



ERİŞKİN KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON ÜNİTESİNDE POTANSİYEL İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN BELİRLENMESİ - PROSPEKTİF ÇALIŞMA

*EVALUATION OF POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN THE ADULT BONE MARROW
TRANSPLANTATION UNIT - A PROSPECTIVE STUDY*

Gözde Seray ÖZTÜRK¹ , Siret RATİP² , Songül TEZCAN^{3*} 

¹Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, 34865, İstanbul,
Türkiye

²Acıbadem Altunizade Hastanesi, Hematoloji Anabilim Dalı, 34662, İstanbul, Türkiye

³Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, 34854, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kemik iliği nakli öncesi ve sonrasında yaşanan komplikasyonlar, uzun ve zorlu tedavi sürecinin ile çoklu ilaç kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir. Çalışmamızın amacı, erişkin kemik iliği transplantasyon ünitesinde yatan hastalarda potansiyel ilaç etkileşimlerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Türkiye'de özel bir hastanenin erişkin kemik BMT ünitesinde Ocak-Haziran 2021 tarihleri arasında yapılmış prospektif ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Hastaların sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir. Potansiyel ilaç etkileşimleri, Medscape ve Lexicomp ilaç etkileşimi veritabanları kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz için SPSS 15 kullanılmıştır.

Sonuç ve Tartışma: Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın 22'sinin (%55) erkek hastalar olduğu ve medyan yaşın 48 olduğu tespit edilmiştir. Hastaların çoğuna multipl miyelom (%35) tanısının konulduğu ve %58'inde en az bir komorbid hastalık olduğu tespit edilmiştir. Yüksek doz melfalan rejimi en çok uygulanan rejim (%25) olarak bulunmuştur. Lexicomp veri tabanında tespit edilen etkileşim sayısı, Medscape veri tabanından istatistiksel olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir (299 vs 244; $p < 0.05$). Eşlik eden hastalığı olan hastalarda, olmayan hastalara göre daha fazla etkileşim saptanmıştır ($p < 0.05$). Çalışmamızda kemik iliği nakli hastalarında komorbid hastalık sayısı daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların akılcı tedavi ve izlem gerektiren ilaç etkileşimleri sayısı

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Songül Tezcan
e-posta / e-mail: songulbutur@gmail.com, Tel. / Phone: +905052449918

Gönderilme / Submitted : 30.11.2022

Kabul / Accepted : 19.02.2023

Yayınlanma / Published : 20.05.2023

yüksek olabilmektedir. Bu ünitelerde hasta takibi, ilaç etkileşimlerinin yönetiminde klinik eczacıların önemli bir rolü olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: İlaç etkileşimi, kemik iliği transplantasyonu, klinik eczacı

ABSTRACT

Objective: Bone marrow treatment (BMT) is a long and complicated process with multiple drug use can lead to drug-drug interactions. The aim of our study is to evaluate potential drug interactions (PDIs) in patients hospitalized in the adult bone marrow transplantation unit.

Material and Method: This was a prospective and descriptive study conducted in an adult BMT unit in a private hospital in Turkey between January-June 2021. Sociodemographic of the patients were recorded. PDIs were analyzed via Medscape and Lexicomp drug interaction checker. SPSS 15 was used for analysis.

Result and Discussion: Of 40 patients 22 (55%) were male and the mean age was 46. Most of the patients were diagnosed with multiple myeloma (35%) and 58% of the patients had at least one comorbid disease. The number of PDIs detected in the Lexicomp database was statistically higher than in the Medscape database (299 vs 244; $p<0.05$). More PDIs were found in patients with concomitant disease than in patients without ($p<0.05$). The number of comorbid diseases was found to be higher in this population. Additionally, the number of PDIs was found to be high. We think that clinical pharmacists have an important role in patient monitoring and management of PDIs in BMT units.

Keywords: Bone marrow transplantation, clinical pharmacist, drug interactions

GİRİŞ

Kanser hastalarının tedavi rejimlerinde ilaç etkileşimlerine sıklıkla rastlanılmaktadır. Hastaneye yatış gerektiren durumlar incelendiğinde tahminen %2'sinin ilaç etkileşimlerinin neden olduğu yan etkilerden kaynaklandığını belirten çalışmalar mevcuttur [1]. Hastaların tedavi rejimlerinin karmaşık oluşu, eşlik eden hastalık varlığı, çok sayıda ilaç kullanımı, hastaların klinisyenin bilgisi dahilinde olmadan terapötik bitki veya reçetesiz ilaç kullanma girişimi potansiyel ilaç etkileşimini artıran faktörlerdendir [2,3]. Kanser hastalarının tedavi sürecini ilerleten multidisipliner ekibin önemli bir parçası olarak eczacının yer alması, tedaviyi sistematik olarak gözden geçirmesi ve analiz etmesi hayati önem taşımaktadır. Potansiyel etkileşimlerin, istenmeyen sonuçlarını önlemek veya en aza indirmek için gerekli müdahaleler klinik eczacı tarafından yapılmalıdır. İlaçla ilgili sorunların önceden tespit edilerek azaltılması ve tedavinin optimize edilmesi terapötik başarıyı artırmaktadır [4-6].

Klinik eczacılar, hematopoetik hücre nakli hastalarının tedavi rejiminde multidisipliner ekibin önemli bir üyesi olarak yerini almaktadır. Özellikle antineoplastik ilaçların ve infeksiyon hastalıklarının ilaç tedavisinin yönetiminde, kemoterapi ilaçlarının danışmanlığında, terapötik ilaç düzeyinin izlenmesinde, potansiyel ilaç toksisitelerinin öngörülmesinde ve engellenmesinde, diğer ekip üyelerinin, aile bireylerinin ve hastanın ilaç tedavi rejimi eğitiminde aktif olarak rol oynamaktadır [7].

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, bir donörden (kişinin kendisi veya verici) kök hücrelerin toplanmasını ve bir hazırlık rejiminin ardından bu kök hücrelerin alıcıya nakledilmesini içeren bir prosedürdür. Kök hücre kaynağı olarak; kemik iliği, periferik kan kök hücre ve kordon kanı kullanılmaktadır [8]. Kemik iliği nakilleri en yaygın olarak lösemi, lenfoma, Hodgkin lenfoma, multipl miyelom gibi doğrudan kemik iliğini etkileyen hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca aplastik anemi, talasemi ve bağışıklık sisteminin konjenital eksiklikleri gibi durumlarda da bu prosedür uygulanmaktadır [9].

Farklı ülkelerdeki hematoloji kliniğinde yürütülen çalışmalarda, potansiyel ilaç etkileşimlerinin oranının %40-78 arasında olduğu belirtilmektedir [1,9-12]. Hematoloji kliniğinde ayakta tedavi alan hastaların tedavisinde kullanılan ve ilaç etkileşimine sık karşılaşılan ilaçlar arasında, flukonazol, sülfametoksazol-trimetoprim, doksorubisin, siklofosfamid ve metotreksat yer almaktadır [1,12,13]. Kemik iliği transplantasyonu sürecinde tedavide sıklıkla kullanılan busulfan, siklofosfamid, etoposid gibi birçok etken madde CYP450 izoenzimleriyle metabolize ve elimine edilmektedir. Bu sebeple potansiyel ilaç etkileşimleri sıklıkla görülmekte ve terapötik başarıyı etkilemektedir [2].

Çalışmamızın amacı, erişkin kemik iliği transplantasyon ünitesinde tedavi gören hastalarda

potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif kesitsel nitelikte olup, gerekli etik kurul onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.2020.1374 nolu protokol ile onay almıştır. Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamız, 1 Ocak 2021-1 Ağustos 2021 tarihleri arasında İstanbul'daki özel bir hastanenin "Erişkin Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi"nde yürütülmüştür. Çalışmamıza kliniğe kemik iliği pre-veya post- transplantasyon tedavisi nedeniyle yatışı yapılmış olan 18 yaş ve üstü hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edildikleri güne ait doktor isteminde yer alan ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimler "Medscape" ve "Lexicomp" veritabanları kullanılarak analiz edilmiştir. Lexicomp veri tabanı, ilaç etkileşimlerini 5 düzeyde rapor eder: X (kombinasyondan kaçının), D (tedavi değişikliğini düşünün), C (tedaviyi izleyin), B (eylem gerekmez) ve A (bilinen etkileşim yok). Medscape veri tabanı ise, ilaç etkileşimlerini 4 düzeyde bildirmektedir: kontrendike, ciddi kullanım alternatifi, yakından izleme ve minör.

İstatistiksel Analiz

Analizler için SPSS 15.0 istatistik programı kullanılmıştır. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve ilaç etkileşimlerine ait ile ilgili veriler "%" olarak ifade edilmiştir. Kategorik veriler Ki-Kare testleri (Pearson ve Fisher exact testi) ile analiz edilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında $p < 0.05$ olarak anlamlı değerlendirilmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın medyan yaşı 48 (19-76) olup, %55'i erkek hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya katılan hastaların 14'ünde akut myeloid lösemi tanısı ile hastaneye yatış yapıldığı ve 12'sinde de hipertansiyon tanısının eşlik ettiği belirlenmiştir. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışma süresince hazırlık rejimi ve/veya kemoterapi protokolünün uygulandığı hasta mevcut değildi. Bu nedenle hasta dosyalarında yer alan tedavi protokolleri değerlendirilmiştir. İlk üç sırada yer alan tedavi protokolleri sırasıyla, yüksek doz melfalan, Be-EAM (Bendamustin, etoposit, sitozin arabinozid, melfalan) ve Bu/Cy/ATG (Busulfan, siklofosamid, anti t hücre globulini) protokollerinin sırasıyla %25, %17.5 ve %15 oranında uygulandığı tespit edilmiştir (Şekil 1).

Çalışmaya katılan hastaların, çalışmaya dahil edildikleri ilk güne ait olan doktor istemlerindeki ilaçlar ve potansiyel ilaç etkileşimleri değerlendirilmiştir. 40 adet doktor istemindeki toplam ilaç sayısı 391'dir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, hazırlık rejimi ve/veya kemoterapi protokolü uygulanmadığı için, ilaç etkileşimlerinin değerlendirildiği doktor istemlerinde kemoterapi ilaçları bulunmamaktadır. Toplam potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı Lexicomp veritabanına göre 299 [ortalama 7.5 ± 0.7 (0-17)] ve Medscape veritabanına göre ise 214 [5.4 ± 0.7 (0-22)] adet olarak tespit edilmiş olup (Tablo 2), istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,0001$). Eşlik eden hastalığı olan hastalarda, olmayan hastalara göre daha fazla etkileşim saptanmıştır (Ortalama 9 vs 6; $p < 0.05$). Tablo 2'de etkileşim sayılarına ait ortalamalar gösterilmiştir.

Medscape veri tabanına göre kontrendike kategorisinde yer alan potansiyel ilaç etkileşimine giren etken maddeler amfoterisin b deoksilat, siklosporin, sidofovir, amikasin, indapamid ve flukonazol olarak; Lexicomp veritabanında ise X kategorisindeki potansiyel ilaç etkileşimine giren etken maddeler risperidone, metoklopramid, alprazolam, vorikonazol ve linezolid olarak tespit edilmiştir (Tablo 3). Tablo 4'te ise kemoterapi ilaçları dışında etkileşime en çok giren ilaçlar gösterilmiştir.

Kemik iliği transplantasyonu süresince farklı rejimlerde çoklu ilaç kullanımları mevcuttur. Bununla beraber eşlik eden diğer hastalıkların olma durumu, tedaviyi daha karmaşık hale getirebilmektedir. Klinik eczacılık hizmetleri kapsamında, transplantasyon tedavisi sürecinde, ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda, özel bir hastanede yetişkin kemik iliği transplantasyonu ünitesinde yatan hastaların doktor istemleri değerlendirilmiş ve potansiyel ilaç-ilaç

etkileşimleri tespit edilmiştir.

Tablo 1. Hastalara ait sosyodemografik özellikler

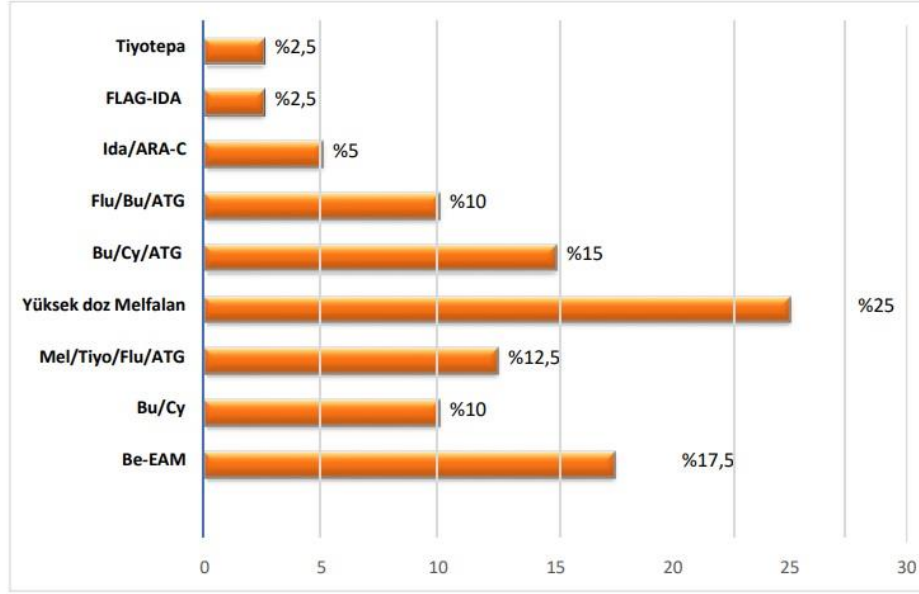
	n	%
Meslek		
Çalışmıyor	24	60
Çalışıyor	16	40
Sigara Kullanımı		
Yok	24	60
Var	16	40
Eğitim Durumu		
İlköğretim	8	20
Lise	18	45
Üniversite	14	35
Eşlik Eden Hastalık		
Yok	17	42.5
Var	23	57.5
Eşlik Eden Hastalıklar		
Hipertansiyon	12	27
Diyabet	6	14
Obezite	4	9
KKY	3	7
KBY	3	7
Psikiyatrik Problemler	2	4.5
Hipotiroidi	2	4.5
Hepatit-B	2	4.5
Osteoporoz	1	2.3
KAH	1	2.3
Prostat Kanseri	1	2.3
Gut	1	2.3
SPH	1	2.3
STGS	1	2.3
BPH	1	2.3
KML	1	2.3
İnsülin Direnci	1	2.3
Hepatit-C	1	2.3
Kanser Türleri		
Akut Myeloid Lösemi	14	35
Multiple myeloma	10	25
Non-Hodgkin Lenfoma	7	17.5
Hodgkin Lenfoma	4	10
Akut Lenfoblastik Lösemi	3	7.5
KML	1	2.5
Anjiyoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma	1	2.5

n: Hasta Sayısı; KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği; KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği; KAH: Koroner Arter Hastalığı; SPH: Sekonder Pulmoner Hipertansiyon; STGS: Sağ Testis Granülositik Sarkom; BPH: Benign Prostat Hiperplazisi; KML: Kronik Myeloid Lösemi

Çalışmamıza dahil edilen 18 yaş üstü 40 hastanın medyan yaşı 48 olup, %45'i kadın ve %55'i erkek hastadan oluşmaktadır. Sanchez ve ark. kemik iliği transplantasyonu ünitesinde tedavi görmekte olan 31 hasta üzerinde retrospektif bir çalışma yapmış ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini incelemişlerdir [14]. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların %51.6'sı kadın ve %48.4'ü ise erkek olup, medyan yaş 52 (19-66) bulunmuştur. Çalışmamızın popülasyonunun yaşı ve cinsiyet oranları farklı çalışmalarla da benzerlik göstermektedir [15-17].

Trevisan ve ark. hematopoietik kök hücre nakli için hastane yatışı yapılan 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların %52.5'inde eşlik eden hastalık olduğunu bildirmişlerdir [13]. En çok karşılaşılan hastalıkların; hipertansiyon (%94.4), dislipidemi (%33.3), hipotiroidizm (%16.7), diyalize bağımlı olmayan kronik böbrek yetmezliği (%16.7), kalp yetmezliği (%11.1) ve tip 2 diyabet (%11.1) olduğunu belirtmişlerdir [18]. Çalışmamızda ise hastaların %57.5'inde eşlik eden hastalık varlığı olduğu

tespit edilmiştir. Bu eşlik eden hastalıkların arasında en yüksek yüzdeye sahip hastalığın %52.2 ile hipertansiyon olduğunu ve sırasıyla diyabet (%26), obezite (%17.4), konjestif kalp yetmezliği (%13), kronik böbrek yetmezliği (%13) ve hipotiroidizm (%8.7) hastalıklarının olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler doğrultusunda kemik iliği nakli yapılacak hastalarda eşlik eden kronik hastalıkların sayısının fazla olabileceği görülmektedir.



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanan kanser tedavi protokollerinin dağılımı (FLAG-IDA: Fludarabin, sitozin arabinozid, idarubisin, granülosit koloni uyarıcı faktör; Ida/ARA-C: Idarubisin, sitarabin; Flu/Bu/ATG: Fludarabin, busulfan, anti t hücre globulini; Bu/Cy/ATG: Busulfan, siklofosfamid, anti T hücre globulini; Mel/Tiyo/Flu/ATG: Melfalan, tiyo-tepa, fludarabin, anti t hücre globulini; Bu/Cy: Busulfan, siklofosfamid; Be-EAM: Bendamustin, etoposid, sitarabin, melfalan)

Tablo 2. Medscape ve Lexicomp veri tabanlarındaki potansiyel ilaç etkileşim sayılarının ortalamaları

Veri Tabanı	Etkileşim Derecesi	Ortalama±SH
Medscape (n=214)	Kontrendikasyon (n=4)	0.1±0.05
	Ciddi (n=15)	0.38±0.12
	Majör (n=1)	0.02±0.03
	Yakından Takip Ediniz (n=125)	3.13±0.53
	Minör (n=69)	1.72±0.25
Lexicomp (n=299)	A (n=22)	0.6±0.13
	B (n=119)	2.98±0.25
	C (n=127)	3.18±0.45
	D (n=27)	0.68±0.19
	X (n=4)	0.1±0.05

SH: Standart Hata; n=etkileşim sayısı; X: kombinasyondan kaçının; D: tedavi değişikliğini düşünün; C: tedaviyi izleyin; B: eylem gerekmez; A: bilinen etkileşim yok

Tablo 3. Medscape veri tabanındaki (kontrendike ve ciddi) ve Lexicomp veritabanındaki (X ve D kategori) potansiyel ilaç etkileşimleri

		Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimleri	Etkileşimin Sonucu		
Medscape	Kontrendike Etkileşimler	Amfoterisin b deoksilat-Siklosporin (n=1)	Her iki ilaç da nefrotoksisite ve/veya ototoksisite riskini artırmaktadır.		
		Sidofovir-Siklosporin (n=1)	Her iki ilaç da nefrotoksisite ve/veya ototoksisite riskini artırmaktadır.		
		Amfoterisin b deoksilat- Amikasin (n=1)	Her iki ilaç da nefrotoksisite ve/veya ototoksisite riskini artırmaktadır.		
		Flukonazol- İndapamid (n=1)	Her iki ilaç da QT aralığını uzatmaktadır.		
	Ciddi Etkileşimler	Asiklovir-Amfoterisin b deoksilat (n=1)	Her iki ilaç da nefrotoksisite ve/veya ototoksisite riskini artırmaktadır.		
		Klomipramin-Siprofloksasin (n=1)	Siprofloksasin CYP1A2 enzim grubunu etkileyerek klomipramin düzeyini artırmaktadır. Additif etki oluşturarak QT aralığını uzatıp ventriküler aritmi riskini artırmaktadır.		
		Siklosporin-Teikoplanin (n=2)	Her iki ilaç da nefrotoksisite ve/veya ototoksisite riskini artırmaktadır.		
		Pantoprazol-Digoksin (n=1)	Pantoprazol, gastrik pH'ı artırarak digoksinin etkisini artırmaktadır.		
		Klomipramin-Flukonazol (n=2)	Her iki ilaç da QT aralığını uzatmaktadır. Flukonazol, CYP3A4 hepatic enzim ailesini etkileyerek klomipraminin etkisini artırmaktadır.		
		Klomipramin-Granisetron (n=1)	Her iki ilaç da QT aralığını uzatmaktadır. Her iki ilaç da birbirinin serotonin seviyesini artırarak toksisiteye sebep olabilir.		
		Aprepitant-Kolşisin (n=1)	Aprepitant, CYP3A4 hepatic enzim ailesini etkileyerek kolşisin etkisini artırmaktadır.		
		Siklosporin-Tenofovir (n=1)	Her iki ilaç da nefrotoksisite ve/veya ototoksisite riskini artırmaktadır.		
		Amfoterisin b deoksilat-Kolistin (n=1)	Her iki ilaç da nefrotoksisite ve/veya ototoksisite riskini artırmaktadır.		
		Metoklopramid-Essitalopram (n=1)	Her iki ilaç da serotonin seviyesini artırarak serotonin sendromu riskini artırmaktadır.		
		Essitalopram-Granisetron (n=2)	Her iki ilaç da birbirinin serotonin seviyesini artırarak toksisiteye sebep olabilir.		
		Flukonazol-Moksifloksasin (n=1)	Her iki ilaç da QT aralığını uzatmaktadır.		
		Lexicomp	X Category	Risperidon-Metoklopramid (n=1)	Metoklopramid, antipsikotik ajanların yan/toksik etkilerini artırabilir; extrapyramidal reaksiyonlara veya nöroleptik malign sendroma sebep olabilir.
				Alprazolam-Vorikonazol (n=1)	Vorikonazol gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri alprazolamın serum konsantrasyonunu artırabilir.
				Linezolid-Metoklopramid (n=2)	Metoklopramid, linezolid gibi monoamine oksidaz inhibitörlerinin hipertansif etkilerini artırabilir.
D Kategorisi	Allopurinol- Gaviscon (alüminyum hidroksit) (n=1)		Alüminyum hidroksit, allopurinolün serum konsantrasyonunu artırabilir.		
	Deksametazon-Gaviscon (antiasitler) (n=1)		Antiasitler, deksametazon gibi kortikosteroidlerin biyoyararlanımını düşürebilir.		
	Siprofloksasin-Kalsiyum 600/d vitamini(antiasitler) (n=2)		Antiasitler, oral formdaki siprofloksasin gibi kinolonların absorpsiyonunu azaltabilirler.		
	Siprofloksasin- Kalsiyum tuzları (n=2)		Kalsiyum tuzları, oral formdaki siprofloksasin gibi kinolonların absorpsiyonunu azaltabilirler.		
	Siprofloksasin- Magnezyum hidroksit (magnezyum tuzları) (n=4)		Magnezyum tuzları, oral formdaki siprofloksasin gibi kinolonların absorpsiyonunu azaltabilirler.		

Tablo 3 (devamı). Medscape veri tabanındaki (kontrendike ve ciddi) ve Lexicomp veritabanındaki (X ve D kategori) potansiyel ilaç etkileşimleri

Lexicomp	D Kategorisi	Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimleri	Etkileşimin Sonucu
		Siprofloksasin- Çinko sülfat (n=2)	Çinko tuzları, oral formdaki siprofloksasin gibi kinolonların absorpsiyonunu azaltabilirler.
Siklosporin-Vorikonazol (n=1)	Vorikonazol gibi antifungal ajanlar, siklosporin metabolizmasını azaltabilirler.		
Gaviscon (alüminyum hidroksit)- Kolekalsiferol (n=1)	Kolekalsiferol, alüminyum hidroksitin serum konsantrasyonunu artırabilir.		
Metotreksat-Pantoprazol (n=2)	Proton pompası inhibitörleri, metotreksatın serum konsantrasyonunu azaltabilir.		
Deksametazon-Aprepitant (n=1)	Aprepitant, deksametazonun serum konsantrasyonunu artırabilir.		
Klomipramin-Tramadol (n=1)	Trisiklik antidepresanlar, serotonerjik opioidlerin merkezi sinir sistemi üzerindeki depresan etkisini artırabilir. Serotonerjik opioidler, trisiklik antidepresanların serotonerjik etkisini artırabilir.		
Hidrokortizon-Aprepitant (n=1)	Aprepitant, hidrokortizonun serum konsantrasyonunu artırabilir.		
Aprepitant-Kolşisin (n=1)	Aprepitant gibi CYP3A4 inhibitörleri, kolşisinin serum konsantrasyonunu artırabilir.		
Alprazolam-Flukonazol (n=4)	CYP3A4 inhibitörleri, alprazolamın serum konsantrasyonunu artırabilir.		
Kolistin-Amikasin (n=1)	Aminoglikozidler, kolistinin nefrotoksisite ve nöromusküler blokaj etkisini artırabilir.		
Kolistin-Amfoterisin b deoksilat (n=1)	Amfoterisin b deoksilat, kolistinin nefrotoksik etkisini artırabilir.		
Enoksaparin-Essitalopram (n=1)	Antiplatelet özellikli ajanlar, enoksaparinin antikoagülan etkisini artırabilir.		

n: hasta sayısı; X: kombinasyondan kaçınım; D: tedavi değişikliğini düşündür

Tablo 4. Medscape ve Lexicomp veri tabanında tespit edilen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinde en çok karşılaşılan kemoterapötik olmayan ilaçların listesi

	Etkin Madde	Sayı	Yüzde
Medscape	Amfoterisin b deoksilat	4	10.5
	Siklosporin	5	13.2
	Flukonazol	4	10.5
	Teikoplanin	2	5.3
	Klomipramin	4	10.5
	Granisetron	3	7.9
	Essitalopram	3	7.9
Lexicomp	Metoklopramid	3	4.8
	Alprazolam	5	8.1
	Vorikonazol	2	3.2
	Linezolid	2	3.2
	Gaviscon (alüminyum hidroksit)	2	3.2
	Deksametazon	2	3.2
	Siprofloksasin	12	19.4
	Kalsiyum 600/vitamin d	2	3.2
	Kalsiyum tuzları	2	3.2
	Mg hidroksit (magnezyum tuzları)	4	6.5
	Çinko sülfat	2	3.2
	Metotreksat	2	3.2
	Pantoprazol	2	3.2
	Aprepitant	3	4.8
	Flukonazol	6	9.7
	Kolistin	2	3.2

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %35'i akut miyeloid lösemi, %25'i multipl miyelom, %17.5'i ise non-hodgkin lenfoma tanısı olduğu belirlenmiştir. Yetişkin kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar üzerinde yapılmış diğer çalışmalarda da en sık karşılaşılan hematolojik malignite akut myeloid lösemi olarak karşımıza çıkmaktadır [14,16,19,20].

Guastaldi ve ark. yaptıkları kesitsel çalışmada, kemik iliği transplantasyonu ünitesinde yatmakta olan hastaların tedavi rejimlerinde görülebilecek potansiyel ilaç- ilaç etkileşimlerinin sıklığını ve derecesini belirlemiştir [19]. Çalışmaya 70 hasta dahil edilmiş ve kemik iliği transplantasyonundan önceki günün reçeteleri incelenmiştir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini belirlemek için Micromedex veri tabanı kullanılmış ve toplam 128 adet etkileşim tespit edilmiştir [19]. Bu etkileşimlerin %85.9'u orta derece ve %14.1'i majör etkileşim olarak bulunmuştur. Elde edilen verilere göre hastaların %60'ında en az 1 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi olduğu ve %21.4'ünde en az bir major potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi olduğu görülmüştür. En çok karşılaşılan ilaç etken maddeleri; siklosporin (%28.1), fenitoin (%25), flukonazol (%15.6) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların doktor istemlerindeki ilaç-ilaç etkileşim sayısı Lexicomp veritabanına göre toplam 299 ve Medscape veritabanına göre ise 214 adet etkileşim tespit edilmiştir. Lexicomp veri tabanında tespit edilen 299 ilaç-ilaç etkileşiminin %43'ü C kategorisi, olarak bulunmuştur. Lexicomp veri tabanında ilaç- ilaç etkileşiminde en çok tespit edilen ilaç etken maddeleri ise sırasıyla siprofloksasin (%19.4), flukonazol (%9.7), alprazolam (%8.1) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda, Medscape veri tabanında tespit edilen toplam 214 adet potansiyel ilaç-ilaç etkileşiminin %58'i yakından takip ediniz kategorisinde bulunmuştur. Medscape veri tabanında tespit edilen ilaç- ilaç etkileşimlerinde en çok karşılaşılan ilaç etken maddeleri ise siklosporin (%13.2), flukonazol (%10.5), klomipramin (%10.5), amfoterisin-b deoksilat (%10.5) olarak bulunmuştur. Elde edilen bu veriler doğrultusunda, çalışmamız bahsedilen çalışmanın verileriyle benzerlik göstermektedir. Kemik iliği transplantasyonu ünitesinde yatan hastaların çeşitli tedavi rejimlerinin çoklu ilaç içermesi sebebiyle potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin görülme sıklığı ve önemi artmaktadır. Tedavi süreci boyunca, özellikle ciddi etkileşimlere yol açabilecek ilaçlar klinik eczacı tarafından yakından izlenmeli ve terapötik başarısızlığa yol açabilecek faktörler tespit edilerek elimine edilmelidir.

Çalışmamızın popülasyonu, uygulanan nakil çeşitleri ve tedaviler, ulusal ve uluslararası çalışmalarla paralellik göstermektedir. Kemik iliği transplantasyon hastalarının yarısından fazlasında, genç popülasyon olmasına rağmen, eşlik eden hastalık sayısı oldukça fazladır. Bu nedenle hem kronik olarak kullanılan ilaç sayısı hem de nakil süresince uygulanan tedavilerdeki ilaç sayısının fazla olması, polifarmasi ve ilaç kaynaklı olası sorunlardan biri olan ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Çalışmamızda, siklosporin, granisetron, klomipramin, flukonazol, siklosporin ve amfoterisin-b deoksilat ilaç etkileşimlerine sık rastlanılan ilaçlar olarak karşımıza çıkmıştır. Lexicomp veritabanında, klinik uygulamayla ilgili daha ayrıntılı bilgilere ulaşılmış ve daha fazla ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Medscape veri tabanında ise daha az ilaç etkileşimine rastlanmasına rağmen, özellikle polifarmasiye eğilimli hastalar için en az iki ilaç veri tabanının kullanılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz. Elde edilen bu veriler doğrultusunda, çalışmamız bahsedilen çalışmanın verileriyle İlaç etkileşimlerinin kanıta dayalı ve multidisipliner ekiple birlikte yönetilmesi için, ekipte klinik eczacının olması gerektiği ulusal ve uluslararası çalışmalarda vurgulanmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre ilaç etkileşim sayısı oldukça fazladır. Klinik eczacı eğitimi almış olan bir eczacının yer aldığı ekipte bu etkileşimlerin tespitinin ve yönetiminin akılcı ve güvenilir bir şekilde sağlanacağını ve klinik eczacının olumlu katkıları olacağını düşünmekteyiz. İlaç etkileşimlerinin farklı hematolojik maligniteleri olan hastalar üzerindeki gerçek klinik ve ekonomik etkilerini değerlendirmek için büyük, çok merkezli, prospektif, standart çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Çalışmaya dahil olan hastalarımıza ve klinikteki doktor ve hemşirelere teşekkür ederiz.

YAZAR KATKILARI

Kavram: G.S.Ö., S.R., S.T.; Tasarım: G.S.Ö., S.R., S.T.; Denetim: S.R., S.T.; Kaynaklar: G.S.Ö., S.R., S.T.; Veri Toplama ve/veya İşleme: G.S.Ö., S.T.; Analiz ve/veya Yorumlama: G.S.Ö., S.T.;

Literatür Taraması: G.S.Ö., S.T.; Makalenin Yazılması: G.S.Ö., S.R., S.T.; Kritik İnceleme: G.S.Ö., S.R., S.T.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

ETİK KURUL ONAYI

Etik kurul onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.2020.1374 nolu protokol ile onay almıştır.

KAYNAKLAR

1. Ismail, M., Khan, S., Khan, F., Noor, S., Sajid, H., Yar, S., Rasheed, I. (2020). Prevalence and significance of potential drug-drug interactions among cancer patients receiving chemotherapy. *BMC Cancer*, 20(1), 335. [\[CrossRef\]](#)
2. Glotzbecker, B., Duncan, C., Alyea III, E., Campbell, B., Soiffer, R. (2012). Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 18(7), 989-1006. [\[CrossRef\]](#)
3. Escudero-Vilaplana, V., Collado-Borrell, R., Hoyo-Muñoz, A., Gimenez-Manzorro, A., Calles, A., Osorio, S., Herranz-Alonso, A., Sanjurjo-Sáez, M. (2020). Potential drug interactions between targeted oral antineoplastic agents and concomitant medication in clinical practice. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(8), 1041-1048. [\[CrossRef\]](#)
4. Lopez-Martin, C., Garrido Siles, M., Alcaide-Garcia, J., Faus Felipe, V. (2014). Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 36(6), 1251-1259. [\[CrossRef\]](#)
5. Atayee, R.S., Sam, A.M., Edmonds, K.P. (2018). Patterns of palliative care pharmacist interventions and outcomes as part of inpatient palliative care consult service. *Journal of Palliative Medicine*, 21(12), 1761-1767. [\[CrossRef\]](#)
6. Lee, H., Ryu, K., Sohn, Y., Kim, J., Suh, G.Y., Kim, E. (2019). Impact on patient outcomes of pharmacist participation in multidisciplinary critical care teams: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 47(9), 1243-1250. [\[CrossRef\]](#)
7. Clemmons, A.B., Alexander, M., DeGregory, K., Kennedy, L. (2018). The hematopoietic cell transplant pharmacist: Roles, responsibilities, and recommendations from the ASBMT pharmacy special interest group. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 24(5), 914-922. [\[CrossRef\]](#)
8. Ferdjallah, A., Young, J.H., MacMillan, M.L. (2021). A Review of Infections After Hematopoietic Cell Transplantation Requiring PICU Care: Transplant Timeline Is Key. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 634449. [\[CrossRef\]](#)
9. Chen, L., Cheung, W.Y. (2014). Potential drug interactions in patients with a history of cancer. *Current Oncology*, 21(2), e212-e220. [\[CrossRef\]](#)
10. Hadjibabaie, M., Badri, S., Ataei, S., Moslehi, A. H., Karimzadeh, I., Ghavamzadeh, A. (2013). Potential drug-drug interactions at a referral hematology-oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 71(6), 1619-1627. [\[CrossRef\]](#)
11. van Leeuwen, R.W., Brundel, D.H., Neef, C., van Gelder, T., Mathijssen, R.H., Burger, D.M., Jansman, F.G. (2013). Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *British Journal of Cancer*, 108(5), 1071-1078. [\[CrossRef\]](#)
12. Luzze, B., Atwiine, B., Lugobe, H.M., Yadesa, T.M. (2022). Frequency, severity, and factors associated with clinically significant drug-drug interactions among patients with cancer attending Mbarara Regional Referral Hospital Cancer Unit, Uganda. *BMC Cancer*, 22(1), 1266. [\[CrossRef\]](#)
13. Bibi, R., Azhar, S., Iqbal, A., Jabeen, H., Kalsoom, U.E., Iqbal, M.M., Nazeer, M. (2021). Prevalence of potential drug-drug interactions in breast cancer patients and determination of their risk factors. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 27(7), 1616-1622. [\[CrossRef\]](#)

14. Sanchez, L., Bacle, A., Lamy, T., Le Corre, P. (2019). Potential drug-drug interactions and nephrotoxicity in hematopoietic stem cell transplant adult recipients during bone marrow transplantation unit stay. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 83(5), 827-835. [\[CrossRef\]](#)
15. Eapen, M., Rocha, V., Sanz, G., Scaradavou, A., Zhang, M.J., Arcese, W., Sirvent, A., Champlin, R.E., Chao, N., Gee, A.P., Isola, L., Laughlin, M.J., Marks, D.I., Nabhan, S., Ruggeri, A., Soiffer, R., Horowitz, M.M., Gluckman, E., Wagner, J.E., Center for International Blood and Marrow Transplant Research, National Cord Blood Program of the New York Blood Center (2010). Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *The Lancet. Oncology*, 11(7), 653-660. [\[CrossRef\]](#)
16. Anasetti, C., Logan, B.R., Lee, S.J., Waller, E.K., Weisdorf, D.J., Wingard, J.R., Cutler, C.S., Westervelt, P., Woolfrey, A., Couban, S., Ehninger, G., Johnston, L., Maziarz, R.T., Pulsipher, M.A., Porter, D.L., Mineishi, S., McCarty, J.M., Khan, S.P., Anderlini, P., Bensinger, W.I., Leitman, S.F., Rowley, S.D., Bredeson, C., Carter, S.L., Horowitz, M.M., Confer, D.L., Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (2012). Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *The New England Journal of Medicine*, 367(16), 1487-1496. [\[CrossRef\]](#)
17. Scott, B.L., Pasquini, M.C., Logan, B.R., Wu, J., Devine, S.M., Porter, D.L., Maziarz, R.T., Warlick, E.D., Fernandez, H.F., Alyea, E.P., Hamadani, M., Bashey, A., Giralt, S., Geller, N.L., Leifer, E., Le-Rademacher, J., Mendizabal, A.M., Horowitz, M.M., Deeg, H.J., Horwitz, M.E. (2017). Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, 35(11), 1154-1161. [\[CrossRef\]](#)
18. Trevisan, D.D., Silva, J.B., Oliveira, H.C., Secoli, S.R., Lima, M.H. (2015). Prevalence and clinical significance of potential drug-drug interaction in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 75(2), 393-400. [\[CrossRef\]](#)
19. Guastaldi, R.B., Reis, A.M., Figueras, A., Secoli, S.R. (2011). Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 33(6), 1002-1009. [\[CrossRef\]](#)
20. Çam, B., Ulu Kılıç, A. (2020). Erişkin hematoloji ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) ünitelerinde yatan hematolojik maligniteli hastalarda gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarının araştırılması. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(3), 158-169.