etkileşim düşmektedir.

Etkileşimler kanıt düzeylerine göre değerlendirildiğinde %70 ile en yüksek oranın orta kanıt düzeyindeki etkileşimlere ait olduğu görülmektedir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin Micromedex©'e göre kanıt düzeylerinin dağılımı Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. İlaç-ilaç etkileşimlerinin Micromedex©'e göre kanıt düzeylerinin dağılımı

Kanıt düzeyi	İlaç çifti sayısı	Etkileşim sayısı
	n (%)	n (%)
Bilinmiyor	0 (0)	0 (0)
Orta	161 (65.7)	492 (70)
İyi	58 (23.7)	129 (18.3)
Çok iyi	26 (10.6)	82 (11.7)

Micromedex©'e göre her bir ciddiyet derecesi altında sınıflandırılan etkileşim sayıları ve toplam etkileşim sayısı cinsiyete göre karşılaştırıldığında, kadın hastaların orta düzeydeki etkileşim sayılarının erkek hastalardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Her bir ciddiyet derecesi altında sınıflandırılan etkileşim sayıları ve toplam etkileşim sayısı, komorbiditesi olan ve olmayan hasta grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Micromedex©'e göre her bir ciddiyet derecesi altında sınıflandırılan etkileşim sayıları ve toplam etkileşim sayısı polifarmasi varlığına göre karşılaştırıldığında; polifarmasi görülen hastaların majör, orta düzeyde ve toplam etkileşim sayısı polifarmasi görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0.05$). Demografik ve klinik özelliklere göre Micromedex©'deki etkileşim sayılarının dağılımı Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Demografik ve klinik özelliklere göre Micromedex©’deki etkileşim sayılarının dağılımı

	Minör medyan (ÇAA)	Orta medyan (ÇAA)	Majör medyan (ÇAA)	Kontrendike medyan (ÇAA)	Toplam medyan (ÇAA)
Cinsiyet					
Kadın	0 (0-0)	1 (0-2.75)	1.5 (0-5)	0 (0-0)	3.5 (1-7.75)
Erkek	0 (0-0)	0 (0-1)	2 (1-4)	0 (0-0)	3 (1-5)
<i>p</i>	0.059	0.026*	0.923	0.737	0.324
Komorbidite					
Olan	0 (0-0)	1 (0-2)	2 (1-4)	0 (0-0)	3.5 (1-6)
Olmayan	0 (0-0)	0 (0-1)	1 (0-5)	0 (0-0)	3 (1-6)
<i>p</i>	0.993	0.18	0.738	0.149	0.636
Polifarmasi					
Görülen	0 (0-0)	0 (0-2)	2 (1-5)	0 (0-0)	3 (1-6)
Görülmeyen	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0.25)	0 (0-0)	0 (0-0.25)
<i>p</i>	0.776	0.036*	0.003*	0.254	0.001*

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Medscape© ilaç bilgi sistemine göre hastaların %92.9’unda (n= 144) en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Hastaların potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri Medscape© ilaç bilgi sistemi ile değerlendirildiğinde hasta başına 8.8 etkileşim düştüğü tespit edilmiştir. Bu etkileşimler ciddiyet derecesine göre sınıflandırıldığında 4 “kontrendike”, 129 “ciddi (alternatif kullanılmalı)”, 902 “yakından izlenmeli”, 336 “minör” başlığı altında olmak üzere toplam 1371 adet etkileşim tespit edilmiştir. Hastaların kullandığı ilaçlar Medscape© ilaç bilgi sistemine göre değerlendirildiğinde potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin ciddiyet derecelerinin dağılımı Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12. İlaç-ilaç etkileşimlerinin Medscape©’e göre ciddiyet derecelerinin dağılımı

Ciddiyet	İlaç çifti sayısı	Etkileşim sayısı
	n (%)	n (%)
Minör	86 (21.3)	336 (24.5)
Yakından izlenmeli	261 (64.8)	902 (65.8)
Ciddi (alternatif kullanılmalı)	53 (13.2)	129 (9.4)
Kontrendike	3 (0.7)	4 (0.3)

Medscape©’e göre her bir ciddiyet derecesi altında sınıflandırılan etkileşim sayıları ve toplam etkileşim sayısı komorbidite varlığına göre karşılaştırıldığında, komorbiditesi olanların “minör” düzeydeki etkileşim sayılarının olmayanlara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Demografik ve klinik özelliklere göre Medscape©’deki etkileşim sayılarının dağılımı Tablo 4.13’te verilmiştir.

Tablo 4.13. Demografik ve klinik özelliklere göre Medscape©’deki etkileşim sayılarının dağılımı

	Minör	Yakından izlenmeli	Ciddi	Kontrendike	Toplam
	medyan (ÇAA)	medyan (ÇAA)	medyan (ÇAA)	medyan (ÇAA)	medyan (ÇAA)
Cinsiyet					
Kadın	2 (0-3)	5 (2-10)	0 (0-1.5)	0 (0-0)	7 (3-15)
Erkek	2 (1-3)	4 (2-8)	0 (0-1)	0 (0-0)	7 (3-13)
<i>p</i>	0.939	0.63	0.853	0.64	0.76
Komorbidite					
Olan	2 (1-3)	5 (2.75-8)	0 (0-1)	0 (0-0)	7 (4-14)
Olmayan	1 (1-2)	4 (1-10)	0 (0-1)	0 (0-0)	6 (2.5-14)
<i>p</i>	0.021*	0.475	0.876	0.306	0.176
Polifarmasi					
Görülen	2 (1-3)	5 (2-9)	0 (0-1)	0 (0-0)	7 (4-14)
Görülmeven	0 (0-0)	0 (0-0.5)	0 (0-0.25)	0 (0-0)	0 (0-0.75)
<i>p</i>	<0.001*	<0.001*	0.205	0.685	<0.001*

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde (n= 155) yaş, yatış süresi ve ilaç sayısı arasındaki korelasyonlar incelenmiş, yaş ile ilaç sayısı arasında negatif yönde zayıf korelasyon ve yatış süresi ile ilaç sayısı arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilen ve edilmeyen hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; etkileşim tespit edilen hastalardaki yaş ile ilaç sayısı arasında negatif korelasyon, yatış süresi ile ilaç sayısı arasında ise pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Hastaların genel özellikleri arasındaki korelasyonlar Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların genel özellikleri arasındaki korelasyonlar

Özellikler	Yatış süresi (gün)		İlaç sayısı
	r	AD	
Tüm hastalar (n=155)			
Yaş	r	AD	-0.164
	p		0.041*
Yatış süresi (gün)	r	AD	0.434
	p		<0.001*
İlaç-ilaç etkileşimi tespit edilen hastalar (n=149)			
Yaş	r	AD	-0.198
	p		0.016*
Yatış süresi (gün)	r	AD	0.392
	p		<0.001*
İlaç-ilaç etkileşimi tespit edilmeyen hastalar (n=6)			
Yaş	r	AD	AD
	p		
Yatış süresi (gün)	r	AD	AD
	p		

* $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. AD: Anlamlı değil

Her 3 ilaç bilgi sistemine göre tespit edilen toplam potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı ile hastaların yaş, yatış süresi ve ilaç sayısı gibi genel özellikleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde, bütün ilaç bilgi sistemlerinde yaş ile toplam etkileşim sayısı arasında negatif yönde zayıf korelasyon ve yatış süresi ile toplam etkileşim sayısı arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.05$). Lexicomp© ve Medscape©'e göre tespit edilen toplam etkileşim sayısı ile ilaç sayısı arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$, $r: 0.744$, $r: 0.728$). İlaç bilgi sistemlerine göre toplam etkileşim sayıları ile hasta özellikleri arasındaki korelasyonlar Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15. İlaç bilgi sistemlerine göre toplam etkileşim sayıları ile hasta özellikleri arasındaki korelasyonlar

Özellikler		Lexicomp© etkileşim sayısı	Micromedex© etkileşim sayısı	Medscape© etkileşim sayısı
Yaş	r	-0.184	-0.241	-0.228
	p	0.022	0.002	0.004
Yatış süresi (gün)	r	0.461	0.514	0.423
	p	<0.001	<0.001	<0.001
İlaç sayısı	r	0.744	0.607	0.728
	p	<0.001	<0.001	<0.001

Hastada potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi görülme riskini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde kullanılan ilaç sayısının bu riski 7.715 kat (Odds oranı: 7.715, CI: 1.142-52.126), hastanede yatış süresinin 1.221 kat (Odds oranı: 1.221, CI: 1.023-1.456) artırdığı tespit edilmiştir.

İlaç bilgi sistemlerinin potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan ve saptanmayan hasta sayısını belirlemedeki uyumu değerlendirildiğinde, üç programın uyum oranı %83.9 olarak bulunmuştur (Fleiss kappa= 0.44). Sistemlerin kendi aralarında ikili gruplar halinde uyumları değerlendirildiğinde, en yüksek uyum oranı %94.8 ile Lexicomp© ve Medscape© arasında elde edilmiştir. Çalışmada kullanılan ilaç bilgi sistemlerinin

potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan ve saptanmayan hasta sayısını belirlemedeki uyum oranları Tablo 4.16’da verilmiştir.

Tablo 4.16. İlaç bilgi sistemlerinin potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan ve saptanmayan hasta sayısını belirlemedeki uyum oranları

İlaç bilgi sistemleri	Uyum (%)	Kappa katsayısı	Standart hata	p
Lexicomp©- Micromedex©	86.5	0.4	0.101	<0.001
Micromedex©- Medscape©	86.5	0.4	0.101	<0.001
Lexicomp©- Medscape©	94.8	0.609	0.126	<0.001

İlaç bilgi sistemlerinin kendi aralarında ikili gruplar halinde korelasyonları değerlendirildiğinde, her ikili grup arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon görülmüştür. Spearman r korelasyon katsayıları Lexicomp©-Micromedex© ve Micromedex©-Medscape© için 0.458, Lexicomp©-Medscape© için 0.609 olarak bulunmuştur ($p<0.001$).

Lexicomp© ve Micromedex© tarafından saptanan ilaç-ilaç etkileşimlerinin kanıt düzeyleri arasındaki uyum değerlendirildiğinde, iki sistemin uyum oranının %42.1 olduğu tespit edilmiştir (kappa= 0.103).

İlaç bilgi sistemleri arasındaki uyum değerlendirilirken potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri; ciddi, majör, orta, minör ve etkileşim yok başlıkları altında 5 ayrı kategoride sınıflandırılmıştır. Bu kategorilere göre programlar arasındaki uyuma bakıldığında; Lexicomp©-Micromedex© ve Micromedex©-Medscape© arasında kötü bir uyum, Lexicomp©-Medscape© arasında ise çok kötü bir uyum gözlenmiştir. İlaç bilgi sistemlerinin etkileşim kategorilerini belirlemedeki uyum oranları Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17. İlaç bilgi sistemlerinin etkileşim kategorilerini belirlemedeki uyum oranları

İlaç sistemi	bilgi	Uyum (%)	Kappa katsayısı	Standart hata	<i>p</i>
Lexicomp©-		37.7	0.099	0.022	<0.001
Micromedex©					
Micromedex©-		31.5	0.024	0.021	0.223
Medscape©					
Lexicomp©-		25.3	-0.101	0.026	<0.001
Medscape©					

İlaç bilgi sistemlerine göre saptanan ilaç-ilaç etkileşimlerinin sınıflandırıldığı kategoriler arasındaki korelasyonlar ikili gruplar şeklinde değerlendirildiğinde; Lexicomp©-Micromedex© arasında pozitif yönde zayıf korelasyon ($p<0.001$, $r: 0.232$), Micromedex©-Medscape© arasında pozitif yönde zayıf korelasyon ($p<0.05$, $r: 0.13$), Lexicomp©-Medscape© arasında ise negatif yönde zayıf korelasyon ($p<0.05$, $r: -0.097$) olduğu bulunmuştur.

İlaç bilgi sistemleri ile saptanan ilaç-ilaç etkileşimlerinin sınıflandırıldığı kategoriler arasındaki uyumu değerlendirmek amacıyla yapılan kappa analizi sonucunda üç sistem arasında majör ve ciddi başlıkları altındaki etkileşimleri belirlemede kötü bir uyum olduğu gözlenmiştir (sırasıyla kappa= 0.097, kappa= 0.167). Minör ve orta düzeydeki etkileşimleri belirlemede ise çok kötü bir uyum gözlenmiştir. Üç ilaç bilgi sisteminin etkileşim kategorilerini belirlemedeki uyumunu gösteren kappa katsayıları Tablo 4.18’de sunulmuştur.

Tablo 4.18. Üç ilaç bilgi sisteminin etkileşim kategorilerini belirlemedeki uyumunu gösteren kappa katsayıları

Kategori	Fleiss kappa katsayısı	<i>p</i> değeri
Etkileşim yok	-0.064	0.005
Minör	-0.043	0.061
Orta	-0.057	0.012
Majör	0.097	<0.001
Ciddi	0.167	<0.001
Tümü	-0.022	0.127

İlaçlar arasında tespit edilen etkileşimleri yönetmek üzere klinik eczacı tarafından 88 öneri sunulmuştur. Yapılan bu önerilerin 82'si (%93.2) hekimler ve/veya hemşireler tarafından kabul edilerek uygulanmıştır. Reddedilen 6 önerinin 3'ü EKG takibi, 2'si ilaçlardan birinin başka bir ilaçla değiştirilmesi, 1'i ise etkileşen ilaçlardan birinin dozunun değiştirilmesi şeklindedir. Tespit edilen etkileşimleri yönetmek için klinik eczacı tarafından yapılan önerilerin dağılımı ve örnek öneriler Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.19. Klinik eczacı tarafından yapılan önerilerin dağılımı ve örnek öneriler

Öneri	n (%)	Örnek
İlaç kesilmesi	25 (28.4)	Metotreksat ve trimetoprim-sulfametoksazolü eş zamanlı kullanan hastada metotreksat toksisitesi riskinde artış nedeniyle trimetoprim-sulfametoksazolün kesilmesi önerildi.
İlaç uygulama zamanlarının ayarlanması	23 (26.1)	Levofloksasin tablet ve antiasidi eş zamanlı kullanan hastada levofloksasin absorpsiyonunda azalma riski nedeniyle levofloksasinin antiasitten iki saat önce veya iki saat sonra kullanılması önerildi.
İlaç değişimi	16 (18.2)	Metotreksat ve pantoprazolü eş zamanlı kullanan hastada metotreksat toksisitesi riskinde artış nedeniyle pantoprazol yerine famotidin kullanımı önerildi.
Doz değişimi	7 (8)	Venetoklaks ve posakonazolü eş zamanlı kullanan hastada venetoklaks toksisitesi riskinde artış nedeniyle venetoklaks dozunun 400 mg'dan 100 mg'a düşürülmesi önerildi.
EKG takibi	7 (8)	Klaritromisin ve vorikonazolü eş zamanlı kullanan hastada QT uzaması riski nedeniyle EKG takibi önerildi.
Terapötik ilaç izlemi	6 (6.8)	Siklosporin ve klaritromisini eş zamanlı kullanan hastada siklosporin plazma düzeylerinde artış riski nedeniyle eş zamanlı kullanımdan 3 gün sonra siklosporin kan düzeyinin kontrol edilmesi önerildi.
Yeni ilaç eklenmesi	4 (4.5)	Lenalidomid ve deksametazonu eş zamanlı kullanan hastada VTE riskinde artış nedeniyle profilaktik dozda enoksaparin kullanımı önerildi.

5. TARTIŞMA

İlaçlar hastalıklardan korunmada, hastalıkların teşhis ve tedavisinde, hastalık semptomlarını rahatlatmada kullanılmaktadır. Hatta hastaların pek çoğu birden fazla ilacı eşzamanlı olarak kullanmaktadır. Bu durum advers ilaç reaksiyonlarına yol açabilecek ilaç-ilaç etkileşimlerinin gerçekleşmesiyle sonuçlanabilmektedir. Özellikle kanser hastaları gibi tedavisi kompleks olan hastalarda, komorbiditesi olan hastalarda ve yatan hastalarda polifarmasiye ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerine sık rastlanmaktadır (86, 87). Bu nedenle çoğunlukla malign hastalıkların tedavi edildiği hematoloji servisinde yatan hastalarda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve bu etkileşimleri yönetmek üzere çözüm önerilerinin sunulması büyük önem arz etmektedir.

Bu tez çalışmasının amacı hematoloji servisinde yatan hastaların kullandığı ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimlerin üç farklı ilaç bilgi sistemi kullanılarak değerlendirilmesi ve bu etkileşimleri yönetmeye yönelik olarak klinik eczacının çözüm önerilerinin servis hekimi ve/veya hemşiresi ile paylaşılmasıdır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşlarının medyan değeri 60 (CAA: 44-72) olarak bulunmuştur. Bu hastalardan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmeyenlerin yaşlarının medyan değeri 47.5 (CAA: 35.5-75) olarak, tespit edilenlerin yaşlarının medyan değeri 61 (CAA: 44-72) olarak bulunmuştur ($p>0.05$). Çalışmamıza erişkin hematoloji servisinde yatan, 18 yaşından büyük hastalar dahil edilmiştir. Literatürde buna benzer çalışmalar incelendiğinde çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonuna bağlı olarak farklı yaş ortalamalarının elde edildiği görülmektedir. Pediatrik ve erişkin hematoloji hastalarının beraber değerlendirildiği bir çalışmada ortalama yaş 31.92 ± 15.37 , erişkin hematoloji ve onkoloji servisinde yapılan başka bir çalışmada ise 56 ± 6.2 olarak bulunmuştur (26, 88). Sadece 18 yaşından büyük 76 hematoloji hastasının dahil edildiği bir çalışmada; potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilenlerin ortalama yaşının 43.36 ± 19.47 , tespit edilmeyenlerin ise 52.2 ± 22.76 olduğu görülmüştür (6). Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilen ve edilmeyenlerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmektedir ($p>0.05$).

Çalışmamıza çoğunluğunu hematolojik malignitesi olan hastaların oluşturduğu 99 (%63.9) erkek ve 56 (%36.1) kadın hasta dahil edilmiştir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi

tespit edilen ve edilmeyen hasta grupları kendi içinde değerlendirildiğinde etkileşim saptanmayan grubun %50'si kadın iken, en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilen hastaların %35.6'sının kadın olduğu görülmüştür ($p>0.05$). İran'da yapılan ve sadece 18 yaşından büyük hematoloji hastalarının dahil edildiği bir çalışmada da hastaların %59.2'sinin erkek, %40.8'inin kadın hasta olduğu belirlenmiştir (6). Bu bulgulara paralel olarak Dorak ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlanan derlemesinde pek çok kanser türü ve hematolojik malignitenin erkeklerde kadınlardan daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (89). Hematoloji servisinde yatan hastalarda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirildiği iki çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde cinsiyetin potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi varlığı için bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir (6, 88).

Çalışmamız kapsamında potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmeyen hastaların hastanede yatış süresinin medyan değerinin 7 gün (CAA: 3.5-7.5), etkileşim tespit edilen hastaların ise hastanede yatış süresinin medyan değerinin 17 gün (CAA: 8-25) olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Bilgimize göre sadece hematoloji servisinde yatan hastalarda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirildiği çalışmalarda yatış süresi ile potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi varlığı arasındaki ilişki incelenmemiştir (6, 88). Bununla birlikte, hematoloji-onkoloji servisinde yapılan bir çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde etkileşim tespit edilen hastaların edilmeyenlere göre yatış süresinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu bildirilmektedir (90). Hematoloji servisinde tedavi süresinin daha uzun olduğu AML, ALL gibi hastalıkların tedavi protokolleri diğer hastalıklarınkine göre daha çok ilaç içermektedir. Çalışmamızda ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilenlerde edilmeyenlere göre yatış süresinin daha uzun olmasının, ilaç sayısının fazla olduğu protokollerde potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi görülme sıklığının da fazla olmasına bağlanabileceği düşünülmektedir.

Literatürde farklı polifarmasi tanımları bulunmakla birlikte 2017 yılında yayınlanan ve 110 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede, çalışmaların çoğunda 5 veya daha fazla ilacın eş zamanlı olarak kullanılmasının polifarmasi olarak tanımlandığı bildirilmektedir (83). Buna bağlı olarak çalışmamızda hastaların 5 veya daha fazla ilacı eş zamanlı olarak kullanmaları polifarmasi olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tümü birlikte değerlendirildiğinde %96.2'sinde polifarmasi varlığı gözlenmiştir. Literatür incelendiğinde erişkin hematoloji servisinde yatan tüm hastalarda polifarmasi sıklığını araştıran bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte sadece 75 yaşından

büyük hematolojik malignitesi olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada polifarmasi sıklığının %75.4 olduğu bildirilmiştir (91). Bu çalışmada polifarmasi sıklığının çalışmamıza göre daha düşük bulunmasının sebebinin hematolojik malignitesi olan yaşlı hastalarda daha az yoğunluklu ve daha az ilaç içeren rejimlerin kullanılması olabileceği düşünülmektedir. Pediatrik hematoloji onkoloji hastalarında yapılan bir çalışmada polifarmasi sıklığının %59.5 olduğu tespit edilmiştir (92). Bu çalışmada polifarmasi görülme sıklığının daha düşük olmasının pediatrik hasta popülasyonunda komorbiditenin sık görülmemesinden ve buna bağlı olarak farklı ilaç gruplarının kullanılmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İleri evre erişkin kanser hastalarının ve yalnızca MM hastalarının dahil edildiği iki farklı çalışmada ise polifarmasi sıklığının çalışmamıza benzer şekilde sırasıyla %88 ve %86.3 olduğu bulunmuştur (93, 94).

Çalışmamızda hastaların %50.3'ünde en az bir eşlik eden hastalık olduğu ve en sık karşılaşılan hastalıkların hipertansiyon, diyabet, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Almanya'da hematoloji servisinden taburcu edilen 202 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %89.4'ünde en az bir komorbidite olduğu tespit edilmiş ve en çok görülen hastalıkların hipertansiyon, diyabet, tiroit hastalıkları ve koroner arter hastalığı olduğu bulunmuştur (95). Latin Amerika'da 5140 hastada yapılan bir epidemiyolojik çalışmada da MM, KLL ve Hodgkin dışı lenfoma hastalarının %63.3'ünde en az bir eşlik eden hastalık bulunduğu ve bizim çalışmamızda olduğu gibi en sık eşlik eden hastalıkların hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar olduğu bulunmuştur (96). Literatürdeki çalışmalarda farklı coğrafi bölgeler ve farklı hasta popülasyonlarına bağlı olarak erişkin hematoloji hastalarındaki komorbidite oranlarının değiştiği görülmektedir. Bununla birlikte, elde edilen veriler erişkin hematoloji hastalarının önemli bir kısmının en az bir komorbiditeye sahip olduğunu ve en çok rastlanan hastalıkların hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın bulgularında hastaların hastaneye en sık yatış nedeninin AML (%20.6) olduğu tespit edilmiştir. İran'da erişkin hematoloji hastalarında yapılan bir çalışmada da hastaların %30.3'ünün AML nedeniyle hastaneye yattığı ve çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak AML'nin erişkin hematoloji hastalarında en sık hastaneye yatış nedeni olduğu bildirilmiştir (6). Hem erişkin hem de pediatrik hematoloji hastalarının dahil edildiği çalışmalarda ise pediatrik ve erişkin hastaların oranına bağlı olarak hastaneye en sık yatış nedeninin AML veya ALL olduğu tespit edilmiştir (27, 88).

Literatür değerlendirildiğinde AML'nin erişkin hematoloji hastalarında, ALL'nin ise pediatrik hematoloji hastalarında en sık görülen hastaneye yatış nedeni olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların en sık kullandığı ilaç sınıfının %99.4 ile PPI'ler olduğu gözlenmiştir. Bunu %82.6 ile antineoplastik ilaçlar izlemektedir. Literatür incelendiğinde yalnızca erişkin hematoloji hastalarının dahil edildiği bir çalışmaya rastlanmadığı görülmektedir. Pediatrik onkoloji hastalarında yapılan bir çalışmada hastalara en çok kullanılan ilaç sınıfının %38.7 ile antineoplastik ilaçlar olduğu tespit edilmiştir (92). Bu farklılığın çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnan'da pediatrik ve erişkin 132 hematoloji hastasının dahil edildiği bir çalışmada en çok kullanılan ilacın %90.9 ile flukonazol olduğu tespit edilmiştir (88). Çalışmamızda ise hastaların %36.9'unun antifungal ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Bu durumun hasta popülasyonundaki ve hekimlerin ilaç tercihlerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmeyen hastaların kullandığı ilaç sayısının medyan değerinin 3 (AA: 2-4.25) olarak bulunduğu çalışmamızda, etkileşim tespit edilen hastaların kullandığı ilaç sayısının medyan değeri ise 12 (AA: 9-14.5) olarak hesaplanmıştır ($p<0.001$). Literatür incelendiğinde yalnızca erişkin hematoloji hastalarının dahil edildiği ve hem pediatrik hem erişkin hematoloji hastalarının dahil edildiği iki ayrı çalışmada da çalışmamızın bulgularına benzer şekilde hastaların kullandığı ilaç sayısının etkileşim saptananlarda, saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu grlmştir (6, 88).

Çalışmamızda ALL hastalarının 17 medyan değeri ile en fazla ilaç kullanan hasta grubu olduğu gözlenmiştir. İnan'da yapılan ve 76 erişkin hematoloji hastasının değerlendirildiği bir çalışmada bizim bulgularımıza benzer olarak ALL hastalarının ortalama 20.1 ± 7.4 ile en fazla ilaç kullanan hasta grubu olduğu gösterilmektedir (6). ALL hastalarının diğer hematoloji hastalarına göre daha fazla ilaç kullanmasının sebebinin bu hastalığın tedavisinde reçetelenen protokollerin diğer hematolojik hastalıklara göre daha çok sayıda ilaç içeriyor olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri çalışmamız kapsamında Lexicomp©, Micromedex© ve Medscape© ilaç bilgi sistemleri kullanılarak kontrol edilmiş ve hastalarda 642 ilaç çiftine ait toplam 1985 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir.

Bu etkileşimlerin %44'ü farmakokinetik düzeyde ve %46.1'i farmakodinamik düzeyde iken %9.9'unun mekanizması bilinmemektedir. Hematolojik malignitesi olan erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri Lexicomp© ilaç bilgi sistemiyle kontrol edilmiş ve sadece ciddiyeti orta veya majör düzeyde olan etkileşimler incelenmiştir. Bu çalışmada 76 hastada toplam 441 adet orta veya majör ciddiyete sahip etkileşim tespit edilmiş ve bu etkileşimlerin %60.5'inin farmakodinamik, %38.3'ünün ise farmakokinetik düzeyde olduğu görülmüştür (6). Erişkin ve pediatrik 83 hematoloji hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada ise Lexicomp© ilaç bilgi sistemi kullanılarak hastalarda toplam 185 adet orta ve majör düzeyde etkileşim tespit edilmiş olup etkileşimlerin büyük çoğunluğunun (%69.7) farmakokinetik düzeyde olduğu gözlenmiştir (88). Pediatrik ve erişkin onkoloji hastalarının dahil edildiği bir çalışmada Lexicomp ilaç bilgi sistemi aracılığıyla 283 hastada 354 majör, orta ve minör ciddiyete sahip etkileşim tespit edilmiştir. Bu etkileşimlerin %86.4'ünün farmakodinamik, %13.6'sının farmakokinetik etkileşimler olduğu bulunmuştur (97). Farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşim oranlarının çalışmalar arasında değişkenlik göstermesinin hasta popülasyonları ve çalışma metodolojisindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda en sık tespit edilen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi olan deksametazon ve pantoprazol etkileşiminin sadece Medscape© ilaç bilgi sistemi tarafından saptandığı görülmektedir. Sadece Lexicomp© tarafından saptanan etkileşimler değerlendirildiğinde en sık görülen etkileşimin feniramin ve metoklopramid arasında olduğu tespit edilmiştir. Sadece Micromedex© ilaç bilgi sistemi ile tespit edilen etkileşimler değerlendirildiğinde en sık rastlanan etkileşimin levofloksasin ve deksametazon arasında olduğu görülmüştür. Erişkin hematoloji hastalarında yapılan bir çalışmada hastalardaki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri sadece Lexicomp© ilaç bilgi sistemiyle incelenmiş ve en sık görülen potansiyel ilaç-ilaç etkileşiminin parasetamol ve granisetron arasındaki etkileşim olduğu bulunmuştur (6). Çalışmamızda ise parasetamol ve granisetron arasındaki etkileşim, en sık rastlanan üçüncü etkileşim olarak tespit edilmiştir. Pediatrik ve erişkin hematoloji hastalarının dahil edildiği başka bir çalışmada ise hastalardaki ilaç etkileşimleri sadece Lexicomp© ilaç bilgi sistemiyle incelenmiş ve en çok karşılaşılan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi trimetoprim-sülfametoksazol ve flukonazol arasında bulunmuştur (88). Literatürdeki ve çalışmamızdaki bulguların çeşitliliğinin hasta popülasyonları, çalışmaların yapıldığı tarihlere göre hekimlerin ilaç

tercihleri ve etkileşimlerin kontrol edildiği ilaç bilgi sistemlerinin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında her üç ilaç bilgi sistemine göre de en fazla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi ALL hastalarında tespit edilmiştir. ALL hastalarından sonra en fazla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilen hasta grubunun Lexicomp© ilaç bilgi sistemine göre aplastik anemi hastaları, Micromedex© ve Medscape© ilaç bilgi sistemlerine göre ise graft versus host hastaları olduğu görülmüştür. Lexicomp© ilaç bilgi sistemine göre ALL ve aplastik anemi hastalarından sonra en fazla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi MM hastalarında gözlenmiştir. Hematolojik malignitesi olan erişkin 76 hastada yapılan bir çalışmada Lexicomp© ilaç bilgi sistemine göre en fazla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi sırasıyla MM, Hodgkin dışı lenfoma ve ALL hastalarında tespit edilmiştir (6). Bu çalışmada aplastik anemi gibi benign hastalıkları olan hastaların çalışmaya dahil edilmeyerek sadece hematolojik malignitesi olanların dahil edilmiş olması ve dolayısıyla hasta popülasyonlarının farklılık göstermesinin bulgular arasındaki uyumsuzlukların nedeni olduğu düşünülmektedir.

Yüz elli beş erişkin hematoloji hastasının dahil edildiği çalışmamızda Lexicomp© ilaç bilgi sistemi aracılığıyla 188 majör, 775 orta ve 194 minör ciddiye sahip etkileşim olmak üzere 1157 adet potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Hasta başına 1.2 adet majör düzeyde, 5 adet orta düzeyde ve 1.3 adet minör düzeyde etkileşim düşmektedir. Lexicomp© ilaç bilgi sistemine göre hastaların %92.9'unda en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Yetmiş altı erişkin hematoloji hastası ile yapılan bir çalışmada, çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde Lexicomp© ilaç bilgi sistemi aracılığıyla hasta başına 1.6 majör ve 4.2 orta düzeyde etkileşim bulunmuş olup hastaların %86.8'inde en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir (6). Erişkin ve pediatrik hematoloji hastalarında yapılan başka bir çalışmada Lexicomp© ilaç bilgi sistemi aracılığıyla hasta başına 1.36 majör ve 0.84 orta düzeyde etkileşim saptanmıştır (89). Erişkin ve pediatrik onkoloji hastalarının dahil edildiği bir çalışmada Lexicomp© ilaç bilgi sistemi aracılığıyla hasta başına 0.07 majör, 1.08 orta ve 0.1 minör etkileşim tespit edilmiştir (97). Pediatrik hastaların da dahil edildiği çalışmalardaki bulguların çalışmamızdan farklı olmasının, pediatrik hasta popülasyonunda etkileşim görülme sıklığının daha düşük oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda Lexicomp© ilaç bilgi sistemi tarafından tespit edilen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin büyük çoğunluğunun (%63) orta kanıt düzeyine sahip olduğu ve

bunu %30.4 ile iyi, %4.3 ile çok iyi, %2.3 ile kötü kanıt düzeylerinin izlediği bulunmuştur. Pediatrik ve erişkin 83 hematoloji hastasında yapılan çalışmada, Lexicomp© ilaç bilgi sistemi kullanılarak tespit edilen etkileşimlerin büyük çoğunluğunun (%60.5) orta kanıt düzeyine sahip olduğu ve bunu %20.5 ile çok iyi, %14.1 ile iyi, %4.9 ile kötü kanıt düzeylerinin izlediği bildirilmiştir (88). Literatür incelendiğinde hematoloji veya onkoloji hastalarında yapılan, Lexicomp© ilaç bilgi sistemini kullanan ve kanıt düzeyi dağılımını değerlendiren farklı çalışmalara rastlanmamıştır. Yoğun bakımda yatan hastalarda Lexicomp© ilaç bilgi sistemi kullanılarak yapılan bir çalışmada en sık %72.26 ile orta kanıt düzeyinin görüldüğü, bunu %21.27 ile iyi, %4.41 ile çok iyi, %2.06 ile kötü kanıt düzeyleri izlediği belirtilmektedir (98). Kardiyoloji servisinde yapılan ve Lexicomp© ilaç bilgi sistemi kullanılan bir çalışmada en sık görülen kanıt düzeyi %77.61 ile orta olarak bulunmuş, bunu %17.87 ile iyi, %3.77 ile çok iyi, %0.75 ile kötü kanıt düzeyleri takip etmiştir (99). Diğer kanıt düzeyleri arasında çalışmalara göre bazı farklılıklar olsa da; orta kanıt düzeyi için çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar arasında gözlenen uyumun Lexicomp© ilaç bilgi sisteminde yer alan etkileşimlerin çoğunlukla orta kanıt düzeyinde olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında Micromedex© ilaç bilgi sistemine göre 36 (%5.1) kontrendike, 503 (%71.6) majör, 162 (%23) orta ve 2 (%0.3) minör olmak üzere toplam 703 potansiyel ilaç-ilâç etkileşimi tespit edilmiştir. Hastaların %81.9'unda en az bir etkileşim görülmüştür. Bilgilerimize göre literatürde erişkin hematoloji hastalarındaki potansiyel ilaç-ilâç etkileşimlerinin Micromedex© ilaç bilgi sistemi ile değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Hastanede yatan ve cerrahi operasyon geçirmiş 370 hastada yapılan bir çalışmada, Micromedex© ilaç bilgi sistemi aracılığıyla 385 adet etkileşim tespit edilmiş ve hastaların %45.9'unda en az bir etkileşim görüldüğü ortaya konmuştur. Bu etkileşimlerin %7.5'inin kontrendike, %54.3'ünün majör, %36.6'sının orta ve %1.6'sının minör düzeyde olduğu bildirilmektedir (100). Metabolik sendrom hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise 84 hastada Micromedex© aracılığıyla saptanan 724 etkileşimin %3.2'sinin kontrendike, %18.2'sinin majör, %78.2'sinin orta ve %0.4'ünün minör düzeyde olduğu tespit edilmiştir (101). Onkoloji servisinde taburcu edilen 6578 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada Micromedex© aracılığıyla tespit edilen 1979 etkileşimin %97.02'sinin majör, %2.98'inin orta ciddiye düzeyindeki etkileşimler olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların %27.82'sinde en az bir

etkileşim saptandığı görülmüştür (102). Literatürdeki çalışmaların bulguları ile çalışmamızdaki bulgular karşılaştırıldığında kontrendike, majör, orta, minör ciddiye sahip etkileşim oranlarındaki ve en az 1 etkileşim saptanan hasta yüzdesindeki farklılıkların hasta popülasyonlarındaki değişkenlikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda Micromedex© ilaç bilgi sistemi kullanılarak tespit edilen ilaç-ilaç etkileşimlerinin %70'inin orta, %18.3'ünün iyi, %11.7'sinin ise çok iyi kanıt düzeyine sahip olduğu bulunmuştur. Onkoloji servisinden taburcu edilen hastalarda yapılan bir çalışmada Micromedex© aracılığıyla tespit edilen etkileşimlerin %86.21'inin orta, %13.34'ünün iyi, %0.45'inin çok iyi kanıt düzeyine sahip olduğu bulunmuştur (102). Hastanede yatan ve cerrahi operasyon geçirmiş 370 hastada yapılan bir çalışmada, Micromedex© ilaç bilgi sistemi aracılığıyla tespit edilen etkileşimlerin %51.9'unun orta, %33'ünün iyi, %15.1'inin çok iyi kanıt düzeyine sahip olduğu tespit bulunmuştur (100). Metabolik sendrom hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise Micromedex© aracılığıyla tespit edilen etkileşimlerin %52.2'sinin orta, %38.8'inin iyi, %9'unun çok iyi kanıt düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (101). Farklı hasta popülasyonlarına rağmen literatürdeki çalışmalar ile çalışmamızın bulgularının kanıt düzeyi dağılımı açısından uyumlu olduğu görülmekte ve bu durumun Micromedex© ilaç bilgi sisteminde yer alan etkileşimlerin çoğunluğunun orta kanıt düzeyine sahip oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Medscape© ilaç bilgi sistemine göre 4 (%0.3) "kontrendike", 129 (%9.4) "ciddi (alternatif kullanılmalı)", 902 (%65.8) "yakından izlenmeli", 336 (%24.5) "minör" düzeyde etkileşim olmak üzere 155 hastada toplam 1371 etkileşim saptanan çalışmamız kapsamında; hastaların %92.9'unda (n= 144) en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi olduğu tespit edilmiştir. Beş yüz koroner yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada Medscape© ilaç bilgi sistemi tarafından tespit edilen 2849 etkileşimin %3.26'sının "ciddi (alternatif kullanılmalı)", %71.29'unun "yakından izlenmeli" ve %25.45'inin "minör" düzeyde olduğu bulunmuştur (103). Nijerya'da 169 kronik böbrek hastasında yapılan bir çalışmada, Medscape© ilaç bilgi sistemi aracılığıyla 898 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Hastaların %83'ünde en az bir etkileşim saptanmış olup bu etkileşimlerin %3.9'unun "ciddi (alternatif kullanılmalı)", %64.1'inin "yakından izlenmeli", %32'sinin "minör" düzeyinde bir etkileşim olduğu bildirilmiştir (104). Meksika'da 915 pediatri hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada, Medscape© ilaç bilgi sistemi aracılığıyla 3631 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %61'inde

en az bir etkileşim saptandığı ve bu etkileşimlerin %0.2'sinin “kontrendike”, %7.5'inin “ciddi-alternatif kullanılmalı”, %62.8'inin “yakından izlenmeli”, %29.5'inin “minör” düzeyde olduğu bildirilmiştir (87). Farklı hasta popülasyonlarına rağmen literatürdeki çalışmalar ile çalışmamızın bulgularının ciddiyet derecesi dağılımı açısından uyumlu olduğu görülmekte ve en az 1 etkileşim saptanan hasta yüzdesindeki farklılıkların hasta popülasyonlarındaki değişkenlikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda yaş ile ilaç sayısı arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon ($p=0.041$, $r: -0.164$) elde edilmiştir. Literatürde hematoloji ve onkoloji servislerinde yaş ile ilaç sayısı arasındaki korelasyonu değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Pediatrik nefroloji servisinde yatan hastalarda yapılan bir çalışmada ise yaş ile ilaç sayısı arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir (105). Çalışmamızda yaş ile ilaç sayısı arasındaki negatif yönde zayıf korelasyonun sebebinin, özellikle hematolojik malignitesi olan yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha az ilaç içeren kemoterapi rejimlerinin tercih edilmesi olabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamız kapsamında her üç ilaç bilgi sistemine göre potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı ile yaş arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bilgilerimize göre literatürde sadece hematoloji hastalarının dahil edildiği, yaş ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı arasındaki korelasyonu değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Pediatrik ve erişkin hematoloji-onkoloji hastalarında yapılan bir çalışmada “Drug interaction facts: The authority on drug interactions” adlı kitap yardımıyla saptanan ilaç etkileşimi sayısı ile hasta yaşı arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir (106). Rodrigues ve arkadaşları tarafından 369 yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada Micromedex© ilaç bilgi sistemi kullanılmış, yaş ve etkileşim sayısı arasında bir korelasyon bulunmamıştır (107). Acharya ve arkadaşları tarafından 176 yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada ise Lexicomp© ilaç bilgi sistemi kullanılmış, yaş ve etkileşim sayısı arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon bulunmuştur (98). Literatürdeki çalışmalar ile çalışmamızın bulguları arasındaki farklılığın hasta popülasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda yaş ile etkileşim sayısı arasındaki negatif yönde zayıf korelasyonun sebebinin, özellikle hematolojik malignitesi olan yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha az ilaç içeren kemoterapi rejimlerinin tercih edilmesi olabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamızda ilaç sayısı ile yatış süresi arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon ($p<0.001$, $r: 0.434$) elde edilmiştir. Literatürde hematoloji ve onkoloji

servislerinde ilaç sayısı ve yatış süresi arasındaki korelasyonu değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Pediatrik nefroloji servisinde yatan hastalarda yapılan bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde yatış süresi ile ilaç sayısı arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon tespit edilmiştir (105). Çalışmamızda hematolojik malignitesi olan pek çok hastaya uzun süreli ve çok sayıda ilaç içeren kemoterapi rejimlerinin uygulanması; bu hastaların pek çoğunda febril nötropeni tedavisi gibi uzun süreli yatış gerektirebilecek uygulamaların tercih edilmesi sonucunda ilaç sayısı ve yatış süresi arasında orta düzeyde bir korelasyon görüldüğü düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında her üç ilaç bilgi sistemine göre potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı ile yatış süresi arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Bilgilerimize göre literatürde sadece hematoloji hastalarının dahil edildiği, yatış süresi ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı arasındaki korelasyonu değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Pediatrik ve erişkin hematoloji-onkoloji hastalarında yapılan bir çalışmada “Drug interaction facts: The authority on drug interactions” adlı kitap yardımıyla saptanan ilaç etkileşimi sayısı ile yatış süresi arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur (106). Patel ve arkadaşları tarafından 812 kardiyoloji hastasında Micromedex© ilaç bilgi sistemi kullanılarak yapılan çalışmada çalışmamızın bulgularıyla paralel olarak, potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı ile yatış süresi arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon tespit edilmiştir (108). Literatürdeki çalışmalar ile çalışmamızın bulguları arasında korelasyonun yönü anlamında paralellik olmakla birlikte korelasyon düzeylerinde farklılıklar görülebilmektedir. Bu farklılığın sebebinin hasta popülasyonları arasındaki değişkenlik olduğu öngörülmektedir.

Micromedex©’e göre potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı ile ilaç sayısı arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon saptanan çalışmamızda, Lexicomp© ve Medscape©’e göre ise pozitif yönde güçlü bir korelasyon hesaplanmıştır ($p<0.05$, $r: 0.607$, $r: 0.744$, $r: 0.728$). Bilgilerimize göre literatürde sadece hematoloji hastalarının dahil edildiği, ilaç sayısı ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı arasındaki korelasyonu değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Hematoloji-onkoloji hastalarında yapılan bir çalışmada “Drug interaction facts: The authority on drug interactions” adlı kitap desteğiyle saptanan ilaç etkileşimi sayısı ile ilaç sayısı arasında pozitif yönde orta bir korelasyon bulunmuştur (106). Genel dahiliye servisinde yatan 647 hastada yapılan bir çalışmada, Micromedex©’e göre saptanan potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı ile ilaç

sayısı arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon tespit edilmiştir (109). Acharya ve arkadaşları tarafından 176 yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada ise ilaç sayısı ve Lexicomp© ilaç bilgi sistemi kullanılarak saptanan etkileşim sayısı arasında pozitif yönde güçlü derecede bir korelasyon bulunmuştur (98). Literatürdeki çalışmalar ile çalışmamızın bulguları arasında korelasyon düzeylerinde farklılıklar olsa da korelasyonun yönü anlamında paralellik görülmektedir. Farklı hasta popülasyonlarına rağmen pozitif yönde saptanan orta veya güçlü korelasyonlar, bekleneceği üzere ilaç sayısının artmasıyla potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısının da arttığını göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların kullandığı ilaç sayısı ve hastanede yatış süresinin potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi varlığı için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Yalnızca erişkin hematoloji hastalarının dahil edildiği ve hem pediatrik hem erişkin hematoloji hastalarının dahil edildiği iki ayrı çalışmada da çalışmamızın bulgularına benzer şekilde hastaların kullandığı ilaç sayısının etkileşim varlığı için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (6, 88). Bu çalışmalarda hastanede yatış süresinin potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi varlığı için risk faktörü olup olmadığı incelenmemiştir. Bununla birlikte literatürde sadece hematoloji hastalarının dahil edildiği ve yatış süresinin ilaç etkileşimi varlığı için bir risk faktörü olup olmadığını inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Hematoloji-onkoloji hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak hastanede yatış süresinin ilaç etkileşimi varlığı için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (90). Benzer şekilde onkoloji hastalarında yapılan bir çalışmada da hastanede yatış süresinin 6 günden uzun olmasının ilaç etkileşimi varlığı için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (110). Bu bilgiler ışığında hastaların kullandığı ilaç sayısı ve hastanede yatış süresi arttıkça potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi görülme olasılığının arttığı düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında ilaç bilgi sistemlerinin potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan ve saptanmayan hasta sayısını belirlemedeki uyumu değerlendirildiğinde, üç programın uyum oranı %83.9 olarak bulunmuştur. En yüksek uyum oranı %94.8 ile Lexicomp© ile Medscape© arasında elde edilmiştir. Micromedex©'in hem Lexicomp© ile hem de Medscape© ile uyum oranı %86.5 olarak bulunmuştur. Sancar ve arkadaşlarının serbest eczane reçetelerinde potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini Micromedex©, Medscape© ve drugs.com ilaç bilgi sistemleri ile incelediği bir çalışmada, programların potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan ve saptanmayan hasta sayısını belirlemedeki uyum oranı %78.9 olarak bildirilmiştir. Micromedex© ve Medscape© arasındaki uyum oranı ise çalışmamıza benzer şekilde %83.9 olarak bulunmuştur (111).

Çalışmamızda Micromedex© ve Medscape© arasındaki Spearman r korelasyon katsayısı 0.458, Sancar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 0.629 olarak hesaplanmıştır. Her iki çalışmadan elde edilen bu veriler, Micromedex© ve Medscape© arasında potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan ve saptanmayan hasta sayısını belirleme açısından birbiriyle paralel olarak orta derecede bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ilaç bilgi sistemleri arasındaki uyum değerlendirilirken potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri; ciddi, majör, orta, minör ve etkileşim yok başlıkları altında 5 ayrı kategoride sınıflandırılmıştır. Bu kategorilere göre programlar arasındaki uyuma bakıldığında; Lexicomp©-Micromedex© (kappa= 0.099) ve Micromedex©-Medscape© (kappa= 0.024) arasında kötü bir uyum gözlenmiştir. Lexicomp© ile Medscape© (kappa= -0.101) arasında ise çok kötü bir uyum gözlenmiştir. Programların tespit ettiği ilaç-ilaç etkileşimlerinin kategorileri arasındaki korelasyonlar ikili şekilde değerlendirildiğinde, Spearman r korelasyon değerleri Lexicomp©-Micromedex© için 0.232 ($p<0.001$), Micromedex©-Medscape© için 0.13 ($p<0.05$), Lexicomp©-Medscape© için -0.097 ($p<0.05$) olarak tespit edilmiştir. Sancar ve arkadaşlarının serbest eczane reçetelerinde potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini Micromedex©, Medscape© ve drugs.com ilaç bilgi sistemleri ile incelediği bir çalışmada, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin kategorilerini belirlemede Micromedex© ve Medscape© arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde kötü bir uyum (kappa katsayısı: 0.083) tespit edilmiştir. Çalışmamızın bulgularıyla paralel olarak bu çalışmada da ilaç etkileşimlerinin kategorilerini belirlemede Micromedex© ve Medscape© arasında zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür (r: 0.222, $p<0.001$) (111).

Çalışmamız kapsamında üç ilaç bilgi sistemi arasında potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin kategorilerinin uyumunu gösteren Fleiss'in kappa katsayıları minör etkileşimler için -0.043, orta düzeydeki etkileşimler için -0.057, majör etkileşimler için 0.097, ciddi etkileşimler için 0.167, tüm kategorilerdeki etkileşimler için -0.022 olarak bulunmuştur. Bu bulgular ilaç bilgi sistemleri arasında minör, orta ve tüm kategorilerdeki etkileşimleri belirlemede çok kötü bir uyum, majör ve ciddi etkileşimleri belirlemede ise kötü bir uyum olduğunu göstermektedir. Tecen-Yücel ve arkadaşları tarafından renal transplantasyon yapılmış 80 hastada yapılan çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde Lexicomp©, Micromedex© ve Medscape© arasında minör, orta ve tüm düzeydeki etkileşimleri belirlemede çok kötü bir uyum, majör etkileşimleri belirlemede ise kötü bir uyum olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak Tecen-Yücel ve arkadaşları

ciddi etkileşimleri belirlemede programlar arasında ortanın altında bir uyum (Fleiss kappa katsayısı: 0.384) olduğunu bildirmişlerdir (112). Ciddi düzeydeki etkileşimleri belirlemede ilaç bilgi sistemlerinin uyumunun çalışmalarda değişkenlik göstermesinin, farklı hasta popülasyonları nedeniyle tespit edilen etkileşimlerin de farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte diğer tüm kategorilerde her iki çalışmada da kötü veya çok kötü uyum elde edilmiş olması; ilaç bilgi sistemlerinin aralarındaki uyumun düzeltilmesi gerektiğini, böylelikle klinisyenlerin ve eczacıların etkileşim kontrolü yaparken birden fazla sistem kullanarak etkileşimi teyit etme ihtiyaçlarının ortadan kalkacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini yönetmek üzere klinik eczacı tarafından 88 adet öneri yapılmıştır. Bu önerilerden 25'i (%28.4) ilaçlardan birinin kesilmesi, 23'ü (%26.1) ilaçlar arasındaki uygulama zamanlarının ayarlanması, 16'sı (%18.2) ilaçlardan birinin başka bir ilaçla değiştirilmesi, 7'si (%8) ilaçlardan birinin dozunun değiştirilmesi, 7'si (%8) EKG takibi, 6'sı (%6.8) terapötik ilaç izlemi, 4'ü (%4.5) yeni bir ilaç eklenmesi olarak sunulmuştur. Sunulan bu önerilerin 82'si (%93.2) hekimler ve/veya hemşireler tarafından kabul edilerek uygulanmıştır. Bilgilerimize göre literatürde sadece hematoloji hastalarının dahil edildiği, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini yönetmek için klinik eczacı tarafından yapılan önerilerin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ayaktan takip edilen 75 kanser hastasında yapılan bir çalışmada, klinik eczacı tarafından ilaç-ilaç etkileşimlerinin yönetilmesinde 20 farklı etkileşim hakkında hekim bilgilendirilmiş ve bu etkileşimlerin yönetimi için öneriler sunulmuştur. Bu önerilerin hepsi kabul edilerek 9 vakada ilaç değişimi, 8 vakada ilaç kesilmesi ve 3 vakada ilaçlar arasındaki uygulama zamanlarının ayarlanması sağlanmıştır (25). Yoğun bakım ünitelerinde yatan 65 sepsis hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, Lexicomp© aracılığıyla tespit edilen 161 potansiyel ilaç-ilaç etkileşiminden 19'unu yönetmeye yönelik olarak klinik eczacı tarafından hekimlere öneriler yapılmış ve bu önerilerin tamamı hekimler tarafından kabul edilmiştir. Bu önerilerden 4'ünün ilaçlardan birinin kesilmesi, 8'inin ilaçlardan birinin dozunun değiştirilmesi, 7'sinin ilaçlardan birinin başka bir ilaçla değiştirilmesi şeklinde olduğu bildirilmiştir (113). Literatürdeki araştırmaların ve çalışmamızın bulguları ışığında klinik eczacı tarafından potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini yönetmeye yönelik olarak yapılan çözüm önerilerinin hekimler tarafından neredeyse hepsinin kabul edildiği ve klinik eczacının sağlık ekibi içinde yer

almasının potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini yönetmek adına oldukça faydalı olduğu görülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, çalışmanın tek bir merkezde yapılması ve belirli bir sürede kriterleri sağlayan tüm hastalar dahil edildiğinden güç analizi ile örneklem hesabının yapılmamış olması bulunmaktadır. Çalışma tek bir merkezde yürütüldüğü için sonuçların tüm ülkeyi yansıtmadığı kabul edilmiştir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında prospektif olarak yapılmış olması, bildiğimiz kadarıyla ülkemizde hematoloji servisinde yatan hastalarda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin sıklığını araştıran ilk çalışma olması, çalışma kapsamında 3 farklı ilaç bilgi sistemi kullanılarak değerlendirmelerin yapılması ve bilgilerimize göre literatürde hematoloji hastalarında potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin yönetiminde klinik eczacı önerilerini değerlendiren ilk çalışma olması bulunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmanın bulgularına dayanarak hematoloji servisinde yatan hastalarda polifarmasi ve ilaç bilgi sistemleri tarafından tespit edilen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi sıklığının yüksek olduğu görülmektedir. İlaç bilgi sistemlerinin potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan ve saptanmayan hasta sayısını belirlemedeki uyumunun orta düzeyde olduğu bulunmuştur. Bunun yanında ilaç bilgi sistemleri tarafından tespit edilen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin genellikle orta kanıt düzeyine sahip olduğu ve bu sistemlerin etkileşim kategorilerini belirlemedeki uyumunun çoğunlukla çok kötü olduğu görülmektedir. Bu nedenle potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri kontrol edilirken birden fazla sistem kullanarak etkileşimin doğrulanmasının, etkileşimin klinik olarak anlamlı olup olmadığına karar vermede yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre klinik eczacının, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin yönetilmesinde önemli bir rol üstlendiği ve sağlık bakım ekibinin içerisinde yer almasının tedavi başarısına katkısı olacağı düşünülmektedir. Dünyada hematoloji servisinde yatan hastalarda klinik eczacının rolünün değerlendirildiği çok az sayıda çalışma olmakla birlikte bildiğimiz kadarıyla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin yönetilmesinde klinik eczacının rolünü değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılacak çok merkezli, prospektif, geniş katılımlı çalışmalar; literatüre ve klinik eczacılık uygulamalarına önemli katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract.* 2016, 5: 257-63.
2. Van Leeuwen R, Brundel D, Neef C, van Gelder T, Mathijssen R, Burger D, Jansman F. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Brit J Cancer.* 2013, 108: 1071-8.
3. Khandeparkar A, Rataboli PV. A study of harmful drug-drug interactions due to polypharmacy in hospitalized patients in Goa Medical College. *Perspect Clin Res.* 2017, 8: 180-6.
4. Halkin H, Katzir I, Kurman I, Jan J, Malkin BBO. Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. *Clin Pharm Therap.* 2001, 69: 260-5.
5. Zheng WY, Richardson L, Li L, Day R, Westbrook J, Baysari M. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018, 74: 15-27.
6. Ataei S, Ardalani K, Mehrpooya M, Mohammadi M. Evaluation of potential drug-drug interactions in patients with hematologic malignancies at a referral hematology–oncology hospital: a single-center experience. *J Rep Pharm Sci.* 2019, 8: 284-8.
7. Bucşa C, Farcaş A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C, Bojita M. How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med.* 2013, 24: 27-33.
8. Ayenew W, Asmamaw G, Issa A. Prevalence of potential drug-drug interactions and associated factors among outpatients and inpatients in Ethiopian hospitals: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020, 21: 1-13.
9. Büyükokuroğlu ME, Tanyeri P, Keleş R. İlaç-İlaç Etkileşimleri Konusunda Farkındalık. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2019, 4: 377-91.
10. Wolters Kluwer. Lexicomp® Drug Interactions. https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document 01 Mayıs 2021.
11. Roberts AG, Gibbs ME. Mechanisms and the clinical relevance of complex drug–drug interactions. *Clin Pharmacol.* 2018, 10: 123-34.

12. Göğceğöz Gül I, Eryılmaz G, Karamustafalıoğlu KO. P-glikoprotein ve tedaviye dirençteki rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2016, 8: 19-31.
13. Bain E, Birhiray RE, Reeves DJ. Drug-drug interaction between methotrexate and levetiracetam resulting in delayed methotrexate elimination. *Ann Pharmacother*. 2014, 48: 292-6.
14. Zhang R, Lyu C, Lu W, Pu Y, Jiang Y, Deng Q. Synergistic effect of programmed death-1 inhibitor and programmed death-1 ligand-1 inhibitor combined with chemotherapeutic drugs on DLBCL cell lines in vitro and in vivo. *Am J Cancer Res*. 2020, 10: 2800-12.
15. Cascorbi I. Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2012, 109: 546-56.
16. Becker DE. Adverse drug interactions. *Anesth Prog*. 2011, 58: 31-41.
17. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, Lepape A, Lalande L. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019, 75: 179-87.
18. Diksis N, Melaku T, Assefa D, Tesfaye A. Potential drug–drug interactions and associated factors among hospitalized cardiac patients at Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia. *SAGE Open Med*. 2019, 7: 1-9.
19. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018, 43: 1-6.
20. Ren W, Liu Y, Zhang J, Fang Z, Fang H, Gong Y, Lv X. Prevalence of potential drug–drug interactions in outpatients of a general hospital in China: a retrospective investigation. *Int J Clin Pharm*. 2020, 42: 1190-6.
21. Haq I, Ismail M, Khan F, Khan Q, Ali Z, Noor S. Prevalence, predictors and outcomes of potential drug-drug interactions in left ventricular failure: considerable factors for quality use of medicines. *Braz J Pharm Sci*. 2020, 56: e18326.
22. Tängdén T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Ups J Med Sci*. 2014, 119: 149-53.
23. Mirrakhimov AE, Ayach T, Barbaryan A, Talari G, Chadha R, Gray A. The role of sodium bicarbonate in the management of some toxic ingestions. *Int J Nephrol*. 2017, 4: 1-8.

24. Delpuech A, Leveque D, Gourieux B, Herbrecht R. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting. *Anticancer Res.* 2015, 35: 457-60.
25. Lopez-Martin C, Siles MG, Alcaide-Garcia J, Felipe VF. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *Int J Clin Pharm.* 2014, 36: 1251-9.
26. Moukafih B, Abahssain H, Mrabti H, Errihani H, Rahali Y, Taoufik J, Chaibi A. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology ward in Morocco. *J Oncol Pharm Pract.* 2021, 27: 305-11.
27. Farias TF, Aguiar KdS, Rotta I, Belletti KMdS, Carlotto J. Implementing a clinical pharmacy service in hematology. *Einstein (São Paulo).* 2016, 14: 384-90.
28. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009, 12: 444-54.
29. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low-and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019, 1450: 15.
30. Al Qahtani SA. Drug-induced megaloblastic, aplastic, and hemolytic anemias: current concepts of pathophysiology and treatment. *Int J Clin Exp Med.* 2018, 11: 5501-12.
31. Çifci A, Özkan M. Demir fizyopatolojisi ve demir eksikliği anemisine yaklaşım: yeni tedavi stratejileri. *J Health Sci Med.* 2018, 1: 40-4.
32. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015, 372: 1832-43.
33. Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults?search=Treatment%20of%20iron%20deficiency%20anemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 01 Mayıs 2021.
34. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, Kołnierzak T, Nowaczewska M, Malinowski B. Anemia of chronic diseases: wider diagnostics—better treatment? *Nutrients.* 2020, 12: 1784.
35. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Clevel Clin J Med.* 2020, 87: 153-64.
36. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and treatment of aplastic anemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2017, 18: 70.

37. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic anemia: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018, 98: 354-61.
38. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019, 381: 945-55.
39. Srivastava A, Brewer A, Mauser-Bunschoten E, Key N, Kitchen S, Llinas A, Ludlam C, Mahlangu J, Mulder K, Poon M. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013, 19: e1-e47.
40. Tebbi CK. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers*. 2021, 13: 2256.
41. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985, 103: 620-5.
42. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009, 114: 5126-35.
43. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, Bhatt VR, Altman JK, Appelbaum FR, de Lima M, Fathi AT, Foran JM, Gojo I. NCCN guidelines insights: acute myeloid leukemia, version 2.2021: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2021, 19: 16-27.
44. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, Dunbar M, Kantarjian HM, Humerickhouse RA, Wong SL, Menon RM, Konopleva MY, Salem AH. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments. *Clin Ther*. 2017, 39: 359-67.
45. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017, 7: e577.
46. Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Cárceles-Rodríguez C, Díaz-Carrasco MS. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy. *Farm Hosp*. 2017, 41: 105-29.
47. *National Comprehensive Cancer Network*. Acute lymphoblastic leukemia version 2.2021, 2021: 1-133.
48. Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, Krishnamurthy P, Kulasekararaj A, Raghavan M, Stanworth SJ. Guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2021, 194: 282-93.
49. Singh R, Shaik S, Negi BS, Rajguru JP, Patil PB, Parihar AS, Sharma U. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *Fam Med Prim Care Rev*. 2020, 9: 1834-40.

50. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, Byrd JC, Czuczman MS, Fayad LE. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015, 13: 326-62.
51. Stathis A. New drugs and pharmacological interactions in real life. *Hematol Oncol*. 2021, 39: 78-82.
52. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson P, Ponzoni M, Raderer M, Ricardi U, Salar A, Stamatopoulos K, Thieblemont C. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020, 31: 17-29.
53. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, Younes A, von Keudell G, López-Guillermo A, Fitzgibbon J. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019, 5: 1-20.
54. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020, 95: 316-27.
55. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018, 50: 74-87.
56. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2019, 94: 604-16.
57. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019, 94: 710-25.
58. Kalisz K, Alessandrino F, Beck R, Smith D, Kikano E, Ramaiya NH, Tirumani SH. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights Imaging*. 2019, 10: 1-16.
59. Ng SY, Jacobsen ED. Peripheral T-cell lymphoma: Moving toward targeted therapies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019, 33: 657-68.
60. Jacobsen E, Freedman AS. Initial treatment of peripheral T cell lymphoma. https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-peripheral-t-cell-lymphoma?search=Initial%20treatment%20of%20peripheral%20T%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 01 Haziran 2021.
61. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018, 68: 116-32.
62. Yahalom J, LaCasce AS. Initial treatment of advanced (stage III-IV) classic Hodgkin lymphoma . [https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-advanced-stage-iii-iv-classic-hodgkin-lymphoma?search=Initial%20treatment%20of%20advanced%20\(stage%20III-](https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-advanced-stage-iii-iv-classic-hodgkin-lymphoma?search=Initial%20treatment%20of%20advanced%20(stage%20III-)

[IV\)%20classic%20Hodgkin%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#) 01 Haziran 2021.

63. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017, 2017: 324-8.
64. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011, 118: 1723-35.
65. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020, 95: 691-709.
66. Osorio S, Escudero-Vilaplana V, Gómez-Centurión I, Pérez-López R, Ayala R, Vall-Llovera F, García-Gutierrez V, Casares MTG, San Miguel JDG, Hernández-Rivas J-Á. Drug-to-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients. Is it a real problem? *Ann Hematol*. 2018, 97: 2089-98.
67. Spivak JL. Polycythemia vera. *Curr Treat Options Oncol*. 2018, 19: 1-14.
68. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018, 8: 1-7.
69. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018, 8: 1-6.
70. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2021, 96: 145-62.
71. Castillo JJ. Plasma cell disorders. *Prim Care*. 2016, 43: 677-91.
72. Ho M, Patel A, Goh CY, Moscovin M, Zhang L, Bianchi G. Changing paradigms in diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). *Leukemia*. 2020, 34: 3111-25.
73. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M-V, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021, 32: 309-22.
74. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Selection of initial chemotherapy for symptomatic disease. https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-selection-of-initial-chemotherapy-for-symptomatic-disease?search=Multiple%20myeloma:%20Selection%20of%20initial%20chemotherapy%20for%20symptomatic%20disease.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 02 Haziran 2021.

75. Zonder J, Schiffer CA. Multiple myeloma: Prevention of venous thromboembolism in patients receiving immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide). [https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-prevention-of-venous-thromboembolism-in-patients-receiving-immunomodulatory-drugs-thalidomide-lenalidomide-and-pomalidomide?search=Multiple%20myeloma:%20Prevention%20of%20venous%20thromboembolism%20in%20patients%20receiving%20immunomodulatory%20drugs%20\(thalidomide,%20lenalidomide,%20and%20pomalidomide&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-prevention-of-venous-thromboembolism-in-patients-receiving-immunomodulatory-drugs-thalidomide-lenalidomide-and-pomalidomide?search=Multiple%20myeloma:%20Prevention%20of%20venous%20thromboembolism%20in%20patients%20receiving%20immunomodulatory%20drugs%20(thalidomide,%20lenalidomide,%20and%20pomalidomide&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) 02 Haziran 2021.
76. Yalçın Balçık P, Selvi Sarıgül S. The rational use of drug and antibiotics. *Hacettepe Journal of Health Administration*. 2019, 22: 695-709.
77. Melku L, Wubetu M, Dessie B. Irrational drug use and its associated factors at Debre Markos Referral Hospital's outpatient pharmacy in East Gojjam, Northwest Ethiopia. *SAGE Open Med*. 2021, 9: 1-8.
78. Salman B, Al-Hashar A, Al-Khribash A, Al-Zakwani I. Clinical and Cost Implications of Clinical Pharmacist Interventions on Antimicrobial Use at Sultan Qaboos University Hospital in Oman. *Int J Infect Dis*. 2021, 109: 137-41.
79. Mas-Morey P, Ballesteros-Fernández A, Sanmartin-Mestre E, Valle M. Impact of clinical pharmacist intervention on antimicrobial use in a small 164-bed hospital. *Eur J Hosp Pharm*. 2018, 25: e46-e51.
80. Hendrayana T, Wilmer A, Kurth V, Schmidt-Wolf IG, Jaehde U. Anticancer dose adjustment for patients with renal and hepatic dysfunction: from scientific evidence to clinical application. *Sci Pharm*. 2017, 85: 8.
81. IBM. Micromedex© Drug Interactions. https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/4.9.0/WebHelp/Tools/Interactions/Drug_Interactions_documentation_definitions.htm 01 Mayıs 2021.
82. WebMD. Medscape© Drug Interaction Checker. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> 01 Mayıs 2021.
83. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017, 17: 1-10.
84. Artusi R, Verderio P, Marubini E. Bravais-Pearson and spearman correlation coefficients: meaning, test of hypothesis and confidence interval. *Int J Biol Markers*. 2002, 17: 148-51.

85. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977, 33: 159-74.
86. Acar F, Dursun İH, Harputluoglu H, Yiğit A, Kilic MS, Elkiran ET. Frequency and risk factors of potential drug interactions in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2014, 32: e17669.
87. Morales-Ríos O, Jasso-Gutiérrez L, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O. Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico. *PLoS one*. 2018, 13: e0190882.
88. Hadjibabaie M, Badri S, Ataei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug–drug interactions at a referral hematology–oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013, 71: 1619-27.
89. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Front Genet*. 2012, 3: 268.
90. Tavakoli-Ardakani M, Kazemian K, Salamzadeh J, Mehdizadeh M. Potential of drug interactions among hospitalized cancer patients in a developing country. *Iran J Pharm Sci*. 2013, 12: 175.
91. Leger DY, Moreau S, Signol N, Fargeas J-B, Picat M-A, Penot A, Abraham J, Laroche M-L, Bordessoule D. Polypharmacy, potentially inappropriate medications and drug-drug interactions in geriatric patients with hematologic malignancy: observational single-center study of 122 patients. *J Geriatr Oncol*. 2018, 9: 60-7.
92. de Souza Ribeiro E, de Lacerda Pedrosa SCB. Evaluation of potential drug interactions in hospitalized pediatric oncology patients. *Mundo Saude*. 2021, 1: 034-44.
93. Khaledi AR, Kazemi M, Tahmasebi M. Frequency of polypharmacy in advanced cancer patients consulted with the palliative service of Imam Khomeini Hospital (Tehran), Iran, 2017. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019, 20: 131-4.
94. Umit EG, Baysal M, Bas V, Asker I, Kırkızlar O, Demir AM. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older patients with multiple myeloma, related to fall risk and autonomous neuropathy. *J Oncol Pharm Pract*. 2020, 26: 43-50.
95. Schaefer L, Keinki C, von Osthoff MB, Huebner J. Potential interactions of medication prescribed in discharge letters from a clinic for hematology and oncology. *Oncol Res Treat*. 2018, 41: 200-5.
96. Tietsche de Moraes Hungria V, Chiattoni C, Pavlovsky M, Abenzoza LM, Agreda GP, Armenta J, Arrais C, Avendaño Flores O, Barroso F, Basquiera AL. Epidemiology

of hematologic malignancies in real-world settings: findings from the hemato-oncology latin America observational registry study. *J Glob Oncol*. 2019, 5: 1-19.

97. 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: 219-23.

98. Acharya S, Ragam AS, Holla R, Yennagudda ARAB. Prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit of a tertiary care hospital: a cross-sectional study. *J Young Pharm*. 2019, 11: 197-201.

99. Akbar Z, Rehman S, Khan A, Khan A, Atif M, Ahmad N. Potential drug–drug interactions in patients with cardiovascular diseases: findings from a prospective observational study. *J Pharm Policy Pract*. 2021, 14: 1-9.

100. Sánchez-López VA, Brennan-Bourdon LM, Rincón-Sánchez AR, Islas-Carbajal M, Navarro-Ruiz A, Huerta-Olvera SG. Prevalence of potential drug-drug interactions in hospitalized surgical patients. *J Pharm Pharmacol*. 2016, 4: 658-66.

101. Suriyapakorn B, Chairat P, Boonyoprakarn S, Rojanarattanakul P, Pisetchee P, Hunsakunachai N, Vivithanaporn P, Wongwiwatthanakit S, Khemawoot P. Comparison of potential drug-drug interactions with metabolic syndrome medications detected by two databases. *PloS one*. 2019, 14: e0225239.

102. Weilan W, Bingkun X, Ziqi L, Dongxiao W, Man Z. The prevalence of the potential drug-drug interactions involving anticancer drugs in china: a retrospective study. *Iran J Public Health*. 2019, 48: 435.

103. Jain S, Jain P, Sharma K, Saraswat P. A prospective analysis of drug interactions in patients of intensive cardiac care unit. *J Clin Diagnostic Res*. 2017, 11: 1-4.

104. Chinwendu AK, Joda AE, Oyetunde OO, Udezi WA. Evaluation of drug-drug interactions among chronic kidney disease patients of nephrology unit in the University of Nigeria Teaching Hospital, Ituku-Ozalla, Enugu State. *J Basic Clin Pharm*. 2017, 8: 49-53.

105. Gün ZÜ. Pediatrik nefroloji servisinde izlenen kronik böbrek hastalarında klinik eczacılık hizmetlerinin değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Klinik Eczacılık Anabilim Dalı. Doktora tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2021

106. Tavakoli-Ardakani M, Kazemian K, Salamzadeh J, Mehdizadeh M. Potential of drug interactions among hospitalized cancer patients in a developing country. *Iran J Pharm Res*. 2013, 12: 175-82.

107. Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Granja S, Pilger D, Falcão ALE, Mazzola PG. Prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit of a Brazilian teaching hospital. *Braz J Pharm Sci.* 2017, 53: e16109.
108. Patel VK, Acharya LD, Rajakannan T, Surulivelrajan M, Guddattu V, Padmakumar R. Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. *Australas Med J.* 2011, 4: 9-14.
109. de Melo DO, Ribeiro E, Storpirtis S. Potential drug-drug interactions in a Brazilian teaching hospital: age-related differences? *Rev de Cienc Farm Basica e Apl.* 2015, 36: 435-44.
110. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005, 56: 286-90.
111. Sancar M, Kaşık A, Okuyan B, Batuhan S, Izzettin FV. Determination of potential drug-drug interactions using various software programs in a community pharmacy setting. *Turkish J Pharm Sci.* 2019, 16: 14-9.
112. Tecen-Yucel K, Bayraktar-Ekincioglu A, Yildirim T, Yilmaz SR, Demirkan K, Erdem Y. Assessment of clinically relevant drug interactions by online programs in renal transplant recipients. *J Manag Care Spec.* 2020, 26: 1291-6.
113. Sürmelioglu N, Demirkan K. Septik Hastaların Tedavisinde Polifarmasinin ve İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi. *Turk J Intensive Care.* 2021, 19: 105-10.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



EK 2. Hasta Onam Formu



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE YAYIN ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİCİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU



Sizi Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR tarafından yürütülen ‘Hematoloji Servisinde Yatan Hastalarda Potansiyel İlaç İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi’ başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. 18 yaşının altındaki Katılımcı/Gönüllülerin, Velayet veya Vesayetindeki yasal temsilcilerine gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirildi. Çalışma için gerekli İzin/Onam alındı. **Çalışmaya katılmanız, soruları yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam/onay verdiğiniz anlamına gelmektedir.** Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen **Araştırma amacı** ile kullanılacaktır. **Araştırma yayınlansa bile isminiz ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli kalacak ve 3. bir şahısa verilmeyecektir.**

1. ARAŞTIRMANIN ADI: Hematoloji Servisinde Yatan Hastalarda Potansiyel İlaç İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi

2. KATILIMCI SAYISI: Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 60’dır.

3.ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ: Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre hastanede yatış sürenizdir.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI:

Bu araştırmanın amacı İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji servisinde yatan hastaların kullandıkları ilaçların birbirlerinin etkisini artırması veya azaltması ihtimalini değerlendirmektir. İlaç tedavisinin en iyi şekilde yürütülmesini amaçlayan bu çalışmada hiçbir kimlik bilginiz hiç kimseyle paylaşılmayacaktır.



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE YAYIN ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİCİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU



5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dahil edilebilmek için sahip olmanız gereken koşullar şu şekildedir; Etik kurul onayını takip eden 7 ay içinde İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji servisinde yatıyor olmak ve birden fazla ilaç kullanıyor olmak.

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmada yapılacak işlemler şu şekildedir;
Hasta dosyalarından hastaların kullandıkları ilaçlar, tanıları, yaşları, cinsiyetleri, ek hastalıkları alınacak. Hastaların kullandıkları ilaçlar ilaç etkileşimi tarama programlarına girilerek hastaların kullandıkları ilaçların birbirinin etkisini artırma azaltma ihtimalleri değerlendirilecektir. Hangi hastalarda daha çok veya daha az ilaç etkileşimi görülme potansiyeli olduğuna dair istatistiksel analiz yapılacaktır.

7. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

8. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa gereken masraflar Ömer Faruk BAHÇECİOĞLU tarafından karşılanacaktır.

9. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu kalmanız durumunda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili kişiye ulaşabilirsiniz.

İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Araştırmacınızın Adres ve Telefonları:

Ömer Faruk Bahçecioğlu



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE YAYIN ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİCİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU



ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana; çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak ta anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI/TARİH
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VELİ/ VASI (Varsa)		İMZASI/TARİH
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		İMZASI/TARİH
ADI-SOYADI ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

EK 3. Hasta Profil Kaydı

HASTA PROFİL KAYDI	
Adı Soyadı (baş harfleri)	
Cinsiyet	<input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek
Doğum tarihi	
Kronik hastalıklar	
Hastanede yatış nedeni	
Hastanede yatış süresi	
Yatış Öncesi Kullandığı İlaçlar	
Klinik Seyir	

EK 4. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Ömer Faruk BAHÇECİOĞLU

Yabancı dili : İngilizce

Yazışma adresi : İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Kat:3
Battalgazi/MALATYA

ÖĞRENİM

Uzmanlık : İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık
Anabilim Dalı, Klinik Eczacılıkta Uzmanlık Eğitimi, 2021-

Lisans : Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık, 2015

Lise : Nuh Mehmet Küçükçalık Anadolu Lisesi, Kocasinan/KAYSERİ

SINAVLAR

YÖKDİL (2017): 65

EUS (2017): 77,60361

BULUNULAN GÖREVLER

Memorial Kayseri Hastanesi'nde Eczacı 2015-2018

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Klinik Eczacılıkta Uzmanlık Araştırma
Görevlisi 2018-

BİLİMSEL İLGİ ALANLARI

Hematoloji ve kemik iliği nakli eczacılığı, terapötik ilaç izlemi, farmakoterapi

BİLİMSEL YAYINLAR

A. Makaleler

A1. Science Citation Index (SCI), Social Science Citation Index (SSCI), Arts and Humanities Citation Index (AHCI) tarafından taranan dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, örnek olay/olgu sunumu ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleler

Özdemir, Z., Alagöz, M. A., **Bahçecioglu, Ö. F.**, & Gök, S. (2021). Monoamine Oxidase-B (MAO-B) Inhibitors in the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Current Medicinal Chemistry*. 28(29), 6045-6065. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210203204710>

A2. SCI-Expanded tarafından taranan dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, örnek olay/olgu sunumu ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleler

Sarıcı, A., Erkurt, M. A., **Bahçecioglu, Ö. F.**, Biçim, S., Berber, İ., Gök, S., ... & Kuku, İ. (2021). Lenograstim versus filgrastim in mobilization before autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and lymphoma-Single center experience. *Transfusion and Apheresis Science*, 60(2021) 103127. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103127>

Sarıcı, A., Erkurt, M. A., **Bahçecioglu, Ö. F.**, Gök, S., Kuku, İ., Biçim, S., ... & Özgül, M. (2021). Filgrastim alone versus cyclophosphamide and filgrastim for mobilization in multiple myeloma patients. *Transfusion and Apheresis Science*, 60(2021) 103159. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103159>

Gök, S., **Bahçecioglu, Ö. F.**, Durmuş, M., Gun, Z. U., Ersoy, Y., Aytemur Z.A., Ulutaş, Ö. (2021). The safety profile of favipiravir in COVID-19 patients with severe renal impairment. *International Journal of Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14938>

Sarici, A., Erkurt, M. A., Kuku, I., Gök, S., **Bahçecioglu, O. F.**, Bicim, S., ... & Ozgul, M. (2021). Selection of the mobilization regimen in lymphoma patients: A retrospective cohort study. *Transfusion and Apheresis Science*, 60(2021) 103251. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103251>

A3. SCI, SCI-Expanded, SSCI ve AHCI dışındaki indeks ve özler tarafından taranan dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, örnek olay/olgu sunumu ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleler

Gun, Z. U., **Bahcecioglu, O. F.**, Gök, S. (2020). Linezolid drug interactions: A retrospective study. *Medicine Science*, 9(2), 320-2. <http://dx.doi.org/10.5455/medscience.2019.08.9190>

Sarici, A., Erkurt, M. A., Kuku, I., Gök, S., **Bahcecioglu, O. F.**, Bicim, S., ... & Ozgul, M. (2021). FLAMSA vs BU-FLU in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Medical Science and Discovery*, 8(6), 348-52. <https://doi.org/10.36472/msd.v8i6.545>

Sarici, A., Erkurt, M. A., Kuku, I., **Bahcecioglu, O. F.**, Gök, S., Bicim, S., ... & Kaya, E. (2021). Comparison of efficacy and toxicity of treosulfan-fludarabine and busulfan-cyclophosphamide conditioning regimens in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Medicine Science*, 10(4), 1133-7. <http://dx.doi.org/10.5455/medscience.2021.03.083>

A4. ULAKBİM tarafından taranan ulusal hakemli dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, örnek olay/olgu sunumu ve özet türünden yayınlar dışındaki makaleler

Bahcecioglu, O. F., Gök, S., Arısoy, S. (2020). Mevcut COVID-19 Tedavisine Alternatif Olabilecek İlaçlar ve Kök Hücre Tedavisi. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 9(3), 319-28. <http://dx.doi.org/10.5336/pharmsci.2020-76186>

Gök, S., **Bahcecioglu, O. F.**, Arısoy, S. (2021). Erişkinlerde COVID-19' a Karşı Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 10(1). <http://dx.doi.org/10.5336/pharmsci.2020-76188>

A5. Teknik not, editöre mektup, tartışma, örnek olay/olgu sunumu ve özet türünden yayınlar

Memiş, H., Çakır, A., Durmuş, M., Gök, S., & **Bahçeciöğlü, Ö. F.** (2021). Is sitagliptin effective for the treatment of COVID-19?. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 0(1). <http://dx.doi.org/10.1136/ejpharm-2021-002702>,

Bahçeciöglu, Ö. F., Gök, S., & Durmuş, M. (2021). Is it safe to use remdesivir in combination with a combined p-glycoprotein and CYP3A4 inhibitor?. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 28(2). <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-002680>

Bahçeciöglu, Ö. F., Gök, S., Durmuş, M., & Sarıcı, A. (2021). Is there any difference between busulfan-cyclophosphamide and cyclophosphamide-busulfan in patients underwent allogeneic transplantation?. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.06.005>

Durmuş, M., **Bahçeciöglu, Ö. F.**, & Gök, S. (2021). Daptomycin in combination with rosuvastatin induced blood creatine phosphokinase elevation. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 28(4), 234-236. <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002218>

B. Bildiriler

B1. Uluslararası kongre, sempozyum, panel, çalıştay (workshop) gibi bilimsel, sanatsal toplantılarda sözlü veya poster olarak sunulan ve programda yer alan bildiriler

Gun, Z. U., Gök, S., **Bahçecioglu, O. F.** (2019). Determination of potential drug-drug interactions in nephrology clinic. ISOPS-12 (Poster)

Gun, Z. U., Tutuş, B., Gök, S., **Bahçecioglu, O. F.** (2019). Drug use evaluation in patients with hepatic impairment. ESCP Symposium 2019 in Ljubljana (Poster)

Gun, Z. U., Karaköy, Z., Gök, S., **Bahçecioglu, O. F.** (2019). A comparison of medication histories obtained by a health care professional versus clinical pharmacist in gastroenterology department. ESCP Symposium 2019 in Ljubljana (Poster)

Gun, Z. U., **Bahçecioglu, O. F.**, Gök, S. (2020). Linezolid drug interactions: retrospective study. International Multidisciplinary Symposium on Drug Research & Development (DRD 2019) (Sözlü Sunum)

Gun, Z. U., Yüce, H., Gök, S., **Bahçecioglu, O. F.** (2020). A comparison of medication histories obtained by a health care professional versus clinical pharmacist in nephrology department. International Multidisciplinary Symposium on Drug Research & Development (DRD 2019) (Poster)

Durmus, M., Gok S., Bahçecioglu O. F., Gun Z. U., Hacıevliyagil S. S. (2021). Assessment of the Proper Inhaler Technique in Asthma and COPD Patients. 13th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-13) (Sözlü Sunum)