

T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ İLE TEDAVİ EDİLEN HASTALARDA  
TEDAVİ İZLEMİNDE, İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE YAN ETKİLERİN  
SAPTANMASI VE ÖNLENMESİNDE KLİNİK ECZACININ ROLÜ**

Ecz. Kamer TECEN

Klinik Eczacılık Tezli Yüksek Lisans Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2016

T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ İLE TEDAVİ EDİLEN HASTALARDA  
TEDAVİ İZLEMİNDE, İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE YAN ETKİLERİN  
SAPTANMASI VE ÖNLENMESİNDE KLİNİK ECZACININ ROLÜ**

**Ecz. Kamer TECEN**

**Klinik Eczacılık Tezli Yüksek Lisans Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç.Dr. Aygin EKİNCİOĞLU**

**ANKARA  
2016**

**Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile Tedavi Edilen Hastalarda Tedavi İzleminde, İlaç Etkileşimleri ve Yan Etkilerin Saptanması ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü**

**Ecz. Kamer TECEN**

Bu çalışma 19 Aralık 2016 tarihinde, jürimiz tarafından "Klinik Eczacılık Yüksek Lisans Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** Doç. Dr. Mesut SANCAR  
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı:** Yrd. Doç.Dr. Aygin EKİNCİOĞLU  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

**Üye:** Prof. Dr. Mustafa ERMAN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Preventif Onkoloji Anabilim Dalı

**ONAY**

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr.Diclehan ORHAN

Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

● **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

26/12/2016

Ecz. Kamer TECEN

**ETİK BEYAN**

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

Ecz. Kamer TECEN



**TEŞEKKÜR**

Tez çalışma sürecinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygı değer akademik danışmanım Yrd. Doç.Dr. Aygin Ekinciöğlu'na,

Tez konusunun belirlenmesinde ve sürecin yürütülmesinde yol göstereren, destek olan ve birlikte çalışmamıza olanak sağlayan Prof. Dr. Mustafa Erman ve Doç Dr. Saadettin Kılıçkap'a,

Yüksek lisans eğitimimdeki katkılarından dolayı Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Kutay Demirkan'a,

Tez yazım sürecindeki desteklerinden dolayı değerli meslektaşlarım ve dostlarım Nesligül Özdemir, Elif Aras, Emre Kara, Nursel Sürmelioğlu ve Cansu Uysal'a,

Tüm bu zorlu süreç boyunca bana her konuda destek olan nişanlım Orkun Yücel'e ve sevgili aileme,

Çok teşekkür ederim.

Ecz. Kamer Tecen

## ÖZET

**TECEN, K. Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda tedavi izleminde, ilaç etkileşimleri ve yan etkilerin saptanması ve önlenmesinde klinik eczacının rolü. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Eczacılık Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2016.** Yeni geliştirilen hedefe yönelik tedavilerden biri olan tirozin kinaz inhibitörlerinin kanser tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu tez çalışmasında; tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastaların tedavi izlemine klinik eczacının katılımı ile; ilaç etkileşimlerinin saptanması ve önlenmesi ile birlikte yan etkilerin eczacı tarafından izlenerek azaltılması hedeflenmektedir. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde Ekim 2015 - Nisan 2016 tarihleri arasında tedavisi sürdürülen ve tirozin kinaz inhibitörü kullanan 55 hasta, ilaç etkileşimleri ve yan etkiler açısından klinik eczacı tarafından izlenip değerlendirilmiştir. Çalışma süresi içerisinde toplam 92 ilaç etkileşimi saptanmış ve bu etkileşimlerin 54 (%58,69)'ü klinik eczacı tarafından anlamlı bulunarak değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirilmeye alınan ilaç etkileşimlerinden 18'i ile ilgili doktora öneride bulunulmuş ve doktorun onayı ile tedavide gerekli olan değişiklikler yapılmıştır. Tedavide gözlenen yan etkiler, klinik eczacı tarafından hasta ile yapılan birinci ve ikinci görüşmede değerlendirilmiş; özellikle deri, diyare, yorgunluk ve tiroid disfonksiyonu yan etkilerinin şiddetinde iki görüşme arasındaki değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu çalışma, kanser hastalarında ilaç kaynaklı sorunlara bağlı risklerin azaltılmasında, multidisipliner sağlık bakım ekibi içerisinde klinik eczacının yer almasının, özellikle ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkileri bakımından, tedavisi karmaşık olan kanser hastalarında, ilaçla ilgili sorunların azaltılabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** tirozin kinaz inhibitörleri, ilaç etkileşimleri, yan etkiler, multidisipliner ekip, klinik eczacı

**ABSTRACT**

**TECEN, K. The role of clinical pharmacist in detection and prevention of drug interactions and side effects in patients treated with tyrosine kinase inhibitors. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Master of Science Thesis in Clinical Pharmacy, Ankara, 2016.** The use of tyrosine kinase inhibitors as targeted therapies in cancer treatment becomes prevalent. The aim of this study was to determine and prevent drug-drug interactions and also to reduce side effects of tyrosine kinase inhibitors in patients by the involvement of clinical pharmacist in therapeutic monitoring. Fifty five patients using tyrosine kinase inhibitors between October 2015 and April 2016 and followed in the Hacettepe University Hospitals Oncology Hospital, Medical Oncology Department were monitored and evaluated by a clinical pharmacist in terms of drug-drug interactions and side effects. During the study, a total of 92 drug interactions were observed, of those 54 (58,69%) were regarded as clinically significant by a clinical pharmacist. Among those clinically significant drug interactions, pharmacist made recommendations about 18 interactions which were accepted by the doctor and required modifications were implemented where necessary. The side effects of therapies were evaluated at the initial and the second visits by clinical pharmacist, and statistically significant differences were found in severity of side effects related with skin, diarrhea, fatigue and thyroid dysfunction ( $p<0,005$ ). This study showed that the risks related with drug therapies, particularly with drug interactions and side effects can be reduced by the involvement of clinical pharmacist in multidisciplinary health care team in the treatment of cancer patients.

**Keywords:** tyrosine kinase inhibitors, drug interactions, side effects, multidisciplinary team, clinical pharmacist.



**İÇİNDEKİLER**

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
2.1. Kanser ve Görülme Sıklığı	4
2.2. Kanser ve Risk Faktörleri	5
2.3. Kanser Tedavisi	7
2.3.1. Cerrahi	7
2.3.2. Radyoterapi	8
2.3.3. Hormon tedavisi	9
2.3.4. Kemoterapi	11
2.3.5. Hedefe yönelik tedaviler	13
2.4. Klinik Eczacılık ve Kanser Hastalarının Tedavisinde Eczacının Rolü	24
2.4.1. Klinik Eczacılık ve Farmasötik Bakım	24
2.4.2. Kanser Tedavisinde Eczacının Rolü	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	27
3.1. Çalışma Süreci	28
3.2. Verilerin Analizi	29
<b>4. BULGULAR</b>	30
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	30

4.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile Gözlenen Yan Etkiler	35
4.3. Klinik Eczacının Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanan Hastaların Tedavi İzlemindeki Rolü	39
4.3.1. Yan Etki İzlemi ile İlgili Yapılan Öneriler	39
4.3.2. İlaç Etkileşimleri ile İlgili Yapılan Öneriler	41
<b>5. TARTIŞMA</b>	45
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	58
<b>7. KAYNAKLAR</b>	59
<b>8. EKLER</b>	
<b>EK 1.</b> Etik Kurul Onayı	
<b>EK 2.</b> Hasta Onam Formu	
<b>EK 3.</b> Hasta İzlem Formu	
<b>EK 4.</b> NCI-CTC Yan Etki İzlem Formu	
<b>9.ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ALK</b>	Anaplastik Lenfoma Kinaz (Anaplastic Lymphoma Kinase)
<b>ALL</b>	Akut Lenfoblastik Lösemi (Acute Lymphoblastic Leukemia)
<b>ALT</b>	Alanin Aminotransferaz (Alanine Aminotransferase)
<b>AST</b>	Aspartat Aminotransferaz (Aspartate Aminotransferase)
<b>ATP</b>	Adenozin Trifosfat (Adenosine triphosphate)
<b>AUC</b>	Eğri Altında Kalan Alan (Area Under The Curve)
<b>BRCA</b>	Meme Kanseri Geni (Breast Cancer Genes)
<b>Cmax</b>	Maksimum İlaç Konsantrasyonu (Maximum Serum Concentration)
<b>CML</b>	Kronik Miyeloid Lösemi (Chronic Myelogenous Leukemia)
<b>CSF-1R</b>	Koloni Uyarıcı Faktör 1 Reseptörü (Colony Stimulating Factor 1 Receptor)
<b>CYP450</b>	Sitokrom P450 (Cytochromes P450)
<b>dl</b>	Desilitre
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit (Deoxyribonucleic Acid)
<b>EGFR</b>	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (Epidermal Growth Factor Receptor)
<b>FAK</b>	Fokal Adezyon Kinaz (Focal Adhesion Kinase)
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
<b>FMO</b>	Flavin Monooksijenaz (Flavin Monooxygenase)
<b>FLT</b>	FMS Benzeri Tirozin Kinaz (FMS Like Tyrosine Kinase)
<b>g</b>	Gram
<b>HER</b>	İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (Human Epidermal Growth Factor Receptor)
<b>HIV</b>	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
<b>H<sub>2</sub>RA</b>	H <sub>2</sub> Reseptör Antagonisti (Histamine 2 Receptor Antagonist)
<b>INR</b>	Uluslar Arası Düzeltme Oranı (International Normalized Ratio)
<b>JAK</b>	Janus Kinaz (Janus Kinase)
<b>l</b>	Litre
<b>mg</b>	Miligram

<b>ml</b>	Mililitre
<b>µU</b>	Mikroünite
<b>mIU</b>	Miliinternasyonel ünite
<b>nmol</b>	Nanomol
<b>NCI-CTC</b>	Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)
<b>NSCLC</b>	Metastatik Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri (Non-small Cell Lung Cancer)
<b>PDGFR</b>	Trombosit Kaynaklı Çoğalma Faktörü Reseptörü (Platelet Derived Growth Factor Receptor)
<b>pH</b>	Potansiyel Hidrojen
<b>PPI</b>	Proton Pompası İnhibitörü
<b>PT</b>	Protrombin Zamanı
<b>RCC</b>	Böbrek Hücreli Karsinom (Renal Cell Carcinoma)
<b>RET</b>	Transfeksiyon Sırasında Yeniden Düzenleyici (Rearranged During Transfection)
<b>RON</b>	Reseptör d'orijin Nantais (Receptor d'orijin Nantais)
<b>RTK</b>	Reseptör Tirozin Kinaz (Receptor Tyrosine Kinase)
<b>TKİ</b>	Tirozin Kinaz İnhibitörü (Tyrosine Kinase Inhibitor)
<b>TRKB</b>	Tropomiyozin Reseptör Kinaz B (Tropomyosine Receptor Kinase B)
<b>TSH</b>	Tiroid Uyarıcı Hormon (Thyroid Stimulating Hormone)
<b>UGT</b>	Uridin Glukronil Transferaz (Uridine Glucuronyl Transferase)
<b>VEGFR</b>	Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Reseptörü (Vascular Endothelial Growth Factor)

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
<b>4.1.</b> Vizitlere göre her hasta için TKİ dışında kullanılan ilaç sayısı	34
<b>4.2.</b> Levotiroksin tedavisine yönelik öneri öncesi ve öneri sonrasında hastalarda TSH düzeyleri	39

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b>	Hormon tedavisinin kullanıldığı kanser türleri	10
<b>2.2.</b>	Hormon tedavisi ve yan etkileri	11
<b>2.3.</b>	Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması	12
<b>2.4.</b>	Tirozin kinaz inhibitörlerinin hedefleri, onay tarihleri ve endikasyonları	18
<b>2.5.</b>	Tirozin kinaz inhibitörlerinin siyah kutu uyarıları ve kullanım dozları	20
<b>2.6.</b>	Tirozin kinaz inhibitörlerinin metabolizasyonundan sorumlu olan enzimler	22
<b>2.7.</b>	Tirozin kinaz inhibitörleri ve ilaç-ilaç etkileşimleri	23
<b>4.1.</b>	Hastaların demografik verileri	30
<b>4.2.</b>	Hastalarda kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri	33
<b>4.3.</b>	Hastaların diğer hastalıkları için kullandığı ilaç tedavileri ve vizitlere göre dağılımı	34
<b>4.4.</b>	Hastalarda birinci, ikinci ve üçüncü vizitte tirozin kinaz inhibitörleri ile gözlenen yan etkiler.	35
<b>4.5.</b>	Birinci ve ikinci ziyaret kapsamında yan etki derecelerinin değerlendirilmesi	37
<b>4.6.</b>	Klinik eczacı tarafından saptanan ilaç kaynaklı yan etkiler ve çözüm önerileri	40
<b>4.7.</b>	Saptanan ilaç etkileşimlerinin vizitlere göre dağılımı	42
<b>4.8.</b>	Klinik eczacı tarafından değerlendirilen ilaç etkileşimleri	43

## 1. GİRİŞ

Kanser, çevresel veya genetik faktörler sonucunda hücrenin genetik materyalindeki bir hasar veya mutasyon sonucunda ortaya çıkan, kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada en fazla ölüme neden olan ikinci hastalıktır (1).

Hücrelerin kontrolsüz ve istenmeyen bir şekilde büyümesi ve çoğalması ile karakterize olan kanser, kitlede normal olmayan hücre veya tümörlerin meydana gelmesine neden olur. Tümör, etrafında yeni damarların oluşumu ile büyür ve zaman içinde metastatik özellik kazanır (1). Operasyon ve radyoterapi, lokal ve metastatik olmayan kanserlerde tedavide ilk tercih iken; günümüzde antikanser ilaçlar (kemoterapi, hormon tedavisi, biyolojik tedavi gibi) metastatik kanserde ilk seçenektir.

Kemoterapi, hızlı bölünen kanser hücrelerini hedef alsa da saç folikülleri, kemik iliği, gastrointestinal sistem hücreleri gibi hızlı proliferasyon gösteren normal hücreleri de etkiler (2). Normal hücrelerin de tedaviden zarar görmesi, konvansiyonel kemoterapötik ilaçlar ile toksisite gözlenmesi, zamanla gelişen çoklu ilaç direnci gibi sorunlar; temelde tümör hücresinin moleküler yapısında değişikliğe yol açarak etkisini gösteren yeni, hedefe yönelik tedavilerin gelişmesine neden olmuştur. Hedefe yönelik tedavinin amacı, spesifik biyolojik transdüksiyon yollarını veya tümörün büyüüp gelişmesine neden olan kanser proteinlerini bloke etmektir. Bu nedenle son yıllarda kanser tedavisinin etkinliğini arttırmak ve advers etkilerini azaltmak amacıyla daha spesifik hedefler bulunarak araştırmalar bu alana yönlendirilmiştir. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), monoklonal antikolar, hormonal tedavi, bortezomib ve talidomid gibi diğer ilaçlar hedefe yönelik tedavileri oluştururken; TKİ'nin, hastaların yaşam süresini uzatarak kanser tedavisinde önemli bir yere sahip olduğu bildirilmiştir (3). Ancak bu ilaçların tedavide yaygın olarak kullanılması ile birlikte ilaçlarla ilgili, özellikle ilaç etkileşimleri ve yan etkiler ile ilgili sorunlar ortaya çıkmıştır.

Tirozin kinaz inhibitörleri günümüzde birçok kanser türünün tedavisinde, özellikle kronik miyeloid lösemide (KML) yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle güvenli ve etkin olmalarına karşın TKİ'lerin kullanımı sırasında bazı yan etkiler

görülebilmektedir. Bu yan etkiler sıklıkla hafif olmakla birlikte, bazen hem hekim hem de hastayı alternatif tedavi seçimine yöneltebilmektedir.

Yapılan çalışmalar, etkinlik ve güvenlik açısından özellikle ikinci basamak tedavide konvansiyonel kemoterapi yerine, TKİ kullanımının çok daha avantajlı olduğunu göstermiştir (4). Ancak oral olarak kullanılan bu ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, kanser hastalarında meydana gelebilecek malnütrisyon, organ disfonksiyonu, ödem, nötropeni, trombositopeni ve buna benzer nedenlerle farklılık gösterebilmektedir (5).

Tirozin kinaz inhibitörlerinin, diğer sitotoksik ajanlara göre daha spesifik (örneğin kardiyotoksisite: QT interval uzaması, Torsades de pointes gibi) yan etkilerinin yanı sıra (%11,1); tromboembolik olaylar (%8,3) ve gastrointestinal perforasyon (%6,5) gibi yan etkilerinin sık olarak gözleendiği belirtilmiştir (6).

Tirozin kinaz inhibitörleri oral yol ile, günlük olarak ve sabit dozlarda kullanılmaktadır. Oral yol ile kullanılması absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyon yollarında bireysel farklılıkların gözlenmesine, yani ilaç farmakokinetiğinin ve farmakodinamiğinin değişken olmasına neden olmaktadır. Özellikle bağırsaklardan absorpsiyonda ilaç taşıyıcıları rol oynadığı için, bu fonksiyonları etkileyebilecek olan besin alımı, kullanılan ilaçlar veya var olan diğer durumlar; ilaçların kinetiğini değiştirebilmekte ve tedavideki başarıyı etkileyen faktörler arasında düşünülmektedir. Ayrıca renal ve/veya hepatik fonksiyonlar, genetik altyapı ve hasta uyuncu da tedavi başarısının bireyler arası farklılık göstermesinin nedenleri arasında sayılmaktadır (7).

Tirozin kinaz inhibitörlerinin birçoğu Sitokrom P450 (CYP 450) enzimi ile metabolize olduğundan (örneğin: sorafenib, sunitinib, gefitinib) etkileşim potansiyeli yüksek ilaçlar arasında yer almaktadır (8).

Kanser hastaları; kemoterapinin yanı sıra, var olan diğer kronik hastalıkları için ya da bağışıklık sistemini desteklemek amacıyla birçok ilacı bir arada kullanabilmektedir. Çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak olası ilaç etkileşimleri, bu hasta grubu için tedavide belirgin bir risk oluşturmaktadır. Kanser hastalarında ilaç kaynaklı sorunlara bağlı risklerin azaltılmasında, sağlık hizmetini sunan ekip içerisinde klinik



eczacının yer alması, hastanın yaşam kalitesini arttıracak bir yaklaşım olacaktır. Birçok çalışma, klinik eczacının tedavi sürecine katılımıyla, özellikle ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkileri bakımından tedavisi oldukça riskli olan kanser hastalarında, ilaçla ilgili sorunların anlamlı düzeyde azaldığını göstermiştir (9-11).

Tüm bu bilgiler ışığında, bu tez çalışması ile; klinik eczacının tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastaların tedavi izlemine katılımı ile; oluşabilecek ilaç etkileşimlerinin saptanması ve önlenmesi ile birlikte, yan etkilerin izlenerek azaltılması; böylelikle hastanın tedaviden optimum sonuçlar alması hedeflenmektedir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanser ve Görülme Sıklığı

Kanser, hücrelerdeki yapı değişiklikleri ile başlayıp hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile meydana gelen bir genom hastalığıdır. Birçok kanser türü başka organ ve dokulara metastaz yapma eğilimindedir. Metastaz sonucu meydana gelen metabolik değişimler, kansere bağlı ölümlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (1).

Kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada en fazla ölüme neden olan ikinci hastalıktır (12). Kansere yakalanan hasta sayısı her geçen gün hızla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu, 2030 yılında ölüm nedenleri arasında kanserin birinci sırada olacağını öngörmektedir (13). Kanser, sık görülmesinin yanı sıra mortalite ve morbiditenin yüksek olması ve tedavinin maliyeti, süresi ve yan etkileri nedeniyle günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri olarak görülmektedir (14).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı Dünya Kanser Raporu 2014'e göre, yıllık kansere yakalanma vakalarında ve kanser nedeniyle ölüm oranlarında önemli bir artış gözlenmektedir. Rapora göre, 2012'de dünya genelinde 14 milyon olan yeni kanser vakasının, tahmini olarak 2034 yılına kadar 22 milyona ulaşması beklenmektedir (15). Dünya kanser veri tabanı 2012 verilerine göre 2012 yılında dünyada toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm meydana gelmiştir. Bu verilere göre en çok gözlenen kanserler; akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) kanseri iken, en çok ölüme neden olan kanser türlerinin akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mide (%8,8) kanserleri olduğu belirtilmiştir (16).

Gelişmiş ve az gelişmiş ülkelerde, erkeklerde en sık görülen kanser türü akciğer kanseridir. Akciğer kanseri, gelişmiş ülkelerde meme kanserini geçerek kadınlarda en sık görülen kanser türü olurken, az gelişmiş ülkelerde ise meme kanseri halen kadınlarda en sık görülen kanser türüdür (17).

2013 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre ise, ülkemizde toplam kanser insidansı yüz binde 227,2 olarak belirtilmiştir ve bu oran dünya genelinin üzerinde

seyrederken, Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere oranla daha düşüktür. Bu verilere göre; bir yıl içinde, 103.070'i erkek ve 71.233'ü kadın olmak üzere, yaklaşık 174 bin kişiye kanser teşhisi konulmuştur. Erkeklerde en sık görülen kanserler arasında birinci sırayı akciğer kanseri alırken, ikinci sırada prostat kanseri yer almaktadır. Erkeklerde tütün ve tütün ürünlerine bağlı gelişen kanserler için öngörülen vaka sayısı 30.779'dur. Kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseri olurken, bir yıl içinde toplam 17.531 kadına meme kanseri teşhisi konulmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinde ise, lösemi en sık görülen kanser türüdür. 15-24 yaş grubu erkeklerde testis kanseri, bu yaş grubu kadınlarda ise tiroid kanseri ilk sırada yer almaktadır (16).

## 2.2. Kanser ve Risk Faktörleri

Kalıtımsal ve çevresel faktörlerin kanser oluşum riskini artırdığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır (18, 19). Yaş, genetik, immün sistem, diyet, sigara, alkol, karsinogenler ve infeksiyon, kanser oluşumu için risk faktörlerini oluşturmaktadır (20).

Yaş bağlı olarak kanser oluşum riski artış göstermektedir. Kanser tanısı alan hastaların yarısından fazlasını ve kanser nedeni ölümlerin yaklaşık dörtte üçünü 65 yaş üzeri hastalar oluşturmaktadır (21). Yaşlanma ile oluşan moleküler değişiklikler ve bağışıklık sistemindeki yetersizlik, yaşlı dokuların karsinogenlere duyarlılığını artırmaktadır. Karsinogenez çok uzun bir süreç olduğundan, 65 yaş ve üzeri kişilerde kanserin ortaya çıkma olasılığı artmaktadır. Yaş ilerledikçe özellikle akciğer, meme, prostat ve kolorektal gibi kanser türlerine yakalanma riskinde artış gözlenmektedir (22). Lösemi türleri ise sıklıkla çocukluk çağında görülmektedir (23).

Kanser, genellikle kalıtsal-genetik bir değişiklik olmaksızın ortaya çıksa da, bazı tip kanserlerde genetik geçiş söz konusudur. Bu durum, kişilerde kesin olarak kanser oluşacağı anlamına gelmese de, varolan bu genetik yatkınlık hastalığın ortaya çıkma ihtimalini artırmaktadır. Örneğin, meme hücrelerinin normal gelişimini sağlamayan ve kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyen meme kanseri geni 1 (BRCA1) ve meme kanseri geni 2 (BRCA2), kalıtıma bağlı meme kanserleri ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalar, bu genlerde meydana gelen bozukluk veya mutasyonların, meme

kanseri riskinde artışla sonuçlanacağını ortaya çıkarmıştır. Normal olmayan BRCA1 ve BRCA2 genleri, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10'undan sorumludur (24).

p53 geni tümör baskılayıcı bir gendir. Yapılan araştırmalarda insan tümörlerinin en az %50'sinde bu genin mutasyonları saptanmıştır. Tümör baskılayıcı genlerin aktivitesinin ve apoptozisinin baskılanmasının, karsinogenezde maligniteyi artırdığı bilinmektedir. p53 gen aktivasyonunun homozigot kaybı; akciğer, kolon ve meme gibi birçok organda kanser oluşumuna neden olmaktadır (25).

Kişiden kişiye değişiklik gösteren genetik farklılıklar, kanser tedavisine olan yaklaşımı etkilemiş ve kişiye özel tedaviye eğilimin artmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda, akciğer kanseri hastaların %5-10'unda epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gen mutasyonu ortaya çıkmıştır (26). Epidermal büyüme faktör reseptörü mutasyonunun tespiti ile, bu reseptörün kinaz aktivitesini bloke etmek amacıyla tirozin kinaz inhibitörleri olarak adlandırılan, gefitinib ve erlotinib gibi hedefe yönelik ilaçlar geliştirilmiştir (27).

İmmün sistem, organizmanın bütünlüğünü devam ettirmek için hayati önem taşımaktadır (28). Organ transplantasyonunda organ reddini engellemek amacıyla immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanan hastalarda, insan immün yetmezlik virüsüne (HIV) sahip olan hastalarda ve immüniteyi zayıflatan diğer hastalıklara sahip kişilerde kanser oluşum riski artmaktadır (29, 30). Bir yıl boyunca takip ve tedavisi yapılan 1000 HIV hastasının yaklaşık 7,7'sinde kanser ortaya çıkmaktadır (31).

Sigara, akciğer kanseri ve bazı lösemi türlerinin yanı sıra ağız, larenks, farenks, burun ve sinüsler, özofagus, karaciğer, pankreas, mide, böbrek, mesane, serviks ve bağırsak kanserleri de dahil olmak üzere birçok kanser türünün oluşum riskini arttırmaktadır. Sigara kullanımı, günlük tüketilen miktara bağlı olarak akciğer kanseri riskini 5-10 kat arttırmaktadır. Pasif içici bireylerde, hiç sigara kullanmayan ve sigarasız ortamlarda bulunan bireylere göre akciğer kanseri oluşum riski yaklaşık %20 oranında artmaktadır (32). Sigara kullanımı sonucunda oluşan bu mutasyonlar, K-RAS adındaki onkogende ve hücre bölünmesinde fren görevi yapan p53 geninde oluştuğunda, akciğer hücreleri durmadan bölünerek tümör oluşumuna neden olmaktadır (33, 34).

Epidemiyolojik çalışmalar, alkol tüketimi ve kanser arasında da bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ağır alkol tüketimi ( $\geq 50$  g/dl) başta kolon kanseri olmak üzere pek çok kanser türünün oluşum riskini artırmakta olup (35, 36); hafif alkol tüketiminin ( $< 12,5$  g/dl) de kanser riskini artırdığı gösterilmiştir (37).

Karsinogenler, mesleki ve çevresel uzun süreli maruziyet sonucunda, hücre deoksiribo nükleik asitini (DNA) etkileyerek kanser oluşumuna neden olan diğer bir risk faktörüdür (38, 39). Çok fazla güneş ışığına maruziyet, radyasyon, talaş, boya, katran, benzen, kloroform, besin yağları, gıda katkı maddeleri başlıca karsinogenleri oluşturmaktadır (40).

Bakteri, virüs ve parazit gibi infeksiyon ajanları, toplumda meydana gelen kanserlerin %20'sinden fazlasında sorumludur (41). Örneğin *Human Papilloma* Virüsü, serviks kanseri; Hepatit C ve B virüsleri, karaciğer kanseri; *Ebstein Barr* Virüsü ise, lenfoma ve nazofarinks kanseri riskini artırmaktadır (42).

### **2.3. Kanser Tedavisi**

Kanser tedavisi, tümörün bulunduğu yere ve şekline göre, bölgesel ya da sistemik olabilmektedir.

Kanser tedavisinde uygulanan yöntemler 5 başlık altında toplanabilir. Bu tedaviler, tek başına veya birlikte uygulanabilmektedir (2).

Kanser tedavisinde uygulanan yöntemler:

- Cerrahi
- Radyoterapi
- Hormon tedavisi
- Kemoterapi
- Hedefe yönelik tedaviler

#### **2.3.1. Cerrahi**

Cerrahi, kanserin ana tedavi yöntemlerinden biri olmakla birlikte, bölgesel bir tedavidir. Bu nedenle, metastaz gelişen hastalarda tercih edilmez; ancak tamamen lokalize halde bulunan, yayılmamış tümörlerde tercih edilmektedir. Cerrahi tedavi,

kanserde tanısal, önleyici, küratif ve palyatif amaçla kullanılabilir (43). Cerrahi işlemin bir seçenek olup olmadığı; kanserin türüne, kanserin evresine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlıdır. Genellikle kanserin erken evrelerinde, kanserli hücreyi almak için küratif amaçla kullanılmaktadır. Eğer kanser, vücudun başka bölgelerine de yayılmışsa, bu durumda cerrahi genellikle tercih edilmez, diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (44).

Lokal nüks riskinin düşük olması, cerrahi tedavinin en büyük avantajı iken; tedavi sonuçlarının, operasyonu uygulayan kişinin bilgi ve deneyimine bağlı olması, genel anestezi uygulanması, hastanede kalmayı gerektirmesi, cerrahi tedavinin dezavantajlarını oluşturmaktadır. Cerrahi tedavi sonrası en sık gözlenen yan etki ağrıdır ve operasyonun uygulandığı bölgeye göre yan etkiler çeşitlilik gösterebilmektedir (45, 46).

### **2.3.2. Radyoterapi**

Radyoterapi, kanser tedavisinde kullanılan en önemli tedavi yaklaşımlarından biri olmakla birlikte, tüm kanser vakalarının yarısından fazlasında kullanılmaktadır. Özellikle cilt kanseri, baş-boyun kanseri, erken evre Hodgkin veya Non-Hodgkin Lenfoma gibi bazı tip tümörlerin tedavisinde ilk tedavi seçeneği olabilmektedir. Akciğer, meme, uterus, prostat, testis, mesane, tiroid ve beyin kanserlerinin tedavisinde de kullanılabilir. Radyoterapi kanser tedavisinde, tek başına, kemoterapi veya cerrahi tedavi ile birlikte verilebilmektedir. Pre-operatif radyoterapi, genellikle kanser kitlesini küçültmek amacı ile verilirken, post-operatif radyoterapi, o bölgede gizli kalabilecek bazı kanser hücrelerini yok etmek amacı ile uygulanmaktadır (47).

Pre-operatif radyoterapi, cerrahi öncesi tümörün yer aldığı bölgenin daha iyi vaskülarize ve oksijenize olmasını sağlarken; yara iyileşmesinde ve cerrahi girişimin gerçekleştirilmesinde gecikmeye neden olabilmektedir. Post-operatif radyoterapinin avantajı, doğru patolojik evrelemenin elde edilmesi, tümör yayılımının bilinmesi ve bunun sonucunda radyoterapi girişlerinin doğru saptanmasına imkan vermesi iken, cerrahi yatağın kontaminasyonu sonucu hastalığın yayılmasına neden olabilmesi ise

dezavantajını oluşturmaktadır. Radyoterapi uygulanan hastalardaki başlıca yan etkiler (48);

- Beyin ödemi
- Saç dökülmesi
- Ağız yaraları, ağız kuruluğu, boğaz ağrısı, tat almada değişim
- Cilt reaksiyonları
- Ödem
- Ağrı
- Pnömoni
- Bulantı, kusma, iştahsızlık
- İshal
- İdrar yaparken ağrı, cinsel isteksizlik, kısırlık
- Kemiklerin büyümesinde yavaşlama
- Yorgunluk

olarak gözlenebilmektedir.

### **2.3.3. Hormon Tedavisi**

Hormonlar, özel bezler tarafından kana salgılanan ve kan yolu ile ulaştıkları doku ve organlarda fonksiyon düzenleyici bir etki meydana getiren organik bileşiklerdir.

Hormon tedavisi, vücuttaki hormon miktarını değiştirerek etki göstermesi sebebiyle meme, prostat kanseri ve üreme sistemi gibi kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Tablo 2.1). Hormon tedavisi doz ayarlamasının güçlüğü, karaciğer üzerine olumsuz etkileri sebebiyle dezavantajlar içermektedir. Hormon tedavisi ile gözlenen yan etkiler, genellikle tedavinin sonlandırılması ile ortadan kalkar. Bu yan etkiler, kullanılan ilaca bağlıdır ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Hormon tedavisi sonucu ortaya çıkan yan etkiler Tablo 2.2’de gösterilmiştir (49) .

**Tablo 2.1.** Hormon tedavisinin kullanıldığı kanser türleri

Hormon Tedavisi	Kanser Türleri
Kortikosteroidler	Malign lenfomalar
Somatostatin analogları	Nöroendokrin tümör, Merkel hücreli karsinom
Progestinler	Endometrium, meme, prostat, uterus sarkomları
Östrojenler	Prostat kanseri
Androjenler	Meme kanseri
Gonadotropin saliverici hormon agonist ve antagonistleri (löprolid, degareliks)	Prostat ve meme kanseri
Abirateron	Prostat kanseri
Aromataz inhibitörleri <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geri dönüşümlü (letrozol, anastrozol)</li> <li>• Geri dönüşümsüz (eksemestan)</li> </ul>	Meme ve endometrium kanseri, uterus sarkomları
Hormon reseptör inhibitörleri <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seçici östrojen reseptör modülatörleri (tamoksifen, raloksifen, toremifen, fulvestrant)</li> <li>• Antiandrojenler (flutamid, bikalutamid, enzalutamid)</li> </ul>	Meme kanseri  Prostat kanseri



**Tablo 2.2.** Hormon tedavisi ve yan etkileri

Hormon Tedavisi	Yan Etkiler
Hormon analogları <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortikosteroidler</li> <li>• Somatostatin analogları</li> <li>• Progestinler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pnömatosis intestinalis, osteoporoz, osteonekroz</li> <li>– Safra kesesi taşları, abseler</li> <li>– Venöz ve arterial tromboembolizm, osteoporoz</li> </ul>
Hormon sentezi inhibitörleri <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gonadotropin salıverici hormon agonist ve antagonistleri</li> <li>• Abirateron</li> <li>• Aromataz inhibitörleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Osteoporoz, jinekomasti, vücuttaki yağ oranında artış, subkutanöz hematoma</li> <li>– Ödem, idrar yolu enfeksiyonu</li> <li>– Osteoporoz</li> </ul>
Hormon reseptör inhibitörleri <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seçici östojen reseptör modülatörleri (tamoksifen)</li> <li>• Antiandrojenler (flutamid ve bikalutamid)</li> <li>• Antiandojen (enzalutamid)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Karaciğer yağlanması, endometriyal polip, hiperplazi, karsinom, uterus sarkomları</li> <li>– Osteoporoz</li> <li>– Diyare</li> </ul>

#### 2.3.4. Kemoterapi

Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek veya bu hücrelerin büyümesini kontrol altına almak için, ilaç kullanılarak yapılan tedavi yöntemidir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar antineoplastikler olarak da isimlendirilir (Tablo 2.3). Kemoterapi, tek başına veya cerrahi ve radyoterapi ile birlikte uygulanabilmektedir. Kemoterapi, cerrahi işlemin yapılamadığı, özellikle ilerlemiş kanser olgularında hastalığın

remisyonunda diğer tedavi yöntemlerine göre avantaj sağlamaktadır. Kemoterapinin en büyük dezavantajı ise, radyoterapi gibi kanserli doku dışında diğer sağlıklı dokulara da zarar vermesidir (50).

Bu amaçla kullanılan ilaçlar, kemik iliği, saç, mukoza gibi hızlı çoğalan normal hücreleri de etkileyerek, hastada kanama, yorgunluk, enfeksiyon, saç dökülmesi, ağız içi enfeksiyonu ve ishal gibi yan etkilerin görülmesine sebep olabilir (Tablo 2.3). Buna ek olarak, organları etkileyerek kalp, böbrek, solunum sistemi, karaciğer, üreme ve sinir sistemi hücrelerinde hasar oluşma riskini artırabilmektedir (51).

**Tablo 2.3.** Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması

<b>Sınıf/Etki Mekanizması</b>	<b>Kemoterapötik Ajanlar</b>	<b>Yan Etkiler</b>
<b>Alkilleyici Ajanlar</b>	Busulfan Karmustin Klorambusil Siklofosfamid Dakarbazin İfosfamid Lomustin Melfalan Prokarbazin	Hematopoetik (trombositopeni, nötropeni) Gastrointestinal (bulantı-kusma, stomatit) Reprodüktif Sistem Renal (hemorajik sistit, nefrotoksisite)
<b>Antimetabolitler</b>	Kladribin Fludarabin Gemsitabin Sitarabin Flurourasil Metotreksat Merkaptopurin	Hematopoetik (trombositopeni, nötropeni, anemi) Gastrointestinal (bulantı-kusma, stomatit) Dermatolojik (kaşıntı, döküntü, venlerde koyulaşma, alopesi)

**Tablo 2.3.** Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması (devam)

<b>Alkaloidler</b>	Vinkristin Vinblastin Vinorelbin Etoposid Teniposid Paklitaksel Doksetaksel	Hematopoetik (trombositopeni,nötropeni,anemi) Gastrointestinal (bulantı-kusma, stomatit) Dermatolojik (lokal doku nekrozu, alopesi, paralitik ileus, çene ağrısı) Nörolojik (nörotoksisite, periferel nöropati) Reprodüktif Sistem
<b>Antrasiklin ve Antitümör Antibiyotikleri</b>	Aktinomisin D Adriamisin Bleomisin Epirubisin İdarubisin Doksorubisin Daktinomisin	Hematopoetik (trombositopeni, nötropeni, anemi) Gastrointestinal (bulantı-kusma, stomatit) Dermatolojik (hiperpigmentasyon, alopesi) Kardiyak (kardiyoksisite, aritmi, kardiyomiyopati)
<b>Hormonal Agonist ve Antagonistleri</b>	Tamoksifen Toremifen Raloksifen Lörolid Flutamid	Reprodüktif Sistem (menstrüel bozukluklar) Hematopoetik (enfeksiyonlar) Gastrointestinal (mide iritasyonu) Endokrin (Jinekomasti, Cushing Sendromu)
<b>Platin Bileşikleri</b>	Sisplatin Karboplatin Oksaliplatin	Hematopoetik (trombositopeni, nötropeni, anemi) Gastrointestinal (bulantı-kusma, stomatit) Dermatolojik (lokal doku nekrozu, alopesi) Nefrotoksisite Ototoksisite Nörotoksisite

### 2.3.5. Hedefe Yönelik Tedaviler

Moleküler biyolojideki gelişmeler ve genetik kodun çözülmesi sayesinde, kanser hücrelerinde yeni hedef moleküller keşfedilmekte ve özellikle bu hedeflere yönelik tedaviler geliştirilmektedir. Hedefe yönelik tedavide, kanser hücrelerini diğer

hücrelerden ayıran genetik farklılıklar tespit edilmekte ve bu mutant yollar üzerinde hedef belirlenmektedir. Böylece sadece mutasyon bulunan hücrelerin çoğalması engellenmektedir. Kemoterapinin aksine, bu tedaviler kanser hücrelerinin vücutta büyüme, bölünme ve yayılma süreç ve yollarında yer alan spesifik moleküller ile etkileşmektedir. Bu nedenle kemoterapi ile sık gördüğümüz, saç dökülmesi, bulantı ve kusma, kemik iliği baskılanması gibi yan etkiler hedefe yönelik tedavilerde daha nadir gözlenmektedir (52). Hedefe yönelik tedaviler, 4 başlık altında sınıflandırılabilir (53);

- Sitokinler
- Aşılar
- Uyarıcı molekülleri önleyenler: Monoklonal antikolar
- Sinyal ileti inhibitörleri: Tirozin kinaz inhibitörleri

### **Sitokinler**

Sitokinler, bağışıklık sisteminin farklı hücreleri tarafından üretilen biyolojik olarak aktif proteinlerdir; lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasında, antijenlerin eliminasyonunda, hematopoetik hücrelerin gelişmesinde rol oynar (54). Sitokinler temel etkilerine göre 4 gruba ayrılır (55);

- 1) Doğal immünitete aracılık eden sitokinler
  - Tip 1 interferonlar
  - Tümör nekrotizan faktör
  - İnterlökin-1
  - İnterlökin-6
  - Kemokinler
- 2) Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiyasyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenlerini tanımlamalarına yanıtı temin eden sitokinler
  - İnterlökin-2
  - İnterlökin-4
  - Transforming büyüme faktörü-Beta

### 3) Başışıklık aracılığıyla enflamasyonu dzenleyen sitokinler

- İnterferon Gama
- Lenfotoksin
- İnterlökin 10
- İnterlökin-5
- İnterlökin-12

### 4) İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden mediyatörler

- C-kit-ligand
- İnterlökin-3
- Granülosit-makrofaj koloni simulatör faktör
- Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör
- Granülosit koloni stimulatör faktör
- İnterlökin-7
- İnterlökin-9
- İnterlökin-11

## **Aşılar**

Başışıklık sistemini harekete geçirerek kanser oluşumunu, ilerlemesini ve yayılmasını önlemek amacıyla geliştirilen uygulamadır. Tümör hücrelerine karşı hücre sel sitotoksitesiyi uyarmak amacıyla hücre aşıları, protein ve peptid aşıları, nükleik asit ve rekombinant virüs aşıları, heat shock protein aşıları, dendritik hücre aşıları gibi çeşitli aşılar geliştirilmiştir (56).

## **Uyarıcı Molekülleri Önleyenler: Monoklonal Antikorlar**

Monoklonal antikorlar, hibrit hücreleri tarafından üretilen homojen antikor topluluklarıdır; kanser hücrelerinin bölünme ve anjiyogenezde kullandıkları sinyal yollarını inhibe ederek ve/veya tümör hücrelerine karşı immünolojik cevapları artırarak etki gösterir (57). Monoklonal antikorlar, 20 yıldan uzun bir süredir çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan, genellikle düşük toksisite ve yüksek özgüllük gösteren ilaçlardır ki bu yönleriyle kemoterapiye üstünlük göstermektedir (58).

Günümüzde ilaç olarak üretilen başlıca antikorlar; trastuzumab, setuksimab, bevasizumab, alemtuzumab, rituksimab gibi monoklonal antikorlardır. Hedef aldıkları başlıca kanserler ise; meme kanseri, kolon kanseri ve çeşitli kan kanserleridir. En sık gözlenen yan etkilerini; hipertansiyon/hipotansiyon, hipertiroidizm/hipotiroidizm, kalp yetmezliği, tromboemboli, anjiyoödem, aritmi ve gastrointestinal perforasyon oluşturmaktadır (59).

### **Sinyal İleti İnhibitörleri: Tirozin Kinaz İnhibitörleri**

Tirozin kinaz, adenosin trifosfattan (ATP) hedef proteine fosfor grubunun transferini sağlayarak, protein fosforilasyonunu katalizleyen bir enzimdir ve hücrelerin normal şekilde bölünmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu enzim; sinyal iletimi, hücrelerin çoğalması, apoptozisi gibi fonksiyonları kontrol ettiği için, bu süreçlerde meydana gelen bazı değişimler de kansere sebep olur. Tirozin kinazlar; reseptör protein kinazlar (membran yerleşimli protein kinazlar) ve non-reseptör protein kinazlar (sitoplazmik protein kinazlar) olarak sınıflandırılır (60).

Resepör tirozin kinazlar (RTK), hücre-hücre iletişimine yardım eden sinyal transdüksiyon yollarının temel bileşenidir. Polipeptid ligandları bağlayan ve özellikle büyüme faktörlerinin de yer aldığı bu tek geçişli transmembran reseptörleri; hücrel büyüme, farklılaşma ve metabolizasyon gibi süreçlerde önemli rol oynamaktadır (61). RTK ailesinde 58 transmembran protein bulunmaktadır. Bu reseptörler arasında; insülin reseptörü, büyüme faktörleri reseptörleri ve efrin reseptörleri yer almaktadır.

Non-reseptör protein kinazlar, ATP'den fosfat grubunu tirozin amino asitine transfer eden fosfotransferaz enzimidir. Bu grup içerisinde Src, Abl, fokal adezyon kinazı (FAK) ve janus kinaz (JAK) proteinleri yer almaktadır (62).

Non-reseptör tirozin kinazların sürekli aktivasyonu ve onkogenik sinyal iletimi, transformasyon, tümör büyümesi, motilite ve invazyon artışı ile anjiyogenez gibi malign fenotipe özgü hücrel olayları hızlandırır (63).

Tirozin kinaz inhibitörleri ise, tirozin kinazların katalizlediği protein fosforilasyonunu engelleyerek hücre döngüsünü durdurur ve tümör hücresinin apoptozunu sağlar; bu etkileri sebebiyle çeşitli kanserlerin hedefe yönelik tedavisinde

kullanılmaktadır (64). Aynı etki mekanizmasını paylaştıklarına rağmen, tirozin kinaz inhibitörleri farmakokinetikleri, maddeye özgü yan etkileri ve hedef kinazın spektrumunu açısından birbirlerinden farklılık gösterir ve tümü oral olarak günlük, sabit dozlarda kullanılır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kabul edilen tirozin kinaz inhibitörleri, hedefleri, onay tarihleri ve endikasyonları Tablo 2.4'te; tirozin kinaz inhibitörlerinin FDA tarafından izlemine yönelik belirlenen siyah kutu uyarısı (black box warning) ve uygulama dozları ise Tablo 2.5'te gösterilmiştir (65).

İmatinib, ilk üretilen tirozin kinaz inhibitörüdür ve sonrasında gefitinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib ve dasatinib gibi diğer ilaçlar da tedavide kullanıma girmiştir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin oral yol ile kullanılması absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyon yollarında bireysel farklılıkların gözlenmesine, yani ilaç farmakokinetiğinin ve farmakodinamiğinin değişken olmasına neden olmaktadır. Özellikle bağırsaklardan absorpsiyonda ilaç taşıyıcıları rol oynadığı için; bu fonksiyonları etkileyebilecek olan, besin alımı, kullanılan ilaçlar veya var olan diğer durumlar ilaçların kinetiğini değiştirebilmekte ve tedavideki başarıyı etkileyen faktörler arasında düşünülmektedir. Ayrıca renal ve/veya hepatik fonksiyonlar, genetik altyapı ve hasta uyuncu da tedavi başarısının bireyler arası farklılık göstermesinin nedenleri arasında sayılmaktadır (7).

Tirozin kinaz inhibitörlerinin kansere özel olan moleküler ve hücrel değişikliklere odaklanarak, kemoterapi ve radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemlerinden daha etkili olabilmesi ve normal hücrelere daha az zarar vermesi tedavideki avantajı oluştururken; hedef reseptöre bağlı olarak tedavi sürecini etkileyecek ciddi toksik etkilerin meydana gelmesi ise dezavantajını oluşturmaktadır (66). Yapılan çalışmalar, etkinlik ve güvenlik açısından özellikle ikinci basamak tedavide kemoterapi yerine, TKİ kullanımının çok daha avantajlı olduğunu göstermiştir (67).

**Tablo 2.4.** Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin hedefleri, onay tarihleri ve endikasyonları

<b>Tirozin kinaz inhibitörleri</b>	<b>Hedefler</b>	<b>FDA onay tarihi</b>	<b>Endikasyonları</b>
<b>Afatinib (Gilotrif®)</b>	EGFR, HER2, HER4	2013	Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
<b>Aksitinib (Inlyta®)</b>	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3	2012	İlerlemiş böbrek hücreli karsinom
<b>Bosutinib (Bosulif®)</b>	Bcr-Abl, Src	2012	Kronik miyeloid lösemi
<b>Cabozantinib (Cometriq®)</b>	RET, MET, VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3, KIT, TRKB, FLT-3, AXL, ve TIE-2	2012	Tiroid kanseri
<b>Krizotinib (Xalkori®)</b>	ALK, MET, RON	2011	Akut lenfoblastik lösemi + Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
<b>Dasatinib (Sprycel®)</b>	Bcr-Abl, Src	2006	Kronik miyeloid lösemi, Akut lenfoblastik lösemi
<b>Erlotinib (Tarceva®)</b>	EGFR	2004	Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, metastatik pankreatik kanser
<b>Gefitinib (Iressa®)</b>	EGFR	2003	Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
<b>Imatinib (Gleevec®)</b>	Bcr-Abl	2001	Kronik miyeloid lösemi, Gastrointestinal stromal tümör + Akut lenfoblastik lösemi



**Tablo 2.4.** Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin hedefleri, onay tarihleri ve endikasyonları (devam)

<b>Lapatinib</b> (Tykerb®)	EGFR, HER2	2007	Metastatik meme kanseri
<b>Nilotinib</b> (Tasigna®)	Bcr-Abl	2007	Kronik miyeloid lösemi
<b>Pazopanib</b> (Votrient®)	VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3	2009	İlerlemiş böbrek hücreli karsinom yumuşak doku sarkomları
<b>Ponatinib</b> (Iclusig®)	Bcr-Abl	2012	Kronik miyeloid lösemi + Akut lenfoblastik lösemi
<b>Regorafenib</b> (Stivarga®)	VEGFR2 ve TIE	2012	Metastatik kolorektal kanser, Gastrointestinal stromal tümör
<b>Sorafenib</b> (Nexavar®)	KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 VE PDGFR-B	2005	İlerlemiş böbrek hücreli karsinom
<b>Sunitinib</b> (Sutent®)	PDGFR ( $\alpha,\beta$ ) VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3, KIT, FLT3, CSF-1R, RET	2006	İlerlemiş böbrek hücreli karsinom, Gastrointestinal stromal tümör
<b>Vandetanib</b> (Caprelsa®)	EGFR, VEGFR, RET	2011	Tiroid kanseri
<b>Ruxulotinib</b> (Jakafi®)	JAK1 ve JAK2	2011	Primer miyelofibrozis
<b>Tofacitinib</b> (Tasocitinib®)	JAK1 ve JAK3	2012	Romatoid artrit

\*ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz; CSF-1R: Koloni Uyarıcı Faktör 1 Reseptörü; EGFR: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü; FLT: FMS Benzeri Tirozin Kinaz; HER: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü; PDGFR: Trombosit Kaynaklı Çoğalma Faktörü Reseptörü; RET: Transfeksiyon Sırasında Yeniden Düzenleyici; RON: Reseptör D'orijin Nantais; TRKB: Tropomyozin Reseptör Kinaz B; VEGFR: Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Reseptörü

**Tablo 2.5.** Tirozin kinaz inhibitörlerinin siyah kutu uyarıları ve kullanım dozları

<b>Tirozin kinaz inhibitörü</b>	<b>Siyah kutu uyarısı</b>	<b>Uygulanan günlük doz</b>
<b>Afatinib (Gilotrif®)</b>	-	1 kez 40 mg
<b>Aksitinib (Inlyta®)</b>	-	2 kez 5 mg
<b>Bosutinib (Bosulif®)</b>	-	1 kez 500 mg
<b>Cabozantinib (Cometriq®)</b>	Hemoraji	1 kez 140 mg
<b>Krizotinib (Xalkori®)</b>	-	2 kez 250 mg
<b>Dasatinib (Sprycel®)</b>	-	Günde 1 kez 100 mg
<b>Erlotinib (Tarceva®)</b>	-	1 kez 100-150 mg
<b>Gefitinib (Iressa®)</b>	-	1 kez 250 mg
<b>Imatinib (Gleevec®)</b>	-	1 kez 300-800 mg
<b>Lapatinib (Tykerb®)</b>	Hepatotoksisite	1 kez 1250-1500 mg
<b>Nilotinib (Tasigna®)</b>	QT uzaması	2 kez 300 mg
<b>Pazopanib (Votrient®)</b>	Hepatotoksisite	1 kez 800 mg
<b>Ponatinib (Iclusig®)</b>	Arteriyel tromboz ve hepatotoksisite	1 kez 45 mg
<b>Regorafenib (Stivarga®)</b>	Hepatotoksisite	1 kez 160 mg

**Tablo 2.5.** Tirozin kinaz inhibitörlerinin siyah kutu uyarıları ve kullanım dozları (devam)

<b>Sorafenib (Nexavar®)</b>	-	2 kez 400 mg
<b>Sunitinib (Sutent®)</b>	Hepatotoksisite	1 kez 37.5-50 mg
<b>Vandetanib (Caprelsa®)</b>	QT uzaması	1 kez 800 mg
<b>Ruxolitinib (Jakafi®)</b>	-	1 kez 50 mg
<b>Tofacitinib (Tasocitinib®)</b>	-	2 kez 5 mg

#### **Tirozin Kinaz İnhibitörleri Yan Etkileri**

Tirozin kinaz inhibitörleri genellikle iyi tolere edilirken; kalp, akciğer, karaciğer, böbrekler, tiroid, deri, gastrointestinal sistem ve sinir sistemi gibi çeşitli organlar ve sistemler üzerinde ciddi toksik etkilere neden olmaktadır. Tirozin kinaz inhibitörlerinin diğer sitotoksik ajanlara göre daha spesifik (örneğin kardiyotoksisite: QT interval uzaması, Torsades de pointes) yan etkilerinin (%11,1) yanı sıra; tromboembolik olaylar (%8,3) ve gastrointestinal perforasyon (%6,5) gibi yan etkilerinin de sık olarak gözlemlendiği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (6). Yan etkileri, hedef reseptöre göre farklılık göstermekle birlikte, sıklıkla ortaya çıkan yan etkileri (68, 69);

- EGFR inhibisyonu ile; genellikle deri döküntüsü, ishal, mukozit, daha az sıklıkta pnömoni,
- VEGFR inhibisyonu ile; hipertansiyon, proteinüri, yara iyileşmesi, komplikasyonları, el-ayak deri reaksiyonu (HFSR) , arteriyel tromboembolizm ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi bazı vasküler komplikasyonlar,
- HER2 inhibisyonu ile; genellikle ishal, döküntü ve daha az sıklıkla ventrikül disfonksiyonu,



**Tablo 2.6.** Tirozin kinaz inhibitörlerinin metabolizasyonundan sorumlu olan enzimler (devam)

<b>Ruxulotinib</b>			Major			Minor			
<b>Tofacitinib</b>			Major				Minor		

\*UGT: Uridin glukronil transferaz; FMO: Flavin monooksijenaz

**Tablo 2.7.** Tirozin kinaz inhibitörleri ve ilaç-ilaç etkileşimleri

<b>Tirozin kinaz inhibitörü</b>	<b>Etkileşen ilaç</b>	<b>Etkileşim mekanizması</b>	<b>Öneriler</b>
<b>Geftinib</b>	Anastrozol	-	Karaciğer enzimleri takip edilmelidir.
	Varfarin	Geftinib, varfarin metabolizasyonunu inhibe edebilir.	Özellikle varfarin tedavisine başlandıktan sonraki 2 hafta boyunca protombin zamanı (PT), Uluslararası Düzeltme Oranı (INR) takip edilmelidir. Gerekirse varfarin dozu ayarlanmalıdır.
<b>Lapatinib</b>	Deksametazon	Lapatinibin metabolizasyonu artar.	Hepatotoksisite yönünden izlenmelidir.
<b>Pazopanib</b>	Simvastatin	Transaminaz düzeylerinde artış gözlenebilir.	Karaciğer hasarı yönünden hasta izlenmelidir.
<b>Sorafenib</b>	Prednizolon	Prednizolon, sorafenib metabolizasyonunu azalattığı için, sorafenib konsantrasyonu artar.	Sorafenibin en uygun dozunun saptanması açısından, tedavinin izlenmesi gerekir.
<b>Sunitinib</b>	Levotiroksin	Mekanizma belli değil	Hipotiroidi olan hastalarda tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir.

**Tablo 2.7.** Tirozin kinaz inhibitörleri ve ilaç-ilaç etkileşimleri (devam)

<b>İmatinib</b>	Vorikonazol	İmatinib metabolizasyonu vorikonazol tarafından inhibe edilir.	İmatinib kan konsantrasyonu, deri lezyonları ile kendini gösteren imatinib toksisitesi açısından takip edilmelidir.
	Amlodipin	Amlodipin, CYP3A4 inhibitörüdür ve imatinib konsantrasyonunu artırır.	İmatinib toksisitesi açısından, imatinib kan konsantrasyonu takip edilmelidir.
	Fenitoin	İmatinibin eğri altında kalan alan (AUC) değerini yaklaşık %80 kadar azaltır.	-
	Levotiroksin	Mekanizma belli değil	Hipotiroidi olan hastalarda tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir. Hipotiroidizme neden olabilir.

## 2.4. KLİNİK ECZACILIK VE KANSER TEDAVİSİNDE ECZACININ ROLÜ

### 2.4.1 Klinik Eczacılık ve Farmasötik Bakım

Amerikan Klinik Eczacılık Birliği tanımına göre klinik eczacılık, hastanın ilaç tedavisini en uygun şekilde düzenlemek ve sağlığı korumayı, iyileşmeyi ve hastalığı önlemeyi sağlamak amacıyla eczacı tarafından sunulan, hasta bakımını kapsayan bir sağlık bilimi alanıdır. Klinik eczacı rutin olarak ilaç tedavisinin değerlendirir ve hasta ve sağlık personeline önerilerde bulunur. Klinik eczacılar, ilaçların güvenli, uygun ve maliyet-etkili şekilde kullanımı için bilimsel olarak sağlam bilgi ve danışma kaynağıdır. (71).

Avrupa Klinik Eczacılık Derneği'nin tanımına göre ise klinik eczacılık; klinik eczacının, tıbbi ürün ve cihazların akılcı ve uygun kullanımını sağlayan; hastanelerde, eczanelerde, bakım evlerinde, evde bakım hizmetlerinde ve diğer alanlarda reçetelenen ve kullanılan ilaçlar ile ilgili olarak eczacının verdiği tüm hizmetleri kapsar. 'Klinik' kelimesi hastanın sağlığı ile ilgili yapılan aktiviteleri işaret eder (72).

Farmasötik bakım, hastanın yaşam kalitesini artırmak amacıyla ilaç tedavisiyle ilgili sağlık çalışanlarının üstlendiği mesleki sorumluluktur (72).

Klinik eczacılık yoğun eğitim almış klinik eczacının ilaçla ilgili sunduğu hizmet iken, farmasötik bakım tüm sağlık çalışanlarının ilaçla ilgili sunduğu hizmettir (72).

Hasta eğitimi, ilaç danışmanlığı, hasta profili oluşturma, ilaç düzeylerinin izlenmesi, damar içi solüsyonların hazırlanması ve hastaya sunumu, klinik farmakokinetik hizmeti, ilaç etkileşimlerinin önlenmesi klinik eczacının temel görevleri arasında yer almaktadır (73).

#### **2.4.2. Kanser Tedavisinde Eczacının Rolü**

Kanser tedavisinde kullanılan ajanlar, hastanın yaşam kalitesini ve tedavinin devam edilebilirliğini etkileyecek düzeyde, çeşitli yan etkilere ve ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır. Kanser hastaları; tedavide kullanılan ajanların yanı sıra, var olan diğer kronik hastalıkları için ya da bağışıklık sistemini desteklemek amacıyla birçok ilacı bir arada kullanabilmektedir. Çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak, olası ilaç etkileşimleri, bu hasta grubu için tedavide risk oluşturmaktadır. Kanser hastalarında ilaç dozunun düzenlenmesi, terapötik ilaç düzeyi takibi, uygun farmasötik dozaj şeklinin belirlenmesi, ilaç yan etkileri ve ilaç etkileşimlerinin önününe geçilmesi gibi, ilaç kaynaklı sorunların önlenmesi, kanser tedavisinde klinik eczacının temel görevini oluşturmaktadır. Böylelikle ekip içerisinde klinik eczacının yer alması, hastanın yaşam kalitesini arttıracak bir yaklaşım olmaktadır (74). Birçok çalışma klinik eczacının tedavi sürecine katılımı ile, özellikle ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkileri bakımından, tedavisi oldukça riskli olan kanser hastalarında ilaçla ilgili sorunların anlamlı düzeyde azaldığını göstermiştir (9-11).

Daha önce literatürde tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda ilaçla ilgili karşılaşılabilecek sorunları gösteren ve bu sorunların ortadan kaldırılmasında klinik eczacının katkısını gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında, bu çalışma ile; klinik eczacının tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastaların tedavi izlemine katılımı ile; oluşabilecek ilaç etkileşimlerinin saptanması ve önlenmesi ile birlikte, yan etkilerin izlenerek azaltılması; böylelikle hastanın tedaviden optimum sonuçlar alması sağlanmaya çalışılmıştır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde Ekim 2015 - Nisan 2016 tarihleri arasında yapılmış, randomize olmayan, kesitsel, prospektif bir çalışmadır. Çalışma öncesinde, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'undan onay alınmıştır (Bkz. EK 1) .

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde takibi ve tedavisi yapılan;

- doktoru tarafından çalışmaya katılması uygun bulunan,
- çalışmaya katılmak için yazılı onam veren,
- 18 yaş üstü,
- erlotinib, pazopanib, sunitinib, aksitinib, krizotinib, sorafenib, vemurafenib, imatinib, dabrafenib ve regorafenib adlı tirozin kinaz inhibitörlerinden birini kullanmakta olan,
- mental problemleri olmayan, iletişim kurmaya uygun olan

hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşımayan, yazılı onam (Bkz. EK 2) vermeyen ve doktor tarafından çalışmaya dahil edilmesi uygun bulunmayan hastalar, çalışma dışı bırakılmıştır.

Ekim 2015 - Nisan 2016 tarihleri arasında, tedavisini almak için Tıbbi Onkoloji bölümüne gelen, tirozin kinaz inhibitörü kullanmakta olan hastalar, her günün son poliklinik randevusundan sonra, bir sonraki günün doktor randevuları klinik eczacı tarafından incelenerek belirlenmiş ve poliklinik kontrollerinde doktoru ile birlikte yer alarak hastanın ilaç tedavisine yönelik bilgileri alınmıştır.

Çalışmada, daha önce yapılmış olan benzer bir çalışma bulunmaması sebebiyle karşılaştırma yapılabilecek bir veri bulunmamaktadır; dolayısıyla karşılaştırma ve buna uygun analiz yapılamayacağı için, çalışmada güç analizi ve örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır. Ancak Hacettepe Onkoloji Hastanesi polikliniklerindeki hasta sayısı göz önünde bulundurularak, çalışmaya dahil edilmesi planlanan hasta sayısı 100 olarak kararlaştırılmıştır.

### 3.1. Çalışma Süreci

Hastalar, klinik eczacı tarafından izlenmeye başlandığı tarihten itibaren 3 ay süre ile her tedavi siklusunda takip edilmiş ve hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar ve yan etkiler klinik eczacı tarafından değerlendirilmiştir. Hastanın her doktor vizitinde, klinik eczacı tarafından Hasta İzlem Formu (Bkz. EK 3), hastadan gerekli bilgiler alınarak doldurulmuştur. Çeşitli ilaç etkileşimleri programlarından (Micromedex, Rx MediaPharma gibi), online (www.medscape.com, UpToDate, gibi) ve basılı kaynaklardan ilaç-ilaç, ilaç-besin, ilaç-hastalık etkileşimleri belirlenerek, bu etkileşimlerin klinik açıdan anlamlılığı klinik eczacı tarafından değerlendirilip, klinik olarak anlamlı bulunan etkileşimlerin önlenmesi konusunda hastanın doktoruna gerekli önerilerde bulunulmuştur.

Çalışmanın yürütüldüğü Tıbbi Onkoloji Bölümünde, poliklinik kontrolleri sırasında hastalarda meydana gelebilecek yan etkilerin doktor veya hemşire tarafından takibi için standart bir izlem formu kullanılmaması sebebiyle, çalışma süresince; Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi'nde de kullanılan Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Toksikite Kriterleri (NCI-CTC) versiyon 2 (Bkz. Ek 4) kullanılarak, yan etkiler klinik eczacı tarafından izlenmiş ve değerlendirilmiştir. Ortaya çıkabilecek yan etkiler, yan etkilere karşı alınabilecek önlemler ve hastanın kullanması gereken diğer ilaçlar hakkında klinik eczacı tarafından hasta bilgilendirilmiştir. Eczacı tarafından tedaviye yönelik olarak doktora yapılan öneriler, hasta polikliniğe geldikten sonraki 72 saat içerisinde, acil veya gerekli durumlarda 24 saat içerisinde hastanın doktoru ile iletişime geçilerek (yüz yüze veya telefon ile) yapılmış ve bu önerilerin kabul/reddine yönelik veriler de kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan, bu çalışma için kan veya doku örneği alınmamış, ihtiyaç duyulması halinde daha önce yapılan tetkiklerin sonuçları kullanılmıştır. Klinik eczacı, hastanın ilaç tedavisi ile ilgili gelişebilecek ilaç etkileşimleri ve yan etkileri değerlendirerek, gerektiğinde doktora bu konular hakkında önerilerde bulunmuş, ancak hiçbir şekilde hastanın rutin tedavisine müdahale etmemiştir.

### 3.2 Verilerin Analizi

Çalışmadaki verilerin istatistiksel analizi için IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) versiyon 22 programı kullanılmıştır. Hastalardan elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler kullanılarak değerlendirilmiştir.

Veriler ile ilgili normalite testi yapıldıktan sonra, bağımlı grupların kategorik olmayan verilerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret testi; bağımlı kategorik olan verilerin karşılaştırılmasında McNemar testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık  $p < 0,05$  olarak ifade edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya, tirozin kinaz inhibitörü kullanan 55 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Çalışma süresince 1. ziyaret için 55 hasta; 2. ziyaret için 37 hasta ve 3. ziyaret için 13 hastanın takibi tamamlanmıştır. On sekiz hasta ile sadece bir kez görüşülebilmektedir.

Çalışma süresince pazopanib kullanan 2 hasta exitus olmuş (pazopanib ile tedavi süresi: 3 ve 9 ay), 2 hastada ise progresyon nedeniyle pazopanib tedavisine (pazopanib ile tedavi süresi, 6 ay 16 gün ve 13 ay 20 gün) son verilmiştir. Exitus olan 2 hasta ile sadece bir ziyaret yapılabilmek, progresyon gelişen 2 hasta ile ise iki ziyaret yapılabilmektedir.

Çalışma süresince erlotinib tedavisi gören 1 hasta exitus olmuş (erlotinib ile tedavi süresi 1 ay), 2 hastada ise progresyon nedeniyle (erlotinib ile tedavi süresi 9 ay ve 12 ay) erlotinib tedavisine son verilmiştir. Exitus olan 1 hasta ile sadece bir ziyaret yapılabilmek, progresyon gelişen 1 hasta ile bir ziyaret, diğer hasta ile iki ziyaret yapılabilmektedir.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik verileri (n=55).

	n (%)
<b>Cinsiyet;</b>	
Kadın	18 (32,7)
Erkek	37 (67,3)
<b>Medeni durum;</b>	
Evli	46 (83,6)
Bekar	6 (10,9)
Dul	3 (5,5)

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik verileri (devam)

<b>Eğitim;</b>	
İlkokul	14 (25,5)
Ortaokul	10 (18,2)
Lise	21 (38,2)
Üniversite	10 (18,2)
<b>İlaç alerjisi ;</b>	6 (10,9)
Penisilin	3 (5,5)
Trimetoprim-sülfametoksazol	1 (1,8)
Metimazol	1 (1,8)
Taksol	1 (1,8)
<b>Bitkisel ürün kullanımı;</b>	5 (9,1)
Buğday çim suyu	1 (1,8)
Kara turp	1 (1,8)
Çörek otu+ polen karışımı	1 (1,8)
Nar suyu	1 (1,8)
Işkın tohumu	1 (1,8)
<b>Kemoterapi öyküsü bulunan</b>	34 (61,8)
<b>Radyoterapi öyküsü bulunan</b>	24 (43,6)
<b>Geçirilmiş operasyon</b>	25 (45,5)
<b>Kanser tanısı;</b>	
Metastatik küçük hücre dışı akciğer kanseri	20 (36,4)
Metastatik renal hücreli karsinom	19 (34,6)
Bağ ve yumuşak doku kanseri	5 (9,0)
Metastatik malign melanom	4 (7,4)
Metastatik gastrointestinal stromal tümör	2 (3,6)
Hepatosellüler karsinom	2 (3,6)
Kolon malign neoplazmı	2 (3,6)
Tiroid kanseri	1 (1,8)

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik verileri (devam)

<b>Varolan diğer kronik hastalıklar;</b>	
Hipertansiyon	19 (34,5)
Diyabet	9 (16,4)
Hipotiroidizm	4 (7,3)
Dislipidemi	3 (5,5)
Miyokard infarktüsü	3 (5,5)
Prostat hiperplazisi	3 (5,5)
Diğer	10 (18,2)

Hastaların yaş dağılım eğrisi, normal dağılım göstermemektedir. Çalışmaya katılan hastalar için genel yaş ortancası (maksimum-minimum); 60 (28-79) olarak belirlenmiştir. Medeni durum ve eğitim durumu incelendiğinde, hastaların büyük çoğunluğunun (%83,6) evli ve lise mezunu (%38,2) olduğu gözlenmiştir.

Çalışma süresince, farklı hastalar olmak üzere; 1 hasta sigara kullandığını (5-6 paket/yıl) ve 1 hasta ise alkol kullandığını (sosyal içici) belirtmiştir.

Çalışma süresince ilaç alerjisi olan hastalar, ilaç alerjisi hakkında; bitkisel ürün kullanan hastalar ise bu ürünlerin ilaçlarla olan etkileşimleri tam olarak bilinmediğinden, bu tarz ürünlerin kullanılmaması gerektiği konusunda eczacı tarafından bilgilendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda var olan kanser tanıları farklılık göstermekle birlikte, yaygın olarak metastatik küçük hücre dışı akciğer kanseri gözlenmiştir. Hastaların %60'ında (n=33) kanser dışı diğer kronik hastalıkların bulunduğu belirlenmiştir. Yaygın olarak hipertansiyon, diyabet, hipotiroidizm, dislipidemi, miyokard infarktüsü, prostat hiperplazisi gibi hastalıklar gözlenirken; 'diğer' hastalıklar ise (n); guatr (2), aort anevrizması (1), aort stenozu (1), periferik arter hastalığı (1), serebrovasküler hastalık (1), parkinson (1), huzursuz bacak sendromu (1), gut (1), lomber disk hernisi (1) olarak belirlenmiştir (Tablo 4.1).

Çalışmada yer alan hastaların kullanmakta olduğu tirozin kinaz inhibitörleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Pazopanib, daha çok metastatik renal hücreli karsinomda tercih edilirken; erlotinib daha çok metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserinde tercih edilmiştir.

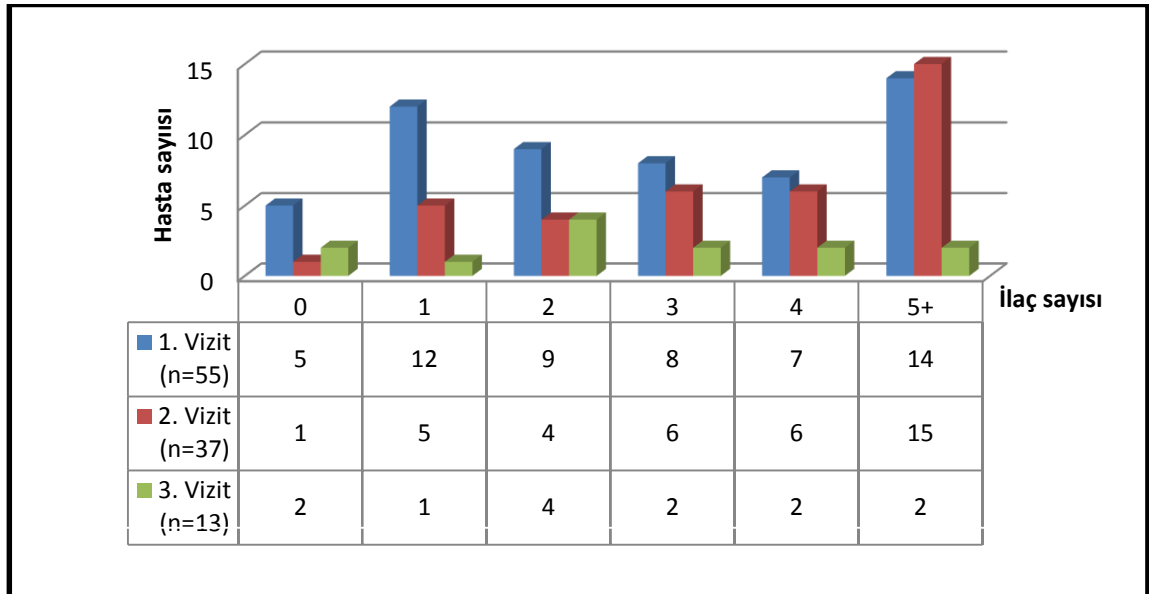
Hastalarda TKİ dışında kullanılan ilaçlar arasında; sırasıyla birinci (n=55) ve ikinci vizitte (n=37) en fazla kullanılan ilaç grubu antihipertansifler (%52,7, %64,9) iken, ikinci sırada antitrombotikler (%32,7, %37,8), üçüncü sırada ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar (%29,1, %21,7) yer almaktadır. Üçüncü vizitte (n=13) ise en fazla kullanılan ilaç grupları arasında antihipertansifler (%61,5), tiroid ve antitiroid ilaçlar (%38,5), antitrombotik (%30,8) ve antidiyareik ilaçların (%30,8) olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.3). Çalışmada izlem süresince her hasta için TKİ dışında kullanılan ilaç sayısı ortalama 3,13 olarak bulunmuş ve diğer ilaçların kullanımının vizitelere göre dağılımı ise Şekil 4.1’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastalarda kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri

Tirozin Kinaz İnhibitörleri	n (%)
Pazopanib	15 (27,3)
Erlotinib	14 (25,4)
Diğerleri	
Sunitinib	7 (12,7)
Aksitinib	5 (9,1)
Krizotinib	5 (9,1)
Sorafenib	3 (5,5)
Vemurafenib	3 (5,5)
İmatinib	1 (1,8)
Dabrafenib	1 (1,8)
Regorafenib	1 (1,8)
Toplam	55 (100)

**Tablo 4.3.** Hastaların diğer hastalıkları için kullandığı ilaç tedavileri ve vizitlere göre dağılımı

Kullanılan ilaçlar	1.vizit n=55 (%)	2.vizit n=37 (%)	3.vizit n=13 (%)
Antihipertansifler	29 (52,7)	24 (64,9)	8 (61,5)
Antitrombotikler	18 (32,7)	14 (37,8)	4 (30,8)
Ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar	16 (29,1)	11 (29,7)	2 (15,4)
Tiroid ve antitiroid ilaçlar	10 (18,2)	9 (24,3)	5 (38,5)
Antidiyabetikler	9 (16,4)	4 (10,8)	1 (7,7)
Analjezikler	7 (12,7)	4 (10,8)	2 (15,4)
Kortikosteroidler	5 (9,1)	5 (13,5)	1 (7,7)
Dislipidemik ilaçlar	4 (7,3)	4 (10,8)	2 (15,4)
Antibakteriyeller	4 (7,3)	2 (5,4)	0 (0)
Antidiyareikler	3 (5,5)	9 (24,3)	4 (30,8)
Non-steroidal antienflamatuarlar	2 (3,6)	5 (13,5)	1 (7,7)
Antiemetikler	2 (3,6)	5 (13,5)	1 (7,7)
Diğer	22 (40,8)	19 (54,3)	5 (38,5)

**Şekil 4.1.** Vizitlere göre her hasta için TKI dışında kullanılan ilaç sayısı



#### 4.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile Gözlenen Yan Etkiler

Çalışmada yan etkilerin sınıflandırılması için kullanılmış olan NCI-CTC skalasında hematopoetik yan etkiler; lökopeni, trombositopeni ve anemi, genitoüriner yan etkiler; kreatin düzeyi ve hematüri, gastrointestinal yan etkiler; bulantı, kusma, ishal, kabızlık, stomatit ve tat değişimi, karaciğer fonksiyonu ile ilgili yan etkiler; ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz) ve bilirubin düzeyleri her hasta için “var/yok” şeklinde değerlendirilmiştir. NCI-CTC’de yer alan deri, alopesi ve alerjik reaksiyonlar, ‘dermatolojik’; duyu, görme, işitme, baş ağrısı, ‘nörolojik/duyusal–algısal’ yan etkiler başlığı altında sınıflandırılmıştır. Solunum ile ilgili yan etkiler, uyku bozukluğu, ağrı ve yorgunluk NCI-CTC’de yer aldığı gibi değerlendirilmiştir. Tüm yan etkiler her bir hasta için her ziyarette klinik eczacı tarafından “var/yok” şeklinde değerlendirilmiştir. Birinci ziyaret ve ikinci ziyaret arasında gastrointestinal ( $p=0,001$ ) ve yorgunluk ( $p=0,021$ ) yan etki değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Hastalarda birinci, ikinci ve üçüncü ziyarette tirozin kinaz inhibitörleri ile gözlenen yan etkiler

Yan etkiler	1. ziyaret (n=55)	2. ziyaret (n=37)	3. ziyaret (n=13)	p*
Hematopoetik	21	8	5	0,727
Enfeksiyon	5	0	0	-
Renal	10	3	4	0,375
Gastrointestinal	35	10	2	0,001
Hepatik	14	7	2	0,688
Nörolojik/Duyusal-Algısal	12	6	1	0,508
Kardiyak	1	0	0	-
Solunum	5	1	1	0,500
Dermatolojik	19	8	6	0,219
Uyku Bozukluğu	8	8	0	0,375
Ağrı	20	13	6	0,508
Yorgunluk	25	12	7	0,021

\*p değerleri 1. ziyaret ve 2. ziyarette takibi yapılan aynı 37 hastanın değerlendirilmesi ile verilmiştir.

Hastaların birinci vizitte kullanmakta olduğu tirozin kinaz inhibitörleri incelendiğinde, 55 hastanın 15'inin pazopanib kullandığı gözlenmiştir. Bu 15 hastada en sık gözlenen yan etkiler; 9'unda (%60) ağrı, 7'sinde (%46,7) yorgunluk, 5'inde (%33,3) diyare, 4'ünde (%26,7) uyku bozukluğu, 4'ünde (%26,7) tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyinde artış olarak saptanmıştır. Bu yan etkiler derecelendirildiğinde çoğunun grade 1 veya grade 2 düzeyinde olduğu gözlenmiştir. Grade 3 ve üzerinde bulunan yan etkiler ise yorgunluk (%42,7), ağrı (%33,3) ve kreatinin düzeyi yüksekliği (%7,1) olarak saptanmıştır.

Birinci vizitte takibi yapılan 55 hastanın 14'ünün ise erlotinib kullanıldığı belirlenmiş ve en sık gözlenen yan etkiler; 7'sinde (%50) yorgunluk, 6'sında alerjik reaksiyon (%42,9), 5'inde deri toksisitesi (%35,7), 5'inde ağrı (%35,7), 3'ünde (%21,4) anemi ve 3'ünde bilirübin düzeyi yüksekliği (%21,4) olarak saptanmıştır. Grade 3 ve üzerinde bulunan yan etkiler ise ağrı (%21,4) ve yorgunluk (%14) olarak tespit edilmiştir.

Birinci vizitte değerlendirilen 55 hastanın 7'sinde ise sunitinib kullanılmıştır. En sık gözlenen yan etkiler; hastaların 5'inde (%71,4) anemi, 4'ünde (%57,1) ağrı, 4'ünde (%57,1) yorgunluk, 3'ünde (%42,8) lökopeni, 3'ünde (%42,8) trombositopeni ve 3'ünde (%42,8) TSH düzeyinde artış olarak tespit edilmiştir. Grade 3 ve üzerinde bulunan yan etkiler ise ağrı (%42,8), yorgunluk (%28,6) ve enfeksiyon (%14,3) olarak saptanmıştır.

Çalışmada birinci vizitte değerlendirmeye alınan diğer 19 hastanın 5'inde aksitinib, 5'inde krizotinib, 3'ünde sorafenib, 3'ünde vemurafenib, 1 hastada imatinib, 1 hastada dabrafenib ve 1 hastada da regorafenib kullanıldığı belirlenmiştir. Bu hastalarda da genel olarak hematopoetik, gastrointestinal ve dermatolojik yan etkiler gözlenmiştir. Bu yan etkilerden farklı olarak çalışma süresince vemurafenib kullanan 2 hastada artralji, aksitinib kullanan 2 hastada ise TSH düzeyinde artış saptanmıştır.

Çalışmada Hacettepe Onkoloji Hastanesi'nde kullanılmakta olan NCI-CTC versiyon-2 kullanılarak motor, kortikal, serebellar, distres termometresi dışındaki tüm kriterlerin toksisite derecesi değerlendirilmiş; birinci ve ikinci vizitte takibi ve

değerlendirmeleri yapılabilen hasta sayısına göre yan etki değerlendirmeleri Tablo 4.5’de verilmiştir. Bunun sonucunda her iki vizitte de takibi yapılan toplam 37 hastanın birinci vizit ve ikinci vizit toksisite değerlendirmeleri karşılaştırılmış; doktor ve eczacının multidisipliner çalışması sonucunda, eczacı tarafından yan etkiler ve ilaç kullanımı konusunda gerekli bilgilendirmeler yapılması ile, deri, diyare ve yorgunluk yan etkilerinin derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Her iki vizitte değerlendirmeye alınan enfeksiyon, ateş, hematüri, kreatin düzeyi, kusma, tat değişimi, ALT düzeyi ve alerji gibi yan etkiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da, hastalarda gözlenen yan etkilerde klinik olarak anlamlı düzelmeler belirlenmiştir. Birinci vizitte grade 2 enfeksiyonu olan 3 hastanın, grade 1 ateşi olan 2 hastanın, grade 2 hematürisi olan 2 hastanın, grade 1 kreatinin değeri olan 3 hastanın, grade 1 tat değişimi olan 1 hastanın, grade 1 ALT düzeyi saptanan 6 hastanın; 2.vizitte değerlendirmeleri grade 0 olarak belirlenerek düzelmeler sağlanmıştır. Birinci vizitte grade 2 düzeyinde kusması olan 4 hastanın 3’ünde düzelmeler sağlanmıştır (grade 0). Birinci vizitte alerji gözlenen 6 hastadan (grade 1) 4’ünde düzelmeler sağlanmıştır (grade 0). Belirlenen ve azalma gözlenen bu yan etkilerin aksine, birinci vizitte uyku bozukluğu olmayan 4 hastada ise, 2.vizitte grade 1 düzeyinde uyku bozukluğu geliştiği belirlenmiştir.

**Tablo 4.5.** Birinci ve ikinci vizit kapsamında yan etki derecelerinin değerlendirmesi (n=37 hasta)

	( 1.vizit) (3. çeyrek) ortanca	(2.vizit) (3. çeyrek) ortanca	p değeri*
Lökopeni	0	0	1
Trombositopeni	0	0	0,5
Anemi	0	0	0,783
İnfeksiyon	-	-	-
Ateş	-	-	-
Kreatin	0	0	0,625

**Tablo 4.5.** Birinci ve ikinci ziyaret kapsamında yan etki derecelerinin değerlendirmesi (n=37 hasta) (devamı)

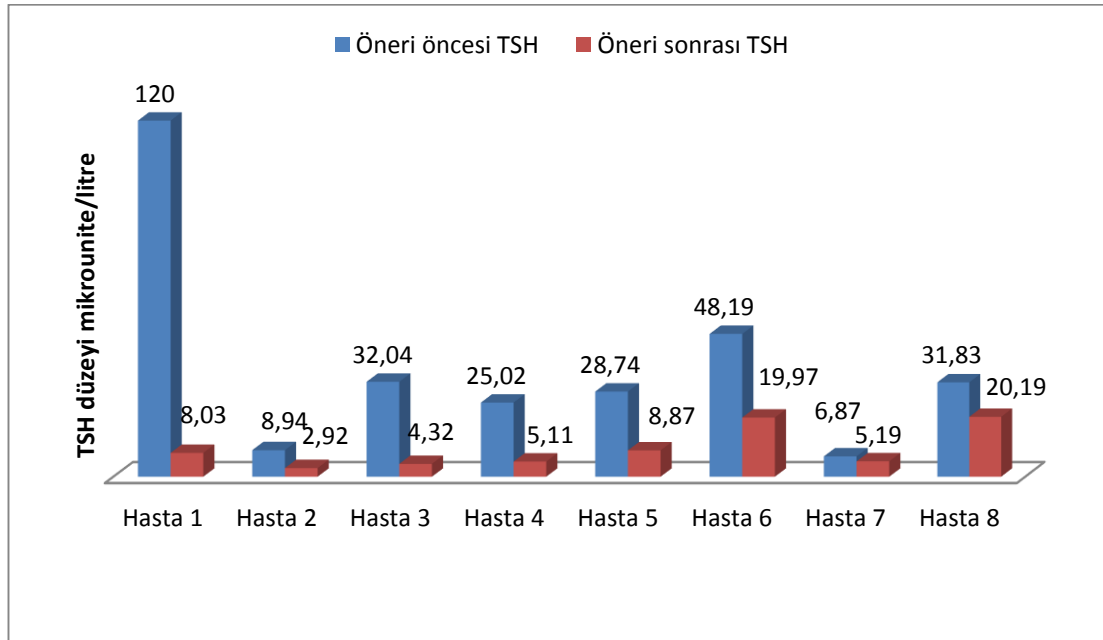
Hematüri	-	-	-
Bulantı	0	0	0,5
Kusma	0	0	0,250
Diyare	1	0	0,04
Kabızlık	-	-	-
Stomatit	0	0	0,063
Tat değişimi	0	0	1
Bilirubin düzeyi	0	0	1
ALT, AST düzeyi	0	0	0,289
Duyu	-	-	-
Görme	-	-	-
İşitme	-	-	-
Başağrısı	0	0	1
Kalp fonksiyonu	-	-	-
Solunum	0	0	0,5
Deri	1	0	0,023
Alopesi	-	-	-
Alerjik reaksiyon	0	0	0,375
Uyku bozukluğu	0	0	0,375
Ağrı	2	1	0,346
Yorgunluk	3	2	0,016

\*p değerleri 1. ziyaret ve 2. ziyarette görülen 37 hasta üzerinden verilmiştir. '-' olarak ifade edilen derecelendirmeler, ziyaret esnasında değerlendirilemeyen yan etkileri göstermektedir.

Tirozin kinaz inhibitörlerinin neden olduğu bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu NCI-CTC değerlendirme kriterleri arasında yer almamaktadır. Çalışma süresince toplam 8 hastada TSH düzeyinde artış gözlenmiş, bu hastaların 3'ünün sunitinib, 3'ünün pazopanib, 2'sinin ise aksitinib kullanmakta olduğu belirlenmiştir. Klinik eczacı tarafından tiroid fonksiyon testleri takibi yapılıp, levotiroksin tedavisine başlanması veya levotiroksin dozunun artırılmasına yönelik öneride bulunan hastalarda; öneri öncesi ve sonrası TSH düzeylerindeki değişim Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Sorun

saptanan 8 hastanın 2'sinde ise, birinci ziyaret ve ikinci ziyaret olmak üzere iki defa TSH düzeyinde artış gözlenmiş ve levotiroksin dozunun artırılması gerekmiştir.

Çalışmada hastalarda levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası ortanca TSH düzeyleri 30,27  $\mu\text{U/ml}$  ve 6,61  $\mu\text{U/ml}$  olarak saptanmıştır ( $p=0,012$ ). En yüksek TSH düzeyi olan 120  $\mu\text{U/ml}$ ; 15 ay süre ile sunitinib kullanan hastada gözlenmiş; tedaviye levotiroksin eklenmesini takip eden bir ay sonunda hastanın TSH düzeyi 8,03  $\mu\text{U/ml}$  olarak belirlenmiştir. Hastalarda levotiroksin tedavisine ilişkin yapılan bu öneri öncesi ve sonrasındaki TSH düzeyleri arasındaki fark hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



**Şekil 4.2.** Levotiroksin tedavisine yönelik öneri öncesi ve öneri sonrasında hastalarda TSH düzeyleri

### 4.3. Klinik Eczacının Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanan Hastaların Tedavi İzlemindeki Rolü

#### 4.3.1 Yan Etkilerin İzlemine Yönelik Öneriler

Çalışma süresince, 18 hasta için 10 farklı yan etkilere yönelik toplam 32 öneride bulunulmuş ve bu önerilerin 29'u (%90) tedaviyi sürdüren doktor tarafından

kabul edilmiştir (Tablo 4.6). Bu önerilerin 16'sı birinci vizitte (kabul oranı %100), 14'ü ikinci vizitte (kabul oranı %78,5) ve 2'si (%100) üçüncü vizitte yapılmıştır. En sık TSH düzeyindeki artışa yönelik öneri yapılmıştır (10; %31,25).

Doktor tarafından kabul edilmeyen öneriler (n=3) için gerekçeler;

- erlotinib kullanan hastada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyinin yüksek (LDL=154 mg/dl) olması nedeniyle statin başlanması önerisine, hastanın LDL değerinin statin başlanması için yeterince yüksek olmadığı;
- sunitinib kullanan hastanın açlık kan şekeri düzeyi 140 mg/dl'nin üzerinde iken oral antidiyabetik ilaç başlanması önerisine hastanın tok olarak kan verdiği sonucun geçerli olmaması;
- sunitinib kullanan hastanın trigliserid değerlerinin 400 mg/dl'nin üzerinde iken fenofibrat başlanması önerisine ise, bu artışların sunitinib kaynaklı olduğu ve tedavinin sonlandırılmasının düşünülmesi şeklinde belirtilmiştir.

**Tablo 4.6.** Klinik eczacı tarafından saptanan ilaç kaynaklı yan etkiler ve çözüm önerileri (n= 55 hasta)

Sorun	Sorun sayısı	Öneri	Doktor tarafından kabul edilme/edilmeme
Erlotinib kaynaklı ciltte kuruluk	5	Nemlendirici bir ürün ile tedaviye başlanması	Kabul edildi
Erlotinib kaynaklı gözlerde kuruluk	4	Suni gözyaşı kullanımı	Kabul edildi
Erlotinib kaynaklı diyare	1	Loperamid tedavisine başlanması	Kabul edildi
Erlotinib kaynaklı LDL düzeyinde artış	1	Statin tedavisine başlanması	Kabul edilmedi
Pazopanib kaynaklı kan basıncında artış	3	Antihipertansif tedavisine başlanması (1 hastada) veya antihipertansif dozunun arttırılması (2 hastada)	Kabul edildi
Pazopanib kullanan hastada TSH düzeyinde artış	4	Levotiroksin tedavisine başlanması (1 hastada) veya dozunun arttırılması (3 hastada)	Kabul edildi

**Tablo 4.6.** Klinik eczacı tarafından saptanan ilaç kaynaklı yan etkiler ve çözüm önerileri (devam)

Pazopanib kaynaklı INR düzeyinde artış	1	Varfarin dozunun azaltılması	Kabul edildi
Sunitinib kaynaklı açlık kan şekeri düzeyinde artış	1	Oral antidiyabetik tedavisine başlanması, kontrol altına alınamıyorsa insülin tedavisine geçilmesi	Kabul edilmedi
Sunitinib kaynaklı TSH düzeyinde artış	4	Levotiroksin tedavisine başlanması	Kabul edildi
Sunitinib kaynaklı trigliserid düzeyinde artış	1	Fenofibrat tedavisine başlanması	Kabul edilmedi
Aksitinib kaynaklı kan basıncında artış	1	Antihipertansif dozunun artırılması	Kabul edildi
Aksitinib kaynaklı ürik asit düzeyinde artış	1	Allopurinol tedavisine başlanması	Kabul edildi
Aksitinib kaynaklı TSH düzeyinde artış	2	Levotiroksin dozunun artırılması	Kabul edildi
Krizotinib kullanan hastada başağrısı	1	Ağrı oldukça, günde maksimum 4 g olacak şekilde parasetamol alınması	Kabul edildi
Sorafenib kaynaklı kan basıncında artış	1	Antihipertansif tedavisine başlanması	Kabul edildi
Vemurafenib kaynaklı LDL düzeyinde yükselme (LDL>190 mg/dl)	1	Statin tedavisine başlanması	Kabul edildi
<b>Toplam öneri</b>	<b>32</b>		<b>Kabul edildi (29)</b>

#### 4.3.2. İlaç Etkileşimleri ile İlgili Yapılan Öneriler

İlaç etkileşimleri Micromedex, Drugs.com ve Medscape gibi kaynaklardan taranmış ve klinik olarak anlamlı bulunan etkileşimler, klinik eczacı tarafından değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirmeye alınan ilaç etkileşimleri hakkında, izlem veya tedavi değişikliği gerektirmesi durumuna göre doktora bilgi verilmiştir. Tedavide değişiklik yapılmasını gerektiren ilaç etkileşimlerinde doktor ile irtibata geçilmiş ve önerilerde bulunulmuştur. Doktorun öneriyi kabul etmesi durumunda tedavide değişiklik yapılmıştır.

Veri tabanları ile saptanan, klinik eczacı tarafından anlamlı bulunarak değerlendirilmeye alınan, tedavide sadece izlem gerektiren ve tedavide değişiklik gerektiren ilaç etkileşimleri Tablo 4.7’de belirtilmiştir.

Üçüncü vizitte tedavide değişiklik yapılmasını gerektiren herhangi bir ilaç etkileşimi saptanmamıştır ve hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Sadece veri tabanlarına göre ilaç etkileşimleri incelendiğinde, çalışma süresi boyunca toplam 92 ilaç etkileşimi saptanmış ve bu etkileşimlerin 54 tanesi (%58,7) klinik eczacı tarafından anlamlı bulunarak değerlendirmeye alınmıştır. Klinik eczacı tarafından anlamlı bulunarak değerlendirmeye alınan ilaç etkileşimleri Tablo 4.8'de detaylı olarak gösterilmiştir. Toplam 13 hastada tedavide değişiklik gerektiren 18 ilaç-ilaç etkileşimi saptanmıştır. Tedavide değişiklik gerektiren TKİ-diğer ilaç etkileşimleri (n=14) arasından en fazla etkileşim gösteren TKİ, pazopanib (%57,1) olmuştur. TKİ ile diğer ilaçlar arasında en fazla gözlenen ve tedavide değişiklik gerektiren ilaç etkileşimi pazopanib ve omeprazol (%21,4) arasında gözlenmiştir. Saptanan ilaç etkileşimlerinin sayısında, ilerleyen vizitlerde bir azalma gözlenmiştir.

**Tablo 4.7.** Saptanan ilaç etkileşimlerinin vizitlere göre dağılımı

Etkileşim	1.vizit (55 hasta)	2.vizit (37 hasta)	3.vizit (13 hasta)
<b>TKİ-diğer ilaçlar;</b>			
Veri tabanı ile saptanan	29	14	3
Klinik eczacı tarafından değerlendirmeye alınan	18	4	1
Tedavide sadece izlem gerektiren	5	3	1
Tedavide değişiklik gerektiren	13	1	0
<b>Diğer ilaç- diğer ilaç;</b>			
Veri tabanı ile saptanan	56	40	11
Klinik eczacı tarafından değerlendirmeye alınan	29	23	6
Tedavide sadece izlem gerektiren	25	23	6
Tedavide değişiklik gerektiren	4	0	0
<b>Toplam;</b>			
Veri tabanı ile saptanan	85	54	14
Klinik eczacı tarafından değerlendirmeye alınan	47	27	7
Tedavide sadece izlem gerektiren	30	26	7
Tedavide değişiklik gerektiren	17	1	0



**Tablo 4.8.** Klinik eczacı tarafından değerlendirilen ilaç etkileşimleri

İlaç etkileşimi (n)	Etkileşim mekanizması	Yapılan öneri (gerektiğinde)
<i>Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile olan ilaç etkileşimleri</i>		
Erlotinib + Esomeprazol (1)	Esomeprazol, erlotinib absorpsiyonunu azaltabilir	Erlotinib, esomeprazolden en az 2 saat önce alınmalı
Erlotinib + Atorvastatin (2)	Atorvastatin, CYP3A4 enzim inhibitörü olduğu için erlotinib kan konsantrasyonunu değiştirebilir.	Atorvastatin, statin grubu içerisinde ilaç etkileşimi en az olan rosuvastatin ile değiştirilmeli
Erlotinib + Pantoprazol (1)	Pantoprazol, erlotinib absorpsiyonunu azaltabilir	Erlotinib, pantoprazolden en az 2 saat önce alınmalı
Pazopanib + Lansoprazol (2)	Lansoprazol, pazopanib absorpsiyonunu azaltabilir	Pazopanib, lansoprazol ile birlikte akşam saatlerinde aç karnına alınmalı
Pazopanib + Pantoprazol (2)	Pantoprazol, pazopanib absorpsiyonunu azaltabilir	Pazopanib, pantoprazol ile birlikte akşam saatlerinde aç karnına alınmalı
Pazopanib + Omeprazol (3)	Omeprazol, pazopanib absorpsiyonunu azaltabilir	Pazopanib, omeprazol ile birlikte akşam saatlerinde aç karnına alınmalı
Pazopanib + Atorvastatin (1)	Atorvastatin, CYP3A4 enzim inhibitörü olduğu için pazopanib kan konsantrasyonunu değiştirebilir.	Atorvastatinin, statin grubu içerisinde ilaç etkileşimi en az olan rosuvastatin ile değiştirilmeli
Pazopanib + Sitalopram (2)	QT aralığında uzama meydana gelebilir	Tedavi izlemi
Pazopanib + Fentanil (2)	Fentanil plazma konsantrasyonunda artış meydana gelip fentanil toksisitesi gözlenebilir	Tedavi izlemi
Pazopanib + Levofloksasin (1)	QT aralığında uzama meydana gelebilir	Tedavi izlemi
Sunitinib + Atorvastatin (2)	Atorvastatin, CYP 3A4 enzim inhibitörü olduğu için sunitinib kan konsantrasyonunu değiştirebilir	Atorvastatin; statin grubu içerisinde ilaç etkileşimi en az olan rosuvastatin ile değiştirilmeli

**Tablo 4.8.** Klinik eczacı tarafından değerlendirilen ilaç etkileşimleri (devam)

<i>Kullanılan diğer ilaçlar arasındaki etkileşimler</i>		
Levotiroksin-Omeprazol (3)	Omeprazol, levotiroksin absorpsiyonunu azaltabilir	Levotiroksin, omeprazolden en az 1 saat önce alınmalı
Levotiroksin-Kalsiyum karbonat (1)	Kalsiyum, levotiroksin absorpsiyonunu azaltabilir	Levotiroksin, kalsiyum karbonattan en az 1 saat önce alınmalı
Metoprolol + Tamsulosin (1)	Hipotansiyon riski artar	Tedavi izlemi
Metoprolol + Terazosin (1)	Hipotansiyon riski artar	Tedavi izlemi
Amlodipin + Metoprolol (4)	Hipotansiyon riski artar	Tedavi izlemi
Sitalopram + Klopidoğrel (1)	Kanama riski artar	Tedavi izlemi
Sitalopram + Asetilsalisilik asit (3)	Kanama riski artar	Tedavi izlemi
Asetilsalisilik asit+ Klopidoğrel (2)	Kanama riski artar	Tedavi izlemi
Asetilsalisilik asit + Metoprolol (4)	Antihipertansif etki azalır	Tedavi izlemi
İnsulin aspart + Metoprolol (1)	Hipoglisemi riski artar	Tedavi izlemi
İnsulin aspart + Metformin (2)	Hipoglisemi riski artar	Tedavi izlemi
Fentanil + Tramadol (2)	Santral sinir sistemi depresyonu riski artar	Tedavi izlemi
Hidromorfin + Tramadol (2)	Santral sinir sistemi depresyonu riski artar	Tedavi izlemi
Atorvastatin + Klopidoğrel (1)	Tromboemboli riski artar	Tedavi izlemi
Asetilsalisilik asit + İbuprofen (1)	Kanama riskinde artış	Tedavi izlemi

## 5. TARTIŞMA

Tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastaların tedavi izlemine klinik eczacının aktif olarak katılımı ile; oluşabilecek ilaç etkileşimlerinin saptanması ve önlenmesi, yan etkilerin izlenerek azaltılması; böylelikle hastanın tedaviden optimum sonuçlar alınmasını hedeflediğimiz bu çalışmada toplam 55 hasta değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalar, etkinlik ve güvenlik açısından geleneksel kemoterapi yerine, TKİ kullanımının çok daha avantajlı olduğunu göstermektedir. Ancak bu ajanlarda meydana gelen özellikle diyare ve kusma gibi gastrointestinal yan etkiler, anemi gibi hematolojik yan etkiler, yorgunluk ve ciddi deri toksisiteleri hastanın yaşam kalitesini azaltmakta, tedaviye uyum ve devamlılığı olumsuz yönde etkilemektedir. Literatürde TKİ kullanan hastalarda meydana gelen yan etkiler hakkında pek çok çalışma mevcuttur (75).

Bu çalışmada en sık kullanılan TKİ olan pazopanib yan etkileri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; toplam 9 ülkede ve 43 hastanede yapılan bir çalışmada, metastatik böbrek hücreli karsinom tanısı almış ve pazopanib kullanan 225 hasta incelenmiştir. İki yüz yirmi beş hastadan 70'inin (%31) daha önce kemoterapi veya bevasizumab rejimi aldığı belirtilerek, yan etkilerin ve laboratuvar değerlerinin derecelendirilmesinde NCI-CTC versiyon-3 kullanılmıştır. Pazopanib ile en sık gözlenen yan etkiler diyare (%63), yorgunluk (%46), saçlarda depigmentasyon (%43), kusma (%42) ve hipertansiyon (%41) olarak belirtilmiştir. Tedaviyle ilişkili grade 3 ve grade 4 düzeyinde en sık meydana gelen yan etkiler ise; hipertansiyon (%8), ALT düzeyinde artış (%6), AST düzeyinde artış (%4), diyare (%4) ve yorgunluk (%4) olmuştur (76).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise metastatik renal hücreli (berrak hücreli tip) karsinom tanısı almış 34 hastada, pazopanib tedavisinin ilk 12 haftasında meydana gelen yan etkiler değerlendirilmiştir. Yan etkiler semptomatik ve asemptomatik olarak tanımlanmış, derecelendirilmesinde ise NCI-CTC kullanılmıştır. Semptomatik yan etkiler arasında en sık yorgunluk (%60), ikinci sırada ise grade 1 düzeyinde diyare (%39) gözlenmiştir. Asemptomatik yan etkiler olarak hastaların

%9'unda (%3'ü grade 3 olmak üzere) karaciğer fonksiyon testlerinde artış gözlenmiştir (77).

Japonya'da yapılan bir başka çalışmada ise; yumuşak doku sarkomu tanısı nedeniyle pazopanib kullanan 156 hastada meydana gelen yan etkiler 2 yıl boyunca incelenmiştir. Yan etkilerin değerlendirilmesinde NCI-CTC versiyon 4 kullanılmıştır. En sık gözlenen yan etkiler sırasıyla hipertansiyon (n=60), karaciğer toksisitesi (n=38), diyare (n=35), saçlarda depigmentasyon (n=22), kusma (n=20), anoreksi (n=19), yorgunluk (n=18) ve trombositopeni (n=16) olmuştur. Kırk sekiz hastada grade 3 düzeyinde yan etki gözlenmiştir. Grade 3 düzeyinde en sık gözlenen yan etkiler ise hipertansiyon (n=10), pnömotoraks (n=8) ve karaciğer toksisitesi (n=8) olmuştur (78).

Bu çalışmada ise, pazopanib kullanan 15 hastada meydana gelen yan etkiler, literatürdeki diğer çalışma sonuçlarına benzer şekilde, en sık ağrı (%60), yorgunluk (%46,7), diyare (%33,3), hipertansiyon (%33,3), saçlarda ve tende depigmentasyon (%33,3), uyku bozukluğu (%26,7), TSH (%20,0) düzeyinde artış olarak gösterilmiştir. Grade 3 ve üzerinde bulunan yan etkiler ise yorgunluk (%42,7), ağrı (%33,3), kreatinin düzeyi yüksekliği (%7,1) olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada, hastalarda en sık kullanılan diğer bir TKİ, erlotinib olmuştur.

Zao ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, erlotinib tedavisi uygulanan metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı almış 44 hasta incelenmiş, NCI-CTC ile yan etkiler değerlendirilmiştir. En fazla gözlenen yan etkiler, deri döküntüsü (%81,8) ve diyare (%56,8) olarak belirtilmiş, 1 hastada ise ALT düzeyinde grade 3 düzeyinde yükselme gözlenmiştir. Genel olarak yan etkiler grade 1 veya 2 düzeyinde gözlenirken, grade 4 düzeyinde yan etki gözlenmediği vurgulanmıştır (79).

Avusturalya'da yapılan bir başka çalışmada, metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı almış ve erlotinib kullanan 460 hasta incelenmiştir. Erlotinib, hastaların %16'sında birinci basamak tedavisi, %49'unda ikinci basamak tedavisi, %35'inde üçüncü basamak tedavisi olarak verilmiştir. En sık gözlenen yan etki, döküntü (%77) olarak belirtilmiş ve hastaların %63'ünde grade 1 veya 2 düzeyinde gözlenmiştir. Tedaviyle ilişkili ciddi yan etkiler 7 hastada gözlenirken, ciddi yan

etkilerin en sık nedenini diyare (%2) oluşturmuştur. Hastaların %18'inde ise erlotinib dozunun düzeltilmesine ihtiyaç duyulmuştur (80).

Almanya'da bulunan toplam 12 hastanede gerçekleştirilen bir çalışmada ise, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı almış ve erlotinib tedavisine başlanmış 62 hasta 4 ay boyunca takip edilmiştir. Birinci ayın sonunda toplam 13 hastanın, 2. ay sonunda toplam 33 hastanın erlotinib tedavisine son verilmiş ve 4. ay sonunda sadece 15 hastanın tedaviye devam ettiği bildirilmiştir. Tedavinin başında en sık gözlenen yan etkiler, yorgunluk (%89), duygusal bozukluk (%74), dispne (%71) ve öksürük (%70) iken; tedavinin başlangıcından 1 ay sonra en sık gözlenen yan etkiler, yorgunluk (%91), döküntü (%86), öksürük (%77), anoreksi (%74), duygusal bozukluk (%67), dispne (%66) ve diyare (%66) olarak rapor edilmiştir. Grade 3 ve 4 düzeyindeki yan etkiler, döküntü (%39), yorgunluk (%32), uyku bozukluğu (%29) ve anoreksi (%21) olarak tanımlanmış ve bu yan etkilerin tedaviye başladıktan 1 ay sonra ortaya çıktığı belirtilmiştir (81).

Bu çalışmada erlotinib kullanan 14 hasta incelendiğinde ise; en sık gözlenen yan etkiler literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Çalışmaya katılan ve erlotinib kullanan hastaların 7'sinde (%50) yorgunluk, 6'sında alerjik reaksiyon (%42,9), 5'inde deri döküntüsü (%35,7) yan etki olarak gözlenmiştir. Bu yan etkilerin dışında hastaların 5'inde ağrı (%35,7), 3'ünde (%21,4) anemi, 3'ünde bilirubin düzeyi yüksekliği (%21,4) saptanmıştır. Grade 3 ve üzerindeki yan etkiler ise ağrı (%21,4) ve yorgunluk (%14) olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmada en sık kullanılan TKİ'nden diğeri ise sunitinib'dir. Sunitinib kullanan hastalarda en sık hipertansiyon, lökopeni, hipotirodizm ve yorgunluk yan etkilerinin gözlemlendiği bildirilmiştir. Tassi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, renal hücreli karsinom tanısı almış ve ilk basamak tedavi olarak sunitinib başlanmış 37 hastada hiperlipidemi ve hipotiroidizm yan etkileri araştırılmış; çalışma sonucunda 27 hastada hiperlipidemi (%60,2), 20 hastada ise hipotiroidizm (%51,2) meydana geldiği gösterilmiştir (82).

Polonya'da yapılan retrospektif bir çalışmada, sunitinib tedavisi alan 39 hastada meydana gelen yan etkiler değerlendirilmiş; en sık gözlenen yan etkiler

hipertansiyon (%43,6), nötropeni (%38,5), trombositopeni (%33,3), stomatit (%33,3) ve el ayak sendromu (%12,8) olarak belirtilmiştir. Grade 3 düzeyinde ciddi yan etkiler ise hipertansiyon ve yorgunluk için gözlenmiştir (83).

Bu çalışmada 7 hastada sunitinib kullanılmış ve en sık gözlenen yan etkiler ise hastaların 5'inde (%71,4) anemi, 4'ünde (%57,1) ağrı, 4'ünde (%57,1) yorgunluk, 3'ünde (%42,8) lökopeni, 3'ünde (%42,8) trombositopeni, 3'ünde (%42,8) TSH düzeyinde artış ve 3'ünde (%42,8) el ayak sendromu olarak tespit edilmiştir. Grade 3 ve üzerinde bulunan yan etkiler ise; ağrı (%42,8), yorgunluk (%28,6) ve enfeksiyon (%14,3) olarak saptanmıştır.

Yapılan bu çalışmada pazopanib, erlotinib ve sunitinib dışında; aksitinib (5 hasta), krizotinib (5 hasta), sorafenib (3 hasta), vemurafenib (3 hasta), imatinib (1 hasta), dabrafenib (1 hasta) ve regorafenib (1 hasta) kullanan hastalarda ise genel olarak hematopoetik, gastrointestinal ve dermatolojik yan etkiler gözlenmiştir. Bu yan etkilerin yanı sıra vemurafenib kullanan 2 hastada artralji, aksitinib kullanan 2 hastada ise TSH düzeyinde artış saptanmıştır. Ancak bu çalışmada, bu ilaçları kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle, literatürde belirtilen yan etki sıklıkları ile anlamlı bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamaktadır.

Tirozin kinaz inhibitörlerinin tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, mekanizması hala kesin olarak bilinmemektedir. Bu ajanlarla meydana gelen ciddi hipotiroidizm olguları nadirdir ve genelde hastalarda subklinik hipotiroidi şeklinde gözlenmektedir (84).

Motzer ve arkadaşlarının metastatik renal hücreli karsinom tanısı almış hastalarda yaptığı faz 3 çalışmasında, hastaların %14'ünde tiroid disfonksiyonu meydana gelmiştir. Bu hastaların %2'sinde tiroid disfonksiyonu grade 3 ve grade 4 düzeyinde gözlenmiştir (85).

Bu çalışmada ise, TSH düzeyinde artış gözlenen hastaların 3'ünün sunitinib, 3'ünün pazopanib, 2'sinin ise aksitinib kullanmakta olduğu gözlenmiştir.

Pazopanib tedavisi ile hipotiroidizm gözlenme oranı, sunitinib tedavisine oranla oldukça düşüktür (86, 87). Yapılan çalışmalarda pazopanib kullanan hastaların

%7-12'sinde hipotiroidizm ortaya çıkmıştır (88, 89). Çalışmamızda pazopanib kullanan 14 hastanın 3'ünde TSH düzeyinde artış saptanmıştır.

Yapılan birçok çalışmada, sunitinib ve pazopanib tedavisinde olduğu gibi aksitinib kullanımı sonucunda da hipotiroidizm meydana geldiği gösterilmektedir (90, 91).

Bu çalışmada da aksitinib kullanılan 5 hastanın 2'sinde TSH düzeyinde artış tespit edilmiştir.

Çalışmamızda toplam 55 hastanın 8'inde (%14,5) tiroid fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. Ancak çalışmadaki örneklem büyüklüğünün az olması, literatürdeki çalışmalarla bu konuda anlamlı bir karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır. Çalışma süresince, doktor ve eczacının multidisipliner bir şekilde hasta takibi ile; hastalara levotiroksin tedavisi başlanarak veya levotiroksin dozunda artış sağlanarak hastaların TSH düzeyleri kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Hastaların TSH düzeyi (ortanca) 30,27  $\mu\text{U}/\text{ml}$  iken, yapılan izlem ve başlanan uygun tedavi sonrası (ortanca) 6,61  $\mu\text{U}/\text{ml}$  olarak saptanmıştır. Hastalarda tedaviye ilişkin yapılan bu öneriler öncesi ve sonrası TSH düzeyleri arasındaki fark hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,012$ ).

Bu çalışmada eczacı tarafından hastalarda gözlenen yan etkiler saptanmış ve ihtiyaç duyulan durumlarda doktora önerilerde bulunulmuştur. Çalışma süresince toplam 10 yan etkiye yönelik 32 öneride bulunulmuş ve bu önerilerin 29'u kabul edilmiştir. En sık yapılan öneri levotiroksin dozunun artırılması veya levotiroksinin tedaviye eklenmesine (%31,25) yönelik olmuştur. Doktor ve eczacının multidisipliner çalışması sonucunda, hastaların birinci vizite göre ikinci vizitte deri toksisitesi, diyare ve yorgunluk yan etkilerinin derecesinde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Tirozin kinaz inhibitörlerinin çoğu Sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olduğundan, ilaç etkileşim potansiyeli yüksek ilaçlar arasında yer almaktadır. Genel olarak ilaç tedavisinde birçok ilacın terapötik aralığı geniş olduğu için, ilaç etkileşimleri sonucunda ortaya çıkan değişiklikler tedavi sürecinde göz ardı edilebilmektedir.

Ancak kemoterapötik ajanların metabolizasyonu veya farmakokinetiğinde meydana gelen küçük değişiklikler, ciddi klinik sonuçlara neden olabilmektedir (70).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, erlotinib ve asit baskılayıcı ajanlar arasındaki etkileşim hakkında birbiriyle çelişen birçok çalışmanın bulunduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, bir ay boyunca erlotinib (150 mg/gün) tedavisi alan 48 hastanın yarısına omeprazol (40 mg/gün), diğer yarısına ranitidin (300 mg/gün) tedavisi uygulanmıştır. Omeprazol kullanan hasta grubunda erlotinib farmakokinetiği incelendiğinde; biyoyararlanımda eğri altında kalan alanda (AUC) %33, maksimum ilaç konsantrasyonunda (Cmax) ise %54 oranında azalma gözlenmiş; ranitidin kullanan hasta grubunda ise erlotinibin AUC değerinin %15, Cmax değerinin ise %17 oranında azaldığı saptanmıştır. Bunun sonucunda erlotinibin proton pompası inhibitörleri (PPI) ile birlikte kullanılmaması, H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin (H<sub>2</sub>RA) ise iki doza bölünerek, bir dozun erlotinib dozundan 10 saat önce, ikinci dozun ise erlotinib dozundan 2 saat sonra olacak şekilde uygulanması önerilmiştir (92).

Retrospektif bir çalışmada ise, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı almış ve erlotinib tedavisi alan 507 hasta incelenmiştir. Hastaların 124'üne asit baskılayıcı tedavi uygulanmış, asit baskılayıcı tedavi alan ve almayan hasta grupları arasında progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri değerlendirilmiştir. Asit baskılayıcı tedavi alan hasta grubunun progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama 1,4 ay (ve ortalama sağ kalım süresi 12,9 ay) iken; asit baskılayıcı tedavi almayan grupta progresyonsuz sağ kalım süresi 2,3 ay (ve ortalama sağ kalım süresi 16,8 ay) olarak tespit edilmiştir (93).

Lam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erlotinib tedavisi alan 76 hastanın 24'ü PPI/H<sub>2</sub>RA kullanmakta iken; geriye kalan 52 hastaya herhangi bir PPI/H<sub>2</sub>RA tedavisi uygulanmamıştır. İki hasta grubu arasında klinik özellikler ve erlotinib dozu benzer olarak gösterilmiştir. PPI/H<sub>2</sub>RA kullanmayan hasta grubunda progresyonsuz sağ kalım süresi 11 ay iken, PPI/H<sub>2</sub>RA kullanan hasta grubunda 5,3 ay olarak tespit edilmiştir. Genel sağ kalım süresi, döküntü ve diyare insidansı ile asit baskılayıcı ajan kullanılması arasında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır (94).



Leeuwen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, erlotinib tedavisi alan 24 hastanın; 12'si esomeprazolü su ile birlikte, 12'si ise kola ile birlikte alırken, esomeprazolu kola ile alan grupta, erlotinib ortalama AUC değerinde %39 oranında artış gözlenmiştir (95).

Erlotinib ve asit baskılayıcı ajanlar arasındaki etkileşimin klinik olarak anlamlı olduğunu gösteren bu gibi çalışmaların yanı sıra klinik olarak anlamlı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada erlotinib tedavisi gören hastalarda asit baskılayıcı ajanların etkisi incelenmiş ve iki grup arasındaki progresyonsuz sağ kalım süresinde, genel sağ kalım süresinde ve diyare gözlenme sıklığında istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (96).

Erlotinib tedavisi alan 130 hastada yapılan bir başka çalışmada ise, 47 hastada asit baskılayıcı ajan kullanılırken; geriye kalan 83 hastada asit baskılayıcı ajan kullanılmamıştır. Asit baskılayıcı ajan kullanan ve kullanmayan grup arasında progresyonsuz sağ kalım süresinde (8,7 ay ve 10,7 ay,  $p=0,13$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Her iki hasta grubunda gözlenen döküntü sıklığı ( $p=0,60$ ) ve diyare ( $p=0,55$ ) ise benzer olarak bulunmuştur (97).

Erlotinib ve PPI arasındaki etkileşim Micromedex'te 'major' etkileşim, Drugs.com'da 'major' etkileşim, Medscape'de 'kontrendike' olarak kabul edilmektedir.

Erlotinibin çözünürlüğü için gereken temel asitlik sabiti değeri 5,4'tür ve  $pH=2$ 'de maksimum çözünürlüğe ulaşmaktadır (0,4 mg/ml). Asit baskılayıcı ajanların kullanılmasıyla mide pH'sı 5'in üzerinde çıkmaktadır (98).

Bu nedenle asit baskılayıcı ajanlar, erlotinibin çözünürlüğünü dolayısıyla erlotinibin biyoyararlanımını değiştirebilmektedir. Bazı çalışmalar, erlotinib ve asit baskılayıcı ajanlar arasındaki etkileşimin anlamlı olmadığını gösterse de bu çalışmada, etkileşimlerin anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar dikkate alınarak, 1 hastada erlotinib ve esomeprazol, 1 hastada ise erlotinib ve pantoprazol birlikte kullanımı söz konusu olduğundan, absorpsiyon düzeyinde meydana gelebilecek bu etkileşimler önlenmeye çalışılmıştır. Tarceva® kısa ürün bilgisi de dikkate alınarak, absorpsiyon düzeyinde meydana gelebilecek etkileşimleri önlemek amacıyla PPI'lerin erlotinibten

en az 2 saat sonra verilmesi önerilmiştir. Erlotinibin biyoyararlanımı bireyler arası farklılık gösterebileceği için hastalarda erlotinib kan düzeyine bakılarak tedaviye devam edilmesi daha doğru olacaktır.

Pazopanib ve asit baskılayıcı ajanlar arasındaki etkileşimler incelendiğinde, literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Tan ve arkadaşlarının esomeprazolün pazopanib absorpsiyonuna olan etkisini incelediği çalışmada; pazopanib ve esomeprazolün birlikte uygulandığı dönem ile, pazopanibin tek başına uygulandığı dönem karşılaştırılmış ve ilaçların birlikte uygulandığında pazopanibin AUC değerinin %40, Cmax değerinin ise %42 oranında azaldığı tespit edilmiştir (99). Sirkadiyen ritim içinde gastrik pH'nın gece hızlı bir şekilde düştüğü, sabah saat 06.00-08.00 civarında ise arttığı bilindiği için (100). Tan ve arkadaşları, pazopanib ve PPI'ler ile birlikte kullanılacak ise pazopanib dozunun akşam aç karnına alınmasını önermektedir (99).

Pazopanib ve proton pompası inhibitörleri arasındaki etkileşim Micromedex'te 'major' etkileşim olarak değerlendirilirken, Drugs.com'da 'orta düzey' etkileşim ve Medscape'de yine buna karşılık gelen 'önemli' düzeyde etkileşim olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda, çalışmada pazopanib ile omeprazolün birlikte kullanıldığı 3 hasta, lansoprazol ile birlikte kullanıldığı 2 hasta, pantoprazol ile birlikte kullanıldığı 2 hastaya, pazopanib dozunun, omeprazol/lansoprazol/pantoprazol ile birlikte akşam saatlerinde aç karnına alması önerilmiştir.

Tirozin kinaz inhibitörlerinin neredeyse tamamı, özellikle sunitinib, erlotinib ve pazopanib, CYP3A4 enzimi ile metabolize olmaktadır (101). Bu nedenle özellikle güçlü CYP3A4 enzim inhibitörü (örneğin atorvastatin) veya indükleyici ajanlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalı veya CYP3A4 enzimini inhibe edici/indükleyici etki potansiyeli olmayan veya en az olan alternatif bir ilaç seçimi düşünülmelidir (102).

Teo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sunitinibin CYP3A4 enzim inhibitörleri ile birlikte kullanılması sonucu, hastalarda dermatolojik toksisitenin daha fazla ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu durum, sunitinib dozunun azaltılmasına veya tedavinin sonlandırılmasına neden olabilmektedir (103).

Pazopanib ve simvastatin arasındaki etkileşimi araştıran bir çalışmada ise, bu iki ilacın birlikte kullanılması sonucu transaminazlarda artış gözlenmiştir. Her iki ilaç da CYP3A4 enziminin substratı olduğundan, birlikte kullanımları sonucunda sistemik ve/veya hepatik maruziyet değişebilmektedir. Bu durum karaciğer hasarı gibi toksisitelerin artmasına neden olabilmektedir (104).

Yapılan bir başka çalışmada ise erlotinib ve simvastatin arasında etkileşim saptanmıştır. Her iki ilaç da CYP3A4 enziminin major substratı olduğundan iki ilaç arasındaki etkileşim sonucunda bu ilaçların kan konsantrasyonunun artabileceği veya potansiyel yan etkiye (rabdomiyoliz) neden olabileceği saptanmıştır. Bu çalışmada, CYP3A4 enzim inhibitörü olarak simvastatin ele alınmış olsa da, sonuçlar CYP3A4 enzim inhibitörü olan diğer statin grubu ilaçlar için de geçerli bulunmuştur (105).

Micromedex, Drugs.com ve Medscape gibi ilaç etkileşimlerini değerlendiren programlarda, sunitinib ve atorvastatin arasında herhangi bir etkileşimin olmadığı ifade edilmektedir. Pazopanib ve atorvastatin arasındaki etkileşim için Micromedex'te 'etkileşim yok', Drugs.com'da 'orta düzey' etkileşim, Medscape'de ise 'kontraendike' olarak ifade edilmektedir. Erlotinib ve atorvastatin arasındaki etkileşim ise Micromedex'te 'major', Drugs.com'da 'etkileşim yok', Medscape'de ise 'önemli' etkileşim olarak ifade edilmektedir. Görüldüğü gibi etkileşim programları arasında birbiriyle çelişen bilgiler yer almaktadır.

Literatürde yer alan bilgilerden (106) ve Sutent®, Tarceva® ve Votrient® ilaç kısa ürün bilgisinden yararlanılarak; bu çalışmaya dahil edilmiş olan sunitinib ve atorvastatin kullanan 2 hastada, erlotinib ve atorvastatin kullanan 2 hastada ve pazopanib ve atorvastatin kullanan 1 hastada; atorvastatin yerine CYP3A4 enzim inhibitörü etkisi en az olan rosuvastatin kullanılması önerilmiştir.

Levotiroksin ile proton pompası inhibitörlerinin birlikte kullanılmasıyla absorpsiyon düzeyinde etkileşimin meydana geldiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Örneğin, İtalya'da 5.426 levotiroksin kullanan hastada yapılan bir çalışmada levotiroksin ile etkileşen ilaçlar incelenmiştir. Çalışmanın sonunda levotiroksin kullanımından sonraki bir saat içinde proton pompası inhibitörlerinin

kullanılmasının, levotiroksin absorpsiyonunu azalttığı ve bunun sonucunda TSH düzeyinde önemli artış meydana geldiği gözlenmiştir (107).

Bir başka çalışmada ise levotiroksin tedavisi almış 10.999 hasta, retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada demir, kalsiyum, proton pompası inhibitörleri ve östrojenin levotiroksin ile birlikte kullanımının TSH düzeyinde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmada TSH düzeyindeki bu artışın, bahsedilen ilaçların levotiroksin absorpsiyonunda azalmaya neden olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (108).

Retrospektif diğer bir çalışmada, en az 6 ay levotiroksin tedavisi almış (n=52) ve levotiroksin tedavisiyle birlikte lansoprazol tedavisi alan hastalar (n=39) incelenmiştir. Levotiroksin tedavisi alıp PPI kullanmayan 52 hastanın kontrol grubunu oluşturduğu çalışmanın sonunda, lansoprazol tedavisinden önce ve en az 2 ay sonra gözlenen TSH düzeyleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,035). Çalışma süresi boyunca kontrol grubunun TSH düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,45) (109).

Singh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzun zamandır levotiroksin tedavisi alan 20 hipotiroidi hastasına 3 aylık bir dönemde levotiroksin tedavisi ile birlikte kalsiyum karbonat tedavisi de verilmiştir. Ortalama tiroksin düzeyi, kalsiyum tedavisinden sonra ortalama 118 nmol/L'den 111 nmol/L'ye düşmüştür. Kalsiyum tedavisi sonlandırıldıktan sonra tiroksin düzeyi yeniden ortalama 120 nmol/L'ye kadar artmıştır. Tirotropin düzeyi kalsiyum tedavisiyle birlikte ortalama 1,6 mIU/L'den 2,7 mIU/L'ye artmıştır. Kalsiyum tedavisi sonlandırıldıktan sonra ise tirotropin düzeyi ortalama 1,4 mIU/L'ye düşmüştür. Yapılan çalışmada kalsiyumun levotiroksin absorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (110).

Bazı çalışmalarda ise PPI'lerin levotiroksin absorpsiyonunu etkilemediği gösterilmiştir (111, 112). Levotiroksin ve PPI arasındaki etkileşim ilaç etkileşim programlarında tarandığında Medscape veri tabanında 'minor' düzeyde, Micromedex veri tabanında 'orta' düzeyde, Drugs.com'da ise 'etkileşim yok' şeklinde ifade edilmiştir. Levotiroksin ve kalsiyum karbonat arasındaki etkileşim ilaç etkileşim programlarında tarandığında ise Micromedex veri tabanında 'orta' düzeyde,

Drugs.com'da 'orta' düzeyde, Medscape veri tabanında ise 'önemli' düzeyde etkileşim olarak ifade edilmiştir.

Bazı çalışmalarda levotiroksin ve PPI arasındaki etkileşimler minör/etkileşim yok olarak tespit edilse de, yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde pek çok çalışmada PPI'lerin gastrik pH'yı artırıp midede levotiroksin absorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Türk Endokrin Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (113) 2015'de levotiroksin ve PPI'ler arasında absorpsiyon düzeyinde meydana gelebilecek bu etkileşimden bahsedilmiş ve levotiroksinin, omeprazolden en az bir saat önce alınması önerilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada; levotiroksin ve omeprazolün birlikte kullanıldığı üç hastada, levotiroksinin, omeprazolden en az bir saat önce alınması, levotiroksin ve kalsiyum karbonat tedavisi alan bir hasta için levotiroksinin, omeprazolden en az bir saat önce alınması önerilmiştir.

Çalışma süresince 5 hastanın tedavisini sürdüren doktorundan habersiz olarak bitkisel ürün kullandığı tespit edilmiştir; erlotinib kullanan 2 hastadan 1'i buğday çim suyu, bir diğeri kara turp; pazopanib kullanan 2 hastadan 1'i çörek otu ve polen karışımı, diğeri ise nar suyu (her öğün bir bardak); krizotinib kullanan 1 hasta ise ışkın tohumu kullandığını belirtmiştir. Literatürde bu bitkisel ürünlerin ilaçlarla olan etkileşimleri tam olarak bilinmediği için (114-116) bu tarz ürünlerin kullanılmaması gerektiği konusunda hastalar bilgilendirilmiştir.

Çalışmada tedavide değişiklik gerektiren toplam 18 ilaç etkileşimi tespit edilmiş ve doktora bu konuda yapılan önerilerin tamamı kabul edilmiştir. İlaç etkileşimleri, ilgili veri tabanları ve literatürler ile değerlendirildikten sonra klinik açıdan anlamlı bulunan 18 ilaç etkileşimi böylelikle önlenmiştir.

Kanser hastalarında çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak gözlenen ilaç etkileşimleri, tedavide risk oluşturmaktadır. Gözlenebilecek ilaç etkileşimleri ile birlikte kemoterapötik ilaçların neden olduğu yan etkiler, hastanın tedaviye olan devamlılığını etkilemekte ve bu yan etkilerin kontrol edilmesi de ayrıca önem kazanmaktadır. Tedavi süresince oluşabilecek bu tür sorunların önlenmesinde klinik eczacının rolünü gösteren birçok çalışma mevcuttur. Örneğin, hematoloji/onkoloji servisinde yapılan prospektif bir çalışmada, ilaç ile ilgili sorunlar saptanmış, klinik

eczacı tarafından doktora yapılan önerilerin türü ve kabul edilme oranları tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda ilaç ile ilgili problemler; uygunsuz ilaç (%20,6), tedavi edilmeyen endikasyon (%14,8), ilaç-ilaç etkileşimleri (%14,3), yanlış ilaç uygulaması (%14,1), eksik doz (%11,7), izlem eksikliği (%9,6), fazla doz (%8,9) ve yan etkiler (%2,5) olarak belirtilmiştir. Belirlenen bu sorunların çözümüne yönelik eczacı tarafından yapılan öneriler ise; tedavinin sonlandırılması (%26,2), ilaç dozunun ayarlanması (%21,5) ve ilaç eklenmesi (%16,9) olarak tespit edilmiştir. Toplam 552 öneride bulunulmuş ve önerilerin %96'sı hekim tarafından kabul edilmiştir (10).

Yapılan bir başka çalışmada, en az bir kronik hastalığı bulunan 65 yaş ve üzeri kanser hastalarında, ilaç ile ilgili problemler eczacı tarafından değerlendirilerek, 118 hastada 361 problem saptanmıştır. İlaç ile ilgili yaygın gözlenen problemler; ilaç etkileşimleri (%32,4), yan etkiler (%31,6) ve tedaviye uyumsuzluk (%13,3) olarak tespit edilmiştir. Eczacı tarafından yapılan önerilerin %91'i hekim tarafından kabul edilmiştir (11).

Conforti ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise, metastatik renal hücreli karsinom tanısı almış ve pazopanib kullanan 7 hastada meydana gelen yan etkileri önlemede multidisipliner ekibin önemi vurgulanmıştır. Özellikle hipertansiyon ve ağrılı mukozitlerin erken teşhis ve tedavisi ile hastaların tedaviye uyumu artırılmıştır (117).

Leveque ve arkadaşlarının yaptığı, hedefe yönelik ilaç tedavisinde klinik eczacının rolünün değerlendirildiği çalışmada ise, beklenmeyen yan etkilerin (özellikle kardiyolojik ve dermatolojik) ortaya çıkabileceği, bu ilaçların birçoğunda terapötik izlem yapılmasının gerektiği ve CYP3A4 enzimi ile metabolizasyon nedeni ile ilaç etkileşimleri yönünden takip edilmesi gerektiği hususunda bilgi verilerek, ilaç etkileşimleri ve yan etkilerinin önlenmesinde klinik eczacının önemi vurgulanmıştır (118).

Yapılan bu çalışmada ise tirozin kinaz inhibitörü kullanan toplam 55 hastada yan etki ve ilaç etkileşimine yönelik toplam 50 öneride bulunulmuş, 47 öneri (%94) doktor tarafından uygun bulunup, kabul edilmiştir. Klinik eczacı tarafından, daha önce hastanın rutin tedavisinin izleminde kullanılmayan Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler

için Genel Terminoloji Kriterleri (versiyon 2) kullanılarak, ortaya çıkabilecek yan etkilerin takibinin standartlaştırılması sağlanmıştır. Böylece vizitler arasında yan etkilerin şiddetindeki değişim daha rahat takip edilmiş ve yan etkilerin önlenmesi kolaylaştırılmıştır. Eczacı tarafından, bu kriterlerde yer almayan hipertansiyon, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi yan etkiler de saptanarak doktora önerilerde bulunulmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastalar her vizitte ilaç etkileşimleri açısından klinik eczacı tarafından yeniden değerlendirilmiştir. Böylece tedaviye eklenen veya çıkarılan ilaçların, göz ardı edilmeden yeniden değerlendirilmesi sağlanmış ve olası ilaç etkileşimleri önlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmayı kısıtlayıcı birçok faktör bulunmaktadır. Çalışmanın 7 ay gibi kısa bir sürede ve az sayıda hasta katılımı ile gerçekleşmesi en belirgin kısıtlayıcı faktörleri olarak belirtilebilir. Ancak, hastane içerisindeki rutin tedavi ve izlem sürecini aksatmamak için, TKİ kullanan hastalar doktor randevuları ve hastane otomasyon sistemi ayrı ayrı incelenerek tespit edilmiş ve bu durum çalışma için öngörülen süre içerisinde yeterli hasta sayısına ulaşmayı engellemiştir.

Çalışma için öngörülen süre içerisinde TKİ kullanan hastaları sağlıklı bir şekilde takip edebilmek ve doktor ile uyumlu çalışabilmek amacıyla, sadece iki medikal onkoloji doktoru ile birlikte çalışılabilmiş; bu durum da çalışma süresi içerisinde TKİ kullanan tüm hastalara ulaşabilmeyi kısıtlamıştır.

Çalışmada her hastanın 3 vizit süresince takibi öngörülmüştür; ancak oral yoldan kullanılan bu ilaçlar ile tedavi izleminde hastaların hastaneye geliş sıklığının az olması sebebiyle, kısıtlı süre içerisinde daha fazla sayıda hasta izlemi yapmak mümkün olmamıştır. Bu nedenle 55 hastanın 18'i ile sadece bir kez görüşülebilmektedir.

Tüm bu kısıtlamalar nedeniyle, çalışma sonuçlarını tüm tirozin kinaz inhibitörü kullanan hasta popülasyonu için genellemek mümkün olmamaktadır. Ancak bu ve benzeri çalışmaların, daha fazla sayıda hasta katılımı ve daha uzun izlem süreci ile yapılması, gerek klinik, gerekse istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşmayı sağlayacak ve çalışma sonuçlarının genellenebilmesine olanak sağlayacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser hastalarında ilaç kaynaklı sorunlara bağlı risklerin azaltılmasında, ekip içerisinde klinik eczacının yer alması hastanın yaşam kalitesini ve tedavi sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olacaktır. Bu çalışma ve literatürde yer alan birçok çalışma, klinik eczacının tedavi sürecine katılımıyla birlikte, özellikle ilaç etkileşimleri ve yan etkileri bakımından tedavisi oldukça riskli olan kanser hastalarında, ilaçla ilgili sorunların anlamlı düzeyde azaldığını göstermiştir.

Kanser hastalarında hedefe yönelik tedavilerin kullanımı ile hastaların tedaviye olan uyum ve toplam sağkalım oranlarında artış gözlenmesi, etkin ve güvenli tedavi seçeneklerini yaygınlaştırmaktadır. Tedavinin optimum şekilde devam etmesini sağlamak için, hasta bakım hizmeti sunumunda multidisipliner ekip çalışmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ilaç kaynaklı gözlenebilecek olan sorunların tespit edilmesi ve çözümlenmesi için klinik eczacılara büyük sorumluluklar düşmektedir. Tedavi izlem sürecine eczacının aktif katılımı ile, doktor ve hemşireye ilaç danışmanlığı sonucu, ilaç tedavisi optimize edilerek, ilaç-ilaç etkileşimleri ve yan etkileri önlenilecek, böylelikle hastanın tedaviye olan uyuncu ve cevabı artırabilecektir.

Tirozin kinaz inhibitörlerinin biyoyararlanımı kişiden kişiye farklılık gösterebileceği için, TKİ'nin kan düzeyine bakılarak tedaviye devam edilmesi daha doğru/etkin bir tedavi yaklaşımı olacaktır. Böylelikle diğer ilaçların TKİ ile olan etkileşimleri sonucu TKİ kan düzeyinde meydana gelebilecek olan değişimin takibi, bu etkileşimlerin önlenmesine yardımcı olacaktır.

Türkiye'de bugüne kadar yapılmış, TKİ kan düzeyi takibine yönelik herhangi bir çalışma yer almamaktadır. Gelecekte, daha uzun süreli, geniş kapsamlı ve kontrol grubunun da yer alacağı şekilde yürütülecek çalışmalarda, TKİ kan düzeyi takibi (klinik eczacı tarafından terapötik ilaç izlemi) sonucu hastanın tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine odaklanılmalıdır. Ayrıca, klinik eczacının hedefe yönelik tedavilerin izlem sürecinde, sadece ilaç etkileşimleri ve yan etkileri konusundaki danışmanlık hizmetinin değil, hasta eğitimindeki rolü üzerine yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara da ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia--pathophysiology and management. *J Gastroenterol.* 2013;48(5):574-94.
2. Perez-Herrero E, Fernandez-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;93:52-79.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
4. Li N YL, Ou W, Zhang L, Zhang L, Wang Y. Meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy as second-line treatment in pretreated advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2014;9(7).
5. Terada T, Noda S, Inui K. Management of dose variability and side effects for individualized cancer pharmacotherapy with tyrosine kinase inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2015;152:125-34.
6. Hong S, Fang W, Liang W, Yan Y, Zhou T, Qin T, et al. Risk of treatment-related deaths with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Onco Targets Ther.* 2014;7:1851-67.
7. Van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(8):692-706.
8. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(8):917-26.
9. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(8):592-600.
10. Delpuech A, Leveque D, Gourieux B, Herbrecht R. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting. *Anticancer Res.* 2015;35(1):457-60.
11. Yeoh TT, Si P, Chew L. The impact of medication therapy management in older oncology patients. *Support Care Cancer.* 2013;21(5):1287-93.
12. What You Need To Know About Cancer of the Colon and Rectum. 2006 [Erişim Tarihi: 25 Temmuz 2016]. Erişim adresi: <http://www.cinj.org>
13. Tuncer M. Globalleşen Kanser ve Türkiye [Internet]. 2007 [Erişim Tarihi 17 Temmuz 2016]. Erişim adresi:<http://www.nukte.org/2007>.
14. Alıcı S, İzmirli M, Doğan E. Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2006;21(2):87-97.

15. World Cancer Report-2014. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015.
16. Türkiye Kanser İstatistikleri [Internet]. 2016 [Erişim Tarihi 21 Temmuz 2016]. Erişim adresi: <https://www.thsk.gov.tr>.
17. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
18. Armitage P. Multistage models of carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1985;63:195-201.
19. Luzzatto L. Somatic mutations in cancer development. *Environ Health.* 2011;10
20. Luzzatto L, Pandolfi PP. Causality and chance in the development of cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1579.
21. Weiss TR, Nelson CJ, Tew WP, Hardt M, Mohile SG, Owusu C. et al. The relationship between age, anxiety, and depression in older adults with cancer. *Psychooncology.* 2015;24(6):712-7.
22. Leach CR, Bellizzi KM, Hurria A, Reeve BB. Is it my cancer or am i just getting older?: Impact of cancer on age-related health conditions of older cancer survivors. *Cancer.* 2016;122(12):1946-53.
23. Chen D, Zhang Y, Tian Y, Shi R, Wang X, Hu Y, et al. [Relationship between risk of childhood acute leukemia and children's and parents' lifestyles and household environment exposure: abstract]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2015;49(9):792-9.
24. Moller P, Stormorken A, Holmen MM, Hagen AI, Vabo A, Maehle L. The clinical utility of genetic testing in breast cancer kindreds: a prospective study in families without a demonstrable BRCA mutation. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(3):607-14.
25. Erdem Ş. Böbrek hücreli karsinomlarda p53 ve bcl-2 immün pozitifliğin tümör ile ilişkili prognostik faktörlerle karşılaştırılması [Uzmanlık tezi]. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
26. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(3):169-81.
27. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW at al. Activating mutations in the EGFR underlying responsiveness of NSCLC to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
28. Candeias SM, Gaip US. The Immune system in cancer prevention, development and therapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2016;16(1):101-7.
29. Morton LM, Gibson TM, Clarke CA, Lynch CF, Anderson LA, Pfeiffer R, et al. Risk of myeloid neoplasms after solid organ transplantation. *Leukemia.* 2014;28(12):2317-23.

30. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated cancer-specific mortality among hiv-infected patients in the United States. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2376-83.
31. Squillace N, Galli L, Bandera A, Castagna A, Madeddu G, Caramello P, et al. High-density lipoprotein-cholesterol levels and risk of cancer in HIV-infected subjects: Data from the ICONA Foundation Cohort. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(36):e4434.
32. Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of lung cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:21-41.
33. Kuper H, Adami HO, Boffetta P. Tobacco use, cancer causation and public health impact. *J Intern Med.* 2002;251(6):455-66.
34. Yokus B, Ülker DÜ. Kanser biyokimyası. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2012;1(2):7-18.
35. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2014;23(6):532-9.
36. Jin M, Cai S, Guo J, Zhu Y, Li M, Yu Y, et al. Alcohol drinking and all cancer mortality: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(3):807-16.
37. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol use and breast cancer: a critical review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(6):1166-81.
38. Dubrow R, Wegman DH. Cancer and occupation in Massachusetts: a death certificate study. *Am J Ind Med.* 1984;6(3):207-30.
39. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst.* 1977;58(3):525-47.
40. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2004;14(6):473-86.
41. Zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology.* 2009;392(1):1-10.
42. Luo GG, Ou JH. Oncogenic viruses and cancer. *Virol Sin.* 2015;30(2):83-4.
43. Kutluk T, Kars,A. Kanser Konusunda Genel Bilgiler [Internet] 2001 [Erişim Tarihi 17 Haziran 2016]. Erişim adresi: <http://sbu.saglik.gov.tr/2001>.
44. Bremers AJ, Rutgers EJ, van de Velde CJ. Cancer surgery: the last 25 years. *Cancer Treat Rev.* 1999;25(6):333-53.
45. Harada H. Role of surgery in clinical N2 non-small-cell lung cancer: a pro and con debate; the 'con' viewpoint. *Jpn J Clin Oncol.* 2016.
46. AlJohani B, AlMalik O, Anwar E, Tulbah A, Alshabanah M, AlSyaed A, et al. Impact of surgery on survival in stage iv breast cancer. *Breast J.* 2016.
47. Formenti SC. Seminars in Radiation Oncology. Introduction. *Semin Radiat Oncol.* 2015;25(1):1-3.

48. Gomez-Millan J. Radiation therapy in the elderly: more side effects and complications? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(1):70-8.
49. Fairchild A, Tirumani SH, Rosenthal MH, Howard SA, Krajewski KM, Nishino M, et al. Hormonal therapy in oncology: a primer for the radiologist. *Am J Roentgenol*. 2015;204(6)
50. Payne S, Miles, D. Mechanisms of Anticancer Drugs. 2008. In: *Basic Clinical Radiobiology* [Internet]. [37-40].
51. DeVita VT, Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643-53.
52. Carli P, Turchet E, Quitadamo D, Spada A, Miolo G, Lamaj E, et al. Target therapy in elderly breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83(3):422-31.
53. Clem BF, O'Neal J, Klarer AC, Telang S, Chesney J. Clinical development of cancer therapeutics that target metabolism. *QJM*. 2016;109(6):367-72.
54. Stenken JA, Poschenrieder AJ. Bioanalytical chemistry of cytokines--a review. *Anal Chim Acta*. 2015;853:95-115.
55. Güner İ, Özmen D, Bayındır D. Sitokinler. *T Klinik Tıp Bilimleri*. 1997;17:65-74.
56. Liu JK. Anti-cancer vaccines - a one-hit wonder? *Yale J Biol Med*. 2014;87(4):481-9.
57. Henricks LM, Schellens JH, Huitema AD, Beijnen JH. The use of combinations of monoclonal antibodies in clinical oncology. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10):859-67.
58. El Guerrab A, Bamdad M, Kwiatkowski F, Bignon YJ, Penault-Llorca F, Aubel C. Anti-EGFR monoclonal antibodies and EGFR tyrosine kinase inhibitors as combination therapy for triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2016.
59. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(8):493-507.
60. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *Eur J Cancer*. 2002;38.
61. Hubbard SR, Miller WT. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. *Curr Opin Cell Biol*. 2007;19(2):117-23.
62. Neet K, Hunter T. Vertebrate non-receptor protein-tyrosine kinase families. *Genes Cells*. 1996;1(2):147-69.
63. Doğan L, Güç D. Sinyal İletimi Mekanizmaları ve Kanser. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35:34-42.
64. Knighton DR, Zheng JH, Ten Eyck LF, Ashford VA, Xuong NH, Taylor SS, et al. Crystal structure of the catalytic subunit of cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase. *Science*. 1991;253(5018):407-14.

65. Gambacorti-Passerini C, Piazza R. Imatinib--a new tyrosine kinase inhibitor for first-line treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. *Jama Oncol.* 2015;1(2):143-4.
66. Xu J, Zhang X, Yang H, Ding G, Jin B, Lou Y, et al. Comparison of outcomes of tyrosine kinase inhibitor in first- or second-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutations. *Oncotarget.* 2016.
67. Li N, Yang L, Ou W, Zhang L, Zhang SL, Wang SY. Meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy as second-line treatment in pretreated advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2014;9(7):e1022777.
68. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(4):291-8.
69. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab.* 2009;10(5):470-81.
70. Teo YL, Ho HK, Chan A. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(2):241-53.
71. American College of Clinical Pharmacist [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi 7 Temmuz 2016]. Erişim adresi: <http://www.accp.com/about/clinicalpharmacists.aspx>.
72. Franklin BD, van Mil JW. Defining clinical pharmacy and pharmaceutical care. *Pharm World Sci.* 2005;27:137.
73. Aypar E, Sancar M, İzettin FV. Eczacılıkta yeni dönem: Klinik eczacılık ve sağlık sistemindeki yeri. *SD Platform.* 2014;30:48-51.
74. Davies NM, Spaven JR, Chambers CR. Comprehensive clinical pharmacy documentation in an out-patient cancer facility. *Can J Hosp Pharm.* 1992;45(3):107-11.
75. Liu S, Kurzrock R. Toxicity of targeted therapy: Implications for response and impact of genetic polymorphisms. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(7):883-91.
76. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):475-80.
77. Powles T, Sarwar N, Jones R, Wilson P, Boleti E, Protheroe A, et al. An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(17):3171-6.
78. Nakamura T, Matsumine A, Kawai A, Araki N, Goto T, Yonemoto T, et al. The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *Cancer.* 2016;122(9):1408-16.

79. Zhao HY, Zhang Y, Huang H, Chen LK, Xu GC, Zhang L. [Efficacy of erlotinib on advanced non-small cell lung cancer: abstract]. *Ai Zheng*. 2008;27(4):393-9.
80. Boyer M, Horwood K, Pavlakis N, De Souza P, Millward M, Stein B, et al. Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): analysis of the Australian subpopulation of the TRUST study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012;8(3):248-54.
81. Timmers L, Boons CC, Mangnus D, Van de Ven PM, Van den Berg PH, Beeker A, et al. Adherence and Patients' Experiences with the Use of Capecitabine in Daily Practice. *Front Pharmacol*. 2016;7:310.
82. Tassi R, Baldazzi V, Lapini A, Carini M, Mazzanti R. Hyperlipidemia and hypothyroidism among metastatic renal cell carcinoma patients taking sunitinib malate. Related or unrelated adverse events? *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(2):e101-5.
83. Domagala-Haduch M, Cedrych I, Jasiowka M, Niemiec M, Skotnicki P. Analysis of adverse events of sunitinib in patients treated for advanced renal cell carcinoma. *Arch Med Sci*. 2016;12(2).
84. Fujiwara Y, Kiyota N, Chayahara N, Suzuki A, Umeyama Y, Mukohara T, et al. Management of axitinib (AG-013736)-induced fatigue and thyroid dysfunction, and predictive biomarkers of axitinib exposure: results from phase I studies in Japanese patients. *Invest New Drugs*. 2012;30(3):1055-64.
85. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3584-90.
86. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):125-34.
87. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061-8.
88. LaPlant KD, Louzon PD. Pazopanib: an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor for use in renal cell carcinoma. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):1054-60.
89. Powles T, Lackner MR, Oudard S, Escudier B, Ralph C, Brown JE, et al. Randomized open-label phase II trial of Apatolisib (GDC-0980), a novel inhibitor of the PI3K/Mammalian target of Rapamycin Pathway, versus Everolimus in Patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1660-8.
90. Taneja SS. Re: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *J Urol*. 2012;188(2):412-3.

91. Vakkalanka BK, Rini BI. Targeted therapy in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2008;18(5):481-7.
92. Kletzl H, Giraudon M, Ducray PS, Abt M, Hamilton M, Lum BL. Effect of gastric pH on erlotinib pharmacokinetics in healthy individuals: omeprazole and ranitidine. *Anticancer Drugs*. 2015;26(5):565-72.
93. Chu MP, Ghosh S, Chambers CR, Basappa N, Butts CA, Chu Q, et al. Gastric Acid suppression is associated with decreased erlotinib efficacy in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(1):33-9.
94. Lam LH, Capparelli EV, Kurzrock R. Association of concurrent acid-suppression therapy with survival outcomes and adverse event incidence in oncology patients receiving erlotinib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(2):427-32.
95. van Leeuwen RW, Peric R, Hussaarts KG, Kienhuis E, NS IJ, de Bruijn P, et al. Influence of the Acidic Beverage Cola on the Absorption of Erlotinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1309-14.
96. Hilton JF, Tu D, Seymour L, Shepherd FA, Bradbury PA. An evaluation of the possible interaction of gastric acid suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Lung Cancer*. 2013;82(1):136-42.
97. Zenke Y, Yoh K, Matsumoto S, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, et al. Clinical Impact of gastric acid-suppressing medication use on the efficacy of Erlotinib and Gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(5):412-8.
98. Planchard D. Can an Acidic Beverage Reduce Interactions Between Proton Pump Inhibitors and Erlotinib? *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1292-4.
99. Tan AR, Gibbon DG, Stein MN, Lindquist D, Edenfield JW, Martin JC, et al. Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(6):1635-43.
100. Wilder-Smith C, Rohss K, Bokelund Singh S, Sagar M, Nagy P. The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(10):1249-56.
101. Shao J, Markowitz JS, Bei D, An G. Enzyme- and transporter-mediated drug interactions with small molecule tyrosine kinase inhibitors. *J Pharm Sci*. 2014;103(12):3810-33.
102. Park JE, Kim KB, Bae SK, Moon BS, Liu KH, Shin JG. Contribution of cytochrome P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of atorvastatin. *Xenobiotica*. 2008;38(9):1240-51.
103. Teo YL, Chong XJ, Chue XP, Chau NM, Tan MH, Kanesvaran R, et al. Role of sunitinib and SU12662 on dermatological toxicities in metastatic renal cell carcinoma patients: in vitro, in vivo, and outcomes investigation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(2):381-8.


104. Xu CF, Xue Z, Bing N, King KS, McCann LA, de Souza PL, et al. Concomitant use of pazopanib and simvastatin increases the risk of transaminase elevations in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2470-1.
105. Veeraputhiran M, Sundermeyer M. Rhabdomyolysis resulting from pharmacologic interaction between erlotinib and simvastatin. *Clin Lung Cancer*. 2008;9(4):232-4.
106. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(1):11-28.
107. Trifiro G, Parrino F, Sultana J, Giorgianni F, Ferrajolo C, Bianchini E, et al. Drug interactions with levothyroxine therapy in patients with hypothyroidism: observational study in general practice. *Clin Drug Investig*. 2015;35(3):187-95.
108. Irving SA, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(1):136-41.
109. Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M, Wibowo F, Gupta G, Kim PJ. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2007;13(4):345-9.
110. Ingh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*. 2000;283(21):2822-5.
111. Abi-Abib Rde C, Vaisman M. Is it necessary to increase the dose of levothyroxine in patients with hypothyroidism who use omeprazole? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(7):731-6.
112. Dietrich JW, Gieselbrecht K, Holl RW, Boehm BO. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res*. 2006;38(1):57-9.
113. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2016. 1-105.
114. Bonifert G, Folkes L, Gmeiner C, Dachs G, Spadiut O. Recombinant horseradish peroxidase variants for targeted cancer treatment. *Cancer Med*. 2016;5(6):1194-203.
115. Bar-Sela G, Cohen M, Ben-Arye E, Epelbaum R. The Medical use of wheatgrass: review of the gap between basic and clinical applications. *Mini Rev Med Chem*. 2015;15(12):1002-10.
116. Kapoor R, Ronnenberg A, Puleo E, Chatterton RT, Jr., Dorgan JF, Seeram NP, et al. Effects of pomegranate juice on hormonal biomarkers of breast cancer risk. *Nutr Cancer*. 2015;67(7):1113-9.



- 117.** Conforti S, Ceniti S, Conforti L, Turano S, Minardi S, Palazzo S. Targeted therapy in renal carcinoma: a case of long-term effect with complete control of toxicity. *Tumori*. 2014;100(6):e293-7.
- 118.** Leveque D, Delpuech A, Gourieux B. New anticancer agents: role of clinical pharmacy services. *Anticancer Res*. 2014;34(4):1573-8.

## 8. EKLER

## EK-1: Etik Kurul Onayı



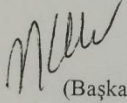
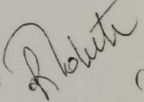
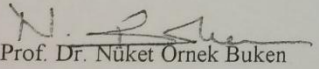
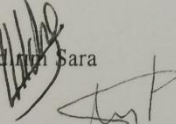
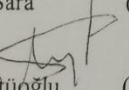
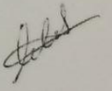
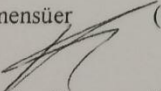
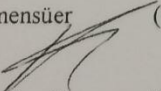

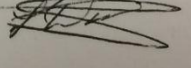
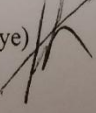
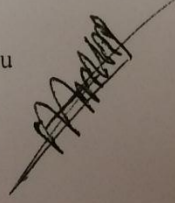
**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-1013

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 16.09.2015 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2015/19  
**Proje No** : GO 15/585 (Değerlendirme Tarihi: 02.09.2015)  
**Karar No** : GO 15/585 - 14

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Aygin EKİNCİOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu Doç.Dr. Saadettin KILIÇKAP ve Doç.Dr. Salih Kutay DEMİRKAN ile birlikte çalışacakları Ecz. Kamer TECEN'in tezi olan, GO 15/585 kayıt numaralı ve "Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile Tedavi Edilen Hastalarda Tedavi İzleminde, İlaç Etkileşimleri ve Yan Etkilerin Saptanması ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)		9 Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye)	
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Büken (Üye)		İZİNLİ	
3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye)		10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)	
4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye)		11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)	
5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye)		KATILMADI	
6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)		12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)	
7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye)		13 Prof. Dr Leyla Dinç (Üye)	
8. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye)		İZİNLİ	
		14. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye)	
		15. Av. Meltem Onurlu (Üye)	

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
06100 Sıhhiye-Ankara  
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

**EK-2: Hasta Onam Formu**

**ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

***Değerli Katılımcı,***

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniklerinde size verilen sağlık bakım hizmetini daha iyi hale getirmek amacıyla **‘Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile Tedavi Edilen Hastalarda Tedavi İzleminde, İlaç Etkileşimleri ve Yan Etkilerin Saptanması ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü’** isimli, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dallarının ortak katılımı ile bir çalışma yapmaktayız.

Bu çalışmaya katılım tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Kararınızdan önce çalışma hakkında bilgi almak isterseniz yardımcı araştırmacı olarak görev alan Ecz. Kamer TECEN’e sorularınızı iletebilirsiniz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz formu imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı; sizin de kullanmakta olduğunuz (.....) isimli tirozin kinaz inhibitörleri olarak bilinen ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda, ilaç tedavisinin bir klinik eczacı tarafından da izlenmesi ile, tedavi süresince oluşabilecek ilaçlarla ilgili sorunların saptanması ve önlenmesi, böylelikle hastanın tedaviden daha iyi sonuçlar almasını sağlamaya çalışmaktır.

Bu çalışmada, doktorunuzun sizin için reçetelemiş olduğu ilaçları klinik eczacı olan ve çalışma kapsamında yardımcı araştırmacı olarak görev alan Ecz. Kamer TECEN gözden geçirecek ve gerekli durumlarda doktorunuz ile iletişime geçecektir. Size ait bilgiler ile kullanmakta olduğunuz ilaçlar, hastanedeki kayıtlardan edinilecek ve eczacı tarafından incelenecektir. Sizden çalışma için herhangi bir kan ve doku örneği alınmayacak, herhangi bir laboratuvar testi istenmeyecektir. Rutin tedaviniz içerisinde yapılan tetkiklerin sonuçları kullanılacaktır. Size ait olan bilgiler hiçbir şekilde başka biri ile paylaşılmayacak, sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır.

Eczacının ilaçlarınız hakkında yapacağı bu izlem ile tedavinizde doktorunuzun bilgisi dışında herhangi, bir değişiklik yapılmayacaktır. Ayrıca, doktorunuzun bilgisi dahilinde gerek duyulduğunda size ilaçlarınız ile ilgili bilgiler de verilecektir. Katılımınız çalışmanın başarısı için önemlidir ancak istediğiniz zaman çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. İsteddiğiniz takdirde araştırmacıya bilgi vermek suretiyle çalışmadan ayrılabilirsiniz. Çalışma süresince, çalışma ile ilgili bir sorunuz olursa, Ecz. Kamer TECEN ile irtibata geçebilirsiniz.

***Katılımcının Beyanı***

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen eczacı tarafından yapıldı. Çalışmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak çalışmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

**Katılımcı ile görüşen eczacı**

Adı soyadı, unvanı: Kamer TECEN, Eczacı

Adres: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık

Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Tel: 0507 378 73 06

İmza:





## EK-4: NCI-CTC Yan Etki İzlem Formu

		TOKSİSİTE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ									
		0	1	2	3	4					
KAN	1 Lökopeni	> 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0					
	2 Trombositopeni	150.000 - 450.000	75.000 - 150.000	50.000 - 74.900	25.000 - 49.900	< 25.000					
	3 Anemi	12 - 18	10.0 - 12	8.0 - 10.0	6.5 - 7.9	< 6.5					
	4 Enfeksiyon	Yok	İlaç gerektirmeyen, hafif	İlaç gerektiren lokalize enfeksiyon	İlaç gerektiren sistemik ciddi enfeksiyon, bakteriyemi	Yaşamı tehdit edici, sepsis, hipotansiyon					
	5 Ateş	Yok	37.1 - 38.0 °C	38.1 - 40.0 °C	40.0 °C	24 saatte > 40.0 °C ateş, hipotansiyon					
GU	6 Kreatinin	Normal	< Normalin 1.5 katı	Normalin 1.5-3 katı	Normalin 3.1-6 katı	> Normalin 6 katı					
	7 Hematüri	Negatif	Yalnızca mikro düzeyde	Gözle görülebilir, pıhtısız	Pıhtılı, gözle görülebilir	Transfüzyon gerekli					
GI	8 Bulantı	Yok	Yıyebiliyor	Ağızdan abımı azalmış, ancak yiyebiliyor	Önemli alım yok	-					
	9 Kusma	Yok	24 saat içerisinde 1 episod	24 saat içerisinde 2.5 episod	24 saat içerisinde 8 - 10 episod	Parenteral destek gerektiren > 10 episod					
	10 Diyare	Yok	Gün içerisinde 2 - 3 dışkılama	Günde 4 - 6 kez dışkılama, gece dışkılama, orta düzeyde kramp	Günde 7 - 9 dışkılama, inkontinans / ciddi kramp	Günde > 10 ya da kanlı ishal, parenteral destek					
	11 Kabızlık	Yok	Diyet değişikliği gerektiren	Leksatif gerektiren	Lavman veya elde boşaltma gerektiren	Etkisiz girişimler obstrüksiyon veya toksik megakolon					
	12 Stomatit	Hiçbiri	Ağnız ülser, eritem	Ağnız eritem, ödem ya da ülser, ancak yiyebiliyor	Ağnız eritem, ödem ya da ülser, ancak yiyemiyor	Parenteral ya da enteral destek gerekli					
KC	13 Tat değişimi	Değişiklik yok	Hafif değişiklik, metalik tat hissi	Belirgin düzeyde değişik	-	-					
	14 Bilirubin	Normal	-	< Normalin 1.5 katı	Normalin 1.5 - 3 katı	> Normalin 3 katı					
	15 ALT, AST	Normal	≤ Normalin 2.5 katı	Normalin 2.6 - 5 katı	Normalin 5.1 - 20 katı	> Normalin 20 katı					
	16 Duyu	Hiçbiri	Hafif parestezi, derin tendon reflekslerinin kaybı	Hafif / Orta düzeyde objektif duyu kaybı, orta düzeyde parestezi	Ciddi objektif duyu kaybı / fonksiyona engel olan parestezi	-					
	17 Ağrı	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
AKC / KALP	18 Görme	Hiçbiri / Değişiklik yok	-	-	Kısmi görme kaybı	Körlük					
	19 İşitme	Normale göre değişiklik yok	Asemptomatik, yalnızca odometrikt testlerde işitme kaybı	Çinlama ve / veya hafif kemptomatik işitme kaybı	Günlük aktivitelerine engel olabilen ama işitme araçlarıyla düzelen işitme kaybı	Düzeltilmeyen sağırılık					
	20 Motor	Hiçbiri	Objektif bulgu yok, subjektif güçsüzlük	Önemli fonksiyon bozukluğu yok; hafif objektif güçsüzlük	Fonksiyon bozukluğu ile birlikte objektif güçsüzlük	Paralizi					
	21 Kortikal	Hiçbiri	Hafif uykuya meyil veya ajitasyon fonksiyonlar	Orta düzeyde uykuya meyil veya ajitasyon	Ciddi uykuya meyil, ajitasyon, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu	Bilinç kaybı, koma, toksik psikoz					
	22 Serebellar	Hiçbiri	Hafif koordinasyon bozukluğu, disdiadokinezi	Hareket titremoru, dismetri, konuşma bozukluğu, nistagmus	Lokomotor ataksi	Serebellar nekroz					
AKC / KALP	23 Başağrısı	Yok	Hafif	Ciddileşen ama geçici	Arahsız ve ciddi	-					
	24 Kalp fonksiyonu	Hiçbiri	Asemptomatik, ejeksiyon fraksiyonunda %20'ye kadar azalma	Asemptomatik, ejeksiyon fraksiyonunda %20'sinden daha fazla azalma	Tedaviye yanıt veren hafif KKY	Ciddi ya da tedaviye dirençli KKY					
	25 Solunum	Değişiklik yok	Asemptomatik, solunum testlerinde anormallikler	Egzersizle önemli dispne	Normal aktivitelerle dispne	Dinlenme durumunda dispne					
CİLT	26 Deri	Değişiklik yok	Asemptomatik dağınık maküler ya da papüler döküntü ya da eritem	Cilt dağınık maküler ya da papüler döküntü ya da kaşıntılı eritem veya ilişkili diğer semptomlar	Yaygın, semptomatik maküler, papüler veya veziküler döküntüler	Eksfoliyatif dermatit veya ülsere olmuş dermatit					
	27 Alopesi	Yok	Hafif saç kaybı	Belirgin veya total saç kaybı	-	-					
ALLERJİ	28 Allerjik reaksiyon	Allerji Yok	Geçici döküntü, ilaçla ilişkili ateş < 38 °C	Ürtiker, ilaçla ilişkili ateş ≥ 38 °C, hafif bronkospazm	Parenteral ilaç gerektiren serum hastalığı, bronkospazm	Anafilaksi					
	29 Yorgunluk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
UYKU	30 Uyku bozuklukları	Yok	Girişim gerektirmeyen, uyku paterninde değişim	Tıbbi girişimlere yanıt veren uyku paterninde değişim	Bazı tıbbi girişimlere yanıt veren uyku paterninde değişim	Gece hiçbir şekilde uyuyamama, tıbbi girişimler etkisiz					
	31 Distress Termometresi	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

\* National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2.0 (online), Revised March 23, 1998  
 \*\* Ağrı Numerical Rating Scale: (Sayısal Değerlendirme Ölçeği)  
 \*\*\* Yorgunluk : Visual Analog Scale For Fatigue  
 \*\*\*\* Distres düzeyi 4 ve üzeri hastaları İçişleri Ruh Sağlığı Birimi veya Psikiyatri bölümlerine yönlendiriniz.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Kamer TECEN

Doğum yeri ve tarihi: Lefkoşa-Kıbrıs, 02/03/1991

Uyruğu: T.C/K.K.T.C

İletişim adresi: Yukarı Bahçelievler./ 46. Sokak/ Samanyolu Apt. (76-9)/  
Çankaya/Ankara

Tel: 0090 (507) 378 73 06

### II. Eğitim

Yüksek Lisans 09.2014 -	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık ABD
Lisans 09.2009- 07.2014	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Lise 09.2005-06.2009	Güzelyurt Türk Maarif Koleji

### III. Mesleki Deneyim

Gülşen Eczanesi-Güzelyurt(KKTC)-2013- Stajer

Boncuk Eczanesi-Ankara-2014-Stajer

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Araştırma  
Görevlisi (2015- halen)

#### IV. Bilimsel Faaliyet

##### Ulusal Kongrelerde Sunulan/Kabul Edilen Poster Bildirileri

1. Kara E, Tecen K, Ozdemir N, Inkaya AC, Ocal S, Ortac Ersoy E, Demirkan SK, Topeli A, Unal S. Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotiklerin Diğer İlaçlarla Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi. Hastane İnfeksiyonları Kongresi 2016, 30 Mart -3 Nisan 2016, Belek
2. Kara E, Inkaya AC, CalıkBasaran N, Alp S, Tümer A, Unal S. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde İzlenen HIV Olgularının Yıllara Göre Değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı, 24-27 Mart 2016, Ankara
3. Tecen K, Ozdemir N, Kara E, Korubuk G, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan SK. Onkoloji Hastanesinde Kemoterapötik İlaçların İmhası. 3. Ulusal Hastane ve Kurum Eczacılığı Kongresi, 23-27 Mart 2016, Dalaman
4. Ozdemir N, Tecen K, Kara E, Korubuk G, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan SK. Onkoloji Hastanesi Olay Bildirimleri. 3. Ulusal Hastane ve Kurum Eczacılığı Kongresi, 23-27 Mart 2016, Dalaman
5. Kara E, Ecemis S, Tecen K, Uyaroglu OA, Seyhoglu E, Selimova C, Cebrayilov C, Ekincioglu A, Demirkan SK, Unal S, SainGüven G. Dislipidemi Tedavisinde Hekimlerin Kafası Karışık mı ? . 18. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 12-16 Ekim 2016, Belek
6. Tecen K, Ozdemir N, Kara E, Ekincioglu A, Demirkan K, Erman M, Kılıckap S. Tirozin Kinaz İnhibitörü Kaynaklı Tiroid Fonksiyon Bozukluğu. 18. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 12-16 Ekim 2016, Belek
7. Surmelioglu N, Tecen K, Uysal C, Ozdemir N, Kara E, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan SK, Topeli A. Klinik Eczacılık Lisansüstü Eğitim Programı Öğrencileri Tarafından Yoğun Bakım Ünitesinde Yürütülen Klinik Eczacılık Uygulamalarının Etkinliğinin Değerlendirilmesi. 13. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi, 2-5 Kasım 2016, Çeşme



Uluslararası Kongrelerde Sunulan / Kabul Edilen Bildiri Özetleri

1. Kara E, Ozdemir N, Tecen N, Inkaya AC, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan SK, Unal S.A Major Concern Among HIV/AIDS Patients: Polypharmacy. International Workshop on Healthy Living with HIV, 2 – 3 September 2016, Barcelona, Spain
2. Kara E, Tecen K, Ozdemir N, Inkaya AC, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan SK, Topeli A, Unal S. Drug – Drug Interaction of Antibiotics and Other Drugs in Intensive Care Unit. 45<sup>th</sup> ESCP Annual Symposium Clinical pharmacy tackling inequalities and access to health care, 5-7 October 2016, Oslo, Norway
3. Tecen K, Surmelioglu N, Uysal C, Ozdemir N, Kara E, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan SK, Topeli A. Influence of the Clinical Pharmacy Postgraduate Program Students in Intensive Care Unit. 45<sup>th</sup> ESCP Annual Symposium Clinical pharmacy tackling inequalities and access to health care, 5-7 October 2016, Oslo, Norway

**Seminerler, Konferanslar, Kurslar, Kongreler:**

Marmara Eczacılık Öğrenci Kongresi (MEFKO), 10-12 Mayıs 2013, İstanbul

Tüm Kamu Eczacıları Derneği (TÜKED) Onkoloji Eczacılığı Eğitimi, 20 Aralık 2014, Ankara

Novartis Yeni Ufuklar Semineri, 2014, Ankara

Medikal Makale Okuma ve Değerlendirme Konferansı (Hacettepe Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Konferansı), 14 Mayıs 2015

Epidemiyoloji Temel İlke ve Yöntemleri, Kanıta Dayalı Tıp Uygulamalarında Epidemiyoloji Konferansı(Hacettepe Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Konferansı),4 Kasım 2015,Ankara

Gözlemsel Araştırmalar ve Gözlemsel Olmayan Araştırma Yöntemleri, 11 Aralık 2014, Ankara

Tüm Kamu Eczacıları Derneği (TÜKED) 3.Ulusal Hastane ve Kurum Eczacılığı Kongresi, 23-27 Mart 2016,Dalaman/Muğla

18. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 12-16 Ekim 2016, Belek/Antalya

12. Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Sempozyumu 17-18 Kasım 2016, Ankara