

K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YÜKSEK DOZ MELFALAN VE BORTEZOMİB-YÜKSEK
DOZ MELFALAN HAZIRLAMA REJİMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

EDA AYPAR

**KLİNİK ECZACILIK
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FİKRET VEHBİ İZZETTİN
DOÇ. DR. MESUT SANCAR**

**LEFKOŞA
2017**

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Eda AYPAR'IN "YÜKSEK DOZ MELFALAN VE BORTEZOMİB-YÜKSEK DOZ MELFALAN HAZIRLAMA REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" isimli çalışması jürimiz tarafından Klinik Eczacılık Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir. (11.04.2017)

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU
Yakın Doğu Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. Fikret Vehbi İZZETTİN
Marmara Üniversitesi

Danışman: Doç. Dr. Mesut SANCAR
Marmara Üniversitesi

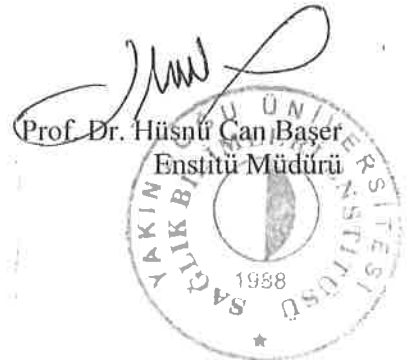
Üye: Prof. Dr. Şahan SAYGI
Yakın Doğu Üniversitesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Eda BECER
Yakın Doğu Üniversitesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Betül OKUYAN
Marmara Üniversitesi

ONAY

Bu tez, Yakın Doğu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararı ile kabul edilmiştir.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında göstermiş oldukları sabır, anlayış, yol göstericilikleri ve katkıları için, değerli tez danışmanlarım Sayın Prof. Dr. Fikret Vehbi İZZETTİN ve Sayın Doç. Dr. Mesut SANCAR'a,

Destekleri ve katkıları için değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. A. Gülsan TÜRKÖZ SUCAK'a, Sayın Prof. Dr. Ş. Zeynep AKI'ya ve Sayın Doç. Dr. Z. Arzu YEĞİN'e,

Desteklerinden ötürü, arkadaşım Sayın Dyt. Özgen ÇALIK'a, Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri ve Erişkin Kök Hücre Nakli Ünitesi Çalışanlarına, Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Gazi Hastanesi Müdür Yardımcısı Sayın Dilek YUMUŞ'a,

Kıbrıs Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eski Müdürü Sayın Prof. Dr. İhsan ÇALIŞ'a, Kıbrıs Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eski Dekanı Sayın Prof. Dr. Rümeysa DEMİRDAMAR'a,

Klinik Eczacılık eğitimime katkıları ve desteklerinden ötürü, Sayın Doç. Dr. S. Kutay DEMİRKAN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Aygin BAYRAKTAR EKİNCİOĞLU'na,

Eczacılık eğitimime emeği geçen tüm hocalarıma,

Daima yanımda olan ve benden desteklerini esirgemeyen AİLEM'e ve başta teyzem Aysun TÜRKÖĞLU olmak üzere yakınlarıma, arkadaşlarım Bilinç ÖRNEK, Dr. Ecz. Berna ERDOĞAN, Uzm. Ecz. Gökçen BAKIR, ve Dr. Ecz. Ayşe ÖZER'e,

İçtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Aypar, E. Yüksek Doz Melfalan ve Bortezomib-Yüksek Doz Melfalan Hazırlama Rejimlerinin Karşılaştırılması. Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Programı, Doktora Tezi, Lefkoşa, 2017

Multiple Miyelom ikinci en sık rastlanan hematolojik malignitedir. Uygun adaylar için otolog kök hücre nakli tüm sağ kalımı artırmaktadır. Bu tez çalışması kapsamında yüksek doz melfalan (Mel) veya bortezomib+yüksek doz melfalan (Bor-Mel) hazırlama rejimlerinden biri ile nakil olan multipl miyelomlu hastalara ait veriler toksisite ve maliyet yönünden geriye dönük olarak karşılaştırılmıştır. Bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimi Gazi Üniversitesi Erişkin Kök Hücre Nakli Ünitesinde multiple miyelomlu hastaların otolog kök hücre naklinde Aralık 2011 tarihinden bu yana standart hazırlama rejimi olarak kullanılmaktadır. Toksisite karşılaştırmasında hazırlama rejimi başlangıcından üniteden taburculuğa kadar olan süre içinde gözlenen nakil ilişkili toksisite NCI ve Seattle ölçütlerine göre karşılaştırılmış (Temmuz 2004 - Temmuz 2014), maliyet karşılaştırmasında direkt maliyet çalışmaya dahil edilmiş, indirekt maliyetler ve personel ücretleri çalışma dışı bırakılmıştır (Haziran 2009 – Temmuz 2014). NCI ölçütlerine göre mukozit ve diyarenin BorMel ile nakil olan grupta daha sık gözlemlendiği, aynı zamanda nötrofil ve platelet engraftmanına kadar geçen gün sayısının da anlamlı olarak uzun olduğu belirlenmiştir. Seattle ölçütlerine göre yapılan karşılaştırmada ise mukozitin BorMel grubunda daha sık gözlemlendiği belirlenmiştir. Mel grubunda beden kitle indeksi ile NCI mukozit derecesi arasında negatif korelasyon belirlenmiştir. Mel ve BorMel gruplarında beden kitle indeksi ve platelet engraftmanına kadar geçen gün sayısı arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. İki grubun maliyet verileri karşılaştırıldığında, “sarf malzelemesi”, “ilaç”, “muayene ve konsültasyonlar”, “radyoloji”, “yatak”, “diğer harcamalar” ve “genel toplamda” Mel ve BorMel grupları arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. Bu iki hazırlama rejiminin etkililik, toksisite, beden kitle indeksi ile toksisite arasındaki ilişki ve maliyet-etkililik açısından karşılaştırılması için ileriye dönük randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Maliyet, toksisite, otolog kök hücre nakli, multipl miyelom

ABSTRACT

Aypar, E. Comparison of High Dose Melphalan And Bortezomib-High Dose Melphalan Conditioning Regimens. Near East University Health Sciences Institute, Clinical Pharmacy Programme, Ph.D Thesis, Lefkoşa, 2017

Multiple myeloma is the second most common hematologic malignancy. Autologous stem cell transplantation increases overall survival for eligible candidates. The toxicity and cost data of multiple myeloma patients who underwent autologous stem cell transplantation either with high dose melphalan (Mel) or bortezomib+high dose melphalan (BorMel) conditioning regimen were retrospectively compared within the scope of this Ph.D thesis. Bortezomib+High Dose Melphalan conditioning regimen has been used as a standart conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients since December 2011 in Gazi University Adult Stem Cell Transplantation Unit. Transplantation related toxicities between start of conditioning regimen and discharge were compared according to NCI and Seattle criteria (July 2004 – July 2014), only direct costs-excluding personnel costs- were included to the cost comparison, indirect costs were exculuded (June 2009 – July 2014). The frequency of mucositis and diarrhea was higher according to the NCI criteria in BorMel group, and also number of days to neutrophil and platelet engraftment were longer in this group. The frequency of mucositis was higher in BorMel group according to Seattle criteria. There was a negative correlation between body mass index and NCI grade of mucositis in Mel group. There was a negative correlation between body mass index and number of days to platelet engraftment in both Mel and BorMel groups. There was statistically significant difference in the costs related to medical consumables, pharmaceuticals, medical examination&consultations, radiology, bed, other costs and total costs between two groups. Prospective randomized studies are needed to compare these two conditioning regimens in terms of effectiveness, toxicity, correlation of body mass index and toxicity, and cost effectiveness.

Key Words: Cost, toxicity, autologous stem cell transplantation, multiple myeloma

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multipl Miyelom	3
2.1.1. Multipl Miyelomda Hastalık Evrelemesi.....	3
2.2. Multipl Miyelomda Tedavi Yaklaşımı ve Yanıt Ölçütleri	4
2.2.1. İndüksiyon Tedavisi	4
2.2.2. Mobilizasyon	6
2.2.3. Otolog Kök Hücre Nakli	6
2.3. Kök Hücre Naklinde Destek Bakım ve Toksisite Değerlendirme Ölçütleri	13
2.3.1. Kök Hücre Naklinde Destek Bakım	13
2.3.2. Toksisite Değerlendirme Ölçütleri.....	14
2.4. Multipl Miyelom ve Beden Kitle İndeksi, Yağsız Beden Kitlesi.....	15
2.4.1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Obezite Sınıflandırması	15
2.4.2. Multipl Miyelom Tedavisinde Yüksek Doz Melfalan Hazırlama Rejimi ve Beden Kitle İndeksi, Yağsız Beden Kitle İlişkisi	16
2.5. Multipl Miyelom ve Maliyet	16
2.5.1. Farmakoeconomide Temel Kavramlar	16
2.5.2. Multipl Miyelom	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Mel ve BorMel Gruplarında Toksisite Karşılaştırması	20
3.1.1. NCI ve Seattle (Bearman) Toksisite Karşılaştırmasında Değerlendirilen Hasta Grubu	20
3.1.2 Toksisite Karşılaştırması	22
3.2 Beden Kitle İndeksi' nin Toksisite Derecesi İle İlişkisinin İncelenmesi	22
3.2.1 Hastaların Beden Kitle İndeksine Göre Dağılımı.....	22

3.3. Maliyet Analizi.....	22
3.3.1. Maliyet Karşılaştırması Çalışmasında Değerlendirilen Hasta Grubu.....	23
4. BULGULAR.....	26
4.1. Demografik ve Hastalık İlişkili Özellikler.....	26
4.2. NCI Ölçütlerine Göre Toksisite Karşılaştırması.....	29
4.2.1. Engrafman ve Nakil İlişkili Özellikler.....	29
4.2.2. Toksisite Karşılaştırması.....	32
4.3. Seattle Ölçütlerine Göre Toksisite Karşılaştırması.....	34
4.4. Toksisite Derecesi ile Beden Kitle İndeksi İlişkisinin İncelenmesi.....	36
4.4.1 NCI Ölçütlerine Göre Toksisite Derecesi ile Beden Kitle İndeksi İlişkisi	36
4.4.2 Seattle Ölçütlerine Göre Toksisite Derecesi ile Beden Kitle İndeksi İlişkisi	40
4.5. Maliyet Analizi.....	40
4.5.1. Demografik ve Hastalık İlişkili Özellikler.....	40
4.5.2. Engrafman ve Nakil ilişkili Özellikler	41
4.5.3. BorMel ve Mel Gruplarının Maliyet Karşılaştırması	43
5. TARTIŞMA	55
6. KAYNAKLAR.....	61
7. EKLER.....	74
7.1. Özgeçmiş	74
7.2 Etik Kurul Onayı.....	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

BKİ	Beden Kitle İndeksi
BOR	Bortezomib
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
G-CSF	Granülosit Stimüle Edici Faktör
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
IMWG	Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu
ISPOR	Uluslararası Farmakoeкономи ve Çıktı Araştırmaları Derneği
JNK	c-Jun NH ₂ -terminal kinase
MEL	Melfalan
MPT	Melfalan+Prednizon+Talidomid
NCI	National Cancer Institute
NCI CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
OKHN	Otolog Kök Hücre Nakli
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
TBI	Tüm Beden Işınlaması
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
VAD	Vinkristin+Adriamisin+Deksametazon
VMP	Bortezomib+Melfalan+Prednizon

TABLOLAR DİZİNİ

TABLO 2.1 KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ ÜÇLÜ İNDÜKSİYON TEDAVİSİ.....	5
TABLO 2.2 KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ İKİLİ İNDÜKSİYON TEDAVİSİ.....	5
TABLO 2.3 KÖK HÜCRE NAKLİNE UYGUN OLMAYAN HASTALAR İÇİN STANDART TEDAVİLER	5
TABLO 2.4 BORTEZOMİB-YÜKSEK DOZ MELFALAN HAZIRLAMA REJİMİ İLE YÜKSEK DOZ MELFALAN HAZIRLAMA REJİMİNİ KARŞILAŞTIRAN ÇALIŞMALAR.....	12
TABLO 2.5 NCI CTC GÖRE ADVERS OLAY DERECELENDİRMESİ	15
TABLO 3.1 KULLANILAN HAZIRLAMA REJİMLERİ VE DOZLARI	21
TABLO 4.1 DEMOGRAFİK VE HASTALIK İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER.....	28
TABLO 4.2 ENGRAFMAN VE NAKİL İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER	31
TABLO 4.3 NCI ÖLÇÜTLERİNE GÖRE NAKİL İLİŞKİLİ TOKSİSİTE	33
TABLO 4.4 DERECE 3/4 TOKSİSİTELERİN ÖZETİ.....	34
TABLO 4.5 SEATTLE ÖLÇÜTLERİNE GÖRE TOKSİSİTE KARŞILAŞTIRMASI.....	35
TABLO 4.6 NCI TOKSİSİTE DEĞERLENDİRMESİ YAPILAN GRUPLARIN BKİ KARŞILAŞTIRMASI.....	39
TABLO 4.7 DEMOGRAFİK VE HASTALIK İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER.....	41
TABLO 4.8 ENGRAFMAN VE NAKİL İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER	42
TABLO 4.9 BORMEL VE MEL GRUPLARINA AİT MALİYET (TL) VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	53
TABLO 4.10 BORTEZOMİB BEDELLERİ ÇIKARILMIŞ MALİYET KARŞILAŞTIRMASI (TL).....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 4.1 MEL GRUBUNDA MUKOZİT VE BKİ ARASINDAKİ KORELASYON	37
ŞEKİL 4.2 MEL GRUBUNDA PLATELET ENGRAFMANI VE BKİ ARASINDAKİ KORELASYON	37
ŞEKİL 4.3 BORMEL GRUBUNDA PLATELET ENGRAFMANI VE BKİ ARASINDAKİ KORELASYON	38
ŞEKİL 4.4 MEL VE BORMEL GRUPLARININ “CERRAHİ GİRİŞİM VE CERRAHİ MALZEME” MALİYETLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	43
ŞEKİL 4.5 MEL VE BORMEL GRUPLARININ “LABORATUVAR” MALİYETLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI.....	44
ŞEKİL 4.6 MEL VE BORMEL GRUPLARININ “SARF MALZEMESİ” MALİYETLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI.....	45
ŞEKİL 4.7 MEL VE BORMEL GRUPLARININ İLAÇ MALİYETLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	46
ŞEKİL 4.8 MEL VE BORMEL GRUPLARININ “KAN VE KAN ÜRÜNÜ” MALİYETLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI.....	47
ŞEKİL 4.9 MEL VE BORMEL GRUPLARININ “MUAYENE VE KONSÜLTASYON” MALİYETLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	48
ŞEKİL 4.10 MEL VE BORMEL GRUPLARININ “RADYOLOJİ” MALİYETLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI.....	49
ŞEKİL 4.11 MEL VE BORMEL GRUPLARININ “YATAK” MALİYETLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI.....	50
ŞEKİL 4.12 MEL VE BORMEL GRUPLARININ “DİĞER” MALİYETLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI.....	51
ŞEKİL 4.13 MEL VE BORMEL GRUPLARININ “TOPLAM MALİYET” KARŞILAŞTIRMASI	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom, yaklaşık ortanca 65 yaş civarında tanı alan, osteolitik kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ve enfeksiyon riskinde artış ile karakterize, plazma hücresi kaynaklı bir hematolojik malignitedir (Rajkumar 2014). Multipl miyelom tüm hematolojik malign hastalıkların yaklaşık % 10-13' ünü oluşturmaktadır (Auner ve diğ., 2015).

Son yıllarda miyelom tedavisinde yüksek doz kemoterapi ardından otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulamaları, immunomodülatör ilaçların, proteazom inhibitörlerinin miyelom tedavi protokollerine eklenmesi ile önemli gelişmeler sağlanmıştır (Cavo ve diğ., 2011). Altmışbeş yaşın altında komorbid hastalığı olmayan, uygun, yeni tanı almış multipl miyelom hastaları için başlangıç tedavisi veya nüks aşamasında yüksek doz kemoterapi sonrası OKHN standart tedavi yaklaşımının bir parçası olarak önerilmektedir (Attal ve diğ., 1996; Child ve diğ., 2003) . İleri yaş, uygun hastalarda da OKHN etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedir (Auner ve diğ., 2015).

Otolog KHN öncesinde hazırlama rejimi olarak yüksek doz melfalan (200 mg/m^2) önerilmektedir (Moreau ve diğ., 2002). Bortezomib potent, seçici ve geri dönüşümlü bir proteozom inhibitörüdür (Adams ve diğ., 1999) ve preklinik çalışmalarda melfalan ile miyelom hücrelerine karşı sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir (Ma ve diğ., 2003; Mitsiades ve diğ., 2003). Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda OKHN nakli öncesi hazırlama rejimi olarak bortezomib ve melfalan kombinasyonunun etkili ve güvenli bir rejim olduğu bildirilmiştir (Miyamoto ve diğ., 2013; Roussel ve diğ., 2010; Wong Doo ve diğ., 2013; Huang ve diğ., 2012; Lonial ve diğ., 2010; Nishihori ve diğ., 2012; Lee ve diğ., 2010; Thompson ve diğ., 2011; Tazeko ve diğ., 2013).

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Aralık 2011 tarihinden itibaren multipl miyelom hastalarının otolog kök hücre nakli öncesinde hazırlama rejimi olarak, bortezomib+yüksek doz melfalan protokolü standart hazırlama rejimi olarak kullanılmaktadır.

Bu tez çalışmasında multipl miyelom tanısıyla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde OKHN uygulanan hastalarda geriye dönük olarak yüksek doz melfalan ve bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimlerinin toksisite ve maliyetlerinin karşılaştırılması, beden kitle indeksi ile toksisite derecesi arasındaki olası korelasyonun incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Miyelom

Multipl miyelom tüm hematolojik malign hastalıklar içerisinde yaklaşık %10-13 oranında görülmektedir (Auner ve diğ., 2015).

Multipl miyelom kemik iliğinde neoplastik plazma hücrelerinin birikimi ile karakterize bir hematolojik malign hastalıktır (Smith ve Yong, 2013). Neoplastik plazma hücreleri kan ve idrarda kendini gösteren anormal monoklonal immünglobulin yapımı ile ilişkilidir (Gentile ve diğ., 2013). Multipl miyelom hastaları klinik ve laboratuvar bulguları olarak, anormal monoklonal immünglobulin yapımı, osteolitik kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ve enfeksiyon riskinde artış ile başvurmaktadır (Rajkumar 2014).

2.1.1. Multipl Miyelomda Hastalık Evrelemesi

Multipl miyelom hastalarının sağ kalımları hastalık evresine bağlı olarak farklılık göstermektedir (Rajkumar ve Baudi, 2007).

Yaygın olarak kullanılmakta olan bir klinik evreleme sistemi olan Durie-Salmon evreleme sistemi, 1975 yılında Durie B.G.M ve Salmon S.E tarafından tanımlanmıştır (Durie ve Salmon, 1975). Bu evreleme sistemi 2006 yılında Durie B.G.M. tarafından yeni görüntüleme teknikleri doğrultusunda güncellenerek Durie-Salmon Plus evreleme sistemi olarak yeniden düzenlenmiştir (Durie, 2006).

Multipl miyelom farklı sağ kalım sürelerine ve klinik seyre sahip hastalardan oluşan heterojen bir hastalıktır (Rajkumar ve diğ., 2014; Greipp ve diğ., 2005). Hastaların sağ kalım sürelerini ön görmek için tanımlanmış olan, “*Uluslararası Evreleme Sistemi*” (International Staging System-ISS) serum β_2 -mikroglobulin ve albumin düzeylerine göre risk gruplarını sınıflandırılmasına olanak sağlamıştır. Bu sisteme göre ortalama sağ kalım süresi Evre I hastalar için 62 ay, evre II hastalar için 44 ay ve evre III hastalar için 29 ay olarak tanımlanmıştır (Greipp ve diğ., 2005).

Multipl miyelom hastalarında evrelemenin yanı sıra risk değerlendirmesi yapılması, yeni tedavi seçeneklerinden yarar görebilecek yüksek riskli hastaların belirlenebilmesi açısından önerilmektedir (Rajkumar ve Baudi, 2007).

2.2. Multipl Miyelomda Tedavi Yaklaşımı ve Yanıt Ölçütleri

Yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında uygun tedavi seçimi hastalık risk durumu, tedavi yaklaşımını etkileyebilecek ek sağlık sorunlarının bulunup bulunmaması ve hastanın yüksek doz kemoterapi sonrası OKHN için uygun olması değerlendirilerek yapılmaktadır (Kumar, 2011).

Tedavi endikasyonu olan 65 yaş altı OKHN nakli için engel ek sağlık sorunu olmayan hastalar için indüksiyon tedavisinin ardından OKHN standart tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir (Ludwig ve diğ., 2012).

Genel performans durumu iyi, altmış beş yaş üstü hastalara da otolog nakil yapılabilmektedir (Ludwig ve diğ., 2012). Yetmiş yaş altı hastalarda orta-doz melfalan ($100-140 \text{ mg/m}^2$) ile otolog kök hücre naklinin, güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak uygulanabileceği bildirilmektedir (Ozaki ve Shimizu, 2014).

EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) ölçütleri olarak da bilinen (European Group for Blood and Bone Marrow Transplant/International Bone Marrow Transplant Registry criteria) yanıt ölçütlerinin ardından (Blade ve diğ., 1998), Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) bu ölçütleri genişleterek 2006 yılında tedavi yanıt ölçütlerini sıkı tam yanıt, tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık, ilerleyici hastalık, klinik nüks ve tam yanıt sonrası nüks olarak sınıflanmıştır (Durie ve diğ. 2006). Aynı grup tarafından 2011 yılında nüks/dirençli miyelom hastalarında minimal yanıt, immunofenotipik tam yanıt ve moleküler tam yanıt ölçütleri ile ilgili güncellemeler yapılmıştır (Rajkumar ve diğ., 2011).

2.2.1. İndüksiyon Tedavisi

İlk sıra tedavi olarak da adlandırılabilen indüksiyon tedavisi “*hastalık için verilen ilk tedavi*” olarak tanımlanmaktadır (National Cancer Institute, 2015).

Son yıllarda tedaviye giren yeni ajanlar olan immunomodülatör ilaçlar ve bortezomibten önce deksametazon monoterapisi ve Vinkristin + Doksorubisin + Deksametazon (VAD) protokolü nakil için uygun olan hastaların indüksiyon tedavisinde sık kullanılan kemoterapi rejimleri arasında yer almakta idi (Türk Hematoloji Derneği, 2013).

Son on yılda talidomid, bortezomib ve lenalidomid gibi yeni ajanların ilk sıra tedavide kullanılmaya başlanmasıyla tam yanıt oranlarında belirgin gelişme olmuş, progresyona kadar geçen süre, ilerlemesiz sağ kalım, tüm sağ kalım anlamlı olarak artmıştır (Moreau ve diğ., 2015).

Günümüzde nakil için uygun olan hastalara, üçlü veya ikili tedavi rejimleri verilebilmektedir (Ludwig ve diğ., 2012; Shank ve diğ., 2014).

Melfalan kök hücrelere zarar veren bir ajan olup, otolog kök hücre nakli için toplanacak kök hücre sayısını düşürebilmektedir. Bu nedenle, melfalan nakil planlanan hastalar için uygun bir seçenek olarak düşünülmemektedir (Shank ve diğ., 2014).

Kök hücre nakli öncesi indüksiyon tedavisi olarak VAD dışında verilebilen üçlü ve ikili kemoterapi rejimlerine ait örnekler Tablo 2.1 ve Tablo 2.2’de özetlenmiştir (Ludwig ve diğ., 2012).

Tablo 2.1 Kök Hücre Nakli Öncesi Üçlü İndüksiyon Tedavisi

Bortezomib+Deksametazon+İmmunomodülatör	Bortezomib+Deksametazon+Talidomid
Bortezomib+Deksametazon+Alkilleyici Ajan	Bortezomib+Deksametazon+Siklofosfamid
Bortezomib+Deksametazon+Antrasiklin	Bortezomib+Deksametazon+Doksorubisin

Tablo 2.2 Kök Hücre Nakli Öncesi İkili İndüksiyon Tedavisi

Bortezomib+Deksametazon
Lenalidomid+Deksametazon
Lenalidomid+deksametazon

deksametazon: düşük doz deksametazon

Otolog kök hücre nakli için uygun olmayan hastalarda ve/veya altmış beş yaşın üzerinde olan hastalarda bortezomib veya talidomid içeren rejimler tercih edilebilir (Türk Hematoloji Derneği, 2013). Otolog kök hücre nakli için uygun olmayan hastalar için standart tedaviler melfalan ve prednison içeren tedavilerdir. (Tablo 2.3) (Gentile ve diğ., 2013).

Tablo 2.3 Kök Hücre Nakline Uygun Olmayan Hastalar İçin Standart Tedaviler

Melfalan+Prednison+Talidomid	MPT
Melfalan+Prednison+Bortezomib	VMP

2.2.2. Mobilizasyon

Optimal yanıtın elde edilmesiyle birlikte OKHN öncesinde kök hücre mobilizasyonu yapılarak otolog kök hücre naklinde kullanılabilecek miktarda kök hücrenin çevre kanından toplanması işlemidir. Kök hücre toplama işlemi öncesinde hastalara kemik iliğindeki kök hücrelerin çevre kanına mobilize olması için granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) tek başına veya gerektiğinde G-CSF + Pleriksafor kullanılarak mobilizasyon işlemi yapılmaktadır (McCarthy ve Hahn, 2013).

2.2.3. Otolog Kök Hücre Nakli

Multipl miyelomda tam remisyon oranları ve ortanca tüm sağkalım otolog kök hücre nakli ile artmaktadır (Türk Hematoloji Derneği, 2013).

Yüksek doz melfalan (200 mg/m^2) multipl miyelomlu hastaların otolog kök hücre nakli öncesi kullanılan standart bir hazırlama rejimidir. Melfalan (140 mg/m^2)+TBI (tüm beden ışınlaması), melfalan+alkilleyici ajan, busulfan+melfalan ve bortezomib+melfalan gibi hazırlama rejimlerine dair bildirimler de bulunmaktadır (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2012; Martino ve diğ., 2013)

2.2.3.1. Bortezomib

Kanser hücrelerinin proteazom aktivitesinin normal hücrelerden daha yüksek olması ve proteazom inhibisyonuna daha duyarlı olması kanser tedavisinde proteazomu önemli bir tedavi hedefi haline getirmektedir (Moreau ve diğ., 2012).

Proteazom inhibitörleri proteazomun 20S alt ünitesini inhibe ederler (Merin ve Kelly, 2015). Bu grup ilaçların ilk üyesi olan bortezomib, dipeptidil boronik asit türevi olup, proteazomun geri dönüşümlü inhibitörüdür (Moreau ve diğ., 2012). Bortezomib, karaciğerde CYP-450 tarafından oksidatif deboronasyon ile metabolize edilmektedir (Painuly ve Kumar, 2013).

Hideshima ve ark. bortezomibin (PS-341) ilaç direçli multipl miyelom hücrelerinin apoptozisini indüklediğini, kemik iliği mikroçevresinde multipl miyelom hücrelerinin bağlanmasını inhibe ettiğini, multipl miyelom hücrelerinin büyümesinde, yaşamını sürdürmesinde, ilaç direncinde ve migrasyonunda rol oynayan çeşitli sitokinleri inhibe ettiğini in vitro olarak göstermişlerdir (Hideshima ve diğ., 2001). Bir

diğer çalışmada ise bortezomibin anti miyelom aktivitesinin, p53 ve MDM2 protein ifadenmesinin ve p53 proteininin Ser15 fosforilasyonunun indüksiyonu, JNK, caspase-8 ve caspase-3 aktivasyonu, DNA protein kinaz katalitik alt ünitesinin, ATM, MDM2 kesilmesi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Hideshima ve diğ., 2003).

Günümüzde indüksiyon tedavisinde (McCarthy ve Hahn, 2013), kurtarma tedavisinde (McCarthy ve Hahn, 2013), otolog kök hücre nakli hazırlama rejiminde (Miyamoto ve diğ., 2013; Roussel ve diğ., 2010; Wong Doo ve diğ., 2013; Huang ve diğ., 2012; Lonial ve diğ., 2010; Nishihori ve diğ., 2012; Lee ve diğ., 2010; Thompson ve diğ., 2011; Tazeko ve diğ., 2013), otolog kök hücre nakli sonrası konsolidasyon tedavisinde (McCarthy ve Hahn, 2013), otolog kök hücre nakli sonrası idame tedavisinde (McCarthy ve Hahn, 2013) bortezomib yer alabilmektedir.

Majör hematolojik olmayan yan etkisi periferik nöropati olan bortezomibin diğer önemli yan etkileri arasında sitopeniler, yorgunluk, enfeksiyonlar, herpes zoster reaktivasyonu, gastrointestinal ve kardiyak yan etkiler yer almaktadır (Painuly ve Kumar, 2013).

Bortezomib subkutan ve intravenöz uygulanabilen bir ilaçtır (Hu ve diğ., 2017). Subkutan uygulama sonucu nörotoksisitenin daha düşük olduğuna dair bildirimler bulunmakla beraber (Merz ve diğ., 2015; Koh ve diğ., 2014; Arnulf ve diğ., 2012; Moreau ve diğ., 2011), iki uygulama yolu arasında fark olmadığına dair bildirim de (Minarik ve diğ., 2015) bulunmaktadır.

2.2.3.2. Melfalan

L-fenilalanin mustard, L-PAM veya L-sarkolizin olarak da bilinmekte olan melfalan, bir fenil alanin türevi nitrojen mustard'dır (Food and Drug Administration, 2011). Molekülün melfalan olarak anılan aktif izomeri L-izomeridir (Food and Drug Administration, 2011) ve ilk kez 1953 yılında Bergel ve Stock tarafından sentezlenmiştir (aktaran Food and Drug Administration, 2011; Bayraktar ve diğ., 2013). Melfalan pratik olarak suda çözünmez (Food and Drug Administration, 2011).

Melfalan elli yılı aşkın süredir multipl miyelom da dahil olmak üzere bir çok farklı malignitenin tedavisinde kullanılmakta olan bir dialkilleyici ajandır (Bayraktar ve diğ., 2013). Diğer bifonksiyonel alkilleyici ajanlara benzer olarak melfalan da hem

dinlenme periyodundaki (resting) hem de hızlı bölünen tümör hücrelerine karşı aktivite göstermektedir (Food and Drug Administration, 2011).

Serebrospinal sıvıya geçişi düşük olan melfalanın yaklaşık %90'ı plazmada proteinlere bağlı halde bulunmaktadır (Bayraktar ve diğ., 2013).

Kreatinin klirensi, yağsız vücut kitlesi ve hematokrit değeri melfalan klirensini etkileyen faktörler olarak gösterilmiştir (Nath ve diğ., 2010).

Melfalan kemik iliği kaynaklı kök hücrelere zarar vermesi ve otolog kök hücre nakli için toplanacak kök hücre sayısını düşürebilmesi nedeniyle nakil planlanan hastalar için indüksiyon tedavisi için uygun bir seçenek olarak düşünülmemektedir (Shank ve diğ., 2014), ancak otolog kök hücre nakli için uygun olmayan hastalar için melfalan ve prednison içeren protokoller standart tedaviler arasında yer almaktadır (Gentile ve diğ., 2013).

Melfalan 200 mg/m² otolog kök hücre nakli öncesinde oldukça sık kullanılan bir hazırlama rejimidir (Bayraktar ve diğ., 2013). Günümüzde OKHN öncesi hazırlama rejimi olarak melfalanın diğer ajanlar veya TBI ile kombine olarak kullanılmasını inceleyen araştırmalar bulunmaktadır (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2012; Martino ve diğ., 2013; Bayraktar ve diğ., 2013).

2.2.3.3. Bortezomib Melfalan Kombinasyonu

Mitsiades ve ark. tarafından, bortezomibin miyelom hücrelerini melfalanın apoptotik etkilerine karşı daha duyarlı hale getirdiği ve ilaç direncini geri çevirdiği bildirilmiştir (Mitsiades ve diğ., 2003). Yine aynı yıl Ma ve ark. multipl miyelomda görülen kemoterapi direncinin NF- κ B aşırı aktivitesinden kaynaklanıyor olabileceği ve bortezomib ile NF- κ B aktivitesinin düşürülmesinin multipl miyelom hücrelerinin kemodirencinin üstesinden gelinmesinde yararlı olabileceğini, bu ilaçların kombine edilmesiyle minimum toksisite ile maksimum etkinin elde edilebileceğini bildirmiştir (Ma ve diğ., 2003). Bu çalışmaların ardından San Miguel ve ark. yüksek doz tedavi için uygun olmayan yeni tanı almış hastalarda, bortezomibin melfalan+prednison tedavisine eklenmesiyle, melfalan+prednison ikili rejimine göre daha iyi sonuçlar alındığını bildirmişlerdir (San Miguel ve diğ., 2008). Bir başka Faz I/II çalışmada ise Berenson ve ark. ≥ 2 sıra tedavi almış aktif progresyonu olan relaps veya refrakter

multipl miyelom hastasında, melfalan (oral) + bortezomib kombinasyonunun etkili bir tedavi rejimi olduğunu ve gözlenen tedavi ilişkili toksisitenin kabul edilebilir (yönetilebilir) olduğunu bildirmişlerdir (Berenson ve diğ., 2006).

2.2.3.4. Otolog Kök Hücre Nakli Hazırlama Rejimi Olarak Bortezomib Melfalan Kombinasyonu

Miyelom hastalarında OKHN öncesi hazırlama rejimi olarak bortezomib+melfalan kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği, Roussel ve ark. tarafından gösterilmiştir. Nakil sonrası %32 hastada tam yanıt ve toplamda %70 hastada çok iyi kısmi yanıt elde edilmiştir. Sadece yüksek doz melfalan ile OKHN yapılmış olan diğer bir çalışmanın benzer hasta grubu ile yapılan karşılaştırma analizinde bortezomib-melfalan kombinasyonu ile tek başına yüksek doz melfalana göre tam yanıt oranlarının arttığı gösterilmiştir (%35 vs %11, $p=0.001$). Hazırlama rejimi ilişkili toksisite açısından da anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada hiç engraftman yetmezliği ve tedavi ilişkili ölüm olmadığını, sadece 5 ciddi advers olay raporlandığını bildirmişlerdir (Roussel ve diğ., 2010).

Lonial ve ark. yaptıkları Faz I/II çalışmada, bortezomibin melfalandan önce ve melfalandan sonra uygulandığı iki hasta grubunu karşılaştırmışlar ve her iki grupta toksisite ve nakil sonrası iyileşme hızlarını benzer bulmuşlardır. Aynı çalışmada bortezomibin melfalandan sonra uygulanmasının plazma hücresi apoptozisi üzerine daha etkili olduğunu göstermişlerdir (Lonial ve diğ., 2010). Miyamoto ve ark.'ları da 17 yeni tanı almış miyelom hastasında otolog kök hücre nakli öncesi hazırlama rejimi olarak melfalan-bortezomib kombinasyonu benzer kriterlere sahip yüksek doz melfalan ile nakil yapılmış kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında yanıt oranlarında olumlu fark olduğunu göstermişlerdir. Miyamoto ve ark. bu çalışmada bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimine bağlı gözlenen mukozit, diyare, periferik nöropati, enfeksiyon, karaciğer toksisitesi, renal toksisite gibi hematolojik olmayan advers olayların insidansının ve şiddetinin yüksek doz melfalan hazırlama rejimine bağlı advers olaylardan anlamlı bir farkının olmadığını bildirmişlerdir (Miyamoto ve diğ., 2013).

Wong Doo ve ark. ise daha önce en az bir sıra tedavi almış olmak üzere ortanca 3 sıra tedavi almış olan nüks/dirençli veya yüksek riskli (tanı anında agresif hastalık)

23 miyelom hastasında, bortezomib-yüksek doz melfalan hazırlama rejimi sonrasında yapılan OKHN sonuçlarını incelediklerinde toplam yanıt oranını %65.4 olarak bildirmişlerdir. WongDoo ve ark.'nın geriye dönük araştırmasında bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimi ile nakil olan hastalarda tedavi ilişkili mortalitenin gözlenmediğini, enfeksiyonla ilişkili komplikasyonların, hastanede yatış süresinin, mukozitin, febril nötropenin ise sadece yüksek doz melfalan içeren hazırlama rejimi ile nakil olan hastalarda gözlenenden anlamlı farklı olmadığı bildirilmiştir (Wong Doo ve diğ., 2013).

Bir başka Faz I/II çalışmada Nishiori ve ark. primer dirençli multipl miyelom hastalarında bortezomib+yüksek doz hazırlama rejimi sonrası tedavi ilişkili mortalite ve derece 5 toksisite gözlenmediğini ve iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir (Nishiori ve diğ., 2012). Lee ve ark. ise sekiz hastanın dahil olduğu çalışmalarında sadece bir tedavi ilişkili ölüm gözlendiğini, yeni bir periferik nöropati vakası olmadığını, otolog kök hücre nakli sırasında periferik nöropatisi var olan iki hastada bortezomibli hazırlama rejimi sonrası kötüleşme olmadığını, diğer hematolojik olmayan toksisitelerin hafif ve yönetilebilir olduğunu, sadece bir hastada derece 3 mukozit geliştiğini bildirmişlerdir (Lee ve diğ., 2010). Thompson ve ark.'nın bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimi sonrası otolog kök hücre nakli olan 11 hastada toplam 12 nakili değerlendirdikleri geriye dönük çalışmada ise, nötrofil ve platelet engraftmanında ve hematolojik olmayan toksisite parametrelerinde anlamlı bir fark olmadığı ve mortalite gözlenmediği bildirilmiştir (Thompson ve diğ., 2011). Tazeko ve ark. ise bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimi ile yapılan OKHN sonrası tedavi ve sepsis ilişkili mortalite gözlenmediğini, en sık rastlanan derece 3 non-hematolojik toksisitenin mukozit olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca bortezomibli hazırlama sonrası periferik nöropatinin şiddetlenmediğini, otolog kök hücre nakli öncesi periferik nöropatisi olan hastanın nöropatisinde kötüleşme olmadığını belirtmişlerdir (Tazeko ve diğ., 2013).

Diğer yandan, Huang ve ark. bortezomib içeren indüksiyon tedavisi sonrası çok iyi kısmi yanıt ve tam yanıt olan yeni tanı almış hastalarda, OKHN öncesi yüksek doz melfalan hazırlama rejimine bortezomibin eklenmesinin etkililik üzerine ek bir yarar sağlamadığını bildirmişlerdir (Huang ve diğ., 2012).

Literatürde yüksek doz melfalan ve bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimlerini karşılaştıran çalışmalar ve bu çalışmaların tedavi şemaları Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Bortezomib-Yüksek Doz Melfalan kombinasyonu, bu tez çalışmasının yürütüldüğü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Aralık 2011 tarihinden bu yana multipl miyelom tanılı hastaların olog kök hücre naklinde standart hazırlama rejimi olarak kullanılmaktadır.

Tablo 2.4 Bortezomib-Yüksek doz melfalan hazırlama rejimi ile Yüksek doz melfalan hazırlama rejimini karşılaştıran çalışmalar

n	Tedavi şeması	Hazırlama Rejiminde Yer Alan İlaç Dozları	TY+ÇİKY	Yayın Tarihi	Kaynak
54	Bor: -6, -3, 1, 4.günler Mel:-2 gün	Bor: 4 x 1.0 mg/m ² Mel: 1 x 200 mg/m ²	%70	2010	Roussel ve diğ.
46	Bor: -6, -3, 1, 4.günler Mel:- 2.gün	Bor: 4 x 1.0 mg/m ² Mel: 1 x 200 mg/m ²	%70		
115	Mel:-2.gün	Mel: 1 x 200 mg/m ²	%54		
10	Bor: -6, -3, 1, 4.günler Mel:-2.gün	Bor: 4 x 1.0 mg/m ² Mel: 1 x 200 mg/m ²	%100	2012	Huang ve diğ.
12	Mel:-2.gün	Mel: 1 x 200 mg/m ²	%100		
23	Bor: -1.gün Mel:-2.gün	Bor: 1 x 1.3 -1.6 mg/m ² Mel: 1 x 200 mg/m ²	%34.5	2013	Wong Doo ve diğ.
16	Bor: -1.gün Mel:-2.gün	Bor: 1 x 1.3 -1.6 mg/m ² Mel: 1 x 200 mg/m ²	%37.5		
16	Mel:-2.gün	Mel: 1 x 200 mg/m ²	%12.5		
9	Bor: -1.gün Mel:-3, -2.gün	Bor: 1 x 1.3 mg/m ² Mel: 2 x 100 mg/m ²	%89	2013	Miyamoto ve diğ.
8	Bor:-4, -1.gün Mel:-3, -2.gün	Bor: 2 x 1.3 mg/m ² Mel: 2 x 100 mg/m ²	%88		
17	Mel:-3, -2.gün	Mel: 2 x 100 mg/m ²	%76		

Kısaltmalar: TY: Tam yanıt, ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt, Bor: Bortezomib, Mel: Melfalan

2.2.3.5. Kök Hücre Naklinde Eczacılık Uygulamalarının Yeri

Klinik eczacılık uygulamalarının gerek solid organ nakli gerekse kök hücre nakli olan hasta gruplarında hastaların ilaç bilgisinin artmasında, tedaviye uyuncunun geliştirilmesinde ve ilaca bağlı problemlerin önlenmesindeki önemini vurgulayan ve klinik eczacılık uygulamalarının katkısına işaret eden çalışmalar mevcuttur (Chisholm ve diğ., 2001; Musgrave ve diğ., 2013; Stemer ve diğ., 2010; Harrison ve diğ., 2012).

Mousavi ve ark. klinik eczacılarca verilen parenteral nütrisyon hizmetinin kemik iliği nakli hastalarında klinik çıktılarına ve nütrisyonel duruma anlamlı katkısı olduğunu göstermişlerdir (Mousavi ve diğ., 2013). Chieng ve ark. ise allojeneik kök hücre nakli olan hastalarda ve kök hücre nakli ünitesindeki ayaktan hastalarda ilaç uyuncunun daha iyi bir seviyeye getirilmesi ve ilaç tedavisinin daha iyi yönetilmesinde klinik eczacının katkısı olduğunu göstermişlerdir (Chieng ve diğ., 2013). Ho ve ark. ise

eczacıların allojeneik kök hücre nakli olmuş hastalarda ilaçlı tedavinin güvenliliğinin artırılmasına katkıları olduğunu göstermişlerdir (Ho ve diğ., 2013).

Chisholm ve ark., yaptıkları bir çalışmada klinik eczacılık hizmeti alan renal transplant hastalarının immunsupresif tedaviye uyuncunun standart bakım alan hastalardan daha iyi olduğunu göstermişlerdir (Chisholm ve diğ., 2001). Wang ve ark. transplantasyon ekibinde klinik eczacının, ilaç seçiminde, advers etkilerin fark edilmesinde ve hastaların tedavi çıktılarında katkısının olduğunu göstermişlerdir (Wang ve diğ., 2008). Musgrave ve ark. ise taburculuk sırasında ilaç uzlaşısına bir transplant eczacısının dahil edilmesiyle hataların anlamlı olarak azaldığını ve böylelikle nakil sonrası vizite veya daha uzun bir sürece yayılabilecek hataların sayısının azaldığını bildirmişlerdir (Musgrave ve diğ., 2013).

2.3. Kök Hücre Naklinde Destek Bakım ve Toksisite Değerlendirme Ölçütleri

2.3.1. Kök Hücre Naklinde Destek Bakım

Destek bakım “*Kök hücre nakli sürecinde komplikasyonlardan ve yan etkilerden korunmak, kontrol altına almak veya dindirmek için verilen tüm tedavileri*” ifade etmektedir (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2012).

Çevresel izolasyon, çevresel ve kişisel temizlik, çalışanların influenza aşısı yaptırması, aktif enfeksiyonu olan kişilerin nakil hastası ile temasının önlenmesi, başta invaziv mantar enfeksiyonları olmak üzere enfeksiyon oranlarının takip edilmesi koruyucu önlemlerdir (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2012).

Ayrıca nütrisyonel destek, total parenteral nütrisyon (TPN) ilişkili metabolik (hepatik enzim düzeylerinin artışı) komplikasyonların ve santral venöz kateter komplikasyonlarının (enfeksiyon, venöz tromboembolizm gibi) önüne geçilmesi önem arz eder. Kök hücre nakli sürecinde destek bakımın bir parçası olarak G-CSF uygulaması engraftman için geçen süreyi kısaltması nedeniyle uygulanmaktadır (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2012).

Mukozit hastaların yaşam kalitesini bozmanın yanısıra mortaliteyi artıran hatanede yatışı uzatan ve maliyetleri artıran bir komplikasyondur (Stiff, 2001). Bellm ve ark. myeloablatif rejim ile nakil olan hastaların mukoziti bulantı, kusma, halsizlik

yan etkilerine göre daha önemli bir nakil ilişkili toksisite olarak tanımladıklarını bildirmişlerdir (Bellm ve diğ., 2000). Oral mukozit gerek enfeksiyon riskini artıran gerekse hastanede yatış, analjezik ve TPN ihtiyacının artmasına neden olan bir komplikasyondur. Nakil öncesi dönemde oral/dental bakımların yapılmış olması, nakil süreci boyunca ağız bakımına dikkat edilmesi hijyen sağlayıcı önlemlere dikkat edilmesi önemlidir. Oral mukozit oluştuğunda ağrı yönetimi, enfeksiyon tedavisi, kanama ve kuruluk için uygulanan destek tedaviler önem kazanmaktadır (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2012). Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde de nakil öncesi oral/dental bakım, nakil sürecinde serum fizyolojik gargara ve gereği halinde narkotik analjezikler mukozit yan etkisi yönetiminde uygulanmaktadır.

Nakil ilişkili bir diğer önemli toksisite bulantı ve kusmadır. Burada amaç bulantı ve kusmanın önlenmesidir. Bu bağlamda farklı gruptan antiemetiklerin kombinasyonları, verilen hazırlama rejiminin emetojenik potansiyeline göre hazırlama rejimi öncesinde başlanır (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2012).

Hemorajik sistit, veno oklusif hastalık, kapiler sızma sendromu, engraftman sendromu, trombotik mikroanjyopati, idiyopatik pnömoni sendromu kök hücre nakli sonrası görülebilen erken dönem komplikasyonlar arasında yer almaktadır (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2012).

2.3.2. Toksisite Değerlendirme Ölçütleri

National Cancer Institute (NCI) tarafından yayımlanan ve yaygın olarak kullanılan bir toksisite değerlendirme ölçütü olan Ortak Toksisite Kriterleri, (NCI Common Toxicity Criteria (NCI CTC)) advers olay raporlanmasında tanımlayıcı bir terminoloji sağlamaktadır (National Cancer Institute, 1999a).

NCI CTC'ye göre, her advers olay, şiddetine göre "0" (sıfır) ile "5" arasında bir değer almaktadır. NCI CTC değerlendirme ölçütlerine göre advers olay derecelendirmesi Tablo 2.5'te yer almaktadır (National Cancer Institute, 1999a).

Tablo 2.5 NCI CTC Göre Advers Olay Derecelendirmesi

0	Advers olay yok veya normal sınırlar içinde
1	Hafif şiddette advers olay
2	Orta şiddette advers olay
3	Şiddetli ve istenmeyen(undesirable) advers olay
4	Yaşamı tehdit edici veya sekel bırakan (disabling) advers olay
5	Advers olaya bağlı ölüm

Toksisite değerlendirmesinde kullanılmakta olan bir diğer ölçüt ise, Seattle kriterleri olarak da bilinen ve Bearman ve ark. tarafından yayınlanan toksisite değerlendirme ölçütüdür (Bearman ve diğ., 1988).

Bu ölçütlere göre, nakil sonrası meydana gelen hazırlama rejimi ilişkili toksisite kalp, mesane, böbrekler, akciğerler, karaciğer, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, stomatit olmak üzere toplam sekiz organ/sistem/tıbbi durumda değerlendirilir (Bearman ve diğ., 1988).

Yukarıda sayılan toksisite gruplarının “1” ile “4” arasında derecelendirildiği Seattle ölçütlerinde, “4” toksisiteye bağlı ölümü ifade eder (Bearman ve diğ., 1988).

Bu tez çalışmasında yüksek doz melfalan veya bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimi ile nakil olan hastalarda, nakil ilişkili toksisite NCI CTC ve Seattle ölçütlerine göre değerlendirilmiştir.

2.4. Multipl Miyelom ve Beden Kitle İndeksi, Yağsız Beden Kitle

2.4.1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Obezite Sınıflandırması

Beden Kitle İndeksi (BKİ) vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile elde edilen bir değer olup, DSÖ’nün obezite sınıflandırmasında esas alınan bir değerdir (World Health Organization, 2000).

DSÖ’nün uluslararası obezite sınıflandırmasına göre $BKİ < 18.50$ (kg/m^2) olan kişiler “zayıf”, $BKİ = 18.50-24.99$ (kg/m^2) olan kişiler “normal”, $BKİ \geq 25.00$ (kg/m^2) olan kişiler “toplu, hafif şişman, fazla kilolu”, $BKİ \geq 30.00$ (kg/m^2) olan kişiler ise “Şişman (Obez)” olarak sınıflandırılmaktadır (World Health Organization, 2014).

2.4.2. Multipl Miyelom Tedavisinde Yüksek Doz Melfalan Hazırlama Rejimi ve Beden Kitle İndeksi, Yağsız Beden Kitle İlişkisi

Nath ve ark. yaptıkları farmakokinetik çalışmada kreatinin klirensi ve hematokritin yanısıra yağsız kitlenin total ve serbest melfalanın plazma klirensi üzerine etkili olduğunu göstermişlerdir (Nath ve diğ., 2010).

Vogl ve ark. obez hastalar arasında kemoterapi dozlamaının sonuçlara etkisinin olmadığını ve obez hastaların tedavi ilişkili mortalite ve hastalık ilerleyişinde daha yüksek riskine dair bir bulgu olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca yine aynı araştırmacılar melfalan + TBI (tüm beden ışınlaması) alan hastalar arasında obez grubun relaps riski açısından daha düşük riskli olduğunu ve genel bir yaklaşım olarak obez hastalarda ideal veya düzeltilmiş ağırlığa göre melfalan doz değişikliğinin çıktıları bozmadığını göstermişlerdir (Vogl ve diğ., 2011).

2.5. Multipl Miyelom ve Maliyet

2.5.1. Farmakoekonomide Temel Kavramlar

Farmakoekonomi, Uluslararası Farmakoekonomi ve Çıktı Araştırmaları Derneği (ISPOR) tarafından “*Farmasötik sağlık hizmeti ürünlerinin, hizmetlerinin ve programlarının genel anlamını değerlendiren bilimsel bir disiplindir*” şeklinde tanımlanmaktadır (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2008).

Farmakoekonomik değerlendirmelerde temel olarak iki tip maliyet üzerinde durulmaktadır. Bunlardan ilki klinisyen ücretleri, ilaç ve ilaç uygulama maliyetleri, laboratuvar maliyetleri gibi direkt maliyetler, diğeri ise üretkenliğin kaybına bağlı ekonomide oluşan kayıplar, hasta ve hastanın ailesine yansıyan maliyetlerdir ki bunlar indirekt maliyetler olarak adlandırılmaktadır (Walker ve Whittlesea, 2012).

Başlıca farmakoekonomik analiz yöntemleri maliyet-etkililik, maliyet-kar, maliyet-minimizasyon, maliyet-yarar analizi, hastalık maliyeti analizi olarak sayılabilir (Yeğenoğlu ve Emre, 2004).

2.5.2. Multipl Miyelom

Literatürde multipl miyelomlu hasta grubunu kapsayan farklı yöntem ve yaklaşımlarla gerçekleştirilmiş, ilk sıra tedavi (Messori ve diğ., 2011; Cooper ve diğ.,

2014), ikinci sıra tedavi (Brown ve diğ., 2013), nüks/dirençli hastalık tedavisi (Gaultney ve diğ., 2013; Möller ve diğ., 2011; Fragoulakis ve diğ. 2013; Durie ve diğ., 2013), kök hücre mobilizasyonu (Hundemer ve diğ., 2014; Pierelli ve diğ., 2013; Tichopad ve diğ., 2013; Costa ve diğ., 2012; Chaudhary ve diğ., 2013; Abdel-Rahman ve diğ., 2014; Kim ve diğ., 2014; Bargetzi ve diğ., 2003; Hart ve diğ., 2009), otolog kök hücre nakli (Petrucchi ve diğ., 2013; Duncan ve diğ., 1996; Pandya ve diğ., 2014; Corso ve diğ., 2013; Holbro ve diğ., 2013; Ianotto ve diğ., 2014) gibi hastalığın/hastalık tedavisinin değişik aşamalarını konu alan maliyet araştırmaları bulunmaktadır.

Duncan ve ark. otolog çevre kanı kaynaklı kök hücre naklinin, otolog kemik iliği nakli ile karşılaştırıldığında daha hızlı hematopoietik iyileşme (recovery), dolayısıyla daha kısa intravenöz antibiyoterapi, azalmış trombosit transfüzyon ihtiyacı, daha kısa hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğunu ve tüm bu çıktılar neticesinde daha düşük toplam maliyet ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Duncan ve diğ., 1996).

Pandya ve ark. multipl miyelomda erken ve geç otolog kök hücre naklinin maliyet-etkililik araştırmasını yaptıkları çalışmada, uygun hastalar için erken naklinin relatif olarak daha maliyet-etkili olduğunu göstermişlerdir (Pandya ve diğ., 2014).

Corso ve ark. multipl miyelom tanılı olup, ilk sıra tedavi aldıktan sonra otolog nakil olan ve olmayan hasta grubu arasında maliyet-etkililik analizi yaptıkları geriye dönük araştırmalarında, otolog kök hücre nakli ile tüm sağ kalımda sağlanan anlamlı uzama nedeniyle, otolog kök hücre naklinin yüksek maliyetine rağmen kabul edilebilir eşikte olduğunu bildirmişlerdir (Corso ve diğ., 2013).

Holbro ve ark.'nın 91 multipl miyelom hastasının ayaktan otolog kök hücre naklini analiz ettikleri geriye dönük çalışmalarında ise, ayaktan yapılan naklin güvenli ve maliyet-etkili olduğu, ancak rölatif olarak daha yüksek hastanede yatış oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada araştırmacılar, çalışmaya dahil olan hastaların çoğunluğunun Durie-Salmon Evre III hastalığı olduğunu ve %38'inin bir veya daha fazla komorbiditesi olduğunu belirtmişler, 78 hastanın ilk 100 gün içinde hastane yatışına ihtiyaç duyduğunu, hiçbir hastada yoğun bakım gereksinimi doğmadığını bildirmişlerdir (Holbro ve diğ., 2013).

Ianotto ve ark. geriye dönük olarak, lenfoma veya miyelom tanılı toplam 65 hastada filgrastim biyobenzerlerinin otolog kök hücre nakli sonrası kullanımını değerlendirmişler ve kemik iliğinin yeniden yapılanması (recovery), enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlar, yan etkiler gibi parametreler açısından daha önce klasik filgrastim uygulanan 50 hasta ile arasında farklılık olmadığını, bu ilaçların hastane maliyetlerini artırmaksızın etkili ve güvenli olduğunu göstermişlerdir (Ianotto ve diğ., 2014). Özkan ve ark.'nın lenfoma ve miyelom hastalarında otolog kök hücre nakli sonrası, günlük ve gün aşırı G-CSF uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmalarında ise, nötrofil engrafmanı, febril gün sayısı, profilaktik olmayan antibiyotik kullanımı, enfeksiyon (kan), transfüzyon ihtiyacı, hastanede yatış süresi ve trombosit engrafmanı gibi parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark olmadığı ve nakil başına kullanılan G-CSF'in gün aşırı kullanılan grupta azalmış olması nedeniyle ilaç maliyetinin azaldığı bildirilmiştir (Özkan ve diğ., 2013).

Bu tez çalışmasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde yüksek doz melfalan veya bortezomib-yüksek doz melfalan hazırlama rejimi ile otolog kök hücre nakli olan multipl miyelomlu hastaların, hazırlama rejimi başlangıcından taburculuk süresine kadar olan süre zarfındaki direkt maliyetlerin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması geriye dönük bir çalışma olarak planlanmıştır ve Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13/08/2014 tarih ve 635 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir. Tüm hastaların tıbbi verilerinin geriye dönük kullanılabilmesi için nakil öncesinde vermiş oldukları yazılı onamları bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasına GÜTF Erişkin Hematoloji B.D. Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde multipl miyelom tanısı ile OKHN yapılan 149 hastaya ait 167 nakil dahil olmuştur. Çalışmada yüksek doz melfalan (n=114) ile bortezomib+yüksek doz melfalan (n=53) hazırlama rejimleri toksisite ve maliyet yönünden karşılaştırılmış, beden kitle indeksi ve toksisite derecesi arasındaki olası korelasyonlar incelenmiştir.

Roussell ve ark. tarafından tanımlanan, Bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimi (Roussel ve diğ., 2010), Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Aralık 2011 tarihinden bu yana multipl miyelom tanılı hastaların otolog kök hücre naklinde standart hazırlama rejimi olarak kullanılmaktadır.

Mel: Yüksek Doz Melfalan (i.v) ile otolog kök hücre nakli yapılan hasta grubunu temsil etmektedir.

BorMel: Bortezomib+Yüksek Doz Melfalan (i.v) ile otolog kök hücre nakli yapılan hasta grubunu temsil etmektedir.

Bu tez çalışmasında toksisite ve maliyet karşılaştırması için belirlenen dahil edilme ve dışlama ölçütleri aşağıda özetlenmektedir.

Dahil edilme kriterleri:

1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Temmuz 2004 – Temmuz 2014 tarihleri arasında nakil olmak. (Maliyet karşılaştırmasında Haziran 2009 - Temmuz 2014 tarihleri arasındaki nakiller değerlendirilebilmiştir.)

2. Multipl miyelom tanısı ile otolog kök hücre nakli olmak.

3. ≥ 18 yaş olmak

Dışlama kriterleri:

1. Yüksek doz melfalan veya bortezomib+yüksek doz melfalan dışında bir hazırlama rejimi ile nakil olmak
2. Multipl miyelom dışında bir tanı nedeniyle otolog kök hücre nakli olmak.

3.1. Mel ve BorMel Gruplarında Toksisite Karşılaştırması

3.1.1. NCI ve Seattle (Bearman) Toksisite Karşılaştırmasında Değerlendirilen Hasta Grubu

Bu tez çalışmasında Temmuz 2004-Temmuz 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde yüksek doz melfalan veya bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimi ile kök hücre nakli olan multipl miyelom tanılı hastalara ait veriler kullanılmıştır. Toksisite verileri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi tıbbi kayıtlarından edinilmiştir. Ayrıca iki grubun platelet ve nötrofil engrafman süreleri de karşılaştırılmıştır. Toksisite analizinde her bir hasta için her toksisite kategorisinde gözlenen en yüksek dereceli toksisite esas alınmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Aralık 2011 tarihinden bu yana multipl miyelom tanılı hastaların otolog kök hücre naklinde standart hazırlama rejimi olarak kullanılmaktadır. NCI toksisite grubunda Mel grubunda 4 hastanın bu tarihten sonra, BorMel grubunda ise 1 hastanın bu tarihten önce nakil oldukları belirlenmiştir.

Toksisite karşılaştırması hazırlama rejimi başlangıcından Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nden taburculuğa/devire kadar geçen zaman dilimini kapsamaktadır.

Çalışmaya, tanımlanan zaman aralığı içinde her iki hazırlama rejiminden biri ile gerçekleştirilen 149 hastaya ait toplam 167 otolog kök hücre nakline ait veri dahil edilmiştir. Onsekiz hastanın birinci ve ikinci nakilleri NCI toksisite karşılaştırması çalışmasında değerlendirilmiştir. İki hastanın ise sadece ikinci nakilleri tanımlanan zaman dilimi içerisinde ve çalışma kapsamındaki hazırlama rejimleri ile gerçekleştiği için çalışmaya dahil edilebilmiştir. Çalışmaya dahil edilen nakillerden 114 tanesi Yüksek Doz Melfalan (Mel), 53 tanesi ise Bortezomib+Yüksek Doz Melfalan (BorMel) grubunda yer almaktadır. Mel ve BorMel gruplarında yer alan hastalara ait hazırlama rejimi ve dozları Tablo 3.1'de özetlenmiştir. Buna göre BorMel grubunda

n=3 nakilde, Mel grubunda ise 12 nakilde GFR < 30 ml/dk olması nedeniyle melfalan doz değişikliği yapılmış olduğu belirlenmiştir. Bu tez çalışması kapsamında tüm hazırlama rejimi takvimleri yüksek doz melfalan (Mel) ve Bortezomib+yüksek doz melfalan (BorMel) olmak üzere iki başlık altında incelenmiştir. Ancak Mel grubunda yüksek doz melfalanın sorumlu hekim kararı doğrultusunda 1 gün veya 2-4 gün bölünmüş dozlar olarak uygulandığı belirlenmiş olup, olası grup içi fark ayrıca analiz edilmiştir. Bölünmüş dozların çoğunlukla hesaplanan her bir hasta dozu için 50 mg'ın katları şeklinde bölündüğü belirlenmiştir. Hasta dozlarının hesaplanmasında, hastanın aktüel ağırlığının, ideal ağırlık + ideal ağırlığının %20'sinden fazla olduğu durumlarda, düzeltilmiş ağırlığın kullanıldığı görülmüştür. Düzeltilmiş ağırlık, aktüel ağırlık ve ideal ağırlık arasındaki farkın (Akt-İde) %25'i ile ideal ağırlığın toplanması ile hesaplanmıştır.

Tablo 3.1 Kullanılan Hazırlama Rejimleri ve Dozları

Hazırlama Rejimi	n	Hazırlama Rejimi	Doz
BorMel	50	Melfalan	200 mg/m ² /gün
		Bortezomib	1 mg/m ² /gün x 4 gün
	3	Melfalan	140 mg/m ² /gün
		Bortezomib	1 mg/m ² /gün x 4 gün
Mel	102	Melfalan	Toplam 200 mg/m ²
	12	Melfalan	140 mg/m ²

Otolog çevre kanı kök hücreleri hematopoetik iyileşme (recovery) döneminde çoğunlukla yüksek doz siklofosfomid+etoposid+G-CSF ile toplanmıştır. İkinci OKHN için hastaların ilk toplama sonrası saklanan CD34⁺ çevre kanı kök hücreleri kullanılmıştır. Çevre kanı kök hücreleri her iki grupta da 0. gün infüze edilmiştir.

Tüm hastalar nakilin yapıldığı tarihteki EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) önerileri ve IDSA (Infectious Diseases Society of America) kılavuzları doğrultusunda profilaktik antiviral, antibakteriyel ve antifungal tedavileri ve kan transfüzyonlarını kapsayan standart destek tedavileri almışlardır.

Çalışmaya dahil olan tüm nakiller yatarak tedavi prosedürüne göre gerçekleşmiş, hastalar nötrofil ve platelet engraftmanı sonrası taburcu edilmiştir.

3.1.2 Toksisite Karşılaştırması

Toksisite karşılaştırması için National Cancer Institute (NCI) versiyon 2.0 (National Cancer Institute, 1999b) ve Seattle ölçütleri kullanılmıştır (Bearman ve diğ., 1988).

NCI toksisite karşılaştırması enfeksiyon, ateş, mukozit, diyare, bulantı, kusma, karaciğer toksisitesi, pulmoner toksisite, renal toksisite, kardiyak toksisite ve nörotoksisite kategorilerinde yapılmıştır. Her iki grubun nötrofil ve platelet engrafman süreleri karşılaştırılmıştır. Toksisite raporlamaları rutin olarak haftada iki kez yapılmıştır.

3.2 Beden Kitle İndeksi' nin Toksisite Derecesi İle İlişkisinin İncelenmesi

Hastaların hazırlama rejimi öncesindeki beden kitle indeksleri hesaplanmıştır. Korelasyon analizi iki grup arasında anlamlı fark bulunan toksisite kategorileri ile BKİ arasında incelenmiştir. Mel grubunda yüksek doz melfalanın sorumlu hekim kararı doğrultusunda 1 gün veya 2-4 gün bölünmüş dozlar olarak uygulandığı belirlenmiş olup, olası grup içi fark ayrıca analiz edilmiştir.

3.2.1 Hastaların Beden Kitle İndeksine Göre Dağılımı

Her iki gruptaki hastaların nakil öncesi BKİ hesaplanmış, iki grubun ortanca BKİ'leri arasında fark olup olmadığı incelenmiş ayrıca grup içi dağılımı DSÖ ölçütlerine göre (World Health Organization 2014) değerlendirilmiştir.

3.3. Maliyet Analizi

Bu tez çalışmasında hastaların nakil ünitesinde hazırlama rejimi başlangıcından taburculuklarına kadar geçen süre içindeki direkt maliyetler değerlendirilmiştir. Personel ile ilişkili maliyetler ve indirekt maliyetler çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Maliyet verileri Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Gazi Hastanesi'nin elektronik veri tabanından edinilmiştir.

2007 yılından itibaren kök hücre nakli Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından belirlenen paket fiyat üzerinden ödenmekle beraber (T.C Resmi Gazete, 25/05/2007), bu tez çalışmasında maliyet analizi için değerlendirilen maliyetler, her hizmetin SGK'ya olan fatura maliyeti üzerinden hesaplanmıştır.

Yatış işlemi öncesi hazırlama rejimi olarak kullanılmak üzere reçete edilen melfalan ve bortezomib bedelleri her hasta için ilaç harcamaları bölümüne eklenmiştir.

Melfalan maliyeti her bir hastanın nakil sürecinde kullanılan melfalan flakon sayısı ile söz konusu tarihte yürürlükte olan “Sağlık Uygulama Tebliği”nin ilgili ekinde yer alan liste fiyatının çarpımı şeklinde hesaplanmıştır.

Bortezomib için ise söz konusu tarih aralığı içerisinde eczane iskontosunun serbest eczaneler arasında değişkenlik gösteriyor olması nedeniyle SGK’nın ilaç bedeli olarak ödeme olasılığı olan en yüksek değer hesaplanması düşünülmüş ve tüm bortezomib bedelleri için %0 iskonto bedeli üzerinden hesaplamalara dahil edilmiştir. Bortezomib her bir nakil için ilgili tarihlerde geçerli olan “kamu fiyatı” ile kullanılan flakon sayısının çarpımı şeklinde hesaplanmıştır.

Melfalan Flakon için Euro-Türk Lirası çevrimleri T.C Merkez Bankası resmi internet sitesinde (T.C. Merkez Bankası, 2015) hesaplanan Kurlar-Efektif Kurlar (Günlük) “yıllık kesikli ortalama” değerleri kullanılarak yapılmıştır.

3.3.1. Maliyet Karşılaştırması Çalışmasında Değerlendirilen Hasta Grubu

20/05/2006 tarih ve 26173 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan 5502 sayılı “Sosyal Güvenlik Kurumu Kanunu” ile geri ödeme kurumlarının Sosyal Güvenlik Kurumu adı ile tek çatı altında toplanmış olması, bu tarihten sonra Sağlık Uygulama Tebliği ile yeni ilaç fiyat listelerinin oluşturulmuş olması, çalışma kapsamında SGK maliyetinin planlanmış olması ve Haziran 2009 tarihi sonrasındaki verilerin daha sağlıklı edinilebilmiş olması nedeniyle çalışmamızda Haziran 2009 - Temmuz 2014 arasındaki veriler değerlendirilebilmiştir.

Haziran 2009 - Temmuz 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi’nde gerçekleşen dahil edilme kriterlerine uyan ve yüksek doz melfalan (n=59 nakil) veya bortezomib+yüksek doz melfalan (n=52 nakil) hazırlama rejimi ile otolog kök hücre nakli olan hastalara ait maliyet verileri değerlendirilmiştir.

Çalışmanın kapsadığı dönem içerisinde nakil olan bir hastanın SGK kapsamında olmadığı, söz konusu hastanın tedavi masraflarının kısmen bir yardım vakfı, kısmen

de kendi imkanları ile karşılanmış olması nedeniyle bu nakil maliyet çalışmasına dahil edilmemiştir.

Maliyet analizi, hazırlama rejimi başlangıcından Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nden taburculuğa kadar geçen zaman dilimini kapsamaktadır, ancak maliyet analizi sırasında yoğun bakım ihtiyacı gelişen veya servise devredilen hastalar için hastaneden taburculuk tarihi dikkate alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İki tedavi grubu arasındaki toksisite parametreleri ve diğer kategorik verileri karşılaştırılırken Ki kare testi, parametrik verilerde, normal dağılımın olmadığı durumlarda non parametrik Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler ortanca ve minimum-maksimum değer olarak gösterilmiştir. Çalışmanın gücünü hesaplamak için 0.05 alfa değeri ile $n_1=53$ ve $n_2=114$ olan iki grup arasında yan etki görülme oranları farkı ortalama %20 olarak alınmış ve çalışmanın gücü (power) %81 olarak hesaplanmıştır. BKİ ile toksisite derecesi arasındaki ilişkinin araştırılmasında Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizler SPSS ver.16.0'da yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Hastalık İlişkili Özellikler

Demografik ve hastalık ilişkili özellikler Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Mel grubunda melfalan uygulamasının tek gün (1 gün-Mel, n=16) veya 2-4 (b-Mel, n=98) gün bölünmüş olarak yapıldığı belirlenmiştir. b-Mel alt grubunun grup içi dağılımı 2-4 gün için sırasıyla, n=5, n=34, n=59'dur.

Mel grubunda 5 hastada, BorMel grubunda 2 hastada OKHN öncesi periferik nöropatinin olduğu belirlenmiştir. Periferik nöropatisi olan hastalar elektromyografi (EMG) ile takip edilmişlerdi. BorMel grubunda periferik nöropatide alevlenme gözlenmemiştir.

Mel ve BorMel grupları karşılaştırıldığında ortalanca yaş, nakil öncesi tedavi sayısı ve nakil öncesi bortezomib alan ve almayan hasta sayılarında iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.

Mel grubunda ortalanca yaş 54.5 (28-68, n=114) iken BorMel grubunda ortalanca 59.00 (46-70, n=53) olarak belirlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo 4.1).

Nakil öncesi dönemde, Mel grubunda n=49 (% 43.9) hastanın bir sıra, n=65 (% 34.2) hastanın $\geq$ iki sıra, BorMel grubunda ise n= 10 (% 18.9) bir sıra, n=42 (% 79.2) hastanın $\geq$ iki sıra tedavi almış oldukları belirlenmiştir ($p=0.003$). BorMel grubunda bir hasta nakil öncesi tedavi almamıştır (Tablo 4.1).

Hastaların ilk indüksiyon tedavileri çoğunlukla standart VAD veya siklofosfamid+deksametazon idi. Her iki grup hastanın nakil öncesi bortezomib içeren tedavi alıp almadıkları incelenmiş, Mel grubunda n=57 (%50) hastanın, BorMel grubunda ise n=44 (%83) hastanın nakil öncesi tedavi sürecinde bortezomib içeren tedavi aldıkları belirlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo 4.1).

Melfalan dozu Mel grubunda 12 hastada [ortalanca kreatinin düzeyi 0.81 mg/dl (0.49-7.47), n=65], BorMel grubunda 3 hastada [ortalanca kreatinin düzeyi 0.71 mg/dl (0.39-7.15), n=45] 140 mg/m²'ye düşürülmüştür.

Geriye dönük çalışmanın doğası nedeniyle iki hastaya ait veriler dosya çalışması sırasında elde edilememiş ve Seattle toksisite değerlendirmesi yapılamamıştır. Seattle ölçütlerine göre Mel grubuna ait 112, BorMel grubuna ait 53 nakil verisi

değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınamayan her iki nakil de Mel grubunda yer almakta idi.

Seattle ölçütlerine göre toksisite karşılaştırmasında tanımlanan zaman aralığı içinde onyeddi hastanın birinci ve ikinci nakilleri değerlendirilmiştir. İki hastanın sadece ikinci nakilleri tanımlanan zaman dilimi içerisinde ve çalışma kapsamındaki hazırlama rejimleri ile gerçekleştiği için çalışmaya dahil edilebilmiştir. Bir hastanın ise ilk nakiline ait toksisite verilerine ulaşamadığı için dahil edilememiştir.

Tablo 4.1 Demografik ve Hastalık İlişkili Özellikler

Özellikler	1-gün Mel n=16	b-Mel n=98	p değeri	Mel n=114	BorMel n=53	p değeri
Cinsiyet E/K	11/5	62/36	AD	73/41	30/23	AD
Ortanca yaş, yıl	50.78 (32-68)	58. 60 (28-68)	AD	54.5 (28-68)	59.00 (46-70)	<0.001 *
Karnofsky Performans Durumu (KPS), n (%)			AD			AD
≥ 80	14 (87.5)	96 (98.0)		110 (96.5)	51 (96.2)	
< 80	2 (12.5)	2 (2.0)		4 (3.5)	2 (3.8)	
Hastalık alt tipi, n (%)			GD			AD
IgG	7 (43.8)	59 (60.2)		66 (57.9)	31 (58.5)	
IgA	1 (6.3)	27 (27.6)		28 (24.6)	10 (18.8)	
Hafif Zincir/Diğer	6/2 (50.0)	11/1 (12.2)		17/3 (17.5)	8/4 (22.6)	
ISS evresi, n (%)**			GD			AD
I	0 (0.0)	7 (23.3)		7 (21.2)	8 (22.2)	
II	1 (33.3)	15 (50.0)		16 (48.5)	18 (50.0)	
III	2 (66.7)	8 (26.7)		10 (30.3)	10 (27.8)	
Durie-Salmon evresi, n (%)			GD			AD
I	0 (0.0)	5 (5.1)		5 (4.4)	5 (9.4)	
II	1 (6.3)	16 (16.3)		17 (14.9)	7 (13.2)	
III	15 (93.8)	77 (78.6)		92 (80.7)	41 (77.4)	
Nakil Öncesi Alınan Tedaviler, n (%)			AD			=0.003 *, β
I	6 (37.5)	43 (43.9)		49 (43)	10 (18.9)	
≥2	10 (62.5)	55 (56.1)		65 (57)	42 (79.2)	
Nakil Öncesi Bortezomib, n (%)	7 (43.8)	50 (51.0)	AD	57 (50)	44 (83)	<0.001 *, β
Nakil Öncesi Yanıt Durumu ^λ , n (%)			AD			AD
TY/ÇİKY	5 (31.3)	36 (36.7)		41 (36.0)	22 (41.5)	
KY	7 (43.8)	45 (45.9)		52 (45.6)	22 (41.5)	
< KY	4 (25.0)	17 (17.3)		21 (18.6)	9 (17.0)	

Kısaltmalar: TY: Tam Yanıt, ÇİKY: Çok İyi Kısmi Yanıt, KY: Kısmi Yanıt, ISS: International Staging System

** : 1-gün Mel (n=3), d-Mel (n=30), Mel (n=33), BorMel (n=36) β: BorMel grubunda bir hasta nakil öncesi tedavi almamıştır (n= 52). GD: Geçerli Değil

* : İstatistiksel olarak anlamlılık, %95 güven aralığında, AD: p>0.05, % 95 güven aralığında

λ: Blade ve diğ., 1998' de yer alan kriterlere göre.

4.2. NCI Ölçütlerine Göre Toksisite Karşılaştırması

4.2.1. Engrafman ve Nakil İlişkili Özellikler

Engrafman ve nakil ilişkili özellikler Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Mel grubunda 1/114 hastada, BorMel grubunda 1/53 hastada nötrofil engrafmanının gerçekleşmediği tespit edilmiştir. Nötrofil engrafman süresi Mel grubunda ortalama 12 gün (6-25 gün, n=113), BorMel grubunda ise, ortalama 15 gün (10-22 gün, n=52) aralığında gerçekleşmiştir. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$) (Tablo 4.2).

Mel grubunda 1/114 hastada, BorMel grubunda 2/53 hastada platelet engrafmanının gerçekleşmediği tespit edilmiştir. Platelet engrafman süresi Mel grubunda ortalama 11 gün (0-48, n=113), BorMel grubunda ise, ortalama 13 gün (10-56, n=51) aralığında gerçekleşmiştir. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$) (Tablo 4.2).

Nakil sonrası G-CSF kullanımları Mel grubunda ortalama 0 gün (0-10 gün, n=53), BorMel grubunda ise ortalama 0 gün (0-10, n=114) G-CSF uygulanmıştır ($p > 0.05$). Merkezdeki G-CSF uygulama protokolünün değişmiş olması nedeniyle BorMel grubundaki n=5, Mel grubunda ise n=1 sayıda nakilde +6. günden itibaren standart olarak verilmiştir. Nakil sonrası G-CSF kullanımına dair verilere yukarıda sayılan nakiller de dahil edilmiştir. Mel grubunda 28 hastaya (%24.6), BorMel grubunda 13 hastaya (%24.5) nakil sonrası G-CSF uygulanmıştır (Tablo 4.2).

Mel grubu TPN gereksinimi ortalama 0 gün (0-13), Bormel grubunda ise ortalama 0 gün (0-12) olarak belirlenmiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.2).

Mel grubunda n=3 (%2.6) nakilde yoğun bakım ihtiyacı doğmuşken, BorMel grubunda n=4 (%7.5) nakilde yoğun bakım ihtiyacı doğmuştur. Nakil ilişkili mortalite Mel ve BorMel grubunda sırasıyla n=2 (%1.75) ve n=2 (%3.7) olarak belirlenmiştir. BorMel grubunda bir hasta takipsizdir. Nakil ilişkili mortalitenin temel nedeni olarak enfeksiyon ve ensefalopati saptanmıştır (Tablo 4.2).

Ortanca hastanede yatış süresi (gün) Mel grubu için ortanca 22.00 (16-76, n=114), BorMel grubu için ortanca 26.00 (19-69, n=53) olarak belirlenmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Engrafman ve Nakil İlişkili Özellikler

Özellikler	1-gün Mel n=16	b-Mel n=98	p değeri	Mel n=114	BorMel n=53	p değeri
İnfüze edilen ortanca CD34 ⁺ hücre sayısı (x10 ⁶ /kg)	4.89 (2.07-12.02)	4.5 (1.69-17.04)	AD	4.5 (1.69-17.04)	4.4 (2.42-12.95)	AD
Nötrofil engrafmanı ortanca gün [∞] (MNS ≥ 0.5x 10 ⁹ /L ardışık üç gün)	13 (11-25)	12 (6-21)	AD	12 (6-25)	15 (10-22)	<0.001 *
Platelet engrafmanı ortanca gün** (≥20 x 10 ⁹ /L transfüzyonsuz)	11 (9-48)	11 (0-42)	AD	11 (0-48)	13 (10-56)	<0.001 *
Ortanca platelet transfüzyonu sayısı	1 (0-4)	1 (0-18)	AD	0 (0-18)	1 (0-12)	AD
Ortanca eritrosit tranfüzyonu sayısı	3 (0-16)	1 (0-10)	0.028*	1 (0-16)	1(0-6)	AD
Total parenteral nutrisyon ihtiyacı, ortanca gün	0 (0-11)	0 (0-13)	AD	0 (0-13)	0 (0-12)	AD
Nakil sonrası G-CSF kullanımı, ortanca gün	0 (0-9)	0 (0-10)	AD	0 (0-10)	0 (0-10)	AD
Ortanca hastanede yatış süresi, gün	22 (16-76)	22 (18-42)	AD	22 (16-76)	26 (19-69)	<0.001 *
Nakil İlişkili Mortalite, n (%)	2 (12.5)	0 (0.0)	GD	2 (1.75)	2 (3.7)	GD

∞: 1-gün Mel (n=16), b-Mel (n=97), Mel (n=113), BorMel (n=52) **: 1-gün Mel (n=15), b-Mel (n=98), Mel (n=113), BorMel (n=51)

*: istatistiksel olarak anlamlı fark, % 95 güven aralığında

AD: p >0.05, % 95 güven aralığında

GD: Geçerli değil MNS: Mutlak Nötrofil Sayısı

4.2.2. Toksisite Karşılaştırması

NCI ölçütlerine göre toplam 167 (114 Mel/53 BorMel) otolog nakile ait toksisite verisi değerlendirilmiştir. İncelenen kategorilerde gözlenen toksisiteler derece 0, derece 1-4 olarak Tablo 4.3'te özetlenmektedir. Bu toksisite parametrelerinden diyare ve mukozit başlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir.

Mel grubunda n=90 (%78.9), BorMel grubunda ise n=50 (%94.3) nakilde diyare gözlenmiştir (p=0.012) (Tablo 4.3). Bunlardan Mel grubunda n=29 (%25.4), BorMel grubunda ise n=20 (%37.7)'si derece 3/4 diyaredir (Tablo 4.3).

Mel grubunda n=54 (%47.4), BorMel grubunda ise n=39 (%73.6) nakilde mukozit gözlenmiştir (p=0.002) (Tablo 4.3). Bunlardan Mel grubunda n=16 (%14.1), BorMel grubunda ise n=7 (%13.2)'si derece 3/4 mukozittir (Tablo 4.3).

BorMel grubunda Mel grubuyla karşılaştırıldığında mukozit (Mel ve BorMel gruplarında sırasıyla, derece 1/2 %33.3'e karşı %60.4, derece 3/4 %14.1'e karşı %13.2, p=0.003) ve diyare (Mel ve BorMel gruplarında sırasıyla, derece 1/2 %53.5'e karşı %56.6, derece 3/4 %25.4'e karşı %37.7, p=0.027) anlamlı olarak sık gözlenmiştir.

Derece 3/4 toksisiteler Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3 NCI Ölçütlerine Göre Nakil İlişkili Toksikite

Toksikite	1-gün Mel n (%)	b-Mel n (%)	p değeri	Mel n (%)	BorMel n (%)	p değeri
Enfeksiyon			AD			AD
Derece 0	2 (16.7)	17 (17.3)		19 (16.7)	12 (22.6)	
Derece 1-4	14 (83.3)	81 (82.7)		95 (83.3)	41 (77.4)	
Ateş			AD			AD
Derece 0	0 (0.0)	11 (11.2)		11 (9.6)	8 (15.1)	
Derece 1-4	16 (100.0)	87 (88.8)		103 (90.4)	45 (84.9)	
Mukozit			AD			0.002 *
Derece 0	6 (37.5)	54 (55.1)		60 (52.6)	14 (26.4)	
Derece 1-4	10 (62.5)	44 (44.9)		54 (47.4)	39 (73.6)	
Diyare			0.022 *			0.012 *
Derece 0	0 (0.0)	24 (24.5)		24 (21.1)	3 (5.7)	
Derece 1-4	16 (100.0)	74 (75.5)		90 (78.9)	50 (94.3)	
Bulantı			AD			AD
Derece 0	9 (56.3)	67 (68.4)		76 (66.7)	31 (58.5)	
Derece 1-3	7 (43.8)	31 (31.6)		38 (33.3)	22 (41.5)	
Kusma			AD			AD
Derece 0	6 (37.5)	41 (41.8)		47 (41.2)	22 (41.5)	
Derece 1-4	10 (62.5)	57 (58.2)		67 (58.8)	31 (58.5)	
Karaciğer Toksisitesi			AD			AD
Derece 0	13 (81.3)	75 (76.5)		88 (77.2)	43 (81.1)	
Derece 1-4	3 (18.8)	23 (23.5)		26 (22.8)	10 (18.9)	
Pulmoner Toksikite			AD			AD
Derece 0	13 (81.3)	88 (89.8)		101 (88.6)	43 (81.1)	
Derece 1-4	3 (18.8)	10 (10.2)		13 (11.4)	10 (18.9)	
Renal Toksikite[∞]			AD			AD
Derece 0	14 (87.5)	93 (94.9)		107 (93.9)	46 (86.8)	
Derece 1-4	2 (12.5)	5 (5.1)		7 (6.1)	7 (13.2)	
Kardiyak Toksikite			AD			AD
Derece 0	14 (87.5)	94 (95.9)		108 (94.7)	46 (86.8)	
Derece 1-4	2 (12.5)	4 (4.1)		6 (5.3)	7 (13.2)	
Nörotoksikite**			AD			AD
Derece 0	13 (81.3)	92 (93.9)		105 (92.1)	44 (83.0)	
Derece 1-4	3 (18.8)	6 (6.1)		9 (7.9)	9 (17.0)	

∞: hematüri dahil

**başağrısı dahil, psikiyatrik olaylar hariç

*: İstatistiksel olarak anlamlı fark, % 95 güven aralığında AD: p > 0.05, % 95 güven aralığında.

Tablo 4.4 Derece 3/4 Toksisitelerin Özeti

Derece 3/4 Toksisite	1-gün Mel n =16 n (%)	b-Mel n =98 n (%)	Mel n=114 n (%)	BorMel n=53 n (%)
Enfeksiyon	10 (62.5)	64 (65.3)	74 (64.9)	29 (54.7)
Ateş	1 (6.3)	1 (1.0)	2 (1.8)	1 (1.9)
Mukozit	5 (31.3)	11 (11.2)	16 (14.1)	7 (13.2)
Diyare	6 (37.5)	23 (23.5)	29 (25.4)	20 (37.7)
Bulantı	1 (6.3)	5 (5.1)	6 (5.3)	3 (5.7)
Kusma	1 (6.3)	6 (6.1)	7 (6.1)	3 (5.7)
Karaciğer Toksisitesi	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (3.8)
Pulmoner Toksisite	3 (18.8)	8 (8.2)	11 (9.6)	10 (18.9)
Renal Toksisite	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (1.8)	4 (7.5)
Kardiyak Toksisite	1 (6.3)	2 (2.0)	3 (2.6)	3 (5.7)
Nörotoksisite	2 (12.5)	1 (1.0)	3 (2.6)	1 (1.9)

4.3. Seattle Ölçütlerine Göre Toksisite Karşılaştırması

Temmuz 2004 – Temmuz 2014 tarihleri arasındaki dahil edilme ölçütlerine uyan veriler Seattle Ölçütlerine (Bearman ve diğ., 1988) göre karşılaştırılmıştır.

Seattle ölçütlerine göre 165 nakil değerlendirilmiştir. Gözlenen toksisiteler Seattle ölçütlerine göre derece 0, derece 1, 2, 3 olarak Tablo 4.5'te özetlenmektedir. Bu toksisite parametrelerinden kardiyak, mesane, böbrek, akciğer, karaciğer, santral sinir sistemi, gastro intestinal sistem başlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p>0.05$), mukozitin BorMel grubunda daha sık gözlemlendiği belirlenmiştir ($p=0.005$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Seattle Ölçütlerine Göre Toksikite Karşılaştırması

TOKSİSİTE	Mel (Derece)				BorMel (Derece)				p değeri
		-1- n (%)	-2- n (%)	-3- n (%)		-1- n (%)	-2- n (%)	-3- n (%)	
Kardiak	109 (97.3)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)	52 (98.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	109 (97.3)	3 (2.7)			52 (98.1)	1 (1.9)			AD
Mesane	112 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	112 (100)				53 (100)				AD
Böbrek	103 (92.0)	5 (4.5)	0 (0.0)	4 (3.6)	48 (90.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.4)	
	103 (92.0)	9 (8.0)			48 (90.6)	5 (9.4)			AD
Akciğer	101 (90.2)	5 (4.5)	6 (5.4)	0 (0.0)	43 (81.1)	2 (3.8)	6 (11.3)	2 (3.8)	
	101 (90.2)	11 (9.8)			43 (81.1)	10 (18.9)			AD
Karaciğer	103 (92.0)	8 (7.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	51 (96.2)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	
	103 (92.0)	9 (8.0)			51 (96.2)	2 (3.8)			AD
Santral/Sinir Sistemi	107 (95.5)	4 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	50 (94.3)	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	
	107 (95.5)	5 (4.5)			50 (94.3)	3 (5.7)			AD
Stomatit	60 (53.6)	33 (29.5)	19 (17.0)	0 (0.0)	16 (30.2)	32 (60.4)	5 (9.4)	0 (0.0)	
	60 (53.6)	52 (36.5)			16 (30.2)	37 (69.8)			p=0.005*
Gastrointestinal Sistem	29 (25.9)	74 (66.1)	9 (8.0)	0 (0.0)	7 (13.2)	41 (77.4)	5 (9.4)	0 (0.0)	
	29 (25.9)	83 (74.1)			7 (13.2)	46 (86.8)			AD

*: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık, AD: p>0.05,% 95 güven aralığında

4.4. Toksisite Derecesi ile Beden Kitle İndeksi İlişkisinin İncelenmesi

DSÖ ölçütlerine göre (World Health Organization, 2014) Mel grubunda “BKİ < 18.5” (“zayıf”) olan nakil sayısı n=1 (%0.9) iken, “BKİ 18.5-24.99” (“normal”) olan n=24 (%21.1) nakil, “BKİ ≥25.0” (“hafif şişman”) olan nakil sayısı n=49 (%43.0), “BKİ ≥30.0 (“obez”) olarak tespit edilen nakil sayısı ise n=40 (%35.1)’dir. BorMel grubunda ise “zayıf” olan hasta bulunmamaktaydı. BKİ’ne göre “normal” olan n=7 (%13.2) nakil, “BKİ ≥25.0” (“hafif şişman”) olan nakil sayısı n=26 (%49.1), “BKİ ≥30.0 (“obez”) olarak tespit edilen nakil sayısı ise n=20 (%37.7)’dir. BKİ Mel grubu için ortalama 28.15 (17.50-44.50, n=114), BorMel grubu için ortalama 28.90 (21.60-47.30, n=53) olarak bulunmuştur (p>0.05) (Tablo 4.6).

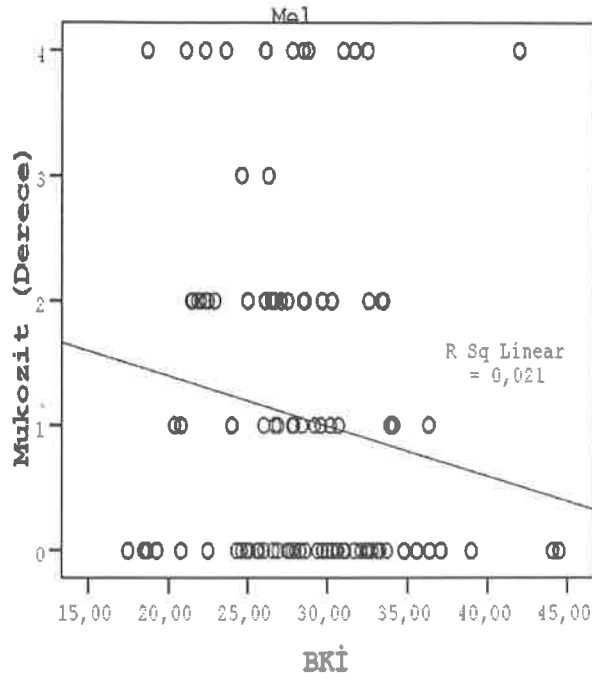
İki grup arasında anlamlı fark bulunan toksisite parametreleri ile BKİ arasındaki korelasyon incelenmiştir.

4.4.1 NCI Ölçütlerine Göre Toksisite Derecesi ile Beden Kitle İndeksi İlişkisi

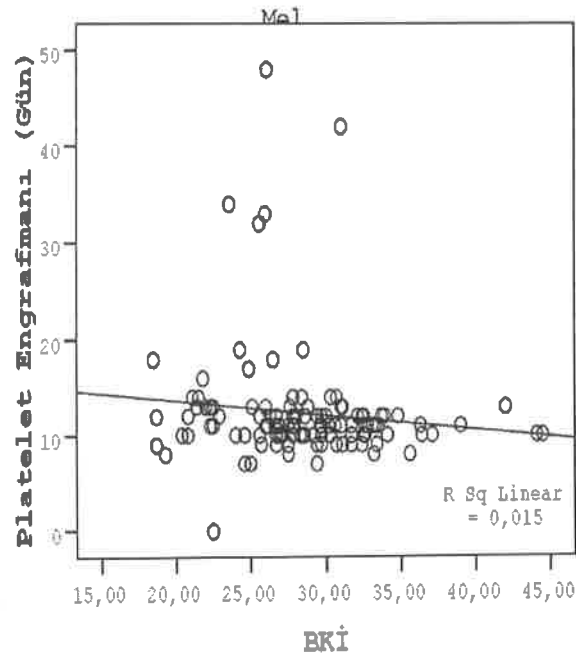
NCI Toksisite Değerlendirmesi Yapılan Grupların BKİ karşılaştırması Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Beden Kitle İndeksi ve iki grup arasında NCI Ölçütlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan mukozit ve diyare arasında korelasyon olup olmadığı incelenmiştir. Ayrıca nötrofil ve platelet engrafmanı ile BKİ arasında korelasyon olup olmadığı da değerlendirilmiştir (Şekil 1-3).

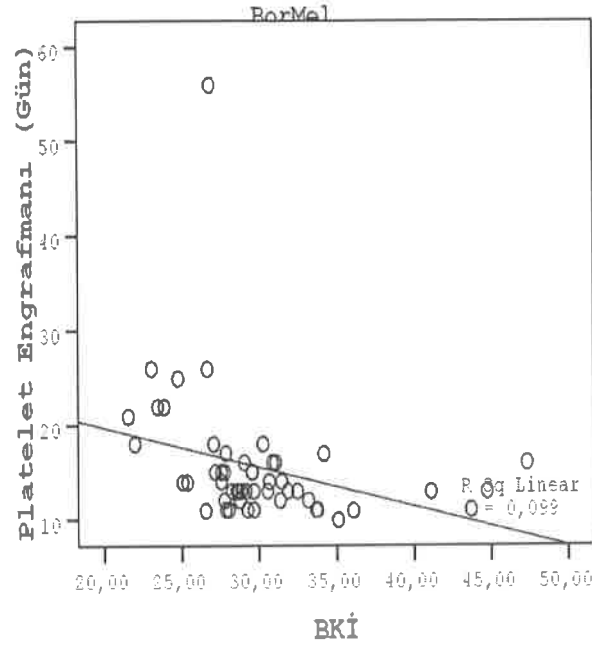
Mel grubunda BKİ ve NCI mukozit derecesi arasında zayıf negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0.189$) (n=114, p=0.044) (Şekil-1), ayrıca platelet engrafmanına kadar geçen süre ile de ($r=-0.187$) (n=114, p=0.048) negatif korelasyon saptanmıştır (Şekil-2). BorMel grubunda ise BKİ ile platelet engrafmanına kadar geçen süre ($r=-0.498$) (n=51, p<0.001) (Şekil-3) arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.1 Mel Grubunda Mukozit ve BKİ Arasındaki Korelasyon



Şekil 4.2 Mel Grubunda Platelet Engrafmanı ve BKİ Arasındaki Korelasyon



Şekil 4.3 BorMel Grubunda Platelet Engraftmanı ve BKİ Arasındaki Korelasyon

Tablo 4.6 NCI Toksisite Değerlendirmesi Yapılan Grupların BKİ karşılaştırması

a. Mel ve BorMel Gruplarının ortalanca BKİ değerleri

	1-gün Mel n =16	b-Mel n =98	p değeri	Mel n=114	BorMel n=53	p değeri
Ortanca BKİ	25.9 (17.50-33.90)	28.45 (18.50-44.50)	0.034*	28.15 (17.50-44.50)	28.90 (21.60-47.30)	AD

*: % 95 güven aralığında istatistiksel anlamlı fark.

AD: p>0.05, % 95 güven aralığında

b. Mel ve BorMel Gruplarında BKİ'nin DSÖ sınıflandırmasına göre grup içi dağılımı

	1-gün Mel n =16 n (%)	b-Mel n =98 n (%)	p değeri	Mel n=114 n (%)	BorMel n=53 n (%)	p değeri
BKİ			AD			AD
<18.5/18.5-24.99	1 (6.3)/6 (37.5)	0 (0.0)/18 (18.4)		1 (0.9)/24 (21.1)	0 (0.0)/7 (13.2)	
≥25.0	5 (31.3)	44 (44.9)		49 (43.0)	26 (49.1)	
≥30.0	4 (25.0)	36 (36.7)		40 (35.1)	20 (37.7)	

Kısaltma: DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

*: % 95 güven aralığında istatistiksel anlamlı fark

AD: p>0.05, % 95 güven aralığında.

4.4.2 Seattle Ölçütlerine Göre Toksikite Derecesi ile Beden Kitle İndeksi İlişkisi

BKİ ve iki grup arasında Seattle Ölçütlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan Seattle mukozit derecesi arasında korelasyon olup olmadığı incelenmiştir. İki grup da incelendiğinde BKİ ile mukozit derecesi arasında korelasyon bulunmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

4.5. Maliyet Analizi

4.5.1. Demografik ve Hastalık İlişkili Özellikler

Maliyet analizinde BorMel grubunda $n=52$, Mel grubunda ise $n=59$ olmak üzere toplam 111 nakile ait veri değerlendirilmiştir.

111 nakil içerisinde $n=2$ (BorMel) tanesinde hasta nakil sonrası üniteden taburcu olmamış ve erişkin hematoloji servisine devredilmiş, $n=6$ hastada ise yoğun bakım ihtiyacı doğmuş ve yoğun bakım ünitesine devredilmiştir. Bu çalışma kapsamında söz konusu yoğun bakım ünitesi ve hematoloji servisi süreçlerinin nakil ilişkili olması nedeniyle maliyet analizine dahil edilmiştir. Bir hastada kök hücre nakli ünitesinde yatışı sırasında yoğun bakım gereksinimi doğmuş ve daha sonra üniteden taburculuğu gerçekleşmiştir. Yoğun bakım süreci bu hasta için de maliyet analizine yansıtılmıştır.

İki grup arasında ortalama yaş arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Maliyet analizine dahil olan hasta grubuna ilişkin demografik ve hastalık ilişkili özellikler Tablo 4.7’de özetlenmektedir.

Tablo 4.7 Demografik ve Hastalık İlişkili Özellikler

Özellikler	Mel	BorMel	p değeri
Cinsiyet E/K	36/23	29/23	AD
Ortanca Yaş	54.0 (32-68)	59.50 (46-70)	p<0.001*
Hastalık Alt Tipi, n (%)			AD
IgG	32 (54.2)	31 (59.6)	
IgA	14 (23.7)	10 (19.2)	
Hafif Zincir/Diğer	11/2 (22.1)	8/3 (21.2)	
Karnofsky Performans Durumu, n (%)			AD
≥ 80	59 (100)	50 (96.2)	
< 80	0 (0.0)	2 (3.8)	
ISS Skoru, n (%)			AD
I	7 (21.2)	8 (22.2)	
II	16 (48.5)	18 (50.0)	
III	10 (30.3)	10 (27.8)	
Durie-Salmon Evresi, n (%)			AD
I	2 (3.4)	5 (9.6)	
II	15 (25.4)	7 (13.5)	
III	42 (71.2)	40 (76.9)	
Nakil Öncesi Yanıt Durumu, n (%)			AD
TY/ÇİKY	25 (42.4)	21 (40.4)	
KY	26 (44.1)	22 (42.3)	
< KY	8 (13.5)	9 (17.3)	

Kısaltmalar: ISS: International Staging System, TY: Tam Yanıt, ÇİKY: Çok İyi Kısmi Yanıt, KY: Kısmi yanıt

*: % 95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık, AD: p>0.05,% 95 güven aralığında.

4.5.2. Engrafman ve Nakil ilişkili Özellikler

Engrafman ve nakil ilişkili özellikler Tablo 4.8’de özetlenmiştir. İki grup karşılaştırıldığında nötrofil engrafman süresi, platelet engrafman süresi, hastane yatış süresi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0.001).

Tablo 4.8 Engrafman ve Nakil İlişkili Özellikler

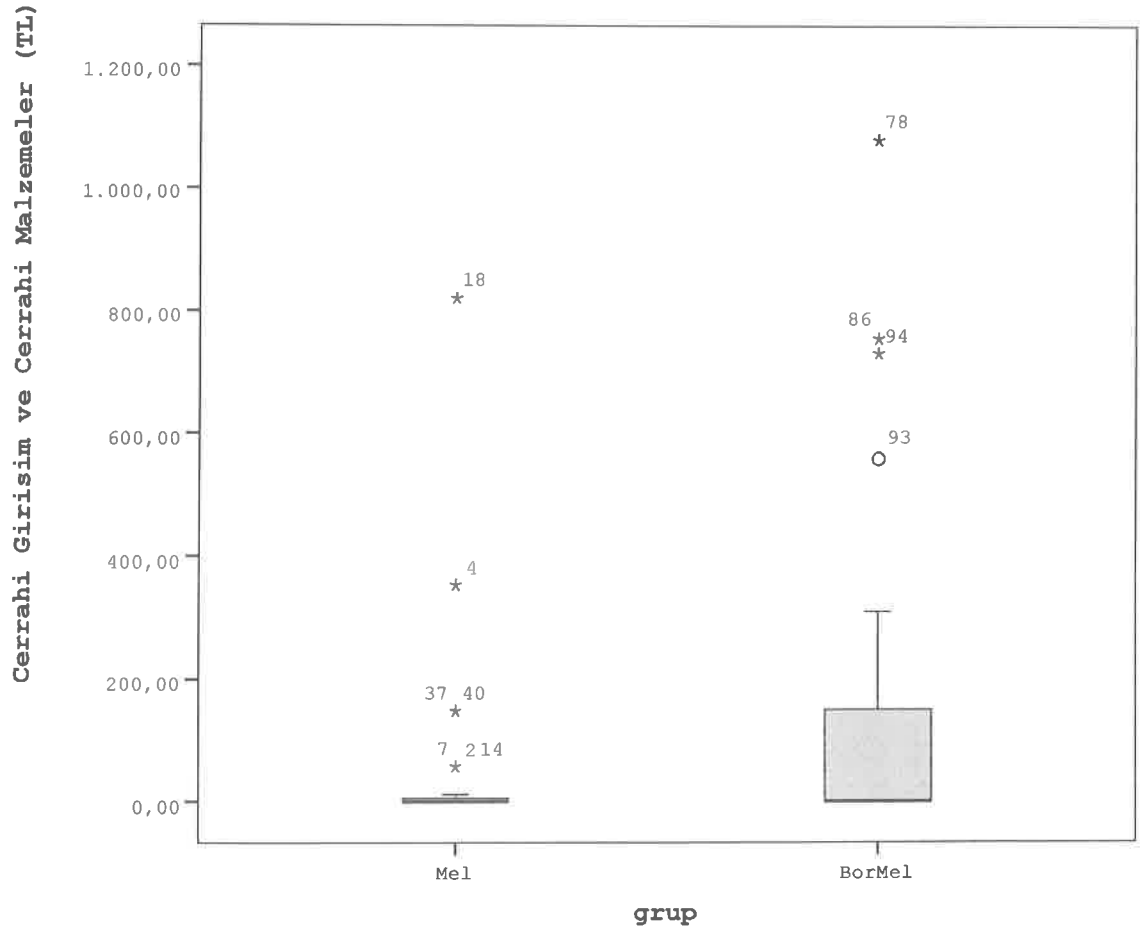
Özellikler	Mel	BorMel	p değeri
İnfüze Edilen CD34 Sayısı ($\times 10^6/\text{kg}$)	4.12 (1.69-6.00)	4.415 (2.42-12.95)	AD
Nötrofil engrafmanı, ortalama gün	12 (6-25)	15 (10-22)	$p<0.001^*$
Platelet engrafmanı, ortalama gün	11 (7-48)	13 (10-56)	$p<0.001^*$
Eritrosit Transfüzyonu Sayısı, ortalama	1 (0-16)	1 (0-6)	AD
Trombosit Transfüzyonu Sayısı, ortalama	0 (0-7)	1 (0-12)	AD
Ortalama TPN Kullanılan Gün Sayısı	0 (0-13)	0 (0-12)	AD
Ortalama G-CSF Kullanılan Gün Sayısı	0 (0-10)	0 (0-10)	AD
Ortalama Hastanede Yatış Süresi (Gün)	22.00 (18-76)	26.50 (19-69)	$p<0.001^*$

*: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık, AD: $p>0.05$, % 95 güven aralığında

4.5.3. BorMel ve Mel Gruplarının Maliyet Karşılaştırması

Cerrahi Girişim ve Cerrahi Malzeme Maliyetleri

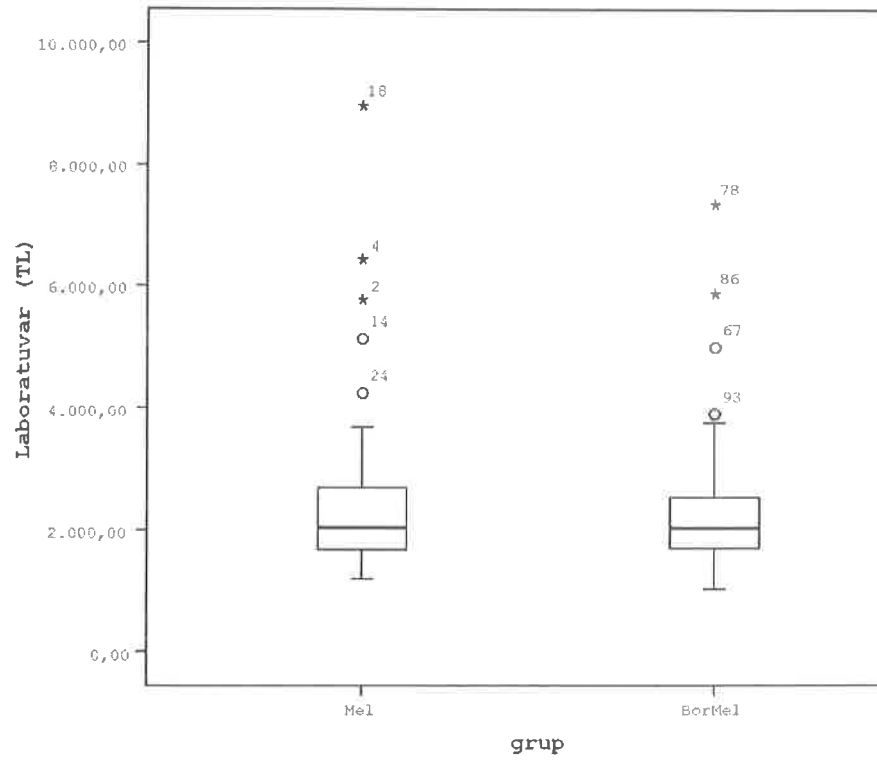
“Cerrahi girişim ve cerrahi malzeme” “maliyetleri Mel grubunda ortalama 0.0 (0.0-822.0) TL, BorMel grubunda ortalama 0.0 (0.0-1080.91) TL olarak bulunmuştur ($p > 0.05$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Mel ve BorMel Gruplarının “Cerrahi Girişim ve Cerrahi Malzeme” Maliyetlerinin Karşılaştırması

Laboratuvar Maliyetleri

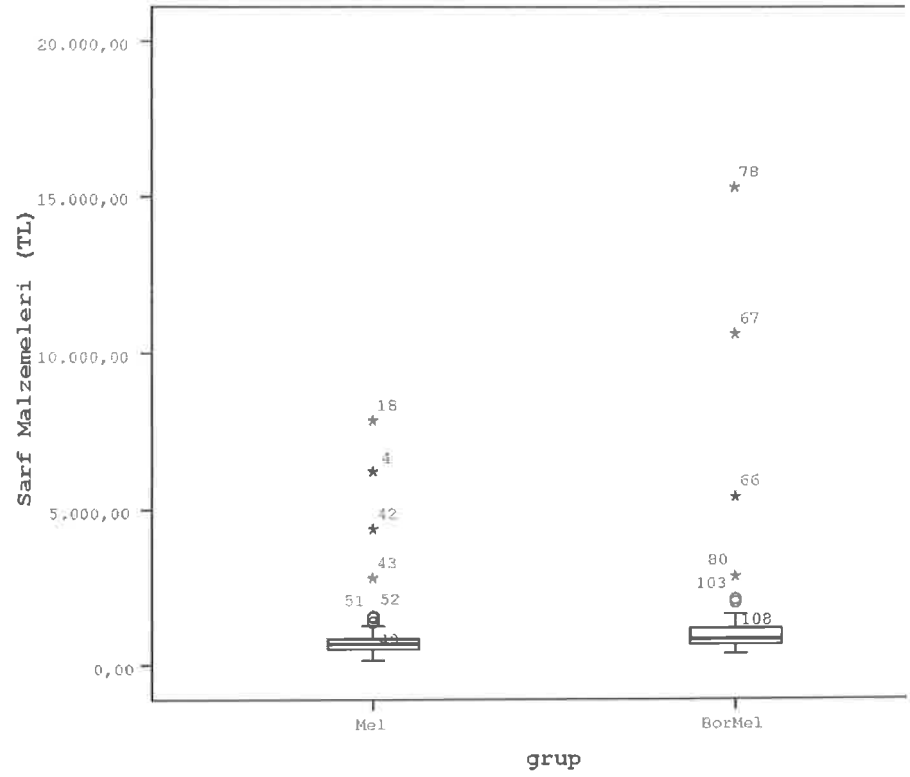
“Laboratuvar” maliyetleri Mel grubu için ortalama 2034.45 (1197.9-8972.48) TL, BorMel grubu için ortalama 2030.13 (1032.35-7342.81) TL olarak bulunmuştur ($p > 0.05$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 Mel ve BorMel Gruplarının “Laboratuvar” Maliyetlerinin Karşılaştırması

Sarf Malzemesi Maliyetleri

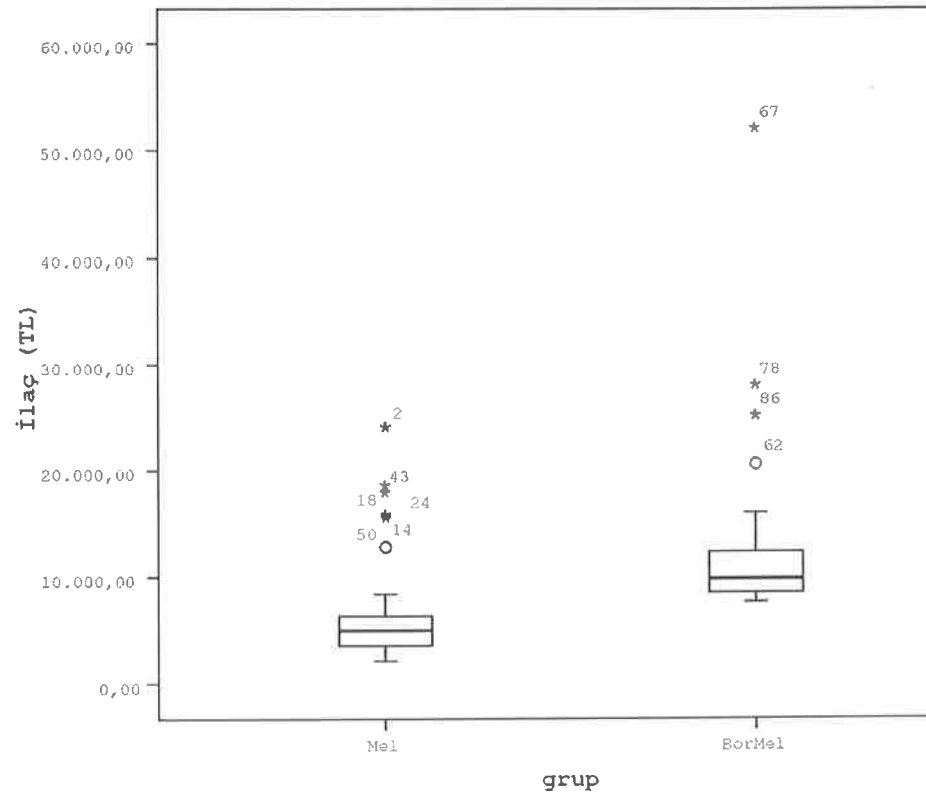
“Sarf Malzemesi” maliyetleri Mel grubu için ortalama 697.28 (177.29-7856.00) TL, BorMel grubu için ortalama 866.43 (370.91-15284.00) TL’ dir ($p = 0.006$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 Mel ve BorMel Gruplarının “Sarf Malzemesi” Maliyetlerinin Karşılaştırması

İlaç Maliyetleri

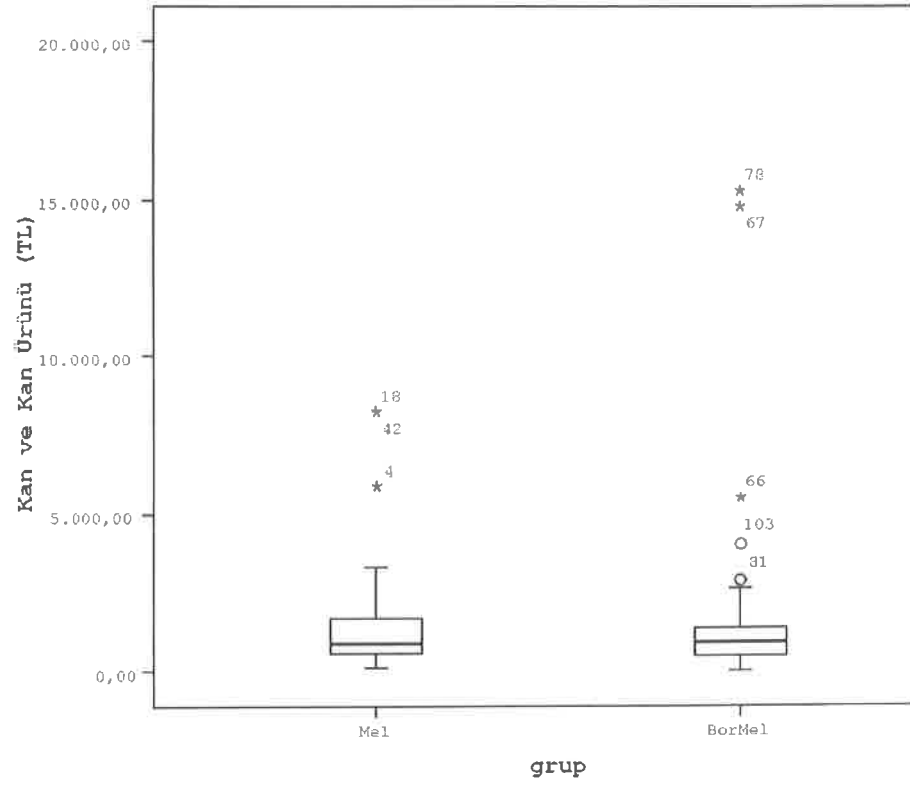
“İlaç” maliyetleri Mel grubu için ortalama 4983.79 (2148.78-24110.65) TL, BorMel grubu için ortalama 9809.45 (7592.81-52082.57) TL’dir ($p < 0.001$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 Mel ve BorMel Gruplarının İlaç Maliyetlerinin Karşılaştırması

Kan ve Kan Ürünü Maliyetleri

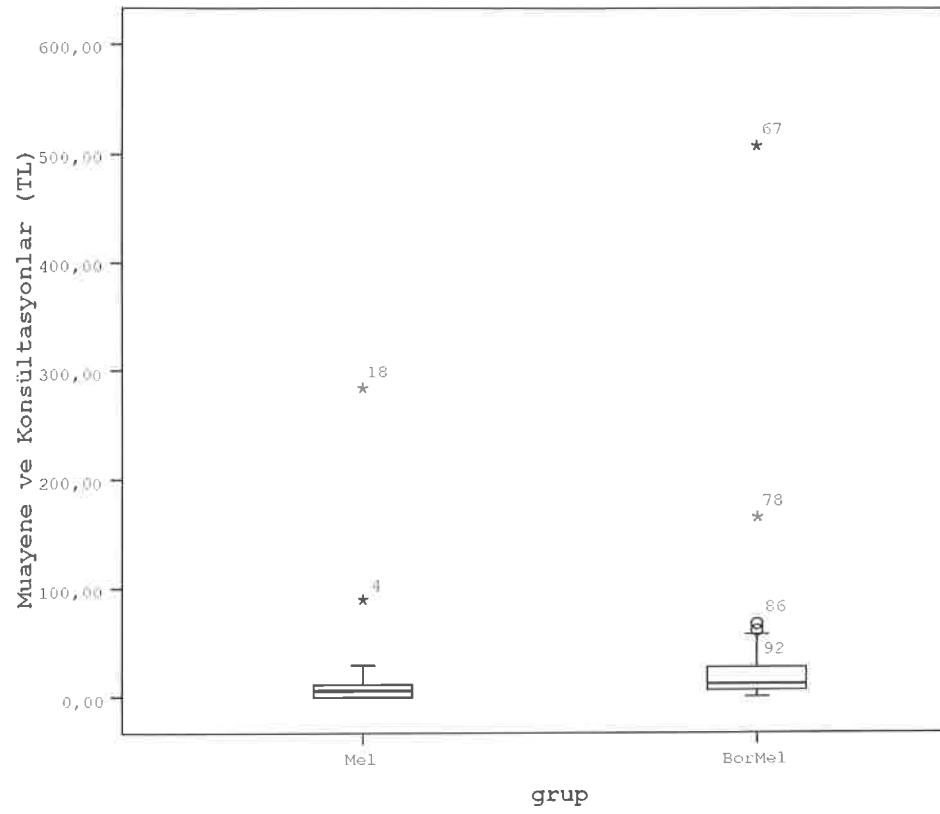
“Kan ve kan ürünü” maliyetleri Mel grubu için ortalama 879.70 (102.10-8236.0) TL, BorMel grubu için ortalama 916.90 (0-15037.86) TL’dir ($p > 0.05$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8 Mel ve BorMel Gruplarının “Kan ve Kan Ürünü” Maliyetlerinin Karşılaştırması

Muayene ve Konsültasyon Maliyetleri

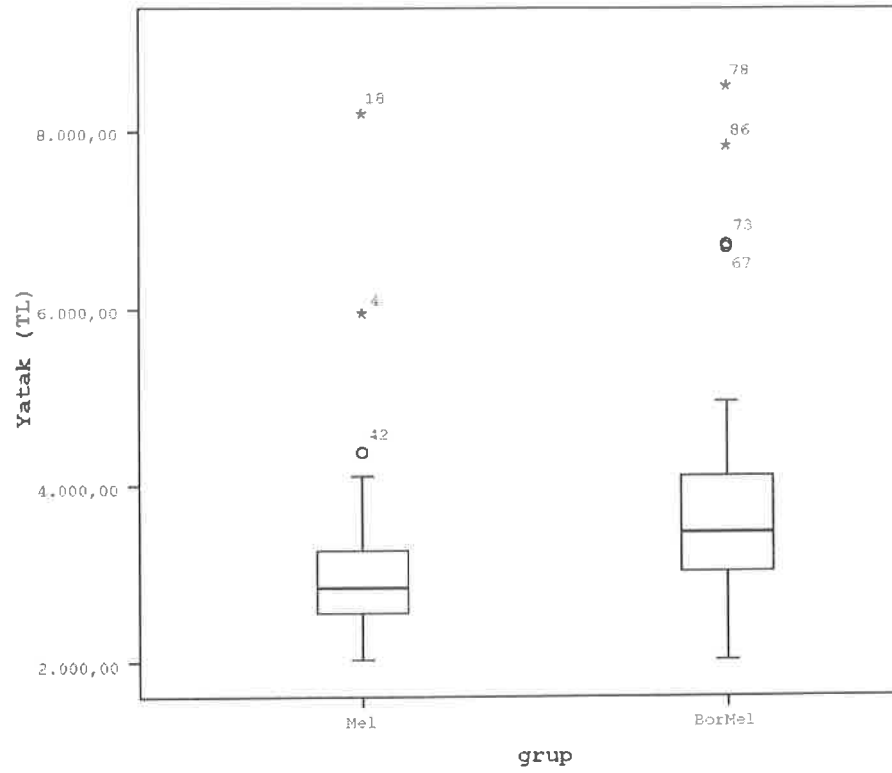
“Muayene ve Konsültasyon” maliyetleri Mel grubu için ortalama 6.00 (0.0-284.00) TL, BorMel grubu için ortalama 12.00 (0-507.5) TL’dir ($p = 0.002$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9 Mel ve BorMel Gruplarının “Muayene ve Konsültasyon” Maliyetlerinin Karşılaştırması

Yatak Maliyetleri

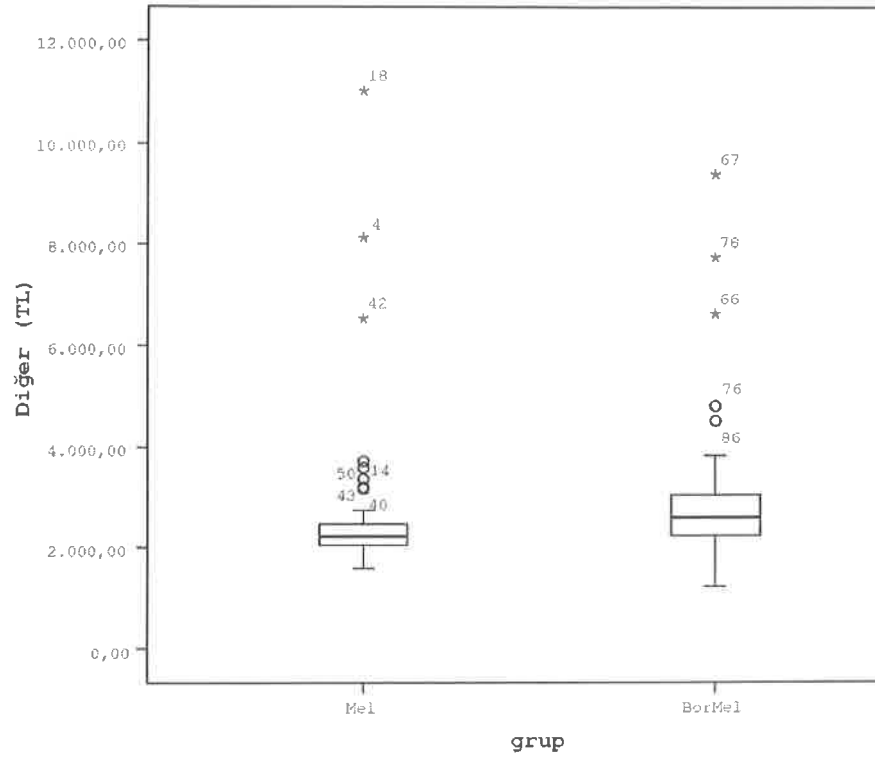
“Yatak” maliyetleri Mel grubu için ortalama 2830.00 (2024.00-8196.5) TL, BorMel grubu için ortalama 3459.00 (2016.00-8504.50) TL’dir ($p < 0.001$) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11 Mel ve BorMel Gruplarının “Yatak” Maliyetlerinin Karşılaştırması

Diğer Maliyetler

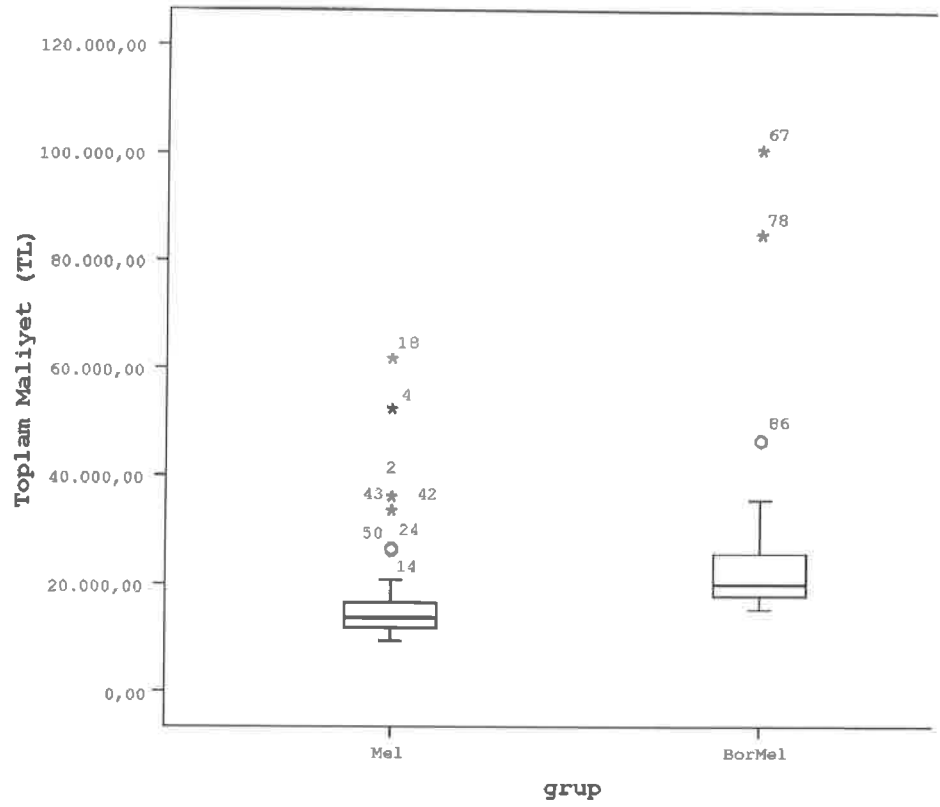
“Diğer” maliyetler Mel grubu için ortalama 2217.96 (1583.20-11027.50) TL, BorMel grubu için ortalama 2593.01 (1225.24-9395.15) TL’dir ($p < 0.001$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12 Mel ve BorMel Gruplarının “Diğer” Maliyetlerinin Karşılaştırması

Toplam Maliyet

Mel ve BorMel grupları için hazırlama rejimi başlangıcından kök hücre nakli sonrası taburculuğa kadar geçen süre için toplam maliyet sırasıyla ortalama 13901.00 (9442.02-61954.86) TL ve ortalama 19901.31 (15378.43-100955.84) TL'dir ($p < 0.001$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13 Mel ve BorMel Gruplarının “Toplam Maliyet” Karşılaştırması

İki grubun maliyet karşılaştırmasına ilişkin veriler Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Tablo 4.9 BorMel ve Mel Gruplarına Ait Maliyet (TL) Verilerinin Karşılaştırılması

	Mel (n=59)	BorMel (n=52)	p değeri
	Ortanca (TL)	Ortanca (TL)	
Cerrahi Girişim ve Cerrahi Malzemeler	0.0 (0-822.0)	0.0 (0-1080.91)	AD
Laboratuvar	2034.45 (1197.9-8972.48)	2030.13 (1032.35-7342.81)	AD
Sarf Malzemeleri	697.28 (177.29-7856.0)	866.43 (370.91-15284.00)	P =0.006
İlaç	4983.79 (2148.78-24110.65)	9809.45 (7592.81-52082.57)	P <0.001
Kan ve Kan Ürünü	879.70 (102.10-8236.0)	916.90 (0-15037.86)	AD
Muayene ve Konsültasyonlar	6.00 (0-284.0)	12.00 (10-507.5)	P =0.002
Radyoloji	47.74 (14.96-888.20)	153.01 (14.96-1754.23)	P <0.001
Yatak	2830.00 (2024.00-8196.50)	3459.00 (2016.00-8504.50)	P <0.001
Diğer	2217.96 (1583.20-11027.50)	2593.01 (1225.24-9395.15)	P <0.001
TOPLAM	13901.00 (9442.02-61954.86)	19901.31 (15378.43-100955.84)	P <0.001

*: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık, AD: p >0.05,% 95 güven aralığında

İki grup BorMel grubunda borteomib bedelleri çıkarılarak karşılaştırıldığında “İlaç” ve “Toplam” maliyetler arasında anlamlılığın ortadan kalktığı belirlenmiştir. Borteomib bedelleri çıkarılmış maliyetlere ilişkin veriler Tablo 4.10’da özetlenmiştir.

Tablo 4.10 Bortezomib bedelleri çıkarılmış maliyet karşılaştırması (TL)

	Mel (n=59)	BorMel (n=52)	p değeri
	Ortanca (TL)	Ortanca (TL)	
İlaç	4983.79 (2148.78-24110.65)	4102.04 (1868.93-46109.45)	AD
TOPLAM	13901.00 (9442.02-61954.86)	14365.72 (9415.12-94982.68)	AD

AD: $p > 0.05$, % 95 güven aralığında

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında yüksek doz melfalan ve bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimleri geriye dönük olarak toksisite ve maliyetleri yönünden karşılaştırılmıştır. Ayrıca beden kitle indeksinin toksisite üzerine olası etkisi araştırılmıştır.

Toksisite karşılaştırması için Temmuz 2004 - Temmuz 2014 tarihleri arasında yüksek doz melfalan veya bortezomib+yüksek doz melfalan hazırlama rejimi ile otolog kök hücre nakli olmuş multipl miyelom hastalarına ait toksisite verileri National Cancer Institute (NCI) (National Cancer Institute, 1999b) ölçütlerine göre enfeksiyon, ateş, mukozit, diyare, bulantı, kusma, karaciğer toksisitesi, pulmoner toksisite, renal toksisite, kardiyak toksisite, nörotoksisite kategorilerinde ve Seattle ölçütlerine (Bearman ve diğ., 1988) göre geriye dönük olarak karşılaştırılmıştır.

Tanımlanan zaman aralığı içinde her iki hazırlama rejiminden biri ile gerçekleştirilen 149 hastaya ait toplam 167 nakil belirlenmiş ve değerlendirilmiştir. Seattle ölçütlerine göre karşılaştırma yapılan grupta iki nakile ait verilere ulaşılamamıştır. Bu nedenle Mel grubu için 112, BorMel grubu için 53 nakil verisi değerlendirilmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Aralık 2011 tarihinden bu yana bortezomib+yüksek doz melfalan, Roussel ve ark. (Roussel ve diğ., 2010) tarafından tanımlanan tedavi şeması, multipl miyelomlu hastaların otolog kök hücre nakli öncesi standart hazırlama rejimi olarak kullanılmaktadır. Geriye dönük olarak gerçekleştirdiğimiz bu tez çalışmasında 114 adet Yüksek Doz Melfalan ve 53 adet Bortezomib+Yüksek Doz Melfalan hazırlama rejimi nakil olan hastaya ait toksisite verileri karşılaştırılmıştır.

Demografik verilerde yaş, nakil öncesi alınan tedavi sayısı, yatış süresi karşılaştırıldığında Mel ve BorMel arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur.

Otolog KHN öncesinde hazırlama rejimi olarak yüksek doz melfalan (200 mg/m²) önerilmekle beraber (Moreau ve diğ., 2002), Melfalan (140 mg/m²)+TBI (tüm beden ışınlaması), melfalan+alkilleyici ajan, busulfan+melfalan ve

bortezomib+melfalan gibi farklı hazırlama rejimlerine dair araştırmalara da literatürde rastlanmaktadır (European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2012; Martino ve diğ., 2013).

Hazırlama rejimi olarak Yüksek Doz Melfalan ile bortezomib yüksek doz melfalan kombinasyonunun karşılaştırıldığı otolog kök hücre nakli araştırmaları literatürde yer almaktadır (Miyamoto ve diğ., 2013; Roussel ve diğ., 2010; Wong Doo ve diğ., 2013; Huang ve diğ., 2012). Söz konusu çalışmalar, Bortezomib+Yüksek Doz Melfalanın tedavi şeması anlamında birbirleriyle farklılık göstermektedirler. Bu çalışmalarda engraftman sürelerinin ve toksisitelerin Yüksek Doz Melfalan grubundan farklı olmadıkları bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında NCI ölçütlerine göre mukozit ve diyare yan etkilerinde anlamlı fark gözlenirken, Seattle ölçütlerine göre mukozit toksisitesinde iki grup arasında anlamlı fark olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Ayrıca gruplar arasında nötrofil ve platelet engraftman zamanı açısından anlamlı fark bulunmuştur. Bu durum yukarda belirtildiği üzere Yüksek Doz Melfalan ile Bortezomib+Yüksek Doz Melfalan hazırlama rejimlerinin karşılaştırıldığı diğer bazı çalışmaların sonuçları ile farklılık göstermektedir (Miyamoto ve diğ., 2013; Roussel ve diğ., 2010; Wong Doo ve diğ., 2013; Huang ve diğ., 2012). Her iki grupta infüze edilen ortalama CD34 sayısı ve ortalama G-CSF kullanılan gün sayısı arasında fark bulunmamıştır ancak ortalama yaş ve nakil öncesi tedavi sayısı BorMel grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca Roussel ve arkadaşlarının çalışmasında Bortezomib+Yüksek Doz Melfalan kombinasyonu ile nakil olan hastaların yoğunluğunun G-CSF kullandığı bildirilmiştir (Roussel ve diğ., 2010), Wong Doo ve arkadaşlarının retrospektif analizinde de belli bir tarihten önce hastaların rutin olarak +6. günden itibaren filgrastim kullandığı bildirilmiştir (Wong Doo ve diğ., 2013). Her ne kadar belli bir tarihten sonra +6 günden itibaren rutin G-CSF uygulaması bizim merkezimiz için de geçerli olsada, incelenen hasta grubunda nakillerin yoğunluğunda rutin G-CSF uygulaması bulunmamaktadır. Bu durumun nötrofil engraftman periyodunun daha uzun olmasına bir etkisi olabilir.

Wong Doo ve ark. hastane yatış süresinin Yüksek Doz Melfalan ve Bortezomib + Yüksek Doz Melfalan grubunda farklı olmadığını bildirmişlerdir

(Wong Doo ve diğ., 2013), ancak bizim çalışmamızda BorMel grubunun ortanca hastanede yatış süresi Mel grubundan uzun bulunmuştur.

Yüksek Doz Melfalan grubunda uygulamanın hekim kararı doğrultusunda 1-4 gün olarak yapıldığı belirlenmiştir. Tek gün ve bölünmüş doz olarak verilen nakiller iki grupta incelenmiş ve diyarenin tek gün uygulamasında daha sık gözlemlendiği belirlenmiştir ($p=0.002$). Parmar ve ark. tek gün ve iki gün yüksek doz melfalan uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmalarında derece 3/4 mukozitin iki gün uygulama yapılan grupta daha sık gözlemlendiğini bildirmişlerdir (Parmar ve diğ., 2014). Bizim çalışmamızda tek gün yüksek doz melfalan uygulaması yapılan grupta nakil sayısı görece düşük olması ve bölünmüş doz melfalanın 2-4 gün şeklinde verilmiş olması nedeniyle farklı sonuca ulaşılmış olabilir.

Pulmoner toksisite BorMel grubunda daha sık gözlenmiş gibi görünmekle beraber iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürde bortezomib ilişkili pulmoner komplikasyonları konu alan bildirimler bulunmaktadır, ancak mekanizmasına ilişkin kesin bir bilgi bulunmamaktadır (Miyakoshi ve diğ., 2006; Gotoh ve diğ., 2006; Boyer ve diğ., 2006; Sugita ve diğ., 2015).

BorMel ve Mel grupları arasında ortanca BKİ açısından anlamlı fark bulunmadığı belirlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlenen toksisite parametreleri ile BKİ arasındaki olası korelasyon incelenmiştir. BorMel grubunda korelasyon saptanmazken, Mel Grubunda mukozit ile BKİ ($r=-0.189$, $p=0.044$) arasında zayıf negatif korelasyon bulunmuştur.

Çalışmanın gerçekleştiği tarih aralığında her iki grup için de hazırlama rejimi sırasında ünitenin rutin protokolleri çerçevesinde, nakil olacak hastanın aktüel ağırlığının, ideal ağırlık + ideal ağırlığının %20'sinden fazla olduğu durumlarda, hastanın ilaç dozlarının düzelmiş vücut ağırlığına göre hesaplandığı belirlenmiştir. Bu sebeple kemoterapi toksisite derecesi ile BKİ arasındaki belirlenen korelasyonları klinik önemi açısından yorumlamak zordur.

Toksisite karşılaştırması çalışmasını sınırlayan durumlardan biri Yüksek Doz Melfalan hazırlama rejiminin farklı şekillerde uygulanmış olmasıdır. Her ne kadar tek gün ve bölünmüş doz olarak uygulanan nakilleri ayrıca analiz etmiş olsak

da, tek gün grubundaki nakil sayısının düşük olması nedeniyle bir sonuca varmak zordur. İkinci olarak BorMel grubundaki hastaların nakil öncesi daha fazla tedavi almış olmaları ve yeni ajanlarla tedavi alma imkanlarının diğer gruba göre daha fazla olmasıdır. Bir diğer sınırlayıcı faktör hazırlama rejimi doz hesaplamaları sırasında, hastanın aktüel ağırlığının, ideal ağırlık + ideal ağırlığının %20 fazlası olduğu durumlarda düzeltilmiş ağırlığın kullanılmış olmasıdır.

Seattle ölçütlerine göre yapılan karşılaştırmada ise kardiyak, mesane, böbrek, akciğer, karaciğer, santral sinir sistemi, mukozit, gastrointestinal sistem toksisiteleri karşılaştırılmıştır. Mukozitin BorMel grubunda daha sık gözlemlendiği belirlenmiştir ($p=0.005$). BKİ ve iki grup arasında Seattle Ölçütlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan mukozit derecesi arasında korelasyon olup olmadığı incelenmiştir. Her iki grupta da BKİ ile mukozit derecesi arasında korelasyon olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Bu tez çalışması kapsamında Haziran 2009 – Temmuz 2014 tarihleri arasında, iki farklı hazırlama rejiminden biri ile otolog kök hücre nakli olan multipl miyelom hastalarının hastanede yatış dönemini kapsayan maliyetleri karşılaştırılmıştır. Bu bağlamda hazırlama rejimine başlangıç tarihi ile taburculuk tarihi arasındaki zaman dilimi değerlendirilmiştir.

Sosyal Güvenlik Kurumu 2007 yılından itibaren gerek otolog kök hücre nakli gerekse allojeneik kök hücre nakli için belirli paket fiyatlar üzerinden geri ödeme gerçekleştirmektedir (T.C Resmi Gazete, 25/05/2007). Geri ödeme kurumunca belirlenen paket fiyat otolog kök hücre nakli için nakil öncesi -15. günden nakil sonrası +60. güne kadar her bir sigortalı için harcanan tüm bedelleri kapsamaktadır. Bu tez çalışmasına dahil edilen zaman aralığı, bu sürenin sadece yukarıdaki tanımlama doğrultusunda “yatış süreci”ni içermektedir. Dolayısıyla bu tez çalışması her iki hazırlama rejimi için transplatasyon bedellerini içermektedir, nakil öncesi dönem ve taburculuk sonrası posttrans dönem maliyetlerini kapsamamaktadır. Sadece bortezomib ve/veya melfalan ilaç maliyetleri eklenmiştir.

Maliyet karşılaştırmasına bakıldığında “sarf malzemesi (TL)” ($p=0.006$), “ilaç (TL)” ($p<0.001$), “muayene ve konsültasyonlar (TL)” ($p=0.002$), “radyoloji

(TL)” ($p < 0.001$), “yatak (TL)” ($p < 0.001$), “diğer harcamalar (TL)” ($p < 0.001$) ve “genel toplam (TL)” ($p < 0.001$) anlamlı farklıdır.

Her iki grup için yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalar olması, hastanede yatış süresi ve dolayısıyla “sarf malzelemesi”, “ilaç”, “muayene ve konsültasyonlar”, “radyoloji”, “yatak”, “diğer harcamalar” ve sonuç itibari ile genel toplamda meydana gelen farka katkıda bulunmuştur.

Nötrofil ve platelet engraftman süreleri, hastane yatış süresi BorMel grubunda anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Bu durum BorMel grubunun daha yüksek maliyetlerine etkisi olan faktörlerdendir.

Bortezomib ilaç maliyetleri “ilaç” maliyetleri başlığı altında BorMel grubunda önemli etkisi olabilecek bir unsurdur. Dolayısıyla bortezomibin “ilaç” ve dolayısıyla “toplam maliyet”lere etkisini araştırmak için bortezomib ilaç bedelleri çıkarılarak ayrı bir analiz yapılmıştır. Bortezomib+Yüksek Doz Melfalan grubunda bortezomib ilaç bedelleri çıkarılarak yapılan karşılaştırmada genel toplamda saptanan anlamlılığın ortadan kalkmış olması nedeniyle iki grup arasındaki maliyet farkının bortezomib ilaç maliyeti ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Ancak multipl miyelom tedavisinde tedavi başarısının artırılmasına yönelik pek çok yeni ajan tedaviye girmektedir. Bortezomib de bu düşünce ile multipl miyelomda hazırlama rejimi olarak yüksek doz melfalan ile kombine olarak araştırılmıştır (Miyamoto ve diğ., 2013; Roussel ve diğ., 2010; Wong Doo ve diğ., 2013; Huang ve diğ., 2012). Her ne kadar bortezomib maliyetleri nedeniyle iki hazırlama rejimi arasında toplam maliyeler artmış gibi görünse de bu çalışmada etkililik değerlendirilmemiştir ve hesaplanan maliyetler sadece nakil yatış dönemini içermektedir. Bu nedenle iki hazırlama rejimini karşılaştıran maliyet-etkililik çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Maliyet karşılaştırması çalışmasını sınırlayıcı faktörlerden biri de maliyet karşılaştırmasının beş yıllık bir süreci kapsamasıdır. Dolayısıyla çalışmada karşılaştırılan gruplar farklı zaman dilimlerinde nakil olmuşlardır. Ve ücretlendirmedeki olası değişimlerden etkilenmiş olabilirler.

Sonuç olarak, NCI mukozit ve diyare BorMel grubunda daha sık gözlenmiştir, Seattle ölçütlerine göre ise mukozit yine BorMel grubunda daha sık

gözenmiştir. BorMel grubunun toplam yatış dönemi maliyeti Mel grubundan yüksek bulunmuştur. Yüksek doz melfalan ve bortezomib yüksek doz melfalan hazırlama rejimlerinin etkililik, toksisite, beden kitle indeksi ve toksisite ilişkisi ve maliyet-etkililik açısından karşılaştırılması için ileriye dönük randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

Abdel-Rahman, F., Tuffaha, H.W., Sharma, S., Jazar, H.A., Husseyin, N., Saad, A., ve diğerleri. (2014). GCSF with or without chemotherapy compared to Plerixafor with GCSF as salvage mobilization regimen in patients with multiple myeloma and lymphoma: collection effectiveness and cost effectiveness analysis. *J Oncol Pharm Prac*, 20, 130-136.

Adams J., Palombella V.J., Sausville E.A., Johnson J., Destree A., Lazarus D.D., ve diğerleri. (1999). Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Research*, 59, 2615-2622.

Arnulf, B., Pylypenko, H., Grosicki, S., Karamanesht, I., Leleu, X., van de Velde, H. ve diğerleri. (2012). Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica*, 97, 1925-1928.

Attal, M., Harousseau, J., Stoppa A., Sotto, J., Fuzibet, J., Rossi, J., ve diğerleri. (1996). A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 335, 91-97.

Auner, H.W., Szydlo, R., J Hoek, Goldschmidt, H., Stoppa, A.M., Morgan, G.J. ve diğerleri (on behalf of the Plasma Cell Disorders Subcommittee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Chronic Malignancies Working Party. (2015). Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplantation*, 50, 209–215.

Bargetzi, M.J., Passweg, J., Baertschi, E., Schoenenberger, A., Gwerder, C., Tichelli, A., ve diğerleri. (2003). Mobilization of peripheral blood progenitor cells with vinorelbine and granulocyte colony-stimulating factor in multiple myeloma patients is reliable and cost effective. *Bone Marrow Transplant*, 31, 99-103.

- Bayraktar, U.D., Bashir, Q., Qazilbash, M., Champlin, R.E., Ciurea, S.O. (2013). Fifty years of melphalan use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 344-356.
- Bearman, S.I., Appelbaum, F.R., Buckner, C.D., Petersen, F.B., Fisher, L.D., Clift, R.A. (1988). Regimen-Related Toxicity in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 6, 1562-1568.
- Bellm, L.A., Epstein, J.B., Rose-Ped, A., Martin, P., Fuchs, H.J. (2000). Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Supp Care Cancer*, 8, 33-39.
- Berenson, J.R., Yang, H.H., Sadler, K., Jarutirasarn, S.G., Vescio, R.A., Mapes, R., ve diğerleri. (2006). Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 24, 937-944.
- Blade, J., Samson, D., Reece, D., Apperley, J., Björkstrand, B., Gahrton, G., ve diğerleri. (1998). Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol*, 102(5):1115-23.
- Boyer, J.E., Batra, R.B., Ascensao, J.L., Schechter, G.P. (2006). Severe pulmonary complication after bortezomib treatment for multiple myeloma. *Blood*, 108(3):1113.
- Brown, R.E., Stern, S., Dhanasiri, S., Schey, S. (2013). Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ*, 14, 507-514.
- Cavo, M., Rajkumar, S.V., Palumbo, A., Moreau, P., Orłowski, R., Blade, J., ve diğerleri. (2011). International Myeloma Working Group Consensus approach to the treatment of Multiple Myeloma Patients who are Candidates for Autologous Stem Cell Transplantation. *Blood*, 117, 6063-6073.
- Chaudhary, L., Awan, F., Cumpston, A., Leadmon, S., Watkins, K., Tse, W., ve diğerleri. (2013). Peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma

patients treat in the novel therapy-era with plerixafor and G-CSF has superior efficacy bur significantly higher costs compared to mobilization with low-dose cyclophosphamide and G-CSF. *J Clin Apher*, 28, 359-367.

Chieng, R., Coutsouvelis, J., Poole, S., Dooley, M.J., Booth, D., Wei, A. (2013). Improving the transition of highly complex patients into the community: impact of a pharmacist in an allogeneic stem cell transplant (SCT) outpatient clinic. *Support Care Cancer*, 21, 3491–3495.

Child, J. A., Morgan, G.J., Davies, F.E., Owen, R.G., Bell, S.E., Hawkins, K., ve diğerleri (for the Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party). High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. (2003). *N Engl J Med*, 348:1875-83.

Chisholm, M.A., Mulloy, L.L., Jagadeesan, M., DiPiro, J.T. (2001). Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant* 15, 330–336.

Cooper, K., Picot, J., Bryant, J., Clegg, A. (2014). Comparative cost-effectiveness models for the treatment of multiple myeloma. *Int J Technol Assess Health Care*, 30, 90-97.

Corso, A., Mangiacavalli, S., Cocito, F., Pascutto, C., Ferretti, V.V., Pompa, A., ve diğerleri. (2013). Long term evaluation of the impact of autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: A cost-effectiveness analysis. *Plos One*, 8, e75047, doi: 10.1371/journal.pone.0075047.

Costa, L.J., Kramer, C., Hogan, K.R., Butcher, C.d., Littleton, A.L., Shoptaw K.B., ve diğerleri. (2012). Pegfilgrastim- versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis. *Transfusion*, 52, 2375-2381.

Duncan, N., Hewetson, M., Powles, R., Raje, N., Mehta, J. (1996). An economic evaluation of peripheral blood stem cell transplantation as an alternative to autologous bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 18, 1175-1178.

Durie, B.G.M. (2006). The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer*, 42, 1539-1543.

Durie, B.G.M., Salmon, S.E. (1975). A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36, 842-854.

Durie, B.G.M., Harousseau, J.L., Miguel, J.S., Blade, J., Barlogie, B., Anderson, K., ve diğerleri. (2006). International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20, 1467-1473.

Durie, B., Binder, G., Pashos, C., Husseyin, Z.K.M., Borello, I. (2013). Total cost comparison in relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Medical Economics*, 16, 614-622.

European Society for Blood and Marrow Transplantation. Apperley, J., Carreras, E., Gluckman, E., Masszi, T.(Ed). (2012). The EBMT-ESH Handbook. Haematopoietic stem cell transplantation. European School of Haematology.

Food and Drug Administration. (2011). Alkeran® (melphalan hydrochloride) for injection. Prescribing Information. Reference ID:2958696. Erişim: 22/05/2015 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020207s016lbl.pdf

Fragoulakis, V., Kastiris, E., Psaltopoulou, T., Maniadakis, N. (2013). Economic evaluation of therapies for patients suffering from relapsed-refractory multiple myeloma in Greece. *Cancer Management and Research*, 5, 37-48.

Gaultney, J.G., Franken, M.G., Tan, S.S., Redekop, W.K., Huijgens, P.C., Sonneveld, P., ve diğerleri. (2013). Real-world health care costs of relapsed/refractory multiple myeloma during the era of novel cancer agents. *J Clin Pharm Ther*, 38, 41-47.

Gentile, M., Recchia, A.G., Mazzone, C., Lucia, E., Morabito, F. (2013). Perspectives in the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther*, 13(Suppl.1), S1-S22.

Gotoh, A., Ohyashiki, K., Oshimi, K., Usui, N., Hotta, T., Dan, K. ve diğerleri. (2006). Lung injury associated with bortezomib therapy in relapsed/refractory

multiple myeloma in Japan: a questionnaire-based report from the “lung injury by bortezomib” joint committee of Japanese Society of Hematology and the Japanese Society of Clinical Hematology. *Int. J. Hematol.* 84(5):406-12.

Greipp, P.R., Miguel, J.S., Durie, B.G.M., Crowley, J.J., Barlogie, B., Bladé, J., ve diğerleri. (2005). International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 23, 3412-3420.

Harrison, J.J., Wang, J., Cervenko, J., Jackson, L., Munyal, D., Hamandi, B. (2012). Pilot study of a pharmaceutical care intervention in an outpatient lung transplant clinic. *Clin Transplant*, 26, E149-157.

Hart, C., Grassinger, J., Andreessen, R., Hennemann, B. (2009). EPO in combination with G-CSF improves mobilization effectiveness after chemotherapy with ifosfamide, epirubicin and etoposide and reduces costs during mobilization and transplantation of autologous hematopoietic progenitor cells. *Bone Marrow Transplant*, 43, 197-206.

Hideshima, T., Richardson, P., Chauhan, D., Palombella, V., Elliot, E., Adams J., ve diğerleri. (2001). The proteasome inhibitör PS-341 inhibits growth, induces apoptosis and overcomes drug resistance in human multipl myeloma cells. *Cancer Research*, 61, 3071-3076.

Hideshima, T., Mitsiades, C., Akiyama, M., Hayashi, T., Chauhan, D., Richardson, P. (2003). Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitör PS-341. *Blood*, 101(4): 1530-4

Ho, L., Akada, K., Messner, H., Kuruvilla, J., Wright, J., Seki, J.T. (2013). Pharmacist's role in improving Medication safety for patients in an allojeneic hematopoietic cell transplant *ambulatory clinic*. *JCPH Vol.66 No:2 66(2): 110–117.*

Holbro, A., Ahmad, I., Cohen, S., Roy, J., Lachance, S., Chagnon, M., ve diğerleri. (2013). Safety and cost-effectiveness of outpatient autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 547-551.

Hu, B., Zhou, Q., Wu, T., Zhuang, L., Yi, L., Cao, J., ve diğerleri. (2017). Efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous bortezomib in multiple myeloma: a meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jan 12. doi: 10.5414/CP202714.

Huang, W., Li, J., Li, H., Kang, W., Bo, J., Zhao, Y., ve diğerleri. (2012). High-dose melphalan with bortezomib as conditioning regimen for autologous stem cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma who exhibited at least very good partial response to bortezomib-based induction therapy. *Leukemia & Lymphoma*, 53, 2507-2510.

Hundemer, M., Engelhardt, M., Bruckner, T., Kraeker, S., Schmitt, A., Sauer, S., ve diğerleri. (2014). Rescue stem cell mobilization with plerixafor economizes leukapheresis in patients with multiple myeloma. *J Clin Apher*, doi: 10.1002/jca.21323.

Ianotto, J.C., Ngo Sack, F., Couturier, M.A., Tempescul, A., Mugnier, N., Delepine, P., ve diğerleri. (2014). Biosimilars of filgrastim in autologous stem cell transplant: reduction in granulocyte-colony stimulating factor costs, but similar effects on bone marrow recovery. *Leuk Lymphoma*, 55, 74-77.

International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Ed: Berger, M.L., Binglefors, K., Hedblom, E.C., Pashos, C.L., Torrance, G.W., Smith, M.D. Sağlık bakımı maliyeti, kalitesi ve çıktıları. ISPOR Terminoloji Kitabı (S. Malhan, Ç. Değer, E. Aras, F.C. Tulunay, Çev). Ankara (2008).

Kim, S.S., Renteria, A.S., Steinberg, A., Banoff, K., Isola, L. (2014). Pharmacoeconomic impact of up-front use of plerixafor for autologous stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *Cytotherapy*, 0, 1-6.

Koh, Y., Lee, S.Y., Kim, I., Kwon, J.H., Yoon, S.S., Park, S. Ve diğerleri. (2014). Bortezomib-associated peripheral neuropathy requiring medical treatment is decreased by administering the medication by subcutaneous injection in Korean multiple myeloma patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 74, 653-657.

Kumar, S. (2011). Treatment of newly diagnosed multiple myeloma in transplant-eligible patients. *Curr Hematol Malig Rep*, 6, 104-12.

Lee, S.E., Kim, S.J., Park, Y., Sung, H.J., Choi, C.W., Kim, B.S. (2010). Bortezomib and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *The Korean Journal of Hematology*, 45, 183-187.

Lonial, S., Kaufman, J., Tighiouart, M., Nooka, A., Langston, A.A., Heffner, L.T. ve diğerleri. (2010). A Phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: A dose- and Schedule-finding study. *Clin Cancer Res*, 16, 5079-5086.

Ludwig, H., Avet-Loiseau, H., Bladé, J., Boccadoro, M., Cavenagh, J., Cavo, M. ve diğerleri. (2012). European Perspective on multiple myeloma treatment strategies: Update following Recent Congresses. *The Oncologist*, 17, 592-606.

Ma, M.H., Yang, H.H., Parker, K., Manyak, S., Friedman, J.M., Altamirano, C., ve diğerleri. (2003). The proteasome inhibitör PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clinical Cancer Research*, 9, 1136-1144.

Martino, M., Olivieri, A., Offidani, M., Vigna, E., Moscato, T., Fedele, R., ve diğerleri. (2013). Addressing the questions of tomorrow: melphalan and new combinations as conditioning regimens before autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Expert Opinion Investig Drugs*, 22, 619-634.

McCarthy, P.L., Hahn, T. (2013). Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 496-503.

Messori, A., Maratea, D., Nozzoli, C., Bosi, A.A. (2011). The role of bortezomib, thalidomide and lenalidomide in the management of multiple myeloma: an overview of clinical and economic information. *Pharmacoeconomics*, 29, 269-285.

Merin, N.M., Kelly, K.R. (2015). Clinical use of proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Pharmaceuticals*, 8, 1-20.

Merz, M., Salwender, H., Haenel, M., Ek, M., Bertsch, U., Kunz, C. ve diğerleri. (2015). Subcutaneous versus intravenous bortezomib in two different induction therapies for newly diagnosed multiple myeloma: Interim analysis from the prospective GMMG-MM5 trial. *Haematologica*, 100, 964-969.

Minarik, J., Pavlicek, P., Pour, L., Pika, T., Maisnar, V., Spicka, I. ve diğerleri. (2015). Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PlosOne*, 10, e0123866.

Mitsiades, N., Mitsiades, C.S., Richardson, P.G., Poulaki, V., Tai, Y.T., Chauhan, D., ve diğerleri. (2003). The proteasome inhibitör PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood*, 101, 2377-2380.

Miyakoshi, S., Kami, M., Yuji, K., Matsumura, T., Takatoku, M., Sasaki, M. ve diğerleri. (2006). Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory mutiple myeloma. *Blood*, 107: 3492-3494.

Miyamoto, T., Yoshimoto, G., Kamimura, T., Muta T., Takashima S., Ito Y., ve diğerleri.(2013). Combination of high dose melphalan and bortezomib as a conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Int. J. Hematol*, 98, 337-345.

Moreau, P., Facon, T., Attal, M., Hulin, C., Michallet, M., Maloisel, F.,ve diğerleri. (Intergroupe Francophone du Myélome). (2002). Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*, 99(3):731-5.

Moreau, P., Pylypenko, H., Grosicki, S., Karamanesht, I., Leleu, X., Grishunina, M. ve diğerleri. (2011). Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*, 12, 431-440.

- Moreau, P., Richardson, P.G., Cavo, M., Orlowski, R.Z., San Miguel, J.F., Palumbo, A., ve diğerleri. (2012). Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood*, 120, 947-959.
- Moreau, P., Attal, M., Facon, T. (2015). Frontline Therapy of Multiple Myeloma. *Blood*, 125, 3076-3084.
- Mousavi, M., Hayatshahi, A., Sarayani, A., Hadjibabaie, M., Javadi, M., Torkamandi, H. ve diğerleri. (2013). Impact of clinical pharmacist-based parenteral nutrition service for bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*, 21, 3441-3448.
- Möller, J., Nicklasson, L., Murthy, A. (2011). Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomid plus dexametasone vs bortezomib. *J Med Econ*, 14, 690-697.
- Musgrave, C.R., Pilch, N.A., Taber, D.J., Meadows, H.B., McGillicuddy, J.W., Chavin, K.D. ve diğerleri. (2013). Improving transplant patient safety through pharmacist discharge medication reconciliation. *American Journal of Transplantation*, 13, 796-801.
- Nath, C.E., Shaw, P.J., Trotman, J., Zeng, L., Duffull, S.B., Hegarty, G. ve diğerleri. (2010). Population pharmacokinetics of melphalan in patients with multiple myeloma undergoing high dose therapy. *Br J Clin Pharmacol*, 69, 484-497.
- National Cancer Institute. *NCI Dictionary of Cancer Terms*, Erişim:08/04/2015 <http://www.cancer.gov/dictionary>.
- National Cancer Institute. (1999a). *Common Toxicity Criteria Manual Common Toxicity Criteria, Version 2.0* June 1, 1999. Erişim tarihi: Eylül 2014. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf
- National Cancer Institute.(1999b). *Cancer Therapy Evaluation Program. (Haziran 1999) Common Toxicity Criteria Manual, Common Toxicity Criteria, (Version 2.0)*Erişim:08/10/2014

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/mar04/033104/78n-0036L-rc00002-04-Tab-C-vol137.pdf>

Nishihori, T., Alekshun, T.J., Shain, K., Sullivan, D.M., Baz, R., Perez, L., ve diğerleri. (2012). Bortezomib salvage followed by a phase I/II study of bortezomib plus high-dose melphalan and tandem autologous transplantation for patients with primary resistant myeloma. *Br J Haematol*, 157, 553-563.

Ozaki, S., Shimizu, K. (2014). Autologous Stem Cell Transplantation in elderly patients with multiple myeloma: Past, present, and future. *BioMed Research International*, 2014, 1-7.

Özkan, H.A., Özer, U.G., Bal, C., Gülbaş, Z. (2013). Daily vs every other day administration of G-CSF following autologous peripheral stem cell transplantation: A prospective randomized study. *Transfusion and Apheresis Science*, 49, 163-167.

Painuly, U., Kumar, S. (2013). Efficacy of bortezomib as first-line treatment for patients with multiple myeloma. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 7, 53-73.

Pandya, C., Hashmi, S., Khera, N., Gertz, M.A., Dispenzieri, A., Hogan, W., ve diğerleri. (2014). Cost-effectiveness analysis of early vs. late autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Clin Transplant*,

Parmar, S.R., Bookout, R., Shapiro, J.F., Tombleson, R., Perkins, J., Kim, J., ve diğerleri. (2014). Comparison of 1-day vs 2-day dosing of high-dose melphalan followed by autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, 49: 761-766.

Petrucci, M.T., Calabrese, E., Levi, A., Federico, V., Ceccolini, M., Rizzi, R., ve diğerleri. (2013). Cost of illness in patients with multiple myeloma in Italy: the COMiM study. *Tumori*, 99, e193-202.

Pierelli, L., Berto, p., Accorsi, P., Milone, G., Lopatriello S., Aiello, A., ve diğerleri. (2013). The costs of mobilisation and collection of peripheral blood stem cells in multiple myeloma and lymphoma in an European country: results from The Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) and Societa Italiana di

Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIdEM) survey. *Transfus Apher Sci*, 49, 615-622.

Sugita, Y., Ohwada, C., Nagao, Y., Kawajiri, C., Shimizu, R., Togasaki, E. ve diğerleri. (2015). Early-onset severe diffuse alveolar hemorrhage after bortezomib administration suggestive of pulmonary involvement of myeloma cells. *J. Clin. Exp. Hematop*, 55(3): 163-165.

Rajkumar, S.V. (2014). Multiple Myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.*, 89:999-1009.

Rajkumar, S.V., Baudi, F. (2007). Multiple myeloma: New staging systems for diagnosis, prognosis and response evaluation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 20, 665-680.

Rajkumar, S.V., Harousseau J.L., Durie, B., Anderson, K.C., Dimopoulos, M., Kyle, R. ve diğerleri. (2011). Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117, 4691-4695.

Rajkumar, S.V., Meletios, A.D., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.V. ve diğerleri. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 15, e538-e548.

Roussel, M., Moreau, P., Huynh, A., Mary, J.V., Danho, C., Caillot, D., ve diğerleri. (for the Intergroupe Francophone du Myélome) (IFM). (2010). Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). *Blood*, 115, 32-37.

San Miguel, J.F., Schlag, R., Khuageva, N.K., Dimopoulos, M.A., Shpilberg, O., Kropff, M., ve diğerleri. (2008). Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med*, 259, 906-917.

Shank, B.R., Brown, V.T., Schwartz, R.N. (2014). Multiple myeloma maintenance therapy: A review of the pharmacological treatment. *J Oncol Pharm Practice*, 0, 1-16.

Smith, D., Yong, K. (2013). Multiple Myeloma. *BMJ*, 346:f3863 doi: 10.1136/bmj.f3863 (published 26 June 2013)

Stemer, G., Lemmens-Gruber, R. (2010). Clinical pharmacy services and solid organ transplantation: a literature review. *Pharm World Sci*, 32, 7–18.

Stiff, P. (2001). Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplantation*, 27, Supl 2, S3-S11.

Tazeko, N., Sekiguchi, N., Nagata, A., Homma, C., Noto, S., Miwa, A. (2013). Bortezomib, dexamethasone, and high-dose melphalan as conditioning for stem cell transplantation in young Japanese multiple myeloma patients: A pilot study. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 29, 147-151.

T.C Merkez Bankası Resmi İnternet Sitesi. <http://www.tcmb.gov.tr/>.

T.C. Resmi Gazete. 25 Mayıs 2007 CUMA – Mükerrer Sayı : 26532. Ek-9. Erişim: 06/02/2017 <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2007/05/20070525M1-3.htm>

Tichopad, A., Vitova, V., Koristek, Z., Lysak, D. (2013). Cost-effectiveness of hematopoietic stem cell mobilization strategies including plerixafor in multiple myeloma and lymphoma patients. *J Clin Apher*, 28, 395-403.

Thompson, P.A., Prince, H.M., Seymour, J.F., Ritchie, D., Stokes, K., Burbury, K., ve diğerleri. (2011). Bortezomib added to high-dose melphalan as pretransplant conditioning is safe in patients with heavily pre-treated multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, 46, 764-765.

Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2013- Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu.. Sürüm:1.01 Eylül 2013. İstanbul.

Walker, R., Whittlesea, C. (Ed) (2012). Clinical Pharmacy and Therapeutics. Çin: Churchill Livingstone Elsevier

Wang, H.Y., Chan, A.L.F., Chen, M.T., Liao, C.H., Tian, Y.F. (2008). Effects of Pharmaceutical Care Intervention by Clinical Pharmacists in Renal Transplant Clinics. *Transplantation Proceedings*, 40, 2319–2323.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.(2000). *World Health Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.

World Health Organization (WHO) Global Database on Body Mass Index. Erişim: 14/10/2014 Ağ Sitesi Adı: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

Wong Doo, N., Thompson, P.A., Prince, H.M., Seymour, J.F., Ritchie, D., Stokes, K. (2013). Bortezomib with high dose melphalan conditioning for autologous transplant is safe and effective in patients with heaviliy pretreated and high risk multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*, 54, 1465-72

Vogl, D.T., Wang, T., Perez, W.S., Stadtmauer, E.A., Heitjan, D.F., Lazarus, H.M. ve diğeri. (2011). Effect of obesity on outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multipl myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 1765-1774.

Yeğenoğlu, S., Emre, H. (2004). Farmakoekonomi alanında temel kavramlar. *Ankara Ecz Fak Derg*, 33, 41-61.

7. EKLER

7.1. Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler

Adı	Eda	Soyadı	AYPAR
Doğum Tarihi-Yeri	Beyoğlu-07/11/1978	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji (Ecz)	2008
Yük. Lis.	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji (Ecz)	2003
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2000
Lise	Ankara Yıldırım Beyazıt Anadolu Lisesi	1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Eczacı	T.C. S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	2016-halen
Eczacı	Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Gazi Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği ve Kök Hücre Nakil Ünitesi	2013-2016
Eczacı	T.C. S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	2012-2013
Eczacı	T.C. S.B İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü	2009-2012
Araş. Gör.	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2002-2008

Araştırmacı (Macaristan Hükümeti Bursu-Araştırma)	Macaristan Szeged Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı "Cardiovascular Research Group"	2006 (3 Ay) 2008-2009 (6 Ay)
--	---	---------------------------------

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	ÜDS 91.25	TOEFL (IBT) 90
Almanca	Zayıf	Zayıf	Zayıf		
Macarca	Zayıf	Zayıf	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilimsel Makaleleri

1. Banoğlu E, Şüküroğlu M, Çalışkan Ergün B, Nacak Baytaş S, Aypar E, Ark M. Synthesis of the Amide Derivatives of 3-[1-(3-pyridazinyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-yl] propanoic Acids as Potential Analgesic Compounds. Turkish Journal of Chemistry. 2007; 31: (6) 677-687.
2. Turan NN, Başgut B, Aypar E, Ark M, İskit AB, Çakıcı İ. Chemical Preconditioning Effect of 3-nitropropionic Acid in Anesthetized Rat Heart. Life Sciences 2008; 82: (17-18) 928-933.
3. Başgut B, Aypar E, Başgut E, Akin KO, Nedret Kılıç N, Çakıcı İ. The mechanism of the late preconditioning effect of 3-nitropropionic acid. Arch. Pharm. Res. 2008; 31 (10) 1257-1263.
4. Csont T, Görbe A, Bereczki E, Szunyog A, Aypar E, Tóth Me, Varga ZV, Csonka C, Fülöp F, Sántha M, Ferdinandy P. Biglycan protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury: role of nitric oxide. J Mol Cell Cardiol. 2010 Apr;48(4):649-52.
5. Fekete V, Murlasits Z, Aypar E, Bencsik P, Sárkozy M, Szénási G, Ferdinandy P, Csont T. Myocardial postconditioning is lost in vascular nitrate tolerance. J Cardiovasc Pharmacol. 2013 62(3):298-303.

6. Özdemir A, Şahan G, Demirtaş A, Aypar E, Gözübüyük G, Turan NN, Ark M. Chronic ouabain treatment induces Rho kinase activation. Arch Pharm Res. 2015 Oct;38(10):1897-905.
7. Özkurt ZN, Aypar E, Sarıfakıoğulları S, Taçoy G, Özdağ M, Kahraman S, Çengel A. Acute myocardial infarction as a finding of acute promyelocytic leukemia-related coagulation disorder. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 Dec;26(8):949-52. (Case Report)
8. Alp Yıldırım Fİ, Kaleli Durman D, Aypar E, Ark M, Özdemir O, Uydeş Doğan BS. Atorvastatin acutely reduces the reactivity to spasmogens in rat aorta: implication of the inhibition of geranylgeranylation and MYPT-1 phosphorylation. Fundam Clin Pharmacol. 2015 Nov 26.
9. Aypar E, İzzettin FV, Akı ŞZ, Sancar M, Yeğin ZA, Türköz Sucak G. Comparison of Conditioning Regimen Toxicities Among Autologous Stem Cell Transplantation Eligible Multiple Myeloma Patients: High Dose Melphalan versus High Dose Melphalan and Bortezomib. J Oncol Pharm Pract (Tez yayını-Kabul edildi)

7.2 Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği 2 Nolu Genel Sekreterliği
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırma Etik Kurulu

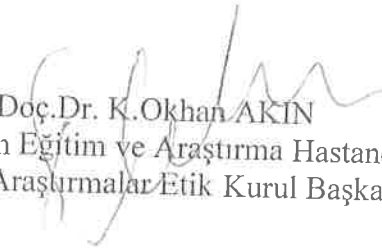
Sayı : B.10.4.İSM.4.06.68.49/

Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

13.08.2014

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU**

“Yüksek Doz Melfalan Ve Bortezomib-Yüksek Doz Melfalan Hazırlama Rejimlerinin Karşılaştırılması”adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından sağlık bakanlığına arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.


Doç.Dr. K.Okhan AKIN
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı