



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KANSER KEMOTERAPİSİNDE
İLAÇLA İLGİLİ PROBLEMLERİN
ÖNLENMESİ VE ÇÖZÜMÜNE
MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMDA ECZACININ ROLÜ**

AHMET SAMİ BOŞNAK

DOKTORA TEZİ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. BİLGİN BAŞGUT

2018 - LEFKOŞA



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KANSER KEMOTERAPİSİNDE
İLAÇLA İLGİLİ PROBLEMLERİN
ÖNLENMESİ VE ÇÖZÜMÜNE
MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMDA ECZACININ ROLÜ**

AHMET SAMİ BOŞNAK

DOKTORA TEZİ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. BİLGİN BAŞGUT

2018 - LEFKOŞA

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

En başta tez boyunca yapıcı görüşleri ve her türlü bilgi, deneyim ve tecrübesiden yararlandığım tez danışmanım Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Doç.Dr. Bilgen Başgut'a teşekkürü bir borç bilirim. Çalışmanın belirli sürelerinde görüş ve katkılarını esirgemeyen Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr. Levent Üstünes'e, Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof.Dr. Nurettin Abacıoğlu'na teşekkürlerimi sunarım. Onkoloji Eczacılığı alanındaki tüm çalışmalarımda her zaman destek gördüğüm başta Klaus Meier ve Alain Astier olmak üzere tüm Avrupa Onkoloji Eczacılığı Derneği yönetim ve üyelerine, Türkiye Onkoloji Eczacıları Derneği yönetim ve üyelerine, bu tezin hazırlanmasının tüm aşamalarında büyük destek veren Nevzat Birand'a, istatistiksel çalışmalarımda bana yardımcı olan Louai Saloumi'ye ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Her daim yanımda olan, sonsuz teşvik ve desteklerini esirgemeyen, ilham kaynağı olarak gördüğüm aileme sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ ONAYI	
BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vi
TÜRKÇE ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kanserlerin Hücrel Kökenleri	7
2.2. Kanser Hücreleri ve Normal Hücreler Arasındaki Farklar	8
2.3. Kanserin Genetik Kökenleri	9
2.4. Kanserin İlerlemesi ve Yayılması	10
2.5. Kanser Tedavisinde Tedavi Seçenekleri	11
2.5.1. Cerrahi	11
2.5.2. Radyoterapi	12
2.5.3. İmmünoterapi	12
2.5.4. Hormon Tedavileri	15
2.5.5. Kök Hücre/Kemik İliği Nakli	16
2.5.6. Gen Tedavisi	16
2.5.7. Kemoterapi	17
2.6. Kanser Kemoterapisinde Kullanılan Ajanlar	19
2.7. Kanserin Tedavisinde Multidisipliner Yaklaşım	23
2.7.1. Klinik Eczacılık Uygulamaları	25
2.7.2. Klinik Onkoloji Eczacılığı	28
2.7.3. KKTC’de Onkoloji Eczacılığı	29

	Sayfa
2.7.4. Klinik Onkoloji Eczacısının Onkoloji Kliniklerindeki Rolü	30
2.8. İlaçla İlgili Problemler	31
2.8.1. İlaçla İlgili Problemlerin Nedenleri	32
2.8.2. İlaçla İlgili Problemlerin Sonuçları	33
2.8.3. İlaçla İlgili Problemlerin Giderilmesinde Eczacının Rolü	35
2.9. İlaç İlgili Problemlerin Sınıflandırılması	36
2.10. PCNE	37
2.11. Kanseri Kemoterapisinden Kaynaklanan İlaçla İlgili Problemler	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	65
6. KAYNAKLAR	72
7. ÖZGEÇMİŞ	86

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

ACCP	: Amerikan Klinik Eczacılık Koleji
ACTH	: Adenokortikotropik Hormon
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ASHP	: Amerikan Hastane Eczacıları Birliği
BCG	: Bacillus Calmette-Guérin, Verem Aşısı
BRCA	: Meme Kanseri Yatkınlık Geni
CERBB	: HER2 Geninin Kodladığı Membranöz Protein
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EGFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
ESOP	: Avrupa Onkoloji Eczacılığı Derneği
HBV	: Hepatit B Virüsü
HER	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
İİP	: İlaçla İlgili Problemler
KKTC	: Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
LHRH	: Luteinizan - Hormon Salgılatıcı Hormon
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
OED	: Türkiye Onkoloji Eczacıları Derneği
OTC	: Reçetesiz İlaç
PCNE	: Avrupa Farmasötik Bakım Ağı
PDGF	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
VEGF	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Organizasyonu

TABLOLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Problemler	45
Tablo 2. Nedenler	46
Tablo 3. Planlanan Müdahaleler	47
Tablo 4. Müdahalenin Kabulü	48
Tablo 5. İİP'nin Durumu	48
Tablo 6. İİP'ye Göre Temel Demografik Özellikler	49
Tablo 7. İİP Tespitine Göre İlaçlarla İlişkili Faktörler	50
Tablo 8. İİP Tespitine Göre Hastalıkla İlişkili Faktörler	51
Tablo 9. PCNE-İİP V8.02 Sınıflandırma Aracına Göre Tanımlanmış Problemler	52
Tablo 10. PCNE-İİP V8.02 Sınıflandırma Aracına Göre Tanımlanmış Nedenler	53
Tablo 11. Hasta ve İİP Başına İlaç Sayısının Basit Doğrusal Regresyon Analizi	54
Tablo 12. PCNE-İİP V8.02 Sınıflandırma Aracına Göre Planlanan Müdahaleler	55
Tablo 13. PCNE-İİP V8.02 Sınıflandırma Aracına Göre Müdahalenin Kabulü	55
Tablo 14. PCNE-İİP V8.02 Sınıflandırma Aracına Göre İİP'nin Durumu	56
Tablo 15. Etken Maddelere Göre Sık Karşılaşılan İİP ve Planlanan Müdahaleler	57

TÜRKÇE ÖZET

Kanser Kemoterapisinde İlaçla İlgili Problemlerin Önlenmesi ve Çözümüne

Multidisipliner Yaklaşımda Eczacının Rolü

Öğrencinin Adı: Ahmet Sami Boşnak

Danışmanı: Doç.Dr. Bilgen Başgut

Anabilim Dalı: Klinik Eczacılık

Amaç: Klinik eczacıların, ilaçların akılcı ve güvenli kullanımlarında bilimsel bilgi ve danışmanlıklarının önemi büyüktür. Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Merkezi'nde kemoterapi alan hastaların karşılaştığı ilaçla ilgili problemlerin (İİP) önlenmesi ve giderilmesinde eczacının rolü Pharmaceutical Care Network Europe (The PCNE Classification V.8.02) İİP sınıflandırma sistemiyle belirlenmeye çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2017 ile Mart 2018 arasında Yakın Doğu Üniversitesi Onkoloji Merkezi'ne kemoterapi almak üzere gelen hastalar üzerinde prospektif yürütülmesi planlanmıştır. Bu amaçla hastaların tedavi sürecinde ilaçla ilgili karşılaşılan veya karşılaşılabilecek problemlerin tespiti, nedenleri, problemlerin çözümünde eczacının müdahale şekli ve müdahale sonucunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır, çalışmaya kanser teşhisi konulmuş, en az 2 kür tedavi için hastaneye gelmiş toplam 102 hasta dahil edilmiştir. 55 (%53,9) hastada 251 İİP tespit edilmiştir.

Bulgular: İİP ağırlıklı olarak antihipertansif (%31,6), antidiyabetik (%17,8) ve bitkisel ilaçlar (%31,6) kullanan hastalarda tespit edilmiştir. Tedavi etkinliği, başlıca İİP çeşidi olarak bulunmuştur (%50,2). Tedavi etkinliğini, tedavi güvenliği izlemiştir (%24,7). Toplam 211 (%100) müdahale kabul edilmiş ve klinik olarak yararlı bulunmuştur. Reçetelemeden kaynaklanan İİPde hekimler doğrudan bilgilendirilmiştir. %86,4 İİP tamamen, %9,8 İİP kısmen çözülmüştür. %2,3 İİP ise çözümlenememiştir.

Sonuçlar: Bu çalışma, KKTC'de alanında yapılan olan ilk çalışma olup bizlere onkoloji merkezlerinde verilebilecek klinik eczacılık hizmetlerinin sağlık çalışanları ve hastalara getirebileceği faydaların değerlendirmesi imkanını sağlayacak ve ileriye yönelik klinik onkoloji eczacılığı hizmetlerinin iş akışının belirlenmesi, hizmet standartlarının geliştirilmesi ve Eczacılık Fakülteleri'nde Klinik Eczacılık eğitim müfredatının geliştirilmesinde yol gösterici bir çalışma olacaktır.

Anahtar Kelimeler: İlaç İlgili Problemler, PCNE, Klinik Eczacılık, Onkoloji Eczacılığı, Kanser, Kemoterapi

İNGİLİZCE ÖZET

The Role of the Pharmacist in the Multidisciplinary Approach to the Prevention and Resolution of Drug Related Problems in Cancer Chemotherapy

Student Name: Ahmet Sami Boşnak

Consultant: Assoc.Prof. Bilgen Başgut

Department: Clinical Pharmacy

Background: Clinical pharmacists have important roles in implementing scientifically valid knowledge and advice on safe, reasonable use of pharmaceuticals. Clinical pharmacy services (CPS) were introduced and evaluated in oncology clinic in a tertiary university hospital.

Methods: A prospective interventional study was conducted from November 2017 to March 2018. Drug-Related Problems (DRPs) were classified using the Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) DRP classification tool V8.02. The main outcome measure is the proposed interventions aimed at identification of the DRPs, the role of the pharmacists in the resolution and the rate of acceptance of these recommendations by physicians.

Results: A total of 102 patients were included in the study who were treated with at least 2 cycles of any cancer type and stage. 55 (53,9%) patients had 251 drug-related problems. DRPs mainly involved antihypertensive (31,6%), antidiabetic (17,8%) and herbal agents (31,6%). Treatment effectiveness was the major type of drug-related problems (50,2%) followed by treatment safety (24,7%). 211 (100%) interventions were accepted and regarded as clinically relevant. Prescriber informed only were the most common types of intervention at the prescriber level. 86,4% identified drug-related problems were solved, 9,8% of the problems were partially solved, 2,3% problems were unsolved.

Conclusion: Clinical pharmacy services may have optimized therapy effectiveness, prevent adverse effects and unclear/compliant problems. The pharmacist interventions were highly acknowledged by oncologists and patients; this may indicate the presence of a great convenience and need to implement CPS in alternative hospitals in Northern Cyprus.

Keywords: Oncology Pharmacy, Chemotherapy, Clinical Pharmacy Services, Drug Related Problems.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanserin Etiyolojisi

1900'lü yılların başında, sayısız akademik çalışma, belirli mesleklerde yüksek oranda kanser vakası bildirmiştir. 1980'lerde çığır açan kanıtlar, çeşitli virüslerin insanlarda kansere neden olduğunu ortaya çıkarmıştır. Günümüzde, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'a göre T hücre lenfotrofik virüsü, insan immün yetmezlik virüsü, hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, insan papilloma virüsü, Epstein-Barr virüsü ve insan herpes virüsü 8 insanlarda karsinojenite doğrudan ilişkilidir. Bununla beraber IARC, Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü kanserin güneş ışığı, tütün, ilaç, hormon, alkol, parazitler, mantarlar, bakteriler, kırmızı et, işlenmiş etler, düşük lifli diyetler, obezite, sedanter yaşam tarzı gibi ilave kanser nedenlerini de tanımlamıştır (1).

Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz bir çoğalması olarak tanımlanan geniş bir hastalık grubunun evrensel adıdır ve yakın veya uzak organlara veya dokulara yayılarak vücudun istilasıdır. Diğer yaygın isimleri malign tümörler ve neoplazmlardır. Kanser vücudun hemen her bölümünü etkileyebilir ve her biri özel tedavi stratejileri gerektiren birçok anatomik ve moleküler alt tipleri içerebilmektedir (2).

Kanserin Epidemiyolojisi

Kanser, dünya genelinde giderek artan bir toplum sağlığı problemidir. Neden olduğu önemli sosyoekonomik yük, bireylerde de maddi ve manevi kayıplara yol açmaktadır. Kanser, dünya genelinde ölümlerin en önemli ikinci nedenidir ve 2015 yılında 8,8 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur (3). GLOBOCAN 2018, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından üretilen ve dünyanın 20 coğrafi bölgesine odaklanan kanser insidansı ve ölüm oranlarını tahmin etmeye odaklanan bir çalışmadır. GLOBOCAN 2018 yılında 18,1 milyon yeni kanser vakası ve 9,6 milyon kanser nedeniyle ölüm gerçekleşeceğini öngörmektedir. Her iki cinsiyette de

toplam vakaların %11,6'sı ile akciğer kanseri en sık görülen kanser türüdür. Kanser nedeni ile ölümlerin % 18,4'ü her iki cinsiyette yine akciğer kanseridir. Akciğer kanserini %11,6 ile kadınlarda meme kanseri, erkeklerde prostat kanseri (% 7,1), kolorektal kanserler (% 6,1), mide kanseri (% 8,2) ve karaciğer kanseri (% 8,2) takip etmektedir. Akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser ve kanser ölümünün önde gelen nedenidir, bunu takiben prostat, kolorektal, karaciğer ve mide kanseri takip eder. Kadınlarda ise meme kanseri en sık rastlanan kanser olup, bunu kolorektal, akciğer kanseri ve serviks kanseri takip etmektedir. En sık teşhis edilen kanser ve kanser ölümünün önde gelen nedeni, ekonomik gelişmişlik derecesine ve sosyal hayat ve yaşam stili faktörlerine bağlı olarak, ülkeler arasında büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015'teki tahminlerine göre, kanser 172 ülkenin 91'inde 70 yaşından önce ölümlerin ilk veya ikinci önde gelen nedenidir. Dünya genelinde hızlı nüfus artışı ve yaşlanma ile kanserin önde gelen ölüm nedeni olarak öne çıkması, birçok ülkede, kansere göre, inme ve koroner kalp hastalığının mortalite oranlarındaki belirgin düşüşleri kısmen açıklamaktadır (4). Kanser hızla yaygınlaştı takdirde 2030 yılında yıllık 22 milyon yeni vaka ortaya çıkması beklenmektedir. Bu vaka sayısı 2008 verileri ile karşılaştırıldığında yeni vakalarda %75 artış olması anlamına gelmektedir. Kıbrıs nüfusunda, 2012 yılında 3400 yeni kanser teşhisi konulmuş hasta bulunmaktadır ve bunların 1500'ü kanser nedeni ile ölmüştür (<http://www.cancerindex.org/Cyprus>, Erişim tarihi: 15.06.2017).

Kanserin tedavi yöntemlerinden birisi olan kemoterapi, kanser tedavisinde tek başına veya diğer yöntemlerle kombine şekilde sıklıkla uygulanmaktadır. Antineoplastik ajanlar dar bir terapötik aralığa ve karmaşık bir farmakolojik profile sahiptir. Onkoloji hastalarında, farmakokinetik parametreler, hastalığın kendisi tarafından veya malnütrisyon, hepatik ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle kolaylıkla değişebilir. Relapsın önlenmesi, metastazın azaltılması ve daha uzun süreli genel sağkalım, kemoterapi ile mümkün olabilmektedir (3). Ancak kemoterapinin kendisi ilaçla ilgili problemlere ve yaygın olarak advers ilaç reaksiyonlarına neden olmaktadır (5,6,7). Kanserli hastalar bu nedenle ilaçla ilgili problemler açısından daha fazla risk altındadırlar (8).

Kanser hastaları, sitotoksik ve biyolojik kemoterapi, hormon ilaçları ve destekleyici bakım ilaçları gibi çoğunlukla birden fazla ilaç kullanmaktadır. Bu nedenle kanser hastaları etkileşmeler açısından büyük bir risk altındadır (9). İlaç-ilaç etkileşmeleri sonucu ilaçların etkinliğinin azalması, ilaç etkinliğindeki azalmaya bağlı olarak tedavinin yeterli ölçüde olmaması veya etkinliğin beklenenden fazla olması sonucu toksik etkilerin görülmesi, advers ilaç reaksiyonları, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleridir. Kanser hastalarında sıklıkla görülen karaciğer ve renal fonksiyonlardaki azalmaya bağlı azalmış ilaç metabolizması ve atılımı ile kemoterapötik ilaçların terapötik indekslerinin dar olması nedeni ile ilaca bağlı toksisite riski artmaktadır (10).

İlaçla İlgili Problemler (İİP), istenen sağlık sonuçlarına fiilen ya da potansiyel olarak müdahalede bulunan ilaç tedavisini içeren bir olay ya da durumdur. İlaç İlgili Problemler arasında ilaç hataları (reçete yazım hataları, ilaçların temin , hazırlama ve dağıtımında yapılan hatalar veya ilaç uygulama hataları) ve advers ilaç reaksiyonları (zararlı ve kasıtsız olarak herhangi bir ilaca verilen cevap) yer alır. İİP profilaksi, tanı, tedavi veya fizyolojik fonksiyonun değiştirilmesi için normal olarak kullanılan dozlarda oluşur. Ayrıca, advers ilaç olayları, bir ilacın kullanımı ile nedensel olarak ilişkili olsun ya da olmasın, İİP olarak tanımlanabilir. Tedavi uygulama hataları ise, tedavi sürecinde hastaya zarar verme potansiyeline yol açan veya buna neden olan her türlü uygulamadır (11).

Eczacılar, İİPleri analiz edebilir, tanımlayabilir, kategorize edebilir, en aza indirgeyip İİPlerin oluşumunu engelleyebilirler. Bununla beraber, eczacılar, çözüm önerileri sunarken, ileride karşılaşılabilecek benzer problemleri de önleyebilirler. Klinik eczacılık hizmetlerinin ve klinik onkoloji eczacısının multidisipliner ekibin içerisinde yer aldığı merkezlerde tedavi edilen kanser hastalarının tedavilerinin daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmektedir (12). Klinik eczacılık uygulamaları ile öngörülebilir ve öngörülemeyen ilaçla ilgili problemler, ilaç hazırlama ve uygulama hataları, yanlış

ilaç seçimi, yanlış doz ve ilaç-ilaç, ilaç-besin kombinasyonları azaltılabilir, tedaviye uyunç, akılcı ilaç kullanımı ve farmasötik bakım kalitesi arttırılabilir (13).

Bütün bu bilgiler ışığında; bu çalışmada KKTC’de kanser kemoterapisi alan hastaların karşılaştığı ilaçla ilgili problemlerin önlenmesi ve giderilmesinde eczacının rolü PCNE-İİP sınıflandırma sistemiyle belirlenmeye çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Kanser insan bedeninin çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ile meydana gelen 100'ü aşkın hastalık grubunun ortak adıdır. Bilinen çok fazla sayıda kanser tipi olmasına rağmen hepsinin ortak noktası anormal hücrelerin kontrol dışı çoğalması ile başlamasıdır (14). Kanser, insan vücudunda hemen hemen her yerde başlayabilen bir hastalıktır. Sağlıklı bir bireyde, insan hücreleri vücudun ihtiyaç duyduğu yeni hücreler oluşturmak için bölünür, büyür ve yaşlandıkça veya hasar gördüklerinde ölürler. Oluşan yeni sağlıklı hücreler bu hücrelerin yerini alır (15). Kanser oluşumunda ise bu sistem bozulur. Sağlıklı hücrelerin yerine bu anormal hücrelerin sayısı arttıkça yaşlı veya hasarlı hücreler ölmeleri gerekirken yaşamlarına devam ederler, bununla beraber ihtiyaç duyulmamasına rağmen yeni hücre bölünmeleri gerçekleşir. Bu anormal hücreler durmadan bölünebilir ve tümör adı verilen hücre kitlelerini oluşturabilir. Kanserli tümörler maligndir (16). Malign kanser hücreleri yakın dokulara yayılabilirler veya doku ve/veya organları istila edebilirler. Tümörlerin büyümesi devam ederken, bazı kanser hücreleri kan veya lenf sistemi yoluyla uzak doku ve/veya organlara seyahat edebilir ve orijinal tümörden uzak yeni tümörler oluşturabilir (17).

2.1. Kanserlerin Hücresel Kökenleri

Birçok kanser sadece bir tek hücreden (veya az sayıda hücreden) ortaya çıkar (18). Bu tek hücrenin anormal davranışlar sergileyebilmesi için, sağlıklı hücrelerde bulunan onkogen ve tümör supresör genlerinde bir takım değişiklikler olması gerekir. Bu değişiklikler sonucunda istenmeyen, normal hücresel süreçleri yerine getirmeyen yeni klonlar oluşacaktır. Sağlıklı bireylerde bu anormal klonların bir kısmı tolere edilebilir veya yok edilebilir. Ancak bu olmazsa bu anormal klonlar bölünmeye devam edebilir ve her bölünme ile beraber daha fazla istenmeyen değişiklikler birikir (19). Bu ilerleme sürecinde daha güçlü, daha saldırgan klonlar ilk az hasarlı klonların yerini almaya başlar. Kanserli hücreler gitgide daha tehlikeli bir hale gelmiştir. Bu

durum tedavi gören kanser hastalarının relaps adı verilen bir süre sonra çok daha hızlı ve saldırgan seyreden bir süreçle karşılaşmalarını açıklamaktadır. Kanser hücrelerinin öldürülmesi hedeflenen kemoterapi ve radyoterapi sonrası büyük miktarda kanser hücresi yok edilebilmektedir. Ancak yukarıda anlatılan yüksek anormal klonlardan geriye kalan küçük bir grup, hastalarda kanserin ilk başlangıcından daha hızlı ve agresif seyreden bir klinik tablo oluşturmalarını sağlayabilmektedir (20).

Kanser erken dönemde fark edildiğinde cerrahiye de uygunsa tamamen vücuttan çıkartılabilir ve hastanın ölümüne neden olmaz. Ancak erken teşhis edilemediyse, ilk olduğu organda boyut olarak büyüyecek, komşu ve/veya uzak doku ve/veya organlara yayılacaktır. Lenf düğümlerine ulaşmak için lenf damarlarına, diğer organlara ulaşmak için kan damarlarını kullanacaktır. Bu aşamada kanseri sınırlamak veya cerrahi olarak rezerve etmek zorlaşacaktır (21). Kanser genellikle kemik, akciğer, karaciğer veya beyine metastaz yapmaktadır. Kanserli anormal hücreler kendilerini beslemek isterler bu amaçla anjiyogenez, yani tümör vaskülarizasyonu için yeni küçük kan damarlarının sentezini geliştirirler. Böylece kendi gelişme ve bölünmesine yardımcı olacak oksijen ve besinlerin kendisine ulaşmasını kolaylaştırırlar (22). İlk başladıkları organda tutulum gösteren kanserler görece daha kolay tedavi edilebilirler. Bu amaçla cerrahi ve radyoterapi teknikleri kullanılmaktadır. Ancak kanser hastayı sistemik olarak etkiliyorsa bu durumda kemoterapi adı verilen sistemik sitotoksik ilaç tedavileri kullanılmaktadır (23).

2.2. Kanser Hücreleri ve Normal Hücreler Arasındaki Farklar

Sağlıklı hücreler özelleşmiş fonksiyonlarla çok farklı hücre tiplerine olgulaşabilirler. Ancak kanser hücrelerinde bu özelleşme görülmez. Bu farklılık kanser hücrelerinin kontrolsüz ve durmadan bölünmelerinin, kontrol dışına çıkmalarının ve diğer doku ve/veya organlara dağılmasının önemli bir nedenidir. Sağlıklı hücrelerde gerektiğinde bölünmeyi durdurucu veya apoptozis adı verilen programlanmış kendi kendini yok etme sinyali verebilirler, var olan sinyale uygun hareket ederler (24). Ancak kanser hücreleri bu sinyallere karşı kendisini duyarsızlaştırabilir. Kanser hücreleri

bölünmelerini ve yaşamalarını sağlamak amacı ile kendilerine mikro bir çevre oluşturma eğilimindedir. Kanser kitlesi büyüdükçe oksijen ve besine ihtiyacı artar, hücrel atıklarından kurtulması gerekir ve bu mikro çevre sayesinde bu ihtiyaçlarını karşılayabilir. Kanser hücresi mikro çevreyi oluşturabilmek için yakın sağlıklı hücreleri indükleyebilir (25). Sağlıklı bir insanda bulunan bağışıklık sistemi vücudu çeşitli hastalıklardan ve enfeksiyonlardan koruyabilir. Bu amaçla korumak ve yok etmek için özelleşmiş hücreleri vardır. Bu hücreler hasar görmüş, yaşlanmış veya anormalleşmiş hücreleri tanıyıp gereken süreçleri başlatıp sorunu sonlandırabilir. Ancak kanser hücreleri bu hücrelerden de gizlenebilir. Hatta kanser hücreleri canlı kalabilmek için bağışıklık sistemini dahi kullanabilir (26).

2.3. Kanserin Genetik Kökenleri

Kanser genetik bir hastalıktır, yani hücrelerimizin, özellikle de nasıl büyüdükleri ve böldükleri şeklini kontrol eden genlerdeki değişikliklerden kaynaklanır. Kansere neden olan genetik değişiklikler geçmiş nesillerden genetik bir miras olarak aktarılabildiği gibi, bir kişinin yaşamı boyunca, hücre bölünmesi veya DNA'nın belirli çevresel maruziyetlerin neden olduğu hasar nedeniyle ortaya çıkan hataların bir sonucu olarakta ortaya çıkabilir. Kansere neden olan çevresel maruziyetler, tütün dumanındaki kimyasallar ve güneşten gelen ultraviyole ışınları gibi radyasyon gibi maddeleri içerir (27) (<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>, Erişim tarihi: 15.06.2018).

Her bireyin kanseri, genetik değişikliklerinde etkisi ile benzersiz bir kombinasyona sahiptir. Kanser büyümeye devam ettikçe, ek değişiklikler meydana gelecektir. Aynı tümör içinde bile, farklı hücreler farklı genetik değişikliklere sahip olabilir. Genel olarak, kanser hücreleri, DNA'da meydana gelen mutasyonlar ile normal hücrelerden daha fazla genetik değişime sahiptir. Bu değişikliklerin bazılarının ise kanserle ilişkili olmayıp, hali hazırdaki kanserin bir sonucu olabilir. Kanser oluşumuna katkıda bulunan genetik değişiklikler, üç ana gen tipini (proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarım genleri) etkileme eğilimindedir. Bu değişiklikler bazen kanserin “sürücüler” olarak adlandırılır. Proto-onkogenler normal hücre

büyümesi ve bölünmesinde rol oynarlar. Tümör baskılayıcı genler, hücre büyümesini ve bölünmesini kontrol etmekte rol oynar. Tümör baskılayıcı genlerdeki bazı değişikliklere sahip hücreler kontrolsüz bir şekilde bölünebilir. DNA tamir genleri, hasarlı DNA'nın sabitlenmesinde rol oynamaktadır. Bu genlerdeki mutasyona sahip hücreler, diğer genlerde ek mutasyonlar geliştirmeye eğilimlidir. Bu mutasyonlar hücrelerin kansere dönüşmesine neden olabilir (<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>, Erişim tarihi: 15.06.2018).

2.4. Kanserın İlerlemesi ve Yayılması

Kanser, bir hastadan diğerine başlangıç ve ilerleyişinde bir çok değişken olan karmaşık bir hastalıktır. Hücresel ve moleküler düzeyde benzer heterojenite ve değişkenlik göstermektedir. Kanser, hücrelerin aşırı yapısal değişikliklere maruz kaldığı ve zamansız bir şekilde çoğaldığı bir süreçtir. Bu süreçte bağışıklık sisteminin kaçınabilmekte, başlangıç bölgesinden uzak dokulara ulaşp bu dokuları istila edebilmektedir (21,28). Genetik değişiklikler ile bu özellikleri gösterebilen kanser, normal hücre büyümesini ve davranışını kontrol eden süreçlere uymayıp düzensiz hücre kitleleri oluşturabilir. Böyle bir kitle uzun süre organizmada gizlenebilir. Sonuçta, fizyolojik fonksiyonları bozarak çoğalır, kitlenin yeri ve büyüklüğüne ve organizma içindeki kanser hücrelerinin yayılmasına bağlı olarak birden fazla semptom ortaya çıkarabilir (28).

Vücudun başka bir bölgesine ilk başladığı yerden yayılan kansere metastatik kanser denir. Kanser hücrelerinin vücudun diğer bölümlerine yayıldığı süreç metastaz olarak adlandırılır. Metastatik kanser, orijinal veya birincil kanser ile aynı adda ve aynı tür kanser hücrelerine sahiptir (29). Örneğin, akciğerde yayılan ve metastatik bir tümör oluşturan meme kanseri, akciğer kanseri değil metastatik meme kanseridir. Mikroskop altında, metastatik kanser hücreleri genellikle orijinal kanserin hücreleri ile aynı görünür. Ayrıca, metastatik kanser hücreleri ve orijinal kanserin hücreleri genellikle, belirli kromozom değişikliklerinin varlığı gibi, ortak bazı moleküler özelliklere sahiptir (30). Genel olarak, metastatik kanser tedavisinin temel amacı, kanserin büyümesini kontrol etmek veya bunun neden olduğu semptomları

azaltmaktır. Metastatik tümörler vücuda ciddi zarar verebilir ve kanserden ölen çoğu insan metastatik tümörler nedeni ile ölür (17).

2.5. Kanser Tedavisinde Tedavi Seçenekleri

2.5.1. Cerrahi

Cerrahi, kanseri önlemek, teşhis etmek, evresini belirlemek ve tedavi etmek için kullanılmaktadır. Bununla birlikte cerrahi, barsak ya da safra tıkanıklıkları, kanama, perforasyon veya çeşitli organlara baskı ile sonuçlanan kansere bağlı komplikasyonların iyileştirilmesinde de kullanılmaktadır. Birçok cerrahi girişim bu hedeflerin birden fazlası için gerçekleştirilir. Kanser hastalarına tedavi sürecinde farklı zamanlarda ve farklı nedenlerle yeni cerrahi girişimlerde bulunulabilir. Birçok vakada, kişinin kanseri olup olmadığını ve bunun ne tür bir kanser olduğunu anlayabilmenin tek yolu, küçük bir doku parçasını (örnek olarak adlandırılır) alıp test etmektir. Tanı, bir mikroskop ile numuneden alınan hücrelere bakılarak veya üzerinde başka laboratuvar testleri yapılarak yapılır. Bu prosedüre biyopsi adı verilir. Biyopsi örnekleri eğer ameliyat esnasında alınırsa bunlara cerrahi biyopsiler adı verilir. Malign tümörler mikrometastazlar yapabilmektedir. Bu hallerde yapılan cerrahinin büyüklüğü ve morbiditesi artabilmektedir. Bu durumda çoğunlukla cerrahi diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kombine olarak uygulanabilmektedir (31). Örneğin bu amaçla kemoterapi kullanılabilir. Evreleme amacı ile yapılan cerrahide amaç kanser kitlesinin büyüklüğü ve ne kadar yayıldığını bulmaktır. Bu ameliyat sırasında lenf nodları ve yakın organlar dahil olmak üzere kanser odağının etrafındaki bölge incelenir. Bu inceleme tedavi kararlarına rehberlik edecektir. Küratif veya primer cerrahi genellikle kanser vücudun sadece bir kısmında bulunduğu yapılar ve tüm kanserlerin çıkarılması mümkündür. Bu durumda, cerrahi ana tedavi olabilir. Tek başına veya ameliyattan önce veya sonra verilebilen kemoterapi veya radyasyon terapisi gibi diğer tedavilerle birlikte kullanılabilir. Bazen tüm tümörün dışarı çıkması yakındaki organlara veya dokulara çok fazla zarar verir. Bu durumda Debulking (Azaltma/İnceltme) cerrahisi tercih edilir. Bu ameliyatlarda, cerrah mümkün olduğunca tümörün çoğunu çıkartır ve daha sonra

radasyon, kemoterapi veya diğ er tedavilerle kalanların tedavisine başlanır. Palyatif cerrahide ileri evre kanserin neden olduğu problemleri tedavi etmek için kullanılır.  rneğ in, batında yeralan bazı kanserler bağırsağı tıkayacak kadar büyüyebilir. Bu olursa, tıkanıklığı gidermek için ameliyat iyi bir seçenek olacaktır. Palyatif cerrahi, ağrının başka yollarla kontrol edilmesi zor olduğunda ağrıyı tedavi etmek için de kullanılabilir (32).

Önleyici veya profilaktik cerrahi, ameliyat sırasında kanser belirtisi görülmese de, kansere dönüşme ihtimali olan vücut dokusunu çıkarmak için yapılır.  rneğ in, meme kanseri aile  y k s  olan bazı kadınların meme kanseri geninde (BRCA1 veya BRCA2 gibi) kalıtsal bir mutasyonları vardır. Meme kanseri riski çok yüksek olduğu için memelerin çıkarılması (profilaktik mastektomi) düşünülebilir (33) (<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/surgery/how-surgery-is-used-for-cancer.html>, Erişim tarihi: 15.08.2018)

2.5.2. Radyoterapi

Yüksek dozlarda, radyasyon terapisi kanser hücrelerini öldürür veya DNA'larına zarar vererek çoğalmalarını yavaşlatır. DNA'sı onarımın ötesinde hasar gören kanser hücreleri bölünemezler. Hasarlı hücreler öldüğünde, vücut tarafından parçalanır ve uzaklaştıılır. Radyasyon tedavisi hemen kanser hücrelerini öldürmez. Kanser hücrelerinin DNA'larının hasar görmesi ve ölmesinden önce günler veya haftalarca tedaviye tabii tutulmaları gerekir (34). Kullanılacak radyasyon terapisinin tercihinde birçok etken değerlendirilir. Kanser türü, tümörün boyutu, tümörün vücuttaki yeri, tümörün radyasyona duyarlı normal dokulara uzaklığı, tıbbi geçmiş ve yaş gibi bir çok etken değerlendirilerek karar verilir. Radyoterapi, kanser hastalarına, radyasyon onkologları tarafından uygulanır. Sınırlı sayıdaki kanser türünde radyoterapi tek tedavi yöntemi olarak kullanılır. Ancak, çoğu zaman radyoterapi, cerrahi, kemoterapi ve immünoterapi gibi diğ er kanser tedavileri ile kombine olarak kullanılır. Radyasyon tedavisi, diğ er tedavi yöntemlerinin i e yaraması olasılığını arttırmak için bu diğ er tedavilerden önce, diğ er tedavilerle aynı zamanda veya sonrasında uygulanabilir (35).

2.5.3. İmmünoterapi

Kanser hastalarının immünolojik yöntemlerle tedavi edilmesine Tümör İmmünoterapisi denilmektedir. Biyolojik terapi olarak da adlandırılan immünoterapi, vücudun doğal savunma mekanizmalarını kanserle savaşmaya teşvik eden bir tür kanser tedavisidir. Kanser tedavisinde çeşitli tiplerde immünoterapi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu tedaviler ya bağışıklık sisteminin doğrudan kansere saldırmasına ya da bağışıklık sistemini daha genel bir şekilde uyarmasına yardımcı olmaktadır (36).

Bağışıklık sisteminin bir tümöre daha güçlü yanıt vermesine yardımcı olan ilaçlar

Kontrol noktası inhibitörleri (checkpoint inhibitors) bağışıklık sisteminin doğrudan kansere karşı etkili olmasına yardımcı olan immünoterapi türlerinden birisidir. Bu ilaçlar, kanser hücrelerinin T hücreleri tarafından öldürmekten koruyan “frenler”i bırakarak çalışır. Bu ilaçlar direkt olarak tümörü hedeflemez. Bunun yerine, kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi saldırısını önlemek için kullandıkları yöntemleri engellerler (37). Kontrol noktası inhibitor ilaçlar;

- Ipilimumab
- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Atezolizumab
- Avelumab
- Durvalumab

Adaptif immünoterapide hastanın kendi T hücrelerinin kanserle savaşmaya yönelik doğal yeteneklerinin artırılması hedeflenen bir immünoterapi yöntemidir. Bu tedavide, T hücreleri tümörden alınır, ardından tümöre karşı en aktif olanlar laboratuarda büyük partiler halinde çoğaltılır. Laboratuarda yetiştirilen T hücreleri, damar yolu ile hastaya geri verilir (38).

Terapötik antikorlar olarak da bilinen Monoklonal antikorlar, laboratuvar ortamında oluşturulan bağışıklık sistemi proteinleridir. Bu antikorlar, kanser hücrelerinde bulunan spesifik hedeflere bağlanmak için tasarlanmıştır. Bazı monoklonal antikorlar, kanser hücrelerini işaretler, böylece bağışıklık sistemi tarafından daha iyi görülüp yok edilebilirler. Diğer monoklonal antikorlar, kanser hücrelerinin büyümesini doğrudan durdurur veya kendi kendini imha etmelerine neden olur. Diğerleri ise kanser hücrelerine toksin taşırlar. Terapötik monoklonal antikorlar, kanser hücreleri üzerindeki spesifik proteinleri tanıdıkları için, aynı zamanda hedeflenmiş/hedefe yönelik terapiler olarak kabul edilirler. Spesifik bir molekülü hedefleyerek tümör büyümesinin durdurulması amaçlanarak uygulanan tedaviye hedefe yönelik tedavi denilir (39). Amaç daha az yan etki gösteren yüksek etki sağlayabilmektir. Monoklonal antikor ilaçlar;

- Rituksimab, CD 20 antijenine karşı olup NHL diffuz büyük B hücreli ve folliküler lenfomalarda kullanılmaktadır.
- Trastuzumab ve Lapatinib, EGFR ailesinden, CERBB2 molekülüne karşılık etkili olup metastatik meme kanserinde kullanılır.
- Setuksimab, EGFR üzerinden etkilidir ve metastatik kolon kanserinde kullanılmaktadır. RAS mutasyonu setuksimab etkinliğini belirlemede önemli bir parametredir.
- Bevasizumab VEGF üzerinden etkilidir ve metastatik kolon kanserinde kullanılmaktadır.
- Sorafenib, VEGF ve PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) üzerinden etkili dir. Metastatik hepatoselluler kanserde kullanılmaktadır.
- Sunitinib metastatik renal hücre kanserinde kullanılan bir başka VEGF ve PDGF üzerinden etkili ajandır.
- İmatinib, gastrointestinal stromal tümör tedavisinde kullanılır CD117 üzerinden aktivitesini göstermektedir.
- Erlotinib ve Gefitinib tirozin kinaz inhibitörleridir ve EGFR ailesinden olan tirozin kinazı inhibe ederek hücre proliferasyonunu engellerler (40).

Diğer monoklonal antikor ilaçlar (41);

- Alemtuzumab
- Trastuzumab
- Ibritumomab tiuxetan
- Brentixumab vedotin
- Ado-trastuzumab emtansine
- Blinatumomab

Vücudun kanserle mücadele için bağışıklık yanıtını artıran ilaçlar

Sitokinler vücudun normal bağışıklık yanıtlarında ve bağışıklık sisteminin kansere cevap verme yeteneğinde önemli roller oynarlar. Kanseri tedavi etmek için kullanılan iki ana sitokin türü interferon ve interlökinlerdir. Bacillus Calmette-Guérin (BCG), mesane kanserini tedavi etmek için kullanılan bir immünoterapidir. Bir kateter ile mesaneye doğrudan enjekte edildiğinde BCG, kanser hücrelerine karşı bir bağışıklık yanıtına neden olur. Elde edilen bu pozitif etki makrofaj ve NK (Natural Killer) hücrelerinin gösterdikleri aktivasyona bağlıdır. BCG'nin diğer kanser türlerindeki aktivitesi halen incelenmektedir. Hepatit B virüsüne karşı geliştirilen aşı sayesinde HBV kaynaklı karaciğer tümörünün görülme sıklığı azaltılabilir (36).

2.5.4. Hormon tedavileri

Hormonal ilaç tedavileri, büyümek için doğal seks hormonları (östrojen, progesteron ve testosteron gibi) kullanan meme, prostat ve rahim kanseri gibi kanserlerin büyümesini yavaşlatır. Hormonal terapiler, kanser hücrelerini büyümek için ihtiyaç duydukları hormonların kullanımlarının engellenmesi veya vücudun kansere neden olan hormonu üretmesini engellemesini temel alırlar. LHRH (Luteinizan- hormon salgılatıcı hormon) analogları ve antiandrojenler meme kanserinde östrojen, endometriumda progesteron, prostat kanserinde ise testosteron salgısını azaltmak amacı ile kullanılmaktadır (42). Hormon tedavilerinde kullanılan ilaçlar;

- Tamoksifen
- Anastrozol
- Eksemestan
- Letrozol
- Goserelin

2.5.5. Kök hücre/Kemik iliği nakli

Bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanılan çok yüksek dozda kemoterapi veya radyasyon terapisi ile tahrip edilmiş kan komponentlerinin yeni ve sağlıklı kök hücreler ile restore eden bir prosedürdür. Damar yolu ile dolaşıma verilen bu sağlıklı kök hücreler kemik iliğine yönelirler, burada tedaviyle yok edilen hücrelerin yerini alırlar. Transplantlarda kullanılan kök hücreler, kemik iliğinden veya göbek kordonundan gelebilir. Nakiller, nakil edilecek kök hücrenin elde edildiği kaynağa göre adlandırılır;

- Otolog, kök hücreler hastanın kendisinden elde edilir
- Allojenik, kök hücreler başka birinden (bağışçı) gelir. Bağışçı bir akraba olabilir ama aynı zamanda hasta ile ilgili olmayan biri de olabilir
- Syngenik, kök hücreler hastanın aynı yumurta ikizinden elde edilir (43)

Kök hücre nakilleri tek başlarına kansere karşı etkili değildirler. Bunun yerine, çok yüksek dozda radyasyon tedavisi, kemoterapi veya her ikisi ile tedavi edildikten sonra kök hücre üretme becerisinin kurtarılmasına yardımcı olurlar. Bununla birlikte, multipl miyelomda ve bazı lösemi tiplerinde, kök hücre nakli doğrudan kansere karşı işe yarayabilmektedir. Bu, allojenik transplantasyonlardan sonra ortaya çıkabilen graft-versus-tümör adı verilen bir etki nedeniyle gerçekleşir. Graft-versus-tumor, donörün (greft) beyaz kan hücreleri, yüksek doz tedavilerinden sonra vücutta kalan kanser hücrelerine saldırdığında ortaya çıkar. Bu etki tedavilerin başarısını artırır (44).

2.5.6. Gen tedavisi

Gen tedavisi, hastalıkların tedavisi için genleri kullanan bir tedavi türüdür. Kanser hücrelerinin normal hücrelerden nasıl farklı oldukları anlaşıldıkça gen tedavilerinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Gen terapisinde kullanılan en yaygın vektörler virüslerdir çünkü hücreye girebilir ve genetik materyal sağlayabilirler. Genlerin kanser hücrelerine girmesi, gen terapisinin en zor yönlerinden birisini oluşturmaktadır. Gen transferinin yolları üzerine çalışmalar halen sürmektedir. Gen genellikle kanser hücresine vektör adı verilen bir taşıyıcı tarafından alınmaktadır. Gen tedavisi, kanser hücrelerinin hayatta kalmak için kullandığı süreçleri engelleyebilmektedir. Örneğin, vücuttaki çoğu hücre, DNA'sı onarımın ötesinde hasar görürse ölmeye (apoptozis) programlanmaktadır. Kanser hücreleri bu süreci bloke etmekte, bu nedenle de gerektiğinde ölmemektedirler. Gen tedavisi bu sorunu tersine çevirmeyi böylece kanser hücrelerinin de apoptozise uğramasını amaçlamaktadır. Gen terapisi henüz üzerinde klinik çalışmalar yapılan bir kanser tedavi türüdür (45). Gen tedavisi ilaçları;

- Yescarta

2.5.7. Kemoterapi

Kemoterapi terimi, infeksiyöz hastalıkların ilaçlarla tedavisi anlamında, 1900'lerin başlarında Alman Kimyager Paul Ehrlich tarafından bilim diline kazandırılmıştır. Kemoterapi, Ehrlich'in "sihirli kurşun" olarak hareket eden birleşiklerle bakterilerin öldürülmesi önerisine paralel olarak kanserli hücrelerin büyüme hızını yavaşlatmak veya tümörün azalmasına yardımcı olacak ilaçlı tedavi olarak tanımlanır. İlk kemoterapötikler 1940'lı yıllarda sülfür, nitrojen ve kurşundur (46). O yıllarda savaşta zehirli gaz olarak kullanılan hardal gazının sadece akciğerde ödem yapmak dışında şiddetli lökopeni ve lenfopeniye neden olduğu anlaşıldı. Nitrojen Mustard 1940 başlarında lenfomaların tedavilerinde kullanıldı. Bu bileşiklerin nasıl hücreleri etkilediği incelendiğinde hücre DNAsında değişikliklere yol açtığı görüldü. Bu aşamada artık DNayı etkileyerek hücre bölünmesinin durdurulması ve bu şekilde

kanserli hücreleri yok etmek ilaç sanayiinin birincil araştırma alanı haline gelmiştir (47,48). 1950'lere gelindiğinde folik asit antagonistlerinin, lösemi hücreler üzerinde etkili olduğu, ACTH ve kortikosteroidlerin lenfolitik etkilerinin olduğu anlaşıldı. Methotrexate ileri evre kanser vakalarında denenmeye başlandı. Aynı yıllarda nükleik asit sentezi mekanizmalarının aydınlatılması ilaç araştırma ve geliştirmesine büyük ivme kazandırdı. Bugün halen kullanılan alkilleştirici ve antimetabolik ilaçların sentezi ve klinik çalışmaları o yıllarda yapılmaya başlandı. Bitki alkaloidleri ve çeşitli mantarlardan elde edilen antineoplastik antibiyotikler 1950'lerde bulundu. (49) 1939 yılında Charles Huggins, 1896'da Beatson tarafından yapılan meme kanseri üzerinde östrojenin etkisine ilişkin gözlem çalışmalarını esas alarak, prostat kanserinin hormonal tedavisi üzerinde çalışmış ve başarılı olmuştur. Bu heyecan verici çalışma, kanserin sistemik tedavisine önemli bir katkı sağlamış ve Huggins'e Nobel Ödülü kazandırmıştır (50,51).

1960'larda tıbbi onkoloji adında klinik bir uzmanlık alanı henüz mevcut değildi. Tıp merkezlerinde kemoterapi uygulaması yapanlara başarısız hekimler olarak bakılırdı. Bir endokrinoloji uzmanı olan Louis K. Alpert, Nitrojen Mustard'ın kullanımıyla ilgili ilk çalışma raporunu yayınlayan araştırmacıydı. Bu çalışmaları kendisinin "Kemoterapist" adı ile anılmasına neden oldu. Sert bir kişiliği olması ve sadece kemoterapinin uygulanacağı zaman serviste görülmesi nedeni ile fakülte tarafından "Kartal Louis ve onun zehirleri" olarak tanımlanıyordu. Zehir kelimesi, halen birçok hasta tarafından antikanser ilaçları için sıklıkla kullanılmaktadır (52).

Kanser kemoterapisinin ana fikri kanser hücrelerinin sağlıklı hücrelerden daha sık bölünmeleri, bu bölünme için daha sık DNA sentezinin gerçekleşmesi, bu şekilde çeşitli yollar kullanılarak gerçekleştirilecek DNA hasarına karşı kanser hücrelerinin, normal hücrelere göre daha duyarlı olacaktır. Yapılan araştırmalar ve kanser hücrelerinin hayat döngülerinin daha iyi anlaşılması ile bu ana fikre yönelik ilaçların dışında belirli bir tür kanserle ilişkili moleküler değişiklikleri hedef alan ilaçların klinikte kullanıldığı yeni yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin trastuzumab meme kanserinde sıklıkla fazla sentezlenen HER-2 adı verilen bir hücre yüzeyi

reseptörünü inhibe eden bir antikorun aktivitesini bloke etmektedir. Erlotinib, epidermal büyüme faktörünün reseptörü ile ilişkili olan enzim aktivitesini inhibe eder (53).

Sitotoksik Kemoterapi

Sitotoksik kemoterapinin ana ilkesi hastanın veya konakçının normal hücrelerine zarar vermeksizin tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya mümkünse onları yok etmektir (24). Antineoplastik ilaçların kanser hücrelerine karşı selektiflikleri azdır. Bunun nedeni kanser hücreleri ile sağlıklı hücreler arasında kalitatif olarak önemli bir fark olmamasıdır. Bunun bir sonucu olarak antineoplastik ilaçlar hızlı bölünme gösteren sağlıklı hücreleri de (jerminatif epitelyal hücreler, ağız boğaz mide bağırsak epitelyel hücreleri, kıl folikülleri, fetüs ve embriyo hücreleri) yok etmektedirler (54). Bazı antikanser ilaçlar immünosüpresif etkiler göstermektedir. Bu ilaçlar kanser dışında örneğin organ transplantasyonu, otoimmün hastalıklar, bazı cilt hastalıkları gibi hastalıkların tedavilerinde de kullanılırlar. Antineoplastik ilaçların terapötik indeksleri düşüktür. Bu nedenle ilaçların seçilmesi, tedavi dozlarının belirlenmesi ve uygulanması alanında deneyimli uzmanlar tarafından gerçekleştirilmelidir. Bu ilaçların mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkileri de bulunmaktadır (55).

Multidisipliner ekip tarafından, tedavi ana seçeceği belirlendikten sonra, seçenek cerrahi ile başlamaksa cerrahi ekibi kendi içerisinde hastayı tekrar değerlendirmektedir. Seçenek kemoterapi ise hasta medikal onkoloji, kemo-radyoterapi ise radyoloji ve medikal onkoloji beraber hastayı yeniden değerlendirir ve tedavinin alt seçenekleri değerlendirilerek son karar verilmektedir. Örneğin kemoterapi protokolü bu aşamada belirlenmektedir. Kanser tedavisinde, hastaya uygulanacak kemoterapi protokolleri, adaylar arasından klinik çalışmalarla dikkatle değerlendirildikten sonra belirlenmektedir. Kemoterapi protokolünün belirlenmesi ile klinik onkoloji eczacısını multidisipliner kanser tedavi ekibine dahil olmaktadır (56).

2.6. Kanser Kemoterapisinde Kullanılan Ajanlar

Kemoterapi ilaçları, etki mekanizmalarına, kimyasal yapılarına ve diğer ilaçlarla olan ilişkilerine göre gruplandırılabilir. Bazı ilaçlar birden fazla şekilde etkisini gösterir ve birden fazla gruba ait olabilmektedir. (57)

Alkilleyici ajanlar

Alkilleyici ajanlar hücrenin DNA'sına zarar vererek çoğalmasını engeller. Bu ilaçlar, hücre döngüsünün tüm aşamalarında etki gösterirler ve akciğer, meme ve yumurtalık kanserleri, lösemi, lenfoma, Hodgkin lenfoma, multipl miyeloma ve sarkoma dahil olmak üzere birçok farklı kanseri tedavi etmek için kullanılırlar. Bu ilaçlar DNA'ya zarar verdiğinden, yeni kan hücrelerini yapan kemik iliğinin hücrelerini de etkileyebilirler. Nadir durumlarda bu, lösemiye yol açabilir. Alkilleyici ajanlardan lösemi riski “doza bağımlı”dır, bu da riskin düşük dozlarda az olduğu anlamına gelir, fakat kullanılan ilacın dozu arttıkça artar. Alkilleyici ajanlar alındıktan sonra lösemi riski tedaviden sonra yaklaşık 5 ila 10 yıl arasındadır (58,59).

Alkilleyici ajan örnekleri şunları içerir:

- Altretamin
- Busulfan
- Karboplatin
- Karmustin
- Bendamustin
- Ifosfamid
- Klorambusil
- Sisplatin
- Siklofosfamid
- Dakarbazin
- Lomustin
- Melfalan
- Okzaliplatin
- Temozolomit

- Thiotepa

Antimetabolitler

Antimetabolitler, RNA ve DNA'nın normal yapı taşlarının yerine geçerek DNA ve RNA büyümesini engeller. Bu ajanlar, hücrenin kromozomları kopyalandığında faz sürecinde hücrelere zarar verir. Yaygın olarak lösemi, meme kanseri, yumurtalık ve bağırsak sistemi ile diğer kanser türlerini tedavi etmek için kullanılırlar (60,61).

Antimetabolit örnekleri şunları içerir:

- 5-Fluorourasil
- 6-Merkaptopurin
- Kapesitabin
- Sitarabin
- Floksuridin
- Fludarabin
- Gemsitabin
- Hidroksiüre
- Metotreksat
- Pemetrexed

Anti-tümör antibiyotikler

Bu ilaçlar, enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan antibiyotiklerden farklıdır. Kanser hücrelerinin DNA'sını değiştirerek büyümelerini ve çoğalmasını önlemek için aktivite gösterirler (62).

Antrasiklinler

Antrasiklinler, hücre döngüsü sırasında DNA'nın kopyalanmasında rol oynayan enzimlere müdahale eden anti-tümör antibiyotiklerdir (<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>, Erişim tarihi: 15.08.2018).

Antrasiklin örnekleri şunları içerir:

- Danorubisin
- Doksorubisin
- Epirubicin
- Idarubicin

Antrasiklin olmayan anti-tümör antibiyotikler şunlardır:

- Aktinomisin-D
- bleomisin
- Mitomisin C
- Mitoksantron

Topoizomeraz inhibitörleri

Bu ilaçlar, topoizomerazlar adı verilen enzimlerle etkileşir, bu da DNA iplikçiklerini ayırmaya yardımcı olur, böylece kopyalanabilirler. (Enzimler canlı hücrelerde kimyasal reaksiyonlara neden olan proteinlerdir.) Topoizomeraz inhibitörleri bazı lösemilerin yanı sıra akciğer, yumurtalık, gastrointestinal ve diğer kanserlerin tedavisinde kullanılır.

Topoizomeraz inhibitörleri, hangi enzim türünü etkilediklerine göre gruplandırılır:

Topoizomeraz I inhibitörleri şunları içerir:

- Topotekan
- İrinotekan (CPT-11).

Topoizomeraz II inhibitörleri şunları içerir:

- Etoposide (VP-16)
- Teniposid.
- Mitoksantron (ayrıca bir anti-tümör antibiyotik olarak davranır)

Topoizomeraz II inhibitörleri ikinci bir kanseri, akut miyelojenöz lösemi (AML) riskini özellikle ilacın verilmesinden 2 ila 3 yıl sonrası için artırabilir (63).

Mitotik inhibitörler

Mitotik inhibitörler, bitkiler gibi doğal ürünlerden türetilen bileşiklerdir. Hücreler bölünerek yeni hücreler oluşturmak için dururlar, ancak enzimlerin hücre reproduksiyonu için gerekli proteinleri yapmasını sağlayarak tüm fazlardaki hücelere zarar verebilirler.

Mitotik inhibitörlerin örnekleri arasında şunlar bulunur:

- Dosetaksel
- Estramustin
- Ixabepilone
- Paklitaksel
- Vinblastinle
- Vinkristin
- Vinorelbinin

Göğüs, akciğer, miyelom, lenfoma ve lösemi dahil olmak üzere birçok farklı kanser türünü tedavi etmek için kullanılırlar. Bu ilaçlar verilebilecek miktarı sınırlandırabilecek düzeyde sinir hasarına neden olabilir (64).

Kortikosteroidler

Genellikle steroid olarak adlandırılan kortikosteroidler, birçok kanser türünün ve diğer hastalıkların tedavisinde yararlı olan doğal hormonlar ve hormon benzeri ilaçlardır. Bu ilaçlar kanser tedavisinin bir parçası olarak kullanıldığında, kemoterapi ilaçları olarak kabul edilir.

Kortikosteroid örnekleri şunları içerir:

- Prednizon
- Metilprednizolon
- Deksametazon

Steroidler ayrıca kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmayı önlemek için yaygın olarak kullanılır. Ciddi alerjik reaksiyonları önlemek için kemoterapiden önce de kullanılırlar (65).

Diğer kemoterapi ilaçları

Bazı kemoterapi ilaçları biraz farklı şekillerde hareket eder ve diğer kategorilerin hiçbirine uymaz. Örnekler, bir enzim olan L-asparaginaz, ve proteozom inhibitör bortezomib gibi ilaçları içerir (66).

2.7. Kanserin Tedavisinde Multidisipliner Yaklaşım

Kanser tedavisinde multidisipliner yaklaşım, teşhisin konulmasından tedavinin sonlandırılması ve ardından palyatif bakıma kadarki sürecin farklı disiplinlerin uzmanları tarafından yürütülmesidir (67). Multidisipliner yaklaşım, herhangi bir endikasyon ile sağlık kuruluşuna başvuran hastada, ilk endikasyonun uzmanı hekimin olası bir tümörden kuşkullanması ile başlar. Bu uzmanın farkındalığı kritik öneme sahiptir zira erken tanıda önemli bir basamaktır. Onkoloğa sevk edilen hastada tanının konulabilmesi için uzman hekim bir dizi tetkikler ister. Bu tetkiklerin gerçekleştirilmesi ve tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi amacı ile sürece radyoloji, patoloji, biyokimya, nükleer tıp gibi disiplinler girer. Sonuçların ilgili uzmanlar tarafından değerlendirilmesinden sonra eğer sonuçlar bir tümör varlığını gösteriyor ise hasta sürecin en başındaki hekim de dahil olduğu bir konsey tarafından değerlendirilir. Bu değerlendirmede cerrahi uzmanları da bulunur. Konsey tarafından değerlendirilen hasta için tüm ekip tarafından ortak bir kararla cerrahi, radyoterapi, kemoterapi veya kemo-radyoterapi seçeneklerinden hastaya en uygun olana karar verilir (68). Son yıllarda, eczacılar arka plan danışmanından sürekli olarak farklı becerilere ihtiyaç duyan hasta bakım sağlayıcılarına evrimleşen bir rolle karşı karşıyadır. Bu şekilde, her an farklı hedefler ve bakış açıları olan birçok profesyonel ekibin bir üyesi olabilirler. Eczacıların danışmanlık rolü giderek artan bir şekilde kabul görmektedir. Temelde eczacının komitelere katkısı ürün bilgisine dayanmaktadır. Bununla birlikte, eczacının bir başka önemli değeri ise süreç bilgisidir. Örneğin reçetelemeden uygulamaya kadar ki tüm süreçlerde risk değerlendirmesi yapabilirler. Riskleri tanımlayabilir ve ekibe riskleri önleme/kontrol etmede ölçülebilir yardımda bulunabilirler (69). Hastanede kalma süresinin

azaltılmasında eczacılar anahtar rol oynamaktadır. Eczacıların günümüzde multidisipliner ekiplere katkıları, reçeteyle ilgili hataları, ilaç-ilaç etkileşimlerini ve kontrendikasyonları azaltmayı ve terapötik yanıtları izlemeyi içermektedir (<https://www.fip.org/files/fip/Patient%20Safety/PatientSafetyAdvidShah.pdf>, Erişim tarihi: 15.08.2018). Ayrıca, gerekli ilaçların ilavesi veya gereksiz ilaç tedavisinin kesilmesi, yan etkiler veya ilaç-hastalık etkileşimleri nedeniyle modifikasyon ve hastanın uygunluğunun optimize edilmesi önerileri ile farmakoterapinin güçlendirilmesi günümüzde eczacıların rutinleri arasına girmiştir. Faaliyetleri ağırlıklı olarak yüksek riskli hasta gruplarına ve hastalık durumlarına (örneğin yoğun bakım, pediatri, onkoloji, kök hücre transplantasyonu, geriatri ve HIV hastaları) odaklanmakta veya oral kanser tedavisi alan hastalarda ilaca ve/veya tedaviye uyuncun optimize edilmesine odaklanmaktadır (70). Ayrıca, antibiyotik tedavileri konusunda enfeksiyon hastalıkları uzmanı hekimlere, ilaç-besin etkileşimleri ve Parenteral/Enteral Nutrisyon konusunda Nutrisyon Destek Ekiplerine destek vermektedirler. Kanser, diyabet, ağrı yönetimi gibi bir çok alanda hasta eğitimi vermektedirler. Multidisipliner ekip içerisindeki eczacılar hekimler, hastane eczanesi ve serbest eczacılar arasında nitelikli bir köprü oluşturabilirler. Bu şekilde hastanede reçete edilip evde kullanılacak ilaçlar konusunda önemli hizmetler verebilirler (71).

Kanser tedavileri açısından bakıldığında, kemoterapinin doğru hazırlanması hasta güvenliği açısından en önemli hizmettir. Kişiye özel kanser tedavilerinin planlanması amacı ile yapılan konsey/multidisipliner toplantılara eczacıların katılımı, kanıta dayalı tıp verileri, endikasyon dışı ilaç kullanımı ve mali konular göz önünde bulundurularak en iyi tedavi protokolünün seçilmesine katkıda bulunur. Son olarak, eczacı da multidisipliner ekip içinde, klinik ilaç çalışmalarının planlanması ve uygulanmasında yer almaktadır (72).

2.7.1. Klinik Eczacılık Uygulamaları

Amerikan Klinik Eczacılık Koleji (ACCP) Yönetim Kurulu tarafından 8 Nisan 2005'te yayınlanan makalede klinik eczacılık, rasyonel ilaç kullanımının bilim ve uygulaması ile ilgili eczane alanı olarak tanımlanmaktadır. Bununla beraber, klinik

eczacılık, eczacıların ilaç tedavisini optimize eden ve hastalıkların önlenmesini teşvik eden hasta bakımı sağlayan bir sağlık bilimi disiplindir (<https://www.accp.com/docs/positions/commentaries/Clinpharmdefnfinal.pdf>, Erişim tarihi: 15.06.2018). Klinik eczacılık pratiği, farmasötik bakım felsefesini benimsemektedir. Farmasötik bakım T.C. Resmi Gazete, 12.04.2014 tarih ve 28970 sayı ile yayımlanarak yürürlüğe giren Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Yönetmeliğin 50. maddesine göre “Hastanın ilaçlardan en iyi şekilde faydalanması için eczacı tarafından bilgi ve danışmanlık hizmetinin verilmesi, ilaç tedavisinin izlenmesi ve eczacının öncelikli olarak hasta sağlığını gözetmesi esasına dayalı hasta odaklı eczacılık hizmeti” olarak tanımlanmaktadır (<https://www.teb.org.tr/news/6391/Eczacılar-VeEczaneler-Hakkında-Yönetmelik-12042014-Tarih-ve-28970-Sayılı-Resmi-Gazetede-Yayımlandı>, Erişim Tarihi: 15.05.2018). Bir disiplin olarak, klinik eczacıların, sağlığı ve yaşam kalitesini yükselten yeni bilgilerin üretilmesine katkıda bulunma yükümlülüğü vardır. Klinik eczacılar tüm sağlık bakım ortamlarında hastalara bakım yaparlar. Biyomedikal, farmasötik, sosyo-davranışsal ve klinik bilimlerin temel bir anlayışıyla bütünleşen bilgileri yanında, ilaçlar hakkında derinlemesine bilgi sahibi olmaları gerekir. İstenilen terapötik hedeflere ulaşmak için, klinik eczacı kanıta dayalı tedavi kılavuzları, gelişen bilim, gelişmekte olan teknolojiler ve ilgili yasal, etik, sosyal, kültürel, ekonomik ve profesyonel ilkeleri uygular. Buna göre, klinik eczacılar, ister bağımsız olarak isterse de diğer sağlık hizmetleri profesyonelleri ile istişare ve işbirliği halinde, doğrudan hasta bakım ortamlarında ilaç tedavisini yönetmek için sorumluluk ve hesap verebilirliği üstlenirler. Klinik eczacı araştırmacılar, gelişmiş sağlık ve yaşam kalitesine katkıda bulunan yeni bilgi üretir, yayar ve uygularlar. Sağlık bakımı sistemi içinde, klinik eczacılar ilaçların terapötik kullanımında uzmandır. Hastalara ve sağlık profesyonellerine düzenli olarak ilaç tedavisi değerlendirmeleri ve önerileri sunarlar. Klinik eczacılar, ilaçların güvenli, uygun ve uygun maliyetli kullanımıyla ilgili bilimsel olarak geçerli bilgi ve tavsiye kaynağıdır (<https://www.accp.com/docs/positions/commentaries/Clinpharmdefnfinal.pdf>, Erişim tarihi: 15.06.2018).

Klinik eczacılık, ilaçların gerçek hayatta kullanılmasına odaklanır. Araştırma amaçları için, klasik farmasötik disiplinlerin aksine, hastaların davranışları veya eş zamanlı ilaç tedavisi gibi çevresel faktörleri standartlaştırmak için çok sınırlı olasılıkları vardır. Bu nedenle, bu alanda yapılan çalışmalarda, diğer bilimsel araştırmalarda olduğu gibi, hastaların genel durumundan tedaviye uyumlarına kadar bir dizi bireysel değişkenlerin de dikkate alınmaları gerekir (72). Bir ilaç tedavisi rejiminin terapötik sonucunu etkileyen ilgili faktörler, spesifik ve uygun yöntem ve tekniklerle belirlenir. Sonuçlar yeterli ayrıntıda tanımlandıktan ve değerlendirildikten sonra, gerekli düzeltmeler yapılır, yeniden değerlendirilir ve bunların diğer etkileri (ekonomik, klinik ve hümanistik,  rneğ n yaşam kalitesi) incelenir. Bu bakış açısı ile, klinik eczacılık, doğal ve sosyal bilimler arasında bir konuma sahiptir.  rneğ n, ilaç tedavisi sürecinde ortaya çıkabilecek problemler çeşitlilik gösterebilir; Hasta, ilacını almadığı için tedavi başarısız olur. Bu oldukça belirgin sorunun arkasında, tamamen farklı eylemlere yol açan çeşitli nedenler olabilir:

“Hasta ilaç almıyor çünkü ...

- ilaçla ilgili olumsuz tecrübeler yaşadı.”
- ilacı kullanamadı,  rneğ n, tableti yutamıyor veya  i eyi a amıyor. ”
- Tedavisi hakkında yeterli bilgi yoktu. ”
- İlacı kullanmak konusunda yeterli motivasyonu yoktu”
- İlacın bedeli sosyal güvenlik kurumunca kar ılanmıyordu” (73) (https://www.pharmacist.com/sites/default/files/files/core_elements_of_an_mtm_practice.pdf

Erişim tarihi: 01.10.2018)

Klinik eczacılık araştırmalarında, problemleri analiz etmek için araç ve prosedürleri geliştirmeyi ve değerlendirmeyi ve belirlenen hasta veya ilaç gruplarına yönelik hedefleri bulmayı amaçlamaktadır. Günlük pratikte farmasötik bakım, problemleri analiz etmeye ve tek bir hastaya ve onun ilaca bağlı problemlerine yönelik bireysel bir çözüm bulmaya çalışır (74).

Tedavinin optimize edilmesi ve hastalıkların önlenmesinin desteklenmesi kavramı, hasta sağlığının teşviki için hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan

stratejilere odaklanılmasında esas teşkil etmektedir. Klinik eczacının, farmasötik bakım felsefesini benimsemesine dikkat çeken tanım, birincil uygulama ve araştırma nesnesinin nihayetinde hasta olduğu gerçeğine dikkat çeker. Disiplinin, uzmanlık bilgisine, deneyime ve yargısına önem veren değerlere bağlı olduğunu vurgulamak, bir hizmet etiğini, derinlemesine terapötik bilgiyi, klinik deneyimi ve uzman yargısını birleştirerek elde edilen sinerjinin kritik öneminin altını çizer. Bir disiplin olarak, klinik eczacılık, insan sağlığını ve yaşam kalitesini ilerleten yeni bilginin üretilmesine katkıda bulunmak için klinik araştırmalara da dahil edilmelidir (<https://www.accp.com/docs/positions/commentaries/Clinpharmdefnfinal.pdf>, Erişim tarihi: 15.06.2018).

2.7.2. Klinik Onkoloji Eczacılığı

Kanserli hastalarda onkoloji alanında eğitim almış klinik eczacıların hayati bir rolü vardır. Başlıca rol, İİP'nin saptanması ve önlenmesidir. Bununla birlikte hasta eğitiminin sağlanması, kemoterapi uygulaması sırasında ilaca bağlı problemleri azaltmak ve önlemek için önemli bir adımdır (75). “Onkoloji eczacıları onkoloji alanında özel ilgi geliştirmiş, kanser kemoterapisi ve sitotoksik ilaçların farmasötik etkileri ve tedavide kullanışları gibi alanlarında önemli bilgiye sahip genellikle bir onkoloji kliniği ve bu kliniğe bağlı klinik tedavi ekibinin faal üyesi hastane eczacılarıdır. Onkoloji eczacıları ilgili ilaç ve ilaç dışı ürünleri ve bunların kullanımları hakkında bilgi ve önerilerde bulunma işinde önemli sorumluluklar üstlenirler.”(76) Avrupa Onkoloji Eczacıları Derneği (ESOP) tarafından Ekim 2014 yılında yayınlanan Onkoloji Eczacılığı, Uygulama ve Araştırma Yüksek Standartlarına göre ise Onkoloji Eczacılığı kanser hastalarının yüksek kalitede ve güvenli tedaviye ulaşabilmesi amacıyla, bilgi, eğitim, araştırma ve destek tedaviyi içeren uzmanlığı eşliğinde, sitotoksik ilaçların temini, hazırlanması, kullanımı ve güvenli dağıtımı ile ilgilenir. Onkoloji Eczacıları klinik onkoloji ekibinin önemli bir üyesi olarak vazgeçilmezlerdir. Aldıkları temel eğitim ve mesleki sürekli eğitimlerin sayesinde, Onkoloji Eczacıları kusursuz kalitede ve güvenli bir onkolojik ilaç tedavisi sağlamak için mümkün olan en iyi uzmanlığı kazanırlar. Onkoloji

eczacıları ilaçların incelenmesi, uygunsuz ilaçlar, uygunsuz dozlama ve uygulama şekli, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç ihmalleri, izleme eksikliği gibi İİP'nin tanımlanmasına odaklanmaktadırlar. Bu problemleri çözmek amacıyla, ilaç doz ayarlamalarında, gerektiğinde tedavinin durdurulmasında, ilaç ilavesinde ve ilaç değişikliklerinde aktif rol oynarlar. Onkolojide yayınlanan çalışmalardan birçoğu, ilaç listelerinin optimizasyonuna (77), ilaç-ilaç etkileşimlerine, ayaktan kemoterapi hastalarına (78) ve çeşitli destek tedavilerinin yönetimine odaklanmıştır (79,80,81).

2.7.3. KKTC’de Onkoloji Eczacılığı

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti’nde yaygın görülen ve hızla görülme sıklığı artan kanserin ilaçlı tedavisi ve bu tedavilerin yapıldığı merkezler artmaktadır. Bu merkezlerin bünyesinde antineoplastik ilaçlarının nitelikli hazırlanması ve hazırlama risklerinin minimuma indirilmesi amacı ile 2005 yılında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü bir genelge (2005/167 no’lu genelge) ve ekinde Antineoplastik İlaçların Güvenli Kullanım Standartları adında bir rehber yayınlamıştır. Bu genelgede açıkça bu merkezlerin eczane bünyesinde kurulması gerektiğini ve Eczacılar tarafından çalıştırılması gerektiğini belirtmiştir.

“Bu doğrultuda, günlük antineoplastik ilaç uygulama sayısı 7 ve daha fazla olan hastanelerde ilaçlar; giriş-çıkışların sınırlı olduğu, yalnız ilaç hazırlama işleminin yapıldığı ve tercihen eczanenin bu iş için ayrılmış bir bölümünde, eczanenin fiziki şartları uygun değilse yataklı tedavi kurumunun uygun bir bölümünde kurulacak Antineoplastik İlaç Hazırlama Merkezinde, çalışan kişileri korumak amacıyla kabin içindeki havayı dışarı verme özelliğine sahip olan “Sınıf II B tipi ya da Sınıf III Biyolojik Güvenlik Kabinlerinde” hazırlanmalıdır.” (82)

“Ayrıca antineoplastik ilaçların hazırlanması için merkezde konu ile ilgili eğitim almış, yeterli sayıda personel görevlendirilir. Antineoplastik İlaç Hazırlama Merkezinde, eczane bünyesinde kurulmuş ise eczacı, hastanenin başka bir bölümünde kurulmuş ise konu ile ilgili eğitim almış hemşire ve sağlık memuru (toplum sağlığı bölümü) görev yapar.”(82)

KKTC’de onkoloji ilaçlarının hazırlanması amacı ile kurulmuş bir ünite faaliyet göstermekteydi ancak ilk defa eczaneye bağlı, eczacı tarafından yönetilen ünite 2017 yılında Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi’nde faaliyete geçmiştir. Ünite bünyesinde ilaç hazırlama sürecinde görev alan eczacı ve teknisyenlere Türkiye Onkoloji Eczacıları Derneği (OED) tarafından, Avrupa Onkoloji Eczacıları Derneği (ESOP) tarafından da akredite edilmiş, “Antineoplastik İlaç Hazırlama Teknikleri ve Güvenli Oda Yönetimi Eğitimi” verilmiştir. Klinik onkoloji eczacıları bu ünitedeki görevlerinin yanında hasta takibi ve hasta/hasta yakını eğitimlerini de yürütmektedirler.

2.7.4. Klinik Onkoloji Eczacısının onkoloji kliniklerindeki rolü

“Multidisipliner ekip içerisindeki klinik onkoloji eczacının rolü belirlenen kemoterapi protokolünün eczaneye ulaşması ile başlar. Eczacı öncelikle reçete edilen ilaçlar ve tedavi protokolünün birbirine uyumluluğunu kontrol eder. Reçetelendirmede yapılabilecek her türlü yazım hatası bu yolla engellenebilir. Bu basamakta hazırlanan protokolün sosyal güvenlik sistemi tarafından karşılanma şartları da kontrol edilir. Ödeme şartları ilaçların hangi kanser türlerinde ve türün hangi seviyesinde reçetelenmesi gerektiği hakkında önemli ipuçları verecektir. Bu bakış açısı ile yapılacak ödeme şartları kontrolü sayesinde, ilaçların endikasyona uygunluğunun kontrolünü de eczacı tarafından yapılır. Ardından eczaneye gelen reçete içeriğinin, hastane eczanesi ilaç profiline uygunluğunu denetlenir. Kür sayısı ve kaçınıcı kürün verileceğine dair bilgiler klinik onkoloji eczacısı tarafından kontrol edilir. Bu kontrol, yanlış tedavi verilmesini ve bu nedenle özellikle toksisitenin artmasını engelleyecektir. Reçetede ilaç adı, dozu, uygulama yolu, seyreltilecek solüsyonun cinsi, uygulama süresi her protokolda ve reçetede yer almalıdır. Klinik Onkoloji Eczacısı tamamen ilaçla ilgili olan tüm bu bilgileri inceler. Klinik Onkoloji Eczacısı protokol bilgilerini ve hastanın vücut yüzey alanını kullanarak hastaya uygulanacak dozu hesaplar. Eczacının ve hekimin hesapladığı dozlar arasında maksimum %5 fark olabilir, aksi takdirde hekim durum hakkında bilgilendirilir.”(56)

“Tedavi alacak hastanın planlanan kemoterapi protokolü dışında, varsa aldığı diğer ilaçlar klinik onkoloji eczacısı tarafından denetlenir. Özellikle ilk defa kemoterapi alacak hastalarda bu işlem kritik derecede önemlidir. Bu yolla olası ilaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimlerini kemoterapi verilmeden önce tespit edebilir. Bunlara ek olarak hastanın kendisi tarafından bilinen ilaç alerjisi olup olmadığı eczacı tarafından sorgulanır.”(56)

“Uluslararası kaynaklardan temin edilen her bir protokolün içerisinde, kullanılacak ilaçların toksisitesinin ve protokolün ne tip hastaya uygulanabileceğinin anlaşılabilmesi için bakılması gereken tahlil sonuçları yer alır. Klinik Onkoloji Eczacısı bu tahlil sonuçlarını mutlaka değerlendirir.”(56)

“Vücut yüzey alanı hesabı, verilecek ilaçların dozlarının belirlenmesinde en önemli parametredir. Klinik Onkoloji Eczacısı vücut yüzey alanı hesaplamasını gerçekleştirir ve hastanın tüm kürlerinde bu hesaplamayı dikkatle tekrarlar.”(56)

“Tüm bu basamaklarda karşılaşılan beklenmeyen ve/veya istenmeyen durumlar doğrudan hekim ile görüşülür. Tüm değişiklikler hasta dosyasına hekimin imzası ile beraber işlenir. Kayıtlar hassasiyetle tutulur. Günümüzde bilgisayar yazılımları sayesinde hastanın tıbbi takibinin düzenli olarak yapıldığı kayıt dosyaları oluşturmak mümkündür.”(56)

Kanser kemoterapisi gibi karmaşık ilaç tedavi protokollerinde, yan etkiler, ilaç-ilaç/ilaç-besin etkileşimleri, ilaç hataları ve geçimsizlikler gibi İİP'yi tecrübe etme riski çok daha yüksektir. Antikanser ilaçların kullanımı sıklıkla, anti-kanser tedavisinin yan etkilerini azaltmak veya önlemek için amacıyla başka ajanların kullanılmasına neden olmaktadır. Bu durum sayılan İİP risklerinin potansiyelinin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, kanserin kendisi daha çok ilaç kullanımını gerektirmektedir. Antineoplastik ajanlar dar bir terapötik aralığa ve karmaşık bir farmakolojik profile sahiptir. Onkoloji hastalarında, farmakokinetik parametreler, hastalığın kendisi tarafından veya malnütrisyon, hepatik ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle kolaylıkla değişebilir. Kanserli hastalar bu nedenle İİP açısından daha fazla risk altındadırlar (83). Bu açılardan klinik eczacılık hizmetlerinin ve klinik onkoloji

eczacısının multidisipliner ekibin içerisinde yer aldığı merkezlerde tedavi edilen kanser hastalarının tedavilerinin daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmektedir (84,85,86).

2.8. İlaç İlgili Problemler (İİP)

İlaçlar hastalık ve sağlık şikayetlerinin önlenmesi ve tedavisinin en önemli basamağıdır. Mevcut ilaçların kullanıcılarının sayısının artması ve teknolojinin gelişmesi ile üretilen daha karmaşık ilaç rejimleri daha fazla yan etkiye ve ilaç etkileşimlerine yol açmakta ve bu kompleks formülasyonlar oluşan İlaçla İlgili Problemlerin (İİP) takibini zorlaştırmaktadır. İİP, hem hastaları hem de toplumu etkileyen, artan sağlık harcamalarına (87) ek olarak, ciddi morbidite (88) ve mortaliteye (89) yol açmaktadır. İİP, istenen sağlık sonuçlarına fiilen ya da potansiyel olarak müdahalede bulunan ilaç tedavisini içeren bir olay ya da durumdur. İİP arasında ilaç hataları (reçete yazım hataları, ilaçların temin, hazırlama ve dağıtımında yapılan hatalar veya ilaç uygulama hataları) ve advers ilaç reaksiyonları (zararlı ve kasıtsız olan herhangi bir ilaca verilen cevap) yer alır. İİP, profilaksi, tanı, tedavi veya fizyolojik fonksiyonun değiştirilmesi için normal olarak kullanılan dozlarda oluşur. Ayrıca, advers ilaç olayları, bir ilacın kullanımı ile nedensel olarak ilişkili olsun ya da olmasın, bir zedelenme olarak tanımlanabilir (90). İİP hastanede yatan hastalarda nispeten daha yaygındır. Uluslararası çalışmalar hastanelerin bu tür sorunların yüksek oranda yaygın olduğunu ve sağlık profesyonellerin sorunları çözme ve iyileştirme için en önemli basamak olduğunu göstermektedir (91,92). Hastaların ilaç kullanımlarının sistematik olarak gözden geçirilmesi, klinik bilgiler ışığında, İİP'yi tanımlamak ve müdahaleleri başlatmak için etkili bir yöntemdir (93,94,95,96). Hasta morbidite ve mortalitesi artan maliyetlerde neden olabilir. İİP hastalara sağlık hizmeti sağlamada büyük bir sınırlamadır. Hastanın iyileşme süresini bu da sağlık ekonomisini etkilemektedir (97). Güçlü kanıtlar, İİP ile ilişkili olumsuz sonuçların önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermiştir. İİP ile ilişkili morbidite ve mortalitenin hastaneye maliyeti ABD'de 76,6 milyar dolardır. Yine ABD'de İİP ile ilgili 17 milyon acil servis ziyareti ve yılda 8,7 milyon hastanın hastaneye başvurduğu görülmektedir. Hastaneye kabul ve acil servis ziyaretlerinin çoğunluğuna

önlenebilir İİP'nin neden olduğu ve İİP'nin başarılı bir şekilde saptanması için etkili bir ilaç incelemesinin yapılması henüz yeterince karşılanmamış bir klinik ihtiyaç olarak önümüzdedir (90).

2.8.1. İlaçla İlgili Problemlerin nedenleri

İlaçlarla, hastalıkların semptomlarının iyileştirilmesi, önlenmesi veya teşhis edilmesi amaçlanmıştır, ancak diğer yandan, uygunsuz kullanımları morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. 1960'lı yıllarda, Talidomid felaketinden sonra İİP'ye olan ilgi artmış olsa da, ancak son yıllarda üzerinde dikkatli araştırmalar yapılmıştır. Literatür incelendiğinde, hem advers ilaç reaksiyonları hem de İİP'ye dair bilimsel makalelerin sayısı hızla artmaktadır (98). Genel olarak, ruhsat onayı almış ilaçların kullanımıyla ilgili sorunlar “İlaç İlgili Problemler” terimi ile özetlenebilir (99). İİP ile ilgili literatür tarandığında çoğu kez İİP'nin tanımlanması ve sınıflandırılmasına dair farklı yaklaşımlar görülür. İİP'nin tek tip tanımlanması ve sınıflandırılması problemlerin çeşitliliği ve farklılıklarından dolayı mümkün gözükmemektedir (100,101).

2.8.2. İlaçla İlgili Problemlerin sonuçları

İİP içsel ve dışsal problemler olarak temelde iki ana gruba ayrılabilir. İçsel problemler, ilacın kendisinin ve insan biyosisteminin farmasötik, kimyasal ve/veya farmakolojik özelliklerinin etkileşimi sonucu gözlenir. Bu nedenle içsel problemler, istenmeyen ilaç reaksiyonları, advers ilaç reaksiyonları ile eşanlamlıdır. Advers ilaç reaksiyonları, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “zararlı ve kasıtsız olan ve normal olarak insanlarda profilaksi, tanı veya hastalığın tedavisi için kullanılan dozlarda veya fizyolojik işlevin düzenlenmesi için kullanılan herhangi bir ilaca verilen cevap” olarak tanımlanmaktadır (102). Dışsal problemler ise, ilacın veya ilaçlı tedavinin planlama, reçeteleme, tedarik, hazırlama, sunum gibi süreçlerinde sağlık hizmetleri uzmanlarından veya doğrudan hastanın ilaçları kullanımı sürecinde ortaya çıkan problemlerdir. İİP, ilaç sağlık hizmetleri uzmanı, hasta veya tüketicinin kontrolünde iken, uygun olmayan ilaç kullanımı veya hasta zararına yol açabilecek

veya yol açabilecek önlenabilir bir olay olarak tanımlanmaktadır (<http://www.nccmerp.org>, Erişim tarihi: 10.05.2018). Bu nedenle, İİP'nin mutlaka hastaya zarar vermesi gerekmez. Aksine, advers ilaç reaksiyonları her zaman bir çeşit zarar içerir. Bilinen ilaç-ilaç etkileşimleri İİP olarak görülebilir, çünkü ilaçlar, tekil olarak etkileşimleri düşünülerek piyasaya sürülmezler (103,104,105).

İİP beş ana sınıfa ayrılabilir;

1. Reçeteleme ile ilgili problemler

- Reçete okuma hatası kaynaklı
- Hasta verileri ilgili (Hastaların karıştırılması vb.)
- Oda/Yatak/Servis bilgisi hatası ilgili
- İlaç adının yanlış yazılması kaynaklı
- Dozajın yanlış yazılması kaynaklı
- İlaç formunun yanlış yazılması kaynaklı
- Uygulama sıklığı kaynaklı
- Çok yüksek/çok düşük doz reçete edilmesi
- Tedavi süresi kaynaklı
- Uygulama yöntemi kaynaklı
- Endikasyon seçimi kaynaklı
- Kontraendikasyonlar
- İlaç-ilaç etkileşimleri
- Tedavide Duplikasyon (Omeprazol ve Pantoprazol'un beraber reçete edilmesi vb.) (100,106,107,108) (<http://www.nccmerp.org>, Erişim tarihi: 10.05.2018).

2. Lojistik ile ilgili problemler (Hastane eczanesi kaynaklı)

- İlaçların yanlış servise gönderilmesinden kaynaklı
- İlaçların yanlış hastaya gönderilmesinden kaynaklı
- Yanlış dozajın gönderilmesinden kaynaklı
- Yanlış konsantrasyon gönderilmesinden kaynaklı
- İlaçların yanlış zamanda gönderilmesinden kaynaklı (109)

3. Uygulama ile ilgili problemler

- İlacın hiç uygulanmaması/ihmal
- Reçetesiz ilaç uygulanması
- Hasta başında yanlış ilaç hazırlama
- Yanlış uygulama yolu
- Yanlış uygulama tekniği
- Yanlış dozaj uygulama
- Yanlış zamanda uygulama (en az 60dk erken veya geç) (110)

İİP'nin tespit edilip çözümlenmediği durumlarda ise;

- Hastanın yaşam kalitesinin düşmesine,
- Hastanede yatış süresinin artmasına,
- Artan genel sağlık bakımı maliyetine,
- Artan morbidite ve mortaliteye de sebep olabilmektedir. (Satish Kumar ve ark.2013)

2.8.3. İlaçla İlgili Problemlerin giderilmesinde eczacının rolü

Hastane eczacısının, ilaç ve medikal malzemelerin hastaneye satın alınması ve dağıtılmasındaki geleneksel rolü, hasta odaklı bir sağlık hizmeti sağlayıcısına doğru hızla evrilmektedir. Devletlerin ilaç harcamalarında kısıtlamalara gitmesinin yanı sıra İİP'den dolayı meydana gelen ek finansal harcamalarda artan farkındalık, klinik eczacılık hizmetlerinin hastanelerde uygulanmasını desteklemektedir. Uluslararası literatür incelendiğinde, hastane ortamlarındaki klinik eczane hizmetlerinin daha iyi bir tedavi kalitesine, İİP'nin azaltılmasına katkıda bulunduğu ve maliyetin düşürülmesi açısından etkin olduğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (111,112,113).

Farmakoterapinin başarısı sadece spesifik bir tanı için aktif ilaç bileşeninin doğru seçilmesiyle değil, aynı zamanda bir çok önemli ilaç-ilaç etkileşimleri, advers ilaç reaksiyonları, uyunc eksikliği gibi hasta ve ilaçla ilişkili faktörlerle de belirlenir. Bir ilacın reçetelenmesinden hastanın sağlığına kavuşana kadar ki yol her zaman arzu edildiği kadar doğrusal bir yol değildir. Klinik onkoloji eczacıları, günlük

uygulamada ilaçların rasyonel ve doğru kullanılmasına katkıda bulunur ve bunu yapmanın en iyi yollarını araştırır (114).

Klinik eczacıların multidisipliner kanser tedavisi ekibinde görev alması, İİPlerin azaltılmasında, ilaç uygunluğu ve kaynakların efektif kullanımına olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (115). Leape ve ark. yoğun bakım ünitelerinde klinik turlarda yer alan klinik eczacıların, önlenebilir İİP oranlarını, %66'ya kadar azaltabileceğini göstermiştir (116). Ayrıca ekonomik açıdan bakıldığında klinik eczacılık hizmetleri oldukça faydalı görünmektedir. 1996'dan 2000'e kadar bu konudaki literatür incelendiğinde Schumock ve ark. 16 çalışmada 1,7:1 ila 17:1 (medyan 4,68:1) arasında değişen bir fayda-maliyet oranı gözlemlemiştir (117).

2.9. İlaç İlgili Problemlerin sınıflandırılması

Yayınlanmış literatüre dayanarak, İİP çeşitli kategorilere ayrılabilir. Bu sınıflandırmaları doğrulamak için çeşitli hasta popülasyonlarında çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar seçilen bir hasta grubuna veya bir veya birkaç İİP kategorisine odaklanmıştır. Yöntemdeki bu farklılıklar ve İİP kavramı üzerinde farklı tanımların kullanılması nedeniyle, İİP'nin sıklığı ve çeşitleri çeşitli hasta grupları için farklılıklar oluşturmuştur. Bu farklılıklar, standartlaştırılmış İİP sınıflandırma sistemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bunlardan ilki, Strand ve meslektaşları tarafından ABD'de geliştirilen Strand sınıflandırmasıdır (Strand ve ark. 1990, Basger ve ark. 2014). Strand sınıflandırmasının ana amacı İİP'i tanımlamak, çözmek ve önlemektir. Bu yaklaşımda eczacı, ilaçların dağıtılmasının yanı sıra, ilaç tedavilerini izlemekten ve sonuçlarını değerlendirmekten sorumludur (118).

İİP'nin tespitinde kullanılan araçlar;

- Amerikan Hastane Eczacıları Birliği (ASHP) Sınıflandırması - 1996
- Cipolle/Morley/Strand Sınıflandırması
- Granada konsensüs
- Hanlon yaklaşımı
- Hepler-Strand Sınıflandırması

- Krska ve arkadaşları sistemi
- Mackie Sınıflandırması
- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC-MERP) taxonomy of medication errors
- PAS Kodlama Sistemi
- PI-Doc
- SHB-SEP Sınıflandırması
- Westerlund sistemi
- PCNE-İİP

Farklı sınıflandırma ve ölçütleme kriterleri içeren araçlarla gerçekleştirilen çalışmalarda, İİP'nin sıklığı ve nitelikleri farklı bulunmuştur. Birinci basamak sağlık sunucularında ve taburcu olan hastalarda İİP'nin sınıflandırılması ve belgelendirilmesi için kabul edilmiş standart bir araç bulunmamaktadır. Birçok çalışma, serbest eczanelerde İİP'nin tam bir sınıflandırmasına olanak tanıyan bir araç sağlamayı amaçlayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varmaktadır (119).

2.10. PCNE

İİPlerin tespiti ve sınıflandırılması amacı ile kullanılan araçlardan birisi olan PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) sınıflandırma sistemi, temel hedef olarak İİP'nin sebeplerini değerlendirmeyi amaçlar. PCNE ekonomik analiz yapmaya uygun değildir. PCNE, 1994 yılında bir çok Avrupa farmasötik bakım araştırmacısının bir araya gelmesi ile kurulmuştur. 2004 yılında resmi bir dernek (Hollanda yasalarına göre) haline gelmiştir. PCNE üyeliği, Avrupa'da farmasötik bakım araştırmaları ve/veya uygulama araştırmaları yapan herhangi bir kişi veya kuruma açıktır. PCNE bünyesinde 3 çalışma grubu bulunmaktadır;

1. İlaç İncelemeleri Çalışma Grubu
2. Kılavuz ve Göstergeler Çalışma Grubu
3. İlaç İlgili Problemler (İİP) Çalışma Grubu

İlaç incelemeleri çalışma grubunun amacı, hasta seçimine yönelik bir algoritma dahil olmak üzere, ilaç incelemesi yapmak için bir dizi kılavuz oluşturmak amacıyla uzmanları bir araya getirmektir (<https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification>, Erişim tarihi: 15.10.2018).

Kılavuz ve göstergeler çalışma grubunun amacı, ilaç bakımının pratikte etkili ve verimli hale getirilmesi için kılavuzlar oluşturmaktır. 2014 Çalışma Sempozyumu sırasında katılımcılar, kılavuzlar ve göstergeler oluşturmak üzere çalışacak bir grup oluşturdular. 2017 yılında ise çalışma konferansı sırasında göstergeler üzerine bir çalıştay gerçekleştirildi (<https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification>, Erişim tarihi: 15.10.2018).

İlaç ilgili problemler çalışma grubunun amacı, İİP'nin tanımlanması ve sınıflandırılması bu şekilde düzeltici ve iyileştirici faaliyetlerin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu tanımlama ve sınıflandırma amacı ile çalışma grubu PCNE-İİP sınıflandırma aracını geliştirmiştir. Çalışma grubu 2001 yılında çalışmalarına başlamış olmasına rağmen resmi olarak bu çalışma grubunun adlandırılması Eylül 2009'da gerçekleşmiştir. Çalışma grubu İİP'leri, "İstenen sağlık sonuçlarına fiilen ya da potansiyel olarak engel olan bir olay ya da durum" olarak nitелеmektedir. İİP tanımı ve PCNE-İİP sınıflandırmasının 2009 versiyonu, 2 Kasım 2009 Pazartesi günü Cenevre'deki İİP Üzerine Bir PCNE Çalışma Sempozyumu sırasında kapsamlı bir şekilde tartışılmıştır. Şu anki sürüm Şubat 2016'da bir uzmanlık toplantısında ve Nisan 2017'de bir sonraki uzman toplantısında geliştirilmiş olan Sürüm-8'dir. Ardından bu tezde de kullanılan PCNE-İİP v.8.02 yayınlanmıştır. PCNE-İİP, İİP'nin doğası, prevalansı ve insidansı ile ilgili araştırmalarda ve deneysel çalışmalarında bir süreç göstergesi olarak kullanım içindir. Ayrıca, sağlık bakım profesyonellerinin farmasötik bakım sürecinde İİP bilgisini belgellemelerine yardımcı olmak da amaçlanmıştır. Sınıflandırma boyunca, "ilaç" kelimesi kullanılır. Sürüm 8.02'nin önceki sürümlerden temel farkı, planlanan hasta müdahalelerinin sunulma şekli ve hasta müdahalelerinin kabulünün İİP'nin sınıflandırılmasına eklenmesidir. PCNE sınıflandırmasından verim elde edebilmek için sonuçları etkileyen ya da etkileyecek

olan gerçek problem veya problemlerin nedenlerden ayrıştırılması gerekmektedir. Çoğunlukla bu tip problemlere belli bir hata türü örneğin reçeteleme hatası veya ilaç kullanım/uygulama hatası neden olmaktadır. Ayrıca, her koşulda ilaç hataları ilaçla ilgili problemlere yol açmak zorunda değildir. Bu tür durumlarda an neden probleme yol açan medikasyon hataları gibi olaylardır. Bir neden ya da nedenlerin bir kombinasyonu ile sorun bir arada genellikle bir ya da daha fazla girişime yol açar (<https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification>, Erişim tarihi: 15.10.2018).

PCNE-İİP sınıflandırmasında Problemler için 3 ana alan, 7 gruplandırılmış alt alan, Nedenler için 8 ana alan, 35 gruplandırılmış alt alan ve Girişimler için 5 ana alan bulunmaktadır. Sürüm-7’de 3 alan dahil olmak üzere “Hasta Müdahale Önerilerinin Kabulü” adlı yeni bir bölüm eklenmiştir. Hasta müdahaleleri hakkında 16 gruplandırılmış alt alan ve Hasta Müdahalelerinin Kabulü için 10 alt alan bulunmaktadır. Bu alt alanlar, ana alanlar için açıklayıcı olarak görülebilir. 2003 yılında 4 ana alan ve 7 alt alan içeren sorunun çözülüp çözülmediğini ya da hangi sorunun çözüldüğünü belirtmek için bir ölçek eklenmiştir (<https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification>, Erişim tarihi: 15.10.2018).

2.11. Kanser Kemoterapisinden Kaynaklanan İlaçla İlgili Problemler

Kanserli hastaların farmakolojik tedavisi çoklu yan etkilerle ilişkilidir (120). Yan etkilerin nedeni genellikle ilaçların toksisitesinden kaynaklanmakla birlikte, ilaç-ilaç etkileşimleri, advers ilaç olayları problemleri güçlendirebilir veya yoğunlaştırabilir. Kanser hastalarının %4’ünde bu problemler ölüm sebebi olarak görülmektedir (121). Kanser hastaları, kanser kemoterapisi ilaçlarının yanında kronik diğer hastalıkları ve/veya kemoterapi ilgili yan etkilerin yönetimi için ilaçları sıklıkla kullanırlar. Bu polifarmatik ilaç kullanımı hastayı olası artan ilaç etkileşimleri riskine karşı daha fazla duyarlı kılar (122). Karmaşık bir tedavi olan kanser kemoterapisi, yan etkiler, etkileşimler, ilaç hataları ve advers ilaç reaksiyonları gibi DRP’leri tecrübe etme riski daha yüksek bir tedavidir. Antikanser ilaçların kullanımı genellikle, anti-kanser tedavisinin yan etkilerini azaltmak veya önlemek için başka ajanların kullanılmasına

ve böylece etkileşim potansiyelinin artmasına neden olur. Dahası, kanserin kendisi daha fazla ilaç ihtiyacını artırır. Sitotoksik ajanlar dar bir terapötik pencereye ve karmaşık bir farmakolojik profile sahiptir. Onkoloji hastalarında, farmakokinetik parametreler, hastalığın kendisi tarafından veya malnütrisyon, azalan serum bağlayıcı proteinler, ödem veya hepatik ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle değiştirilebilir. Farmakokinetik etkileşimler, bir ilacın emilimini, dağıtımını, metabolizmasını veya atılımını değiştirir. Farmakokinetik etkileşimlerin çoğunluğu sitokrom P450 karaciğer enzimlerini inhibe veya indüklemenin bir sonucudur (122). Bu mekanizma ile birçok antikanser ajanı metabolize olduğundan (123), sitokrom P450'yi içeren potansiyel ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilir. Bir farmakodinamik etkileşim, bir ilacın yanıtını etkileyen bir katkı, sinerjik veya antagonistik etki ile karakterizedir (124). Kanserli hastalar bu nedenle ilaç etkileşimleri için daha fazla risk altındadırlar. Bunun için, tüm sağlık hizmeti sağlayıcılarının, bu hastalarda mümkün olduğunca tedaviye bağlı riskleri en aza indirmelerinin hedefi olmalıdır (125).

Hastanede yatan hastalarda İİPle ilgili daha kapsamlı bir çalışma, sağlık çalışanlarının İİP insidansını azaltmaya çalıştıkları için değerli bilgiler sağlayacaktır (126). Ancak hastanede yatan hastalar arasında kapsamlı İİP hakkında veri azlığı vardır. Ayaktan kanser hastalarında yapılan bir Kanada çalışmasında, kanser hastalarının% 27'sinin antikanser ajanları içeren PDI'lara maruz kaldığı gösterilmiştir. Hastaneye yatırılan kanser hastalarında, 8 ya da daha fazla ilacın kullanımı ve 6 günlük hastanede kalış süresi potansiyel ilaç etkileşimleri için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (122).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmanın tasarımı

Çalışma Kasım 2017 - Mart 2018 tarihleri arasında Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğinde, hastane bünyesinde kurulu Klinik Eczacılık ve İlaç Danışmanlığı Merkezinde görev alan ve klinik eczacılık doktora eğitimine devam eden eczacılar tarafından, ayakta tedavi gören onkoloji hastaları ile prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Medikal onkoloji kliniğinde 2 Medikal Onkolog, 1 Dahiliye Uzmanı ve 5 kemoterapi hemşiresi hizmet vermektedir. Çalışmamızdan önce medikal onkoloji kliniğinde klinik eczacılık hizmetleri verilmemektedir ve kanser hastalarının klinik eczacılarla hiçbir etkileşimi bulunmamaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmada ayaktan/günübirlik kemoterapi uygulaması için hastaneye müracaat eden ve/veya en az 2 kez (2 kür) onkoloji kliniğinde tedavi gören tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma süresince tedavilerini başka bir merkezde almaya devam eden veya hayatını kaybeden hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Her hastanın tıbbi durumu ve tedavi planı doğrudan sorumlu hekimi ile yüz yüze ya da telefonla görüşülerek incelenmiştir. Tedavi sürecinde her türlü değişiklik (örneğin hastanın hayati bulguları, laboratuvar değerleri ve tedavi protokolü) kaydedilmiştir. Belirlenen her İİP doğrudan reçete yazan sorumlu hekime bildirilmiş ve tartışılmıştır. Karşılaşılan problemler için en uygun çözüm yolları onkoloji kliniği ekibine bildirilmiştir. Klinik onkoloji eczacılarının tavsiyeleri hekimler tarafından değerlendirilmiş, onaylanmış ve dikkate alınmıştır. İİP, Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) İİP sınıflandırma aracı sürüm8.01 kullanılarak kategorize edildi (<https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification>, Erişim tarihi: 15.10.2018). Tüm veriler hastanın tıbbi kayıtlarından ve doğrudan hasta-eczacı görüşmelerinden toplanmıştır. Her hasta için ilaç kullanım verileri detaylı bir şekilde

incelenmiştir. İİP'nin insidansını ölçmek için hasta başına düşen İİP sayısı hesaplanmıştır. PCNE-İİP, İngiliz Ulusal Formülleri (BNF), Medscape, Micromedex, Lexi-Comp Online, UpToDate ve Drugs.com gibi standart veritabanlarını ve BC Cancer Foundation Cancer Management Guidelines kullanılmıştır. Kemoterapi doz hesaplamalarında Karboplatin gibi kreatinin klerensine dayalı özel hesaplamalar gerektiren ilaçlar için Cockcroft-Gault Denklemi $\{[(140 - \text{yıl cinsinden yaş}) \times (\text{kg cinsinden vücut ağırlığı}) / [72 \times \text{mg/dL cinsinden serum kreatinin}]] \times (\text{kadınlar için } 0.85), \text{ Vücut Yüzey Alanı hesaplamaları için Mosteller eşitliği } (\text{Boy} \times \text{Ağırlık} / 3600)^{1/2}$ kullanılmıştır.

PCNE -İİP Sürüm-8.01 sınıflandırmasında kodların bulunması veya seçilmesi

PCNE-İİP Sürüm-8.01, 5 ana bölümden oluşmaktadır.

1. Problemler
2. Nedenler
3. Planlanmış Müdahaleler
4. Müdahalelerin Kabulü
5. İİP'nin Durumu

PCNE-İİP sınıflamasının kullanılması için, gerçek (ya da potansiyel) problemi (sonucu etkileyecek ya da etkileyecek) nedenlerinden (sebeplerinden) ayırmak önemlidir. Genellikle problemler, reçete hataları ilaç kullanım hataları veya yönetimsel hatalar gibi belirli bir hata türünden kaynaklanır. Ancak, sorunun ortaya çıkması için her zaman bir hatada söz konusu olmayabilir. Ayrıca, bir ilaç hatası, İİP'ye yol açması gerekmediği gibi, sorun olmayabilir ya da problem potansiyeldir. Nedeni genellikle, problemi (veya buna neden olan) davranış biçimidir. Bir nedenin veya nedenlerin bir arada bulunması ve bu nedenlerle beraber bir problemin olması bir veya daha fazla müdahaleye yol açacaktır.

Sınıflandırma, ilgi duyulan konuya göre iki şekilde kullanılabilir. Sadece ana alanlar kullanılıyorsa, genel olarak araştırma amaçları için yeterli bilgi vardır. Sistem,

farmasötik bakım faaliyetlerinin doğrudan uygulama alanındaki durumunu belgelemek için kullanılacaksa, alt alanlar oldukça yararlı olacaktır.

Problemler Bölümü

Temel olarak sorun, ilaçlarla ilgili tedavide beklenen veya beklenmeyen olaylar veya durumlar olarak tanımlanır. Tabloda Problemler P kodları ile gösterilir. Problemler bölümünde 3 ana alan vardır. Veri girişinde öncelikle belirlenen sorunun değerlendirilebilmesi için aşağıdaki açıklamalar doğrultusunda ilgili tablolara ulaşılır;

Tedavinin klinik etkisi beklendiği gibi değildir veya tedavi yoktur.	Tablo 1 / P1
Hasta normal dozda advers ilaç veya toksik reaksiyondan muzdariptir.	Tablo 1 / P2
Tedavide hiçbir şey yanlışı görünmüyor, ancak başka bir sorun var.	Tablo 1 / P3

Nedenler Bölümü

Her (potansiyel) sorunun bir nedeni vardır. Neden, potansiyel ya da gerçek bir problemin ortaya çıkmasına yol açan eylemdir (ya da eylemsizliktir). Bir problem için daha fazla (potansiyel) sebep olabilir. Tabloda Nedenler C kodları ile gösterilir. Veri girişinde öncelikle belirlenen nedenler değerlendirilebilmesi için aşağıdaki açıklamalar doğrultusunda ilgili tablolara ulaşılır;

İİP'nin nedeni ilacın seçimiyle ilgilidir.	Tablo 2 / C1
İİP'nin nedeni, ilaç formunun seçimiyle ilgilidir.	Tablo 2 / C2
İİP'nin nedeni bir doz veya dozaj planının seçilmesi ile ilgilidir.	Tablo 2 / C3
İİP'nin nedeni, tedavinin süresi ile ilgilidir.	Tablo 2 / C4
İİP'nin nedeni, reçeteleme veya dağıtım sürecinin lojistiğiyle ilgilidir.	Tablo 2 / C5
İİP'nin nedeni, hastanın uygun dozaj talimatlarına (prospektüs) rağmen bir sağlık uzmanı veya hasta bakıcı tarafından verilen ilacı alma şekli ile ilgilidir. (Esas olarak hasta bakıcıları tarafından hastane ya da evde bakım için kullanılır)	Tablo 2 / C6
İİP'nin nedeni, hastanın kişiliği veya hastanın davranışına bağlıdır.	Tablo 2 / C7
Diğer	Tablo 2 / C8

Planlanan Müdahaleler Bölümü

Sorunun nedenini çözebilmek için bir veya daha fazla müdahaleye gerek olacaktır. Tabloda Planlanan Müdahaleler I kodları ile gösterilir. Veri girişinde öncelikle belirlenen planlanan müdahalelerin değerlendirilebilmesi için aşağıdaki açıklamalar doğrultusunda ilgili tablolara ulaşılır;

Müdahale yok veya edilemez	Tablo 3 / I0
Reçete edenin yoluyla müdahale	Tablo 3 / I1
Hastaya, hasta bakıcıları veya hastanın akrabaları yoluyla müdahale	Tablo 3 / I2
Doğrudan ilacın değiştirilmesi veya kullanımında değişiklik yapılması ile müdahale	Tablo 3 / I3
Diğer müdahaleler	Tablo 3/ I4

Müdahalelerin Kabulü Bölümü

Bu bölümde, hastaya veya reçete edene yapılan müdahale önerilerinin kabul edilip edilmediği belirtilir. Tabloda Müdahalelerin Kabulü A kodları ile gösterilir. Veri girişinde öncelikle belirlenen müdahale kabüllerinin değerlendirilebilmesi için aşağıdaki açıklamalar doğrultusunda ilgili tablolara ulaşılır;

Müdahale kabul edildi (doktor veya hasta tarafından)	Tablo 4 / A1
--	--------------

Müdahale kabul edilmedi (doktor veya hasta tarafından)	Tablo 4 / A2
Hiçbir müdahale önerilmedi veya kabul edilip edilmediği bilinmiyor	Tablo 4 / A3

İİP'nin Durumu Bölümü

Bu bölüm, bir sorunun çözülüp çözülmediğini belgelemek için kullanılır. Değerlendirme için, sorunun, reçete eden ve hasta tarafından (A kodu) kısmen veya tamamen kabul edilmeyen özel bir müdahale (I-kodu) ile çözülüp çözülmediğini belirtmek için kullanılır. Tabloda İİP'nin Durumu O kodları ile gösterilir. Veri girişinde öncelikle belirlenen İİP'nin durumunun değerlendirilebilmesi için aşağıdaki açıklamalar doğrultusunda ilgili tablolara ulaşılır;

Sorun tamamen çözümlendi	Tablo 5 / O1
Sorun kısmen çözümlendi	Tablo 5 / O2
Sorun çözümlenemedi	Tablo 5 / O3

Tablo 1. Problemler

	V8.02 Kod	Birincil Alanlar
1. Tedavinin Etkinliği Farmakoterapinin (eksikliği) etkisiyle (potansiyel) bir sorun var	P1.1 P1.2 P1.3	İlaç tedavisinin etkisi yok İlaç tedavisinin etkisi optimal değil Tedavi edilmeyen semptomlar veya endikasyon
2. Tedavi Güvenliği Hasta advers ilaç reaksiyonundan dolayı zarar görmüş veya görebilir	P2.1	Hasta bir advers ilaç reaksiyonlarından dolayından sıkıntı çekmektedir veya muhtemelen çekecektir
3. Diğer	P3.1 P3.2 P3.3	Tedavinin maliyet etkinliği ile ilgili sorun Gereksiz ilaç tedavisi Daha fazla açıklama gerekli

Tablo 2. Nedenler (Olası Problemler İçin Olası Nedenler Dahil) Bir problemin daha fazla nedeni olabilir

	Birincil Alanlar	V8.02 Kod	Neden
R E Ç E T E L E M E	1. İlaç Seçimi İİP'nin nedeni ilaç seçimiyle ilişkili olabilir	C1.1	Kılavuzlara / formülasyona uygun olmayan ilaç
		C1.2	Uygun olmayan ilaç (kılavuzlara uygun aksi halde kontrendikasyondur)
		C1.3	İlaç için endikasyon yok
		C1.4	İlaçların veya ilaçlar ve bitkisel ilaçların uygun olmayan kombinasyonu
		C1.5	Terapötik grup veya etken maddenin uygun olmayan tekrarı yapılmış
		C1.6	Mevcut endikasyona rağmen ilaç tedavisi yok
		C1.7	Endikasyon için çok sayıda ilaç reçete edilmiş
	2. İlaç Formu İİP'nin nedeni ilaç formu seçimiyle ilişkili olabilir	C2.1	Uygun olmayan ilaç formu (bu hasta için)
	3. Doz Seçimi İİP'nin nedeni dozaj planının seçimi ile ilgili olabilir	C3.1	İlaç dozu çok düşük
		C3.2	İlaç dozu çok yüksek
		C3.3	Doz rejimi yeterli sıklıkta değil
		C3.4	Doz rejimi çok sık
		C3.5	Doz zamanlama talimatları yanlış, anlaşılabilir veya eksik
L O J İ S T İ K	4. Tedavi Süresi İİP'nin nedeni tedavinin süresiyle ilişkili olabilir	C4.1	Tedavi süresi çok kısa
		C4.2	Tedavi süresi çok uzun
		C5.1	Reçetelenen ilaç temin edilemiyor
		C5.2	Gerekli bilgi sağlamadı
	5. Lojistik İİP'nin nedeni reçeteleme ve sunum sürecinin lojistiği ile ilgili olabilir	C5.3	Yanlış ilaç veya doz önerilmiş (OTC)
		C5.4	Yanlış ilaç veya doz verilmiş
	6. İlaç Kullanımı/Süresi İİP'nin nedeni hastanın uygun bir talimata rağmen (prospektüs) bir sağlık uzmanı veya hasta bakıcı tarafından verilen ilacı alma şekli ile ilgili olabilir	C6.1	Uygulama ve/veya doz aralıklarının zamanlaması uygun değil
		C6.2	İlaç gerektiğinden az kullanılıyor/uygulanıyor
		C6.3	İlaç gerektiğinden fazla kullanılıyor/uygulanıyor
		C6.4	İlaç hiç kullanılmıyor/uygulanmıyor
		C6.5	Yanlış ilaç kullanılıyor/uygulanıyor
		C6.6	İlaç yanlış yoldan kullanılıyor/uygulanıyor
K U L L A N I M	7. Hasta ile İlişkili İİP'nin nedeni hastanın kişiliği veya hastanın davranışı ile ilişkili olabilir (kasıtlı veya kasıtsız)	C7.1	Hasta, reçetelenenden az ilaç kullanır veya ilacı hiç almaz
		C7.2	Hasta, reçetelenenden fazla ilaç kullanır
		C7.3	Hasta, ilacı kötüye kullanıyor
		C7.4	Hasta, gereksiz ilaç kullanıyor
		C7.5	Hasta ilaçla etkileşen besin alıyor
		C7.6	Hasta ilacı uygun olmayan koşullarda saklamış
		C7.7	Hasta, uygun olmayan dozda veya dozlama aralıklarında ilaç alıyor
		C7.8	Hasta, ilacı uygun olmayan yoldan almış
		C7.9	Hasta, ilacı talimatlara uygun kullanamıyor
	8. Diğer	C8.1	Sonuçların hiç yada yetersiz izlemi (TDM dahil)
		C8.2	Diğer nedenler, belirtiniz
		C8.3	Açık bir neden yok

Tablo 3. Planlanan Müdahaleler Bir problem birden fazla müdahaleye neden olabilir

Birincil Alanlar	V8.02 Kod	Müdahaleler
Müdahale edilmedi	I0.1	Müdahale edilmedi
1. Reçete eden hekim seviyesinde müdahale	I1.1	Reçete eden hekim sadece bilgilendirildi
	I1.2	Reçete eden hekim bilgi istedi
	I1.3	Reçete eden hekime müdahale önerildi
	I1.4	Reçete eden hekimle müdahale tartışıldı
2. Hasta seviyesinde müdahale	I2.1	Hasta (ilaç) danışmanlığı verildi
	I2.2	Sadece yazılı bilgi verildi (sadece)
	I2.3	Hasta reçete eden hekime yönlendirildi
	I2.4	Aile üyesi/hasta bakımından sorumlu kişiyle konuşuldu
3. İlaç seviyesinde müdahale	I3.1	İlaç olarak değiştirildi
	I3.2	Doz olarak değiştirildi
	I3.3	Formülasyon olarak değiştirildi
	I3.4	Kullanma talimatları olarak değiştirildi
	I3.5	İlaç durduruldu
	I3.6	Yeni ilaca başlandı
4. Diğer Müdahaleler ve Aktiviteler	I4.1	Diğer girişim (belirtiniz)
	I4.2	İlaç yan etkileri yetkili birimlere bildirildi

Tablo 4. Müdahalenin Kabulü Müdahale önerisi başına bir kabul düzeyi

Birincil Alanlar	V8.02 Kod	Uygulama
1. Müdahale kabul edildi (Reçete eden veya hasta)	A1.1	Müdahale kabul edildi ve tamamen uygulandı
	A1.2	Müdahale kabul edildi, kısmen uygulandı
	A1.3	Müdahale kabul edildi ancak uygulanmadı
	A1.4	Müdahale kabul edildi, uygulama bilinmiyor
2. Müdahale kabul edilmedi (Reçete eden veya hasta)	A2.1	Müdahale kabul edilmedi: Uygulanabilir değil
	A2.2	Müdahale kabul edilmedi: Karşılıklı anlaşılamadı
	A2.3	Müdahale kabul edilmedi: Başka bir nedenlerden dolayı (belirtiniz)
	A2.4	Müdahale kabul edilmedi: Bilinmeyen bir sebep
3. Diğer (Kabül edilip edilmediğine dair bilgi yok)	A3.1	Müdahale önerildi, kabul edilmediği bilinmiyor
	A3.2	Müdahale önerilmedi

Tablo 5. İİP'nin Durumu Bu alan, müdahalenin sonucunu göstermektedir. Bir problem (ya da müdahalelerin bir araya gelmesi) sadece sorunun çözmenin bir seviyesine neden olabilir

Birincil Alanlar	V8.02 Kod	İİP'nin Durumu
0. Sorunun durumu bilinmiyor	O0.1	Sorunun durumu bilinmiyor
1. Sorun çözümlendi	O1.1	Sorun tamamen çözümlendi
2. Sorun kısmen çözümlendi	O2.1	Sorun kısmen çözümlendi
3. Sorun çözümlenemedi	O3.1	Sorun çözülmedi, hastanın işbirliği eksikliği
	O3.2	Sorun çözülmedi, reçete edenle işbirliği eksikliği
	O3.3	Sorun çözülmedi, müdahale etkili değil
	O3.4	Sorunu çözme veya çözme imkanı yok

4. BULGULAR

Dört aylık çalışma süresince toplam 112 hasta medikal onkoloji kliniğini ziyaret etti. Tedavilerini başka bir merkezde almaya devam eden veya hayatını kaybeden 11 hasta çalışma dışı bırakıldı. Klinik onkoloji eczacıları 101 hastaya klinik eczacılık hizmetini sundular. Hizmet verilen 55 (% 54,5) hastada en az bir İİP tespit edildi. Bir veya birden fazla İİP gözlemlenen 55 hastada toplam 251 İİP tespit edildi.

Hizmet verilen hastaların ortalama yaş aralığı $59,15 \pm 12,09$ idi. Yaş dağılımı ile İİP arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p/0,009$). Hastaların % 36,6'sı erkekti. Cinsiyet ve Vücut Yüzey Alanı (VYA) dağılımı İİP'ye göre değişmedi. (Tablo 6).

Tablo 6. İİP'ye Göre Temel Demografik Özellikler

Demografik Özellikler	Toplam (n=101)		İİP Tespit Edilen		İİP Tespit Edilmeyen	
	n	%	55	(54,5%)	46	(45,5%)
Ortalama Yaş, Yıl	59,15	$\pm 12,09$	62,22	$\pm 11,599$	57,00	$\pm 11,595^*$
Cinsiyet, Erkek	37	36,6	21	38,2	16	34,8
Cinsiyet, Kadın	64	63,4	34	61,8	30	65,2
Ortalama VYA	1.76	$\pm 0,17$	1,74	$\pm 0,1811$	1,76	$\pm 0,17$
Meme Kanseri	40	39,6	15	27,3	25	54,3
Gastrointestinal K.	29	28,7	18	32,7	11	23,9
Jenitoüriner K.	7	6,9	5	9,1	2	4,3
Jinekolojik K.	5	5	4	7,3	1	2,2
Akciğer K.	9	8,9	5	9,1	4	8,7
Deri ve Melanoma K.	0	0	0	0	0	0
Lenfoma	7	6,9	6	10,9	1	2,2
Diğer	4	4,0	2	3,6	2	4,3

* $p < 0,05$ diğerlerinden anlamlı

İİP tespit edilen hastalar tespit edilmeyen hastalardan ortalama daha fazla sayıda ilaç kullandılar ($10,8 \pm 3,6$ ve $8,1 \pm 2,8$, $p/0,009$). Başlıca dört ilaç sınıfı, antihipertansif ajanlar (% 31,6, $p/0,04$), bitkisel droglar (%31,6, $p/0,04$), antidiyabetikler (%17,8, $p/0,02$) ve antitrombosit ajanlar (%8,9, $p/0,03$) idi. İİP'li hastaların, Proton-Pompa İnhibitörleri (PPI), Kortikosteroidler, Antihiperlipidemik ajanlar, Tiroid hormonları, Nonsteroidal Anti-Inflamatuvar İlaçlar (NSAID'ler), diüretikler, antikoagülanlar ve antidepresanlar gibi ilaçları kullandıkları görüldü. (Tablo 7).

Tablo 7. İİP Tespitine Göre İlaçlarla İlişkili Faktörler

	Toplam (n=101) İİP Tespit Edilen				İİP Tespit Edilmeyen	
	n	%	n	%	n	%
Antihipertansifler	32	31,6	22	40,0	10	21,7
Antiaritmikler	3	2,9	2	3,6	1	2,1
Diüretikler	4	3,9	3	5,4	1	2,1
Antihiperlipidemikler	10	9,9	8	14,5	2	4,3
Antidiyabetikler	18	17,8	14	25,4	4	8,7*
Antikoagülanlar	2	1,9	2	3,6	0	0
Antiplateletler	9	8,9	8	14,5	1	2,1*
Proton Pompa İnhibitörleri	14	13,8	9	16,3	5	10,8
Tiroid Hormonları	10	9,9	4	7,2	6	13
NSAİİler	12	11,8	9	16,3	3	6,5
Antibiyotikler	1	0,9	0	0	1	2,1
Antidepresanlar	10	9,9	8	14,5	2	4,3
Kortikosteroidler	11	10,8	8	14,5	3	6,5
Laksatifler	2	1,9	1	1,8	1	2,1
Vitaminler / Mineraller	9	8,9	4	7,2	5	10,8
Bitkisel Droglar	32	31,6	29	52,7	3	6,5*
Alternatif Metodlar	1	0,9	1	1,8	0	0

* $p < 0,05$ diğerlerinden anlamlı

İİP tespit edilen hastalar, İİP tespit edilmeyen hastalardan daha fazla ortalama kronik hastalık insidansı sergiledi ($5,4\pm3,3$ 'e karşı $3,43\pm2,0$, $p/0,0001$). Hastalarda en sık görülen iki endikasyon hipertansiyon (% 49,1, $p/0,004$) ve diyabet (% 32,7, $p/0,006$) idi (Tablo 8).

Tablo 8. İİP Tespitine Göre Hastalıkla İlişkili Faktörler

	Toplam (n=101)		İİP Tespit Edilen		İİP Tespit Edilmeyen	
	n	%	n	%	n	%
Sadece Kanser	39	38,6	14	25,5	25	54,3
Hipertansiyon	35	34,7	27	49,1	8	17,4
Diyabet	22	21,8	18	32,7	4	8,7
Konjestif Kalp Yetmezliği	0	0	0	0	0	0
Böbrek Yetmezliği	1	1	1	1,8	0	0
Koroner Kalp Hastalıkları	0	0	0	0	0	0
Hiperlipidemi	12	11,9	2	3,6	10	21,7
Astım	2	2	0	0	2	4,3
Hiper/Hipotiroid	11	10,9	5	9,1	6	13
Diğer	21	20,8	17	30,9	4	8,7

Tedavi etkinliği, başlıca İİP çeşidi olarak bulundu (251 İİP'den 126'sı; % 50,2'si). Tedavi etkinliğini, tedavi güvenliği izlemektedir (62;% 24,7) (Tablo 9).

Tablo 9. PCNE-İİP V8.02 Sınıflandırma Aracına Göre Tanımlanmış Problemler

V8.02 Kod	Problemler (Olası Problemler Dahil)	Toplam 251	
		n	%
P1	Tedavinin Etkinliği	126	50,2
P1.2	İlaç tedavisinin etkisi optimal değil	76	30,3
P1.3	Tedavi edilmeyen semptomlar veya endikasyon	50	19,9
P2	Tedavi Güvenliği	62	24,7
P2.1	Hasta bir advers ilaç reaksiyonlarından dolayından sıkıntı çekmektedir veya muhtemelen çekecektir	62	24,7*
P3	Diğer	63	25,1
P3.2	Gereksiz ilaç tedavisi	20	8,0
P3.3	Daha fazla açıklama gerekli	43	17,1*

* p <0,05 diğerlerinden anlamlı

İlaç seçimi İİP'in en önemli nedenidir (104;% 41,4) ve bunu ilaç dağıtımı (% 44;% 17,5) izlemiştir. Çalışmada, toplam 251 İİP nedeni tespit edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. PCNE-İİP V8.02 Sınıflandırma Aracına Göre Tanımlanmış Nedenler

V8.02 Kod	Nedenler (Olası Problemler İçin Olası Nedenler Dahil)	Toplam 251	
		n	%
C1	İlaç Seçimi	104	41,4
C1.2	Uygun olmayan ilaç (kılavuzlara uygun aksi halde kontrendikasyondur)	2	0,8
C1.4	İlaçların veya ilaçlar ve bitkisel ilaçların uygun olmayan kombinasyonu	38	15,1
C1.5	Terapötik grup veya etken maddenin uygun olmayan tekrarı yapılmış	1	0,4
C1.6	Mevcut endikasyona rağmen ilaç tedavisi yok	47	18,7
C1.7	Endikasyon için çok sayıda ilaç reçete edilmiş	16	6,4
C3	Doz Seçimi	32	12,7
C3.1	İlaç dozu çok düşük	2	0,8
C3.2	İlaç dozu çok yüksek	7	2,8
C3.5	Doz zamanlama talimatları yanlış, anlaşılmaz veya eksik	23	9,2*
C5	Lojistik	44	17,5
C5.2	Gerekli bilgi sağlanamadı	37	14,7*
C5.3	Yanlış ilaç veya doz önerilmiş (OTC)	7	2,8
C6	İlaç Kullanımı/Süresi	27	10,8
C6.1	Uygulama ve/veya doz aralıklarının zamanlaması uygun değil	24	9,6*
C6.4	İlaç hiç kullanılmıyor/uygulanmıyor	2	0,8
C6.5	Yanlış ilaç kullanılıyor/uygulanıyor	1	0,4
C7	Hasta ile İlişkili	5	2,0
C7.1	Hasta, reçetelenenden az ilaç kullanır veya ilacı hiç almaz	1	0,4
C7.5	Hasta ilaçla etkileşen besin alıyor	3	1,2
C7.7	Hasta, uygun olmayan dozda veya dozlama aralıklarında ilaç alıyor	1	0,4
C8	Diğer	39	15,5
C8.2	Diğer nedenler, belirtiniz	39	15,5*

* p <0,05 diğerlerinden anlamlı

Basit doğrusal regresyon analizi, hasta başına düşen ilaç sayısı ile İİP arasında pozitif veya doğrudan bir ilişki olduğunu gösterdi [korelasyon katsayısı (r) = 0,533, r^2 = 0,2840, standart sapması ($Sy.x$) = 1 640, $p \leq 0,009$] (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve İİP Başına İlaç Sayısının Basit Doğrusal Regresyon Analizi

n	Korrelasyon	Sig.					
17	533	28					
Ort.	Std. Sapma	Std. Hata Ort.	95% Farkın Güven Aralığı		t	df	Sig. (2-tailed)
			Alt	Üst			
-4,882	6,763	1,640	-8,359	-1,405	-2,977	16	9

Toplam 691 adet müdahale planlandı. Çoğu müdahale hasta seviyesinde gerçekleşti (542;% 78,4) (Tablo 12). Toplam 211 müdahale kabul edildi ve bunların 165'i (% 78,2) tam olarak uygulandı (Tablo 13). Toplam 214 İİP belirlendi ve 185 (% 86,4) İİP tamamen çözüldü, 21 (% 9,8) İİP kısmen çözüldü, 5 (% 2,3) İİP çözülmedi (Tablo 14).

Tablo 12. PCNE-İİP V8.02 Sınıflandırma Aracına Göre Planlanan Müdahaleler

V8.02 Kod	Planlanan Müdahaleler	Toplam 691	
		n	%
I1	Reçete eden hekim seviyesinde müdahale	53	7,7
I1.1	Reçete eden hekim sadece bilgilendirildi	51	7,4
I1.2	Reçete eden hekimden bilgi alındı	2	0,3
I2	Hasta seviyesinde müdahale	542	78,4
I2.1	Hasta (ilaç) danışmanlığı verildi	302	43,7*
I2.3	Hasta reçete eden hekime yönlendirildi	74	10,7
I2.4	Aile üyesi/hasta bakımından sorumlu kişiyle konuşuldu	166	24,0
I3	İlaç seviyesinde müdahale	4	0,6
I3.2	Doz olarak değiştirildi	1	0,1
I3.5	İlaç durduruldu	2	0,3
I3.6	Yeni ilaca başlandı	1	0,1
I4	Diğer Müdahaleler ve Aktiviteler	92	13,3
I4.1	Diğer girişim (belirtiniz)	3	0,4
I4.2	İlaç yan etkileri yetkili birimlere bildirildi	89	12,9

* p <0,05 diğerlerinden anlamlı

Tablo 13. PCNE-İİP V8.02 Sınıflandırma Aracına Göre Müdahalenin Kabulü

V8.02 Kod	Müdahalenin Kabulü	Toplam 211	
		n	%
A1	Müdahale kabul edildi	211	100,0
A1.1	Müdahale kabul edildi ve tamamen uygulandı	165	78,2*
A1.2	Müdahale kabul edildi, kısmen uygulandı	42	19,9
A1.3	Müdahale kabul edildi ancak uygulanmadı	1	0,5
A1.4	Müdahale kabul edildi, uygulama bilinmiyor	3	1,4

* p <0,05 diğerlerinden anlamlı

Tablo 14. PCNE-İİP V8.02 Sınıflandırma Aracına Göre İİP'nin Durumu

V8.02 Kod	İİP'nin Durumu	Toplam 214	
		n	%
O0	Sorunun durumu bilinmiyor	3	1,4
O0.1	Sorunun durumu bilinmiyor	3	1,4
O1	Sorun çözümlendi	185	86,4
O1.1	Sorun tamamen çözümlendi	185	86,4*
O2	Sorun kısmen çözümlendi	21	9,8
O2.1	Sorun kısmen çözümlendi	21	9,8
O3	Sorun çözümlenemedi	5	2,3
O3.1	Sorun çözülmedi, hastanın işbirliği eksikliği	1	0,5
O3.2	Sorun çözülmedi, reçete edenle işbirliği eksikliği	1	0,5
O3.4	Sorunu çözme veya çözme imkanı yok	3	1,4

* p <0,05 diğerlerinden anlamlı

Tablo 15. Etken Maddelere Göre Sık Karşılaşılan İİP ve Planlanan Müdahaleler

Etken Madde	Tespit Edilen Problemler	V8.01 Kod	Müdahaleler
Afatınıb	Dermal Toksikite Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Afatınıb	Diyaire	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Aksitinib (Oral)	Tedaviye Uyunç	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Asparajinaz	Hipersensitivite	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Asparajinaz	Hazırlamada Doz Hatası	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Anastrozole	Hepatik Yetmezlik	I.1	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi
Anastrozole	Hiperlipidemi	I.1	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi
Aprepitant	Tedaviye Uyunç	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
BCG	Ateş	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Bevasizumab	Gastrointestinal Perforasyon	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Bevasizumab	Saklama Koşullarından Kaynaklanan Problem	I.3	İlacın Değişimi / Hazırlama Personeli Eğitimi
Bleomisin Sülfat	Pulmoner Toksikite Riski	I.1	Hekim Bilgilendirilmesi
Bleomisin Sülfat	Hazırlama Hatası	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Bortezomib	Hepatit-B Reaktivasyon Riski	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi
Bortezomib	Herpes Zoster Reaktivasyon Riski	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Hasta Eğitimi
Bortezomib	Stabilite Problemi	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Busulfan (Oral)	Tedaviye Uyunç	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Cabazitaksel	Hazırlama Hatası	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Ceritinib	Kardiyak Toksikite Riski	I.1	İlaç Değişimi/Doz Değişimi Önerisi/Hasta Eğitimi

Tablo 15. Etken Maddelere Göre Sık Karşılaşılan İİP ve Planlanan Müdahaleler (Devamı)

Etken Madde	Tespit Edilen Problemler	V8.01 Kod	Müdahaleler
Ceritinib	Hiperpigmentasi	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Hasta Eğitimi
Cetuximab	Dermal Toksikite Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Cetuximab	İnfüzyon Kaynaklı Problemler	I.1	Hemşire Eğitimi/Hasta Eğitimi
Cetuximab	Seyreltme/Doz Sorunu	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Cisplatin	Nötropeni	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Cisplatin	Renal Toksikite Riski	I.1	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi
Citarabin	Kardiyak Toksikite Riski	I.1	İlaç Değişimi/Doz Değişimi Önerisi/Hasta Eğitimi
Citarabin	Jenotiplere Göre Hazırlama Problemleri	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Daktinomisin	Ekstravazasyon Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Daktinomisin	Uygulama Problemleri	I.4	Hemşire Eğitimi
Dasatinib (Oral)	Tedaviye Uygun	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Deksametazon	Tedaviye Uygun	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Difenhidramin	Tedaviye Uygun	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Dosetaksel	Ekstravazasyon Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Dosetaksel	Hepatik Yetmezlik	I.1	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi
Dosetaksel	Hipersensitivite	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Dosetaksel	Hazırlama Hatası	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Dosetaksel + Radyoterapi	İnterisyal Akciğer Hastalıkları Riski	I.1	Hekim Bilgilendirilmesi
Doksorubicin	Ekstravazasyon Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Doksorubicin	İdrarda Renk Değişikliği	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi

Tablo 15. Etken Maddelere Göre Sık Karşılaşılan İİP ve Planlanan Müdahaleler (Devamı)

Etken Madde	Tespit Edilen Problemler	V8.01 Kod	Müdahaleler
Doksorubicin	Kardiyak Toksikite Riski	I.1	İlaç Değişimi/Doz Değişimi Önerisi/Hasta Eğitimi
Epirubicin	Ektravazasyon Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Epirubicin	Saklama Koşullarından Kaynaklanan Problem	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Erlotinib	Dişare	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Erlotinib	Gastrointestinal Perforasyon	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Erlotinib	Dermal Toksikite Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Erlotinib	Oküler Toksikite Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Erlotinib (Oral)	Tedaviye Uyunc	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Etoposit	Seyreltme/Doz Sorunu	I.3	İlaç Değişimi veya Seyreltme Miktarı Değişimi
Etoposit	Ektravazasyon Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Etoposit	Nötropeni	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Etoposit	İnfüzyon Hızı Kaynaklı Hipotansiyon	I.2	Hemşire Eğitimi
Etoposit (Oral)	Tedaviye Uyunc	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Everolimus	Toksikite Riski	I.1	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi
Exemestan	Kemik Yoğunluğunda Azalma	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Fludarabin	Hipersensitivite	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Fludarabin	Hepatit-B Reaktivasyon Riski	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi
Fluorouracil	Kalp Krizi ve Anjina	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi
Fluorouracil	Stomatitis	I.2	Doz Değişimi Önerisi/Hasta Eğitimi
Gemstabin	Nötropeni	I.1	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi

Tablo 15. Etken Maddelere Göre Sık Karşılaşılan İİP ve Planlanan Müdahaleler (Devamı)

Etken Madde	Tespit Edilen Problemler	V8.01 Kod	Müdahaleler
Gemstabin	Konsantrasyon Problemleri	I.1	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi
Granisetron	Tedaviye Uyunc	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
İfosamid	Yara Kapammasında Gecikme	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Hasta Eğitimi
İmatinib	Ödem	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
İmatinib	Kasıntı	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
İmatinib	Hepati-B Reaktivasyon Riski	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi
İpilimumab	İnfüzyon Kaynaklı Problemler	I.1	Hemşire Eğitimi/Hasta Eğitimi
İpratropium Bromide	Tedaviye Uyunc / Cihazı Doğru Kullanamama	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
İrinotekan	Radyoterapi ile Aşırı Duyarlılık	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Hasta Eğitimi
İrinotekan	Hipebriñinemi	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi
Kalsiyum Folinat	Doz Problemleri	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Hemşire Eğitimi
Kapasitabin + Radyoterapi	El-Ayak Sendromu	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Kapesitabin (Oral)	Advers İlaç Reaksiyonları	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Kapesitabin (Oral)	Tedaviye Uyunc	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Karboplatin	Duyuma Kaybı	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Karboplatin	Nötropeni	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Lapatinib (Oral)	Tedaviye Uyunc	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Leukovorin	Mehotteksat ile Kurtarma Doz Problemleri	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Hemşire Eğitimi
Lidokain	Doz Problemleri	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Hemşire Eğitimi
Lipozomal Dokсорubisin	El-Ayak Sendromu	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi

Tablo 15. Etken Maddelere Göre Sık Karşılaşılan İİP ve Planlanan Müdahaleler (Devamı)

Etken Madde	Tespit Edilen Problemler	V8.01 Kod	Müdahaleler
Megestrol	Glikoz İntolerasyonu	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Megestrol	Hiperkalsemi	I.1	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi
Melphalan	Hazırlama Hatası	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Mioksantron	Kardiyak Toksisite Riski	I.1	İlaç Değişimi/Doz Değişimi Önerisi/Hasta Eğitimi
Mitomisin	Diyare	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Mitomisin	Ektravazasyon Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Mitomisin	İdrarda Yanma	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Nab-Paklitaxel	Ektravazasyon Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Nab-Paklitaxel	Kardiyak Toksisite Riski	I.1	İlaç Değişimi/Doz Değişimi Önerisi/Hasta Eğitimi
Nab-Paklitaxel	Hazırlama Hatası	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Nivolumab	İnfüzyon Kaynaklı Problemler	I.1	Hemşire Eğitimi/Hasta Eğitimi
Nivolumab	İnfüzyon Kaynaklı Problemler	I.1	Hemşire Eğitimi/Hasta Eğitimi
Oksaliplatin	Diyare	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Oksaliplatin	Platin Kaynaklı Hipersensitivite	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Ondansetron	Tedaviye Uyunc	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Paklitaksel	Hipersensitivite	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Paklitaksel	Hazırlama Hatası	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Panitumumab	Diyare	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Panitumumab	Hazırlama Hatası	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Pazopanib	Hipertansiyon	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi

Tablo 15. Etken Maddelere Göre Sık Karşılaşılan İİP ve Planlanan Müdahaleler (Devamı)

Etken Madde	Tespit Edilen Problemler	V/8.01 Kod	Müdahaleler
Pemekretset	Folik Asit ve B12 Eksikliği	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Hasta Eğitimi
Pemekretset	Nöropeni	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Pertuzumab	Kardiyak Toksisite Riski	I.1	İlaç Değişimi/Doz Değişimi Önerisi/Hasta Eğitimi
Prednizon	Dispepsi	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Raltitreksecl	Yaşlı Hastalarda Stomatit ve Diyare	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Ranitidin	Tedaviye Uyunc	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Rituksimab	Hepati-B Reaktivasyon Riski	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi
Rituksimab	Tuberküloz Reaktivasyon Riski	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi
Rituksimab	Tümör Lizis Sendromu	I.2	Hemşire Eğitimi
Salbutamol	Tedaviye Uyunc / Cihazı Doğru Kullanamama	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Siklofosfamid	Renal Yetmezlik	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi
Sorafenib (Oral)	Tedaviye Uyunc	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Sunitinib (Oral)	Hipertansiyon	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi
Sunitinib (Oral)	Hipotiroidizm	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi
Sunitinib (Oral)	Tedaviye Uyunc	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Tamoksifen	Miyelosüpresyon	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Tamoksifen	Oküler Toksisite Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Tamoksifen	Tromboemboli Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Tegafur (Oral)	Tedaviye Uyunc	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Temsirolimus	Pnömoni Riski	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Hasta Eğitimi

Tablo 15. Etken Maddelere Göre Sık Karşılaşılan İİP ve Planlanan Müdahaleler (Devamı)

Etken Madde	Tespit Edilen Problemler	V8.01 Kod	Müdahaleler
Topotekan	Nötopeni	I.2	Hasta/Hasta Yakını Eğitimi
Trastuzumab	İnfüzyon Kaynaklı Problemler	I.1	Hemşire Eğitimi/Hasta Eğitimi
Trastuzumab	Merkezi Sinir Sistemi Metastazları	I.1	Hekim Bilgilendirilmesi
Trastuzumab	Hazırlama Hatası	I.4	Hazırlama Personeli Eğitimi
Vinblastin	Ekstravazasyon Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Vinkristin	Ekstravazasyon Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Vimoralbin	Ekstravazasyon Riski	I.2	Hasta/Hasta Yakını/Hemşire Eğitimi
Zolendronik Asit	Bolus Uygulama	I.2	Hemşire Eğitimi
Zolendronik Asit	Sistematik Hipokalsemi	I.2	Hekim Bilgilendirilmesi / Doz Değişimi Önerisi

Veriler, çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısının ve İİP sayısının yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Hastalara ait yaş ve vücut yüzey alanı verileri ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. İİP tespit edilen grup ile İİP tespit edilmeyen grup arasındaki farklar Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. İİP görülme sıklığı toplam hasta sayısının, İİP çeşidi, nedenleri, müdahaleler ve sonuçları ise toplam İİP sayısının yüzdesi olarak ifade edilmiştir. İlaç sınıfları ve eşlik eden hastalıklar açısından İİP tespit edilen ve edilmeyen gruplar arasındaki farklılıklar Fisher's Exact test ve gerektiğinde Student t testi kullanılarak değerlendirilmiştir. PCNE formunda yer alan her bir başlık (problemin çeşidi, sebebi, müdahale ve müdahale sonucu) ise kendi içinde Ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Hasta başına düşen ilaç sayısı ile İİP arasındaki ilişkinin saptanması için basit doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler, GraphPad InStat (Windows 95, GraphPad Yazılımı, San Diego California USA, www.graphpad.com için 3.00 sürümü) kullanılarak yapılmıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kanser tedavisinin öncelikli aktörü olan kemoterapi protokolleri, detaylı, uzun ve çok merkezli klinik ilaç araştırmaların ve geçmiş tecrübelerin bir sonucudur. Kemoterapi bütünsel bir tedavidir. Bir protokol en az bir analjezik, bir antiemetik ve bir antialerjik ilaç içeren premedikasyonu, birden altıya kadar antineoplastik etken maddeleri içeren ana tedaviyi ve en az iki antiemetik ve/veya bir analjezik ve/veya bir antialerjik içeren bir postmedikasyonu içerir. Şayet hastanın kansere ek akut veya kronik diğer başka endikasyonları var ise bunlara ait ilaçlar kemoterapi ile beraber uygulanmaya devam edebilmektedir. Bununla beraber, hastaların kemoterapi sürecinde, kronik hastalıklarının tedavisine devam edilirken akut bir hastalığa karşı da ilaç kullanılması gereken durumlar olabilmektedir. Sıklıkla kemoterapi sürecinde karşılaşılan beslenme yetersizlikleri nedeni ile tüm bunlara nütrisyon destek ürünleri de eşlik edebilmektedir. Her bir senaryoda da görüleceği üzere kanser tedavisi kuvvetli bir polifarmasi örneğidir. Hastalar kronik hastalıkları için ek ilaçlara ihtiyaç duyduklarında, İİP’i tecrübe etme riskleri de yükselmektedir (127,128).

İİP, istenen sağlık sonuçlarına fiilen ya da potansiyel olarak müdahalede bulunan ilaç tedavisini içeren bir olay ya da durumdur. İİP arasında ilaç hataları (reçete yazım hataları, ilaçların temin, hazırlama ve dağıtımında yapılan hatalar veya ilaç uygulama hataları) ve advers ilaç reaksiyonları (zararlı ve kasıtsız olan herhangi bir ilaca verilen cevap) yer alır. İİP, profilaksi, tanı, tedavi veya fizyolojik fonksiyonun değiştirilmesi için normal olarak kullanılan dozlarda oluşur. Ayrıca, advers ilaç olayları, bir ilacın kullanımı ile nedensel olarak ilişkili olsun ya da olmasın, bir zedelenme olarak tanımlanabilir (11). Hastane ortamlarındaki klinik eczane hizmetlerinin daha iyi bir tedavi kalitesine, İİP’nin azaltılmasına katkıda bulunduğu ve maliyetin düşürülmesi açısından etkin olduğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (111,112,113,129). Klinik eczacıların multidisipliner kanser tedavisi ekibinde görev alması, İİPlerin azaltılmasında, ilaç uygunluğu ve kaynakların efektif kullanımına olumlu etkileri olduğunu gösterilmiştir (115).

Çalışmamızda 102 hasta izleme alınmıştır. Planlanan süre içerisinde 102 hastadan 55'inde (% 54,5) en az bir İİP saptandı. Bir hastada birden fazla İİP görülebilir. Örneğin bir hastada hem ilaç dozundan kaynaklı İİP, hemde aynı zamanda hastanın eğitim eksikliğinden kaynaklanan bir İİP görülebilir. Bu şekilde takibe alınan 55 hastada toplam 251 İİP tespit edildi. Tikur Anbessa İhtisas Hastanesi'nde kesitsel benzer bir çalışma yapılmış, 367 hastadan 274'ünde (%74,6) toplam 474 İİP tespit edilmiştir (128). Hastanemiz Kardiyoloji kliniğinde 2017 yılında gerçekleştirilen benzer bir çalışmada ise, 133 hastadan 81'inde (%60,9) toplam 217 İİP tespit edilmiştir (130). Hacettepe Üniversitesinde 2016 yılında gerçekleştirilen medikal onkoloji polikliniğinde tedavi alan hastalarda hedefe yönelik tedavi ile ilgili sorunların belirlenmesi ve önlenmesinde klinik eczacının rolü PCNE ile yapılmış bir diğer çalışmadır. Çalışmada 56 hastada 105 problem tespit edilmiş bunların %64,75'si tamamen çözümlenmiştir. Çalışmada hasta grubu sadece hedefe yönelik antikanser ilaçlarını kullanan hastalarla sınırlıdır. Bu nedenle sınırlı sayıda (Bevacizumab, İpilimumab, Nivolumab, Panitumab, Pemrolizumab, Cetuksimab) ilaçtan kaynaklanan İİP'e odaklanılmıştır. Buna rağmen klinik eczacıların önemi ortaya konulabilmiştir (131). Benzer çalışmaların da desteklediği üzere İİP oldukça yaygındır. Her iki hastadan birinin tedavisinde İİP görmek mümkündür. İİP'nin yaygınlığı ve İİP'nin kanser tedavisindeki yeri konusunda literatürde sınırlı sayıda ve kemoterapinin öncesi, kendisi, sonrası, destek tedaviler gibi bütüncül bakış açısı içeren yeterli çalışma olmaması nedeni ile çalışma ekibi bu alana yönelmiştir. Bütüncül bakış açısını sağlayabilmek amacı ile kanser tedavisinin tüm süreçlerinde kullanılan etken maddelerden kaynaklanan İİP detaylı incelenmiştir. (Tablo 15) Bu nedenle çalışmamızda özellikle kanser tedavisi alan hastalarda karşılaşılan İİP'nin detaylı incelenerek sebep-sonuç ilişkisi kurulmaya çalışılmış, problemlerin önlenmesi ve tedavisi sürecinde klinik onkoloji eczacısının etkili olup olamayacağı uluslararası bir skala olan PCNE-İİP v.8.02 ile tespit edilmeye çalışılmıştır.

Öncelikle İİP tespit edilen hastalar arasında demografik bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamızda çeşitli yaş, cinsiyet ve kanser tipleri olan hastalar arasında

anlamli bir ilişki gözlenmedi. Ardından alışma grubumuzdaki hastaların kanser türleri ile İİP arasında bir ilişki olup olmadığı aydınlatılmaya çalışıldı. En yüksek iki ilişki gastrointestinal (18;% 32,7) ve meme kanserlerinde (15;% 27,3) görüldü, ancak çalışmamızdaki 102 hastanın 69’nun (% 68,3) bu iki kanser türünde olması nedeni ile İİP ile kanser türleri arasında anlamli bir ilişki kurmak mümkün olmadı. Tüm bu sonuçlar hasta grubumuzda, İİP’in hastaların demografik çeşitliği ve/veya kanser türleri ile ilişkili olmadığını ve İİP’in doğrudan ilaç kaynaklı olduğunu ve  nleme ve düzeltme süreçlerinde mutlaka bir eczacılık hizmetinin zorunlu olduğunu açıkça göstermektedir.

Polifarmasinin İİP potansiyelini ve riskini arttırdığı literatürde yer almaktadır (111,112,113,129) Onkolojik tedavilerdeki polifarmasinin İİP ile bağlantısının aydınlatılabilmesi amacı ile takip altına aldığımız hastaların kanser dışındaki hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kayıt altına alınmıştır. 62 (%61,4) hastanın kemoterapi ilaçları yanında tedavi için ek hastalıkları ve bunların tedavisinde kullanılmak üzere ek ilaçlar kullandıkları görüldü. Kemoterapi protokolüne ek olarak, bu ek hastalıklar için ortalama $4,5 \pm 2,9$ farklı ilaç kullanıldıkları tespit edildi. İlaçları incelediğimizde hastaların hem reçeteli hem de reçetesiz ilaç kullandıkları görüldü. İlaçların reçeteli olup olmadığı özellikle kanser tedavisi açısından önemliydi. Özellikle kanser tedavilerinde tedaviye olan inançsızlık, acıdan kaçınma, reçetesiz ürünlerin yaşam süresini uzattığına inanma, kemoterapinin yaşam süresini kısalttığına inanma vb nedenlerden dolayı bitkisel ve alternatif tedavilere yönelim oldukça fazladır (132,133,134). Bu nedenle çalışmamızda bu konu ayrıca incelenmiştir. Çalışmamızda hekim bilgi ve danışmanlığı olmadan reçetesiz olarak temin edilen bitkisel ilaçların kullanımı anlamli düzeyde yüksek (32;%31,7) bulunmuştur. Bitkisel ilaç kullanan hastalar ile tespit edilen 251 İİP arasındaki ilişki incelendiğinde gözlemlenen toplam 251 İİP’nin %15,1’inin kullanılan reçeteli ilaçlar ile bitkisel ilaçların uygunsuz kombinasyonlarından kaynaklandığı görülmüştür. Bitkisel  r nlerin kullanılmaya başlandığı periyot genellikle kemoterapi k rleri arasındaydı. Hastalara yeterli kemoterapi öncesi ve sonrası farmasötik bakım konusunda bilgilendirme yapılmadığından hastalar yan etkilerin hafifletilmesi amacı

ile bitkisel ürünleri tercih ediyorlardı. Postmedikasyon ilaçların reçete edilmesine rağmen reçetesiz ve kontrolsüz bitkisel ürünleri kullanan hasta sayısı 45 (%18,1) olarak tespit edildi. Bu sonuçlar İİP'in önlenmesinde hastaların hastaneden ayrılmadan önce tedavileri hakkında yeterince bilgilendirilmelerinin ve ikna edilmelerinin önemini göstermiştir. Çalışmamızda planlanan 691 müdahalenin 542'si hasta seviyesinde gerçekleştirilmiş ve bunların 302 (%43,7)'si doğrudan hasta/ilaç danışmanlığı, 166 (%24)'ü aile üyesi/hasta bakımından sorumlu kişiyle birebir görüşme ve eğitim verme şeklinde gerçekleşmiştir.

Reçetelenen ilaçların doğru kullanımı, doz aralıkları ile ilgili talimatlara uymaları ve randevulara sadık kalınması, tedavinin seyri ve sonuçları açısından birincil seviye de önemlidir. Ancak tespit ettiğimiz İİP'nin dikkat çekici bir bölümü bu konularındaki problemleri içermekteydi. Hem kemoterapi hem de ek kronik hastalıklar için reçetelenen ilaçların doğru kullanılmaması ve hastanın doz zamanlama talimatlarına uymaması (23;% 9,2) ve verilen randevuları kaçırmaması (24;%9,6) oldukça sık gözlediğimiz İİP nedenlerinden birisi oldu. Benzer ilişkiye literatürde de rastlanabilmektedir. Örneğin, Uganda'daki 15 sağlık tesisinde antiretroviral tedavi gören hastalar arasında bir araştırma yapılmış, eksik dozlar ve randevuya uymama arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (p/0,0004) (135). Diğer bir retrospektif çalışmada, Singapur Ulusal Kanseri Merkezi'nde (NCCS) saptanan yaygın İİP, ilaç etkileşimleri (%36,4) ve advers ilaç reaksiyonları (%31,7) olduğu görüldü. Tespit edilen İİP çoğunlukla kemoterapi tedavileri ile ilişkiliydi (%91,3) ve hasta eğitimi en sık yapılan müdahale yöntemi (%68,2) (136). Literatürdeki çalışmalar büyük farklılıklar göstermese de çalışma sonuçları değerlendirilirken çalışmalar arasındaki hasta sayısı, çalışma süresi, çalışmadan önce bir klinik eczacının varlığı, hekim işbirliği ve değişkenler dikkat alınmalıdır.

Kemoterapi ile ilişkili yan etkiler çalışma süresince en çok gözlemlendiğimiz İİP nedenlerinden birisidir. Yan etki sorunu kemoterapi söz konusu olduğunda diğer ilaçlardan farklı olarak %100'e yakın görülme sıklığına sahiptir. Çalışmamızda kullandığımız PCNE İİP sınıflandırma aracı V8.02'de İİP nedenleri arasında yan etki

seeeğinin olmaması nedeniyle tüm yan etkiler nedeni ile İİP deneyimleyen hastalar “Diğerk nedenler (39, %15,7)” alt başlığında değerkendirilmiştir. PCNE yetkililerine skaladaki bu eksiklik bildirilmiştir. 10 Haziran 2018 tarihinde gelen cevapta PCNE Sekreteri Foppe van Mil, bu geri bildirim için teşekkür etmekte, sonuçları itibari ile yan etkilerin advers ilaç reaksiyonları ile benzer olduğunu ve advers ilaç reaksiyonları grubuna dahil de edilebileceğini, kendilerinin de bu katkımızı değerkendireceklerini belirtmiştir. Gözlenen tüm İİP nedeni olan yan etkiler hastane yönetimine bildirilmiş (89; %12,9) ve bu durum PCNE de değerkendirilmiştir.

Çalışmamızda detaylı olarak tespit edilen ve nedenleri ortaya konulan İİP için müdahaleler ivedilikle planlanmıştır. Planlanan müdahalelerimiz paydaşları tarafından belirgin şekilde dikkate alınmış ve önerilerimiz uygulanmıştır (tam olarak %78,2 tam olarak, %19,9 kısmen). Bu sonuçlar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki farklı kliniklerde klinik eczacılık hizmetlerinin uygulanmasına ilişkin önceki çalışmalarda elde edilen bulgularla karşılaştırılabilir düzeydedir (%95 öneriler uygulanmıştır) (21). Avrupa'daki çalışmalar da müdahale kabul oranı %69 ile %89 arasında bildirmiştir (22,23,24,25). ABD ve Avrupa dışında ise örneğın Ürdün'deki kabul oranı %69,4 olarak bildirilmiştir (26). Yüksek kabul oranları, müdahalelerin özellikle tedavi planlarının belirlenmesinde hekimler için, hasta danışmanlığı, rasyonel ilaç kullanımı ve yan etkilerin yönetimi açılarından hastalar ve hasta yakınları için uygun ve oldukça etkili olduğunu göstermektedir. Bu yüksek kabul oranları ayrıca hekimler, hastalar ve eczacılar arasındaki güçlü güven ortamının sağlanmasını ve mesleki ilişkinin kalitesinin artmasını desteklemektedir.

Çalışmamızda, kaliteli ve etkili klinik eczacılık hizmetlerini sunmanın bir sonucu olarak İİP çok yüksek oranda (% 86,4) tamamen çözülmüştür. Bu sonuç tartışmasız şekilde onkoloji kliniklerinde eczacıların faydasını ortaya koymuştur. Bu sonuç kanser tedavisinin en önemli yöntemlerinden birisi olan ilaçlı tedavilerdeki önemli rolü ile onkoloji eczacısını, kanser tedavisi ekibinin önemli bir parçası haline gelmiştir. Onkoloji eczacıları, kemoterapi hazırlığı, uygulama önerileri, güvenlik kontrolleri ve hasta eğitiminlerinden klinik ve deneysel ilaç çalışmalarına kadar

kanser tedavisinin her alanında aktif olarak yer almaları gerekliliğini ortaya koymuştur. Onkoloji eczacıları multidisipliner kanser tedavi ekiplerinin aktif birer üyeleridir. Bu hizmetin gerekliliğini ve faydalarını ölçmek ve diğer ekip üyelerini birlikte çalışmaya ikna etmek açısından ortaya konulan veriler büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada onkoloji eczacılığının PCNE ile etkinliğini ölçülebilir ve istatistiksel olarak ortaya koymuştur. Bununla birlikte çalışmamız, PCNE'nin onkoloji alanında kullanımı, diğer onkoloji eczacılarının da kendi kliniklerinde benzer şekilde değerlendirmeler yapabilmelerine ve verdikleri hizmetin önem ve kalitesini diğer paydaşlarına gösterebilmelerine katkıda bulunacaktır.

Çalışma süresince yaşanan sıkıntılar ve sebepleri

Bu çalışma süresince karşılaşılan en önemli sıkıntı onkoloji eczacısının hizmet vermediği bir kontrol hasta grubunun olmamasıdır. Bununla birlikte literatürde PCNE kullanılarak onkoloji hastaları ile yapılan çalışmaların çok az olması bulguların geniş bir platformda karşılaştırılmasını mümkün kılamamıştır. Diğer yandan zaman kısıtlaması ve hastaneden taburcu olduktan sonra hasta bilgilerinin edinilemesi nedeni ile müdahalelerin etkisinin yeterli değerlendirilememesi önemli bir veri kaybına neden olmuştur. Çalışmanın tek bir merkezde yürütüldüğü gerçeği, bulguların genellenmesini de sınırlandırmaktadır. Bu nedenle, İİP'in insidansını ve klinik eczacılık hizmetlerinin tedavi süreçlerindeki rolünü daha iyi tanımlamak için çok merkezli çalışmaları önermekteyiz.

Kanser tedavilerinde İİP prevalansının yüksek olduğu, ek kronik hastalıklarla birlikte kemoterapi öncesi ve sonrası kullanılan ilaçların çeşitliliğini çok olduğu ve bu durumun İİP ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, klinik eczacılık hizmetleri ve onkoloji eczacılarının varlığı kemoterapi süreçlerinin etkinliğini optimize edebilir ve İİP'ı önleyebilir. Onkoloji eczacısı müdahaleleri hekimler ve hastalar tarafından ilgi görmekte ve kabul edilmektedir. Onkoloji eczacılarının bu hizmetleri İİP'da önemli derecede azalmaya, bunun sonucu olarak hekimler ve klinik eczacılar arasındaki işbirliğini teşvik edilecek ve multidisipliner çalışma teşvik edilmiş olacaktır. Tüm bu sonuçlar eczacılar için önemli bir çalışma

alanı fırsatına işaret etmektedir. Özellikle istatistiksel olarak ölçülebilir değerlendirmeler ile eczacılar hastane içerisindeki önemlerini ortaya koyabilir ve benzer uygulamalar ile diğer kliniklerde de klinik eczacılık hizmetlerini vermeye başlayabilirler. Bu durum sağlık çalışanlarının ana hedefi olan hastanın iyileştirilmesi yolunda hakettikleri yere gelmelerine büyük katkı sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol*. 2016;10:7(1):54–86.
2. Kyu-Won K, Su-Jae L, Woo-Young K, Ji Hae S, Ho-Young L. How Can We Treat Cancer Disease Not Cancer Cells?. *Cancer Res Treat*. 2016;49(1):1–9.
3. Haiguang L, Lin L, Kai Y. Chemotherapy targeting cancer stem cells. *Am J Cancer Res*. 2015;5(3):880–893.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
5. Müller T. Typical medication errors in oncology: analysis and prevention strategies. *Onkologie*. 2003;26(6):539-44.
6. Ulas A, Silay K, Akinci S. Medication errors in chemotherapy preparation and administration: a survey conducted among oncology nurses in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(5):1699-705.
7. Deepti C, Harmeet S R, Vibha S. Chemotherapy induced adverse drug reactions in oncology patients; A prospective observational study. *Indian journal of medical and paediatric oncology*. 206;37(1):42-46.
8. Jaehde U, Liekweg A, Simons S, Westfeld M. Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy. *Pharm World Sci*. 2008;30:161-168.
9. Mokhtari R, Homayouni T, Baluch N, Morgatskaya E. Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget*. 2017;8(23):38022–38043.

10. Lavan A, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7(1):11–22.
11. Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf.* 2000;22(4):321-33.
12. Makio I, Daisuke O, Toshikazu T. A retrospective study of the effects of oncology pharmacist participation in treatment on therapeutic outcomes and medical costs. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2017;40(11):1956-1962.
13. Ofori-Asenso R, Agyeman A. Irrational Use of Medicines—A Summary of Key Concepts. *Pharmacy (Basel).* 2016;4(4):35.
14. Hejmadi M. *Introduction to Cancer Biology.* 2nd ed. Bookboon; 2010,p:7-16.
15. Pudata V, Subrahmanyam V, Jhanski K. A Short Note on Cancer. *J Carcinogene Mutagene.* 2011;2:4.
16. Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach.* 2nd ed. Sinauer Associates; 2000,p:65-71.
17. Tracey A, Martin A, Lin Y, Andrew J, Lane J, Wen G. *Cancer Invasion and Metastasis: Molecular and Cellular Perspective.* Landes Bioscience; 2013,p: 243-254.
18. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science.* 1976;194: 23-28.
19. Yokus B. Ülker D.Ü. Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2012;1:7-18.
20. Casas-Selves M, DeGregori J. How cancer shapes evolution, and how evolution shapes cancer. *Evolution (NY).* 2013;4(4):624–634.

21. Zhang B, Cao X, Chen J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of breast cancer. *Gland Surg.* 2012;1(1):39-61.
22. Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamera T, Kojiro M. Angiogenesis in Cancer. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):213–219.
23. Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutierrez B, Lambea J, Tres A, Valladares M, González-Fernández A. *Cancers (Basel).* 2011;3(3):3279–3330.
24. Baba A, Câtoi C. *Comparative Oncology.* Bucharest. The Publishing House of the Romanian Academy; 2007.
25. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York. Garland Science, 2002.
26. Dunn G, Bruce A, Ikeda H, Old L, Schreiber R. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology.* 2002;3-(11):991-998.
27. Stratton M, Campbell P, Futreal P. The cancer genome. *Nature.* 2009;458(7239):719–724.
28. Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, et al. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:924-935.
29. Seyfried T, Huysentruyt L. On the Origin of Cancer Metastasis. *Crit Rev Oncog.* 2013;18(1-2):43–73.
30. Redig A, McAllister S. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med.* 2013;274(2):113–126.
31. Fırat D, Sarıalioğlu F, ve ark. *Klinik Onkoloji. T.C. SB Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı ile Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Ortak Yayını.* Ankara. Başbakanlık Basımevi, 2007.

32. Tuzcu M. Cecil Essentials of Medicine. İstanbul. Talat Matbaası, 2000.
33. Ohsumi S, Shimosuma K, Kuroi K, Ono M, Imai H. Quality of life of breast cancer patients and types of surgery for breast cancer--current status and unresolved issues. *Breast Cancer*. 2007;14(1):66-73.
34. Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S. Cancer Disease Control Priorities. Third Ed. Disease Control Priorities. Washington (DC). The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2015.
35. Baskar R, Lee K, Yea R, Yeoh K. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *Int J Med Sci*. 2012;9(3):193–199.
36. Oiseth S, Aziz M. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat*. 2017;3:250-61.
37. Ventola C. Cancer Immunotherapy, Part 1: Current Strategies and Agents. *J Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42(6):375–383.
38. Ventola C. Cancer Immunotherapy, Part 1: Current Strategies and Agents. *J Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42(7):452–463.
39. Chames P, Regenmortel M, Weiss E, Baty D. Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future. *Br J Pharmacol*. 2009;157(2):220–233.
40. Adler M, Dimitrov D. Therapeutic antibodies against cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(3):447–481.
41. Zhao B, Chen R, OConner O, Gopal A. Brentuximab vedotin, an antibody–drug conjugate, in patients with CD30–positive haematologic malignancies and hepatic or renal impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):696–705.

42. Siiteri PK, Nisker JA, Hammond GL. Hormonal basis of risk factors for breast and endometrial cancer. *Hormones and Cancer*. NewYork. Raven Press, 1980.
43. Hu T, Fu L. Targeting cancer stem cells: a new therapy to cure cancer patients. *Am J Cancer Res*. 2012;2(3):340–356.
44. Barrett A, Battiwalla M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(4):429–441.
45. Antbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Talimogene Laherparepvec T. Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(25):2780-2788.
46. Brested JH. The Edwin Smith surgical papyrus. Translated for The New York Historical Society. Chicago (IL). University of Chicago Press, 1930.
47. Papac RJ. Origins of Cancer Therapy. *Yale J Biol Med*. 2001;74:391–398.
48. DeVita VT. The evolution of therapeutic research in cancer. *N Engl J Med*. 1978;298:907–910.
49. Johnson TS, Armstrong JG, Gorman M, Burnett JP. The vinca alkaloids: a new class of oncolytic agents. *Cancer Res*. 1963;23:1390–427.
50. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet*. 1896;2:104–107.
51. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*. 1941;1:293–297.
52. DeVita V, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68:21.

53. Baselga J. Targeting tyrosine kinases in cancer: the second wave. *Science*. 2006;312:1175-1178.
54. Sak K. Chemotherapy and Dietary Phytochemical Agents. *Chemother Res Pract*. 2012;28:2570.
55. Krensky A, Bennett W, Vincenti F. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics Chapter 35: Immunosuppressants, Tolerogens, and Immunostimulants. New York. Mc Graw Hill, 2011.
56. Boşnak A, Gedikoğlu E. (2016). 10 Adımda Klinik Onkoloji Eczacılığı. İstanbul. Onkoloji Eczacıları Derneği Yayınları, 2016.
57. Sun J, Wei Q, Zhou Y, Wang J, Liu Q, Xu H. A systematic analysis of FDA-approved anticancer drugs. *BMC Syst Biol*. 2017;11(Suppl 5):87.
58. Boslaugh S. The SAGE Encyclopaedia of Pharmacology and Society. London. SAGE Publications, 2016.
59. Colvin M. Cancer Medicine Alkylating Agents. Hamilton. BC Decker, 2003.
60. Dancey J, Arbuck S. Cancer Drugs and Cancer Drug Development for the New Millennium, 2000.
61. Peters GJ, van der Wilt CL, van Moorsel CJ, Kroep JR, Bergman AM, Ackland SP. Basis for effective combination cancer chemotherapy with antimetabolites. *Pharmacol. Ther*. 2000;87(2–3):227–53.
62. Wang F, Liu X, Liu C, Liu Z, Sun L. Effects of antibiotic antitumor drugs on nucleotide levels in cultured tumor cells: an exploratory method to distinguish the mechanisms of antitumor drug action based on targeted metabolomics. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(3):223–230.

63. Pommier Y. Drugging Topoisomerases: Lessons and Challenges. *ACS Chem Biol.* 2013;8(1):82–95.
64. Stone J, DeAngelis L. Cancer Treatment-Induced Neurotoxicity: A Focus on Newer Treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(2):92–105.
65. Nicolaides N, Pavlaki A, Alexandra M, Chrousos G. *Endotext Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression.* South Dartmouth. MDText Inc, 2000.
66. Field-Smith A, Morgan G, Davies F. Bortezomib (Velcade™) in the Treatment of Multiple Myeloma. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2(3):271–279.
67. Bowen L. The Multidisciplinary Team in Palliative Care: A Case Reflection. *Indian J Palliat Care.* 2014;20(2):142–145.
68. Wang C, Song D, Xu Z, Wang J. Clinical application of multidisciplinary teams in tumor therapy. *Chin J Cancer Res.* 2017;29(2):168–170.
69. Suggett E, Marriott J. Risk Factors Associated with the Requirement for Pharmaceutical Intervention in the Hospital Setting: A Systematic Review of the Literature. *Drugs Real World Outcomes.* 2016;3(3):241–263.
70. Herberts C, Kwa M, Hermesen H. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med.* 2011;9:29.
71. Francis J, Abraham S. Clinical pharmacists: Bridging the gap between patients and physicians. *Saudi Pharm J.* 2014;22(6):600–602.
72. M.P. Mobach MP. (2001). From the laboratory to pharmaceutical research. *Pharm. World Sci.* 2001;23(6):205.
73. Beuyler L, Someah K, Kimpara S, Miller K. Selecting the most appropriate treatment for each patient. *Int J Clin and Health Psyc.* 2016;16:99-108.

74. Cipolle R, Strand L, Morley P. Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services. USA. McGraw-Hill Education, LLC. 2012.
75. İzzettin V, Al-taie A, Sancar M, Aliustaoğlu M. Influence of Pharmacist Recommendations for Chemotherapy-Related Problems in Diabetic Cancer Patients. Marmara Pharmaceutical Journal. 2017;21/3:603-611.
76. Üstünes L. Eczacılık Yeterlilik Standartları. İzmir. Gemaş. 2013.
77. Hanigan MH, dela Cruz BL, Shord SS, Medina Pj, Fazili J, Thompson DM. Optimizing chemotherapy: concomitant medication lists. Clin Pharmacol Ther. 2012;89:114-119.
78. Shah S, Dowell J and Greene S. Evaluation of clinical pharmacy services in a hematology/oncology outpatient setting. Ann Pharmacother. 2006;40:1527-1533.
79. Ruder AD, Smith DL, Madsen MT and Kas III FH. Is there a benefit to having a clinical oncology pharmacist on staff at a community oncology clinic?. Oncol Pharm Practice. 2010;17:425- 432.
80. Bulsink A, Imholz ALT, Brouwers JRBJ and Jansman FGA. Characteristics of potential drug-related problems among oncology patients. Int J Clin Pharm. 2013;35:401-407.
81. Jones KL, Barnett C, Gauthier M, Boster B, Espirito JL and Michaud LB. Clinical outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation service for breast cancer patients. J Oncol Pharm Practice. 2012;18:122-127.
82. TC Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Antineoplastik İlaç Hazırlama Merkezi Kurulması Hakkındaki Genelge. Ankara. SBTHGM. 2015.

83. Jaehde U, Liekweg A, Simons S, Westfeld M. Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy. *Pharm World Sci.* 2008;30:161-168.
84. Tecen K, Bayraktar A, Ekincioğlu B, Kılıçkap S, Erman M. (2018). Clinical Pharmacy Practices in Oncology Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Int J Hem Onc.* 2018;28:53-60.
85. Holle L, Michaud L. (2014). Oncology Pharmacists in Health Care Delivery: Vital Members of the Cancer Care Team. *J Onc Prac.* 2014;10:142-145.
86. Delpeuch A, Leveque D, Gourieux B, Herbecht R. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting. *Anticancer research.* 2015;35(1):457-460.
87. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41:192-199.
88. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000;29:35-39.
89. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med.* 2001;161:2317-2323.
90. Bemt P, Egberts T, Berg L, Brouwers J. Drug-Related Problems in Hospitalised Patients. *Drug Safety.* 2000;22:321–333.
91. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:651-658.
92. Mannheimer B, Ulfvarson J, Eklof S et al. Drug-related problems and pharmacotherapeutic advisory intervention at a medicine clinic. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:1075-1081.

93. Furniss L, Burns A, Craig SK et al. Effects of a pharmacist's medication review in nursing homes. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2000;176:563-567.
94. Ruths S, Straand J, Nygaard HA. Multidisciplinary medication review in nursing home residents: what are the most significant drug-related problems? The Bergen District Nursing Home (BEDNURS) study. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:176-180.
95. Viktil KK, Blix HS, Moger TA et al. Interview of patients by pharmacists contributes significantly to the identification of drug-related problems (DRPs). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:667-674.
96. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ et al. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166:955-964.
97. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008;168:1890-1896.
98. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M, Ed. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Committee on Quality of Health Care in America. Institute of Medicine. Washington, DC, National Academy Press. 1999.
99. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of drug-related problems. *Drug Safety*. 2000;22:415-423.
100. Bemt van den PMLA, Egberts AC, De Jong-van den Berg LTW, Brouwers JRBJ. Drug-related problems in hospitalized patients. *DrugSafety*. 2000;22:321-333.
101. Mil van JW, Westerlund LOT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother*. 2004;38:859-867.

102. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-1259.
103. Leape LL. Preventing adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm*. 1995;52:379-382.
104. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140:795-801.
105. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*. 2004;13:306-14.
106. Shojania KG. Safe medication prescribing and monitoring in the outpatient setting. *CMAJ*. 2006;174:1257-1258.
107. Fijn R, Van den Bemt PMLA, Chow M. Hospital prescribing errors: epidemiological assessment of predictors. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53:326-331.
108. Kelly WN. Pharmacy contributions to adverse medication events. *Am J Health-Syst Pharm*. 1995;52:385-390.
109. Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47:555-571.
110. Viktil K, Blix HS. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2007;102:275-280.
111. Molino C, Carnevale R, Rodrigues A, Visacri M, Moriel P, Mazolla P. Impact of pharmacist interventions on drug-related problems and laboratory markers in

- outpatients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:631–639.
112. Acheampong F, Nkansah F, Anto B. Drug-related problems and their clinical interventions in a Ghanaian teaching hospital. *Safety in Health.* 2016;2:15.
113. Richardson TE, O'Reilly CL, Chen TF. Drug-related problems and the clinical role of pharmacists in inpatient mental health: an insight into practice in Australia. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(5):1077-1086.
114. W.E. Haefeli. Individualisierte Arzneimitteltherapie, *Ther. Umsch.* 2000;57:545.
115. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care – a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2006;166:955-964.
116. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist Participation on Physician Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit. *JAMA.* 1999;282:267-272.
117. Schumock GT, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar BV, Bauman JL. Task force on economic evaluation of clinical pharmacy services of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy.* 2003;23:113-132.
118. Currie JD, Doucette WR, Kuhle J, Sobotka J, Miller WA, McDonough RP. Identification of essential elements in the documentation of pharmacist-provided care. *J Am Pharm Assoc.* 2003;43(1):41-47.
119. Eichenberger P, Lampert M, Vogel I, Hersberger K. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system. *Journal of Clinical Pharmacy.* 2010;32(3):362-372.

- 120.Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use, *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38:504-513.
- 121.Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment, *J Intern Med.* 2001;250:327-341.
- 122.Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients, *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:592-600.
- 123.Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology, *Lancet Oncol.* 2004;5:489-496.
- 124.Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy, *Nat Rev Cancer.* 2006;6:546-558.
- 125.Jaehde U, Liekweg A, Simons S, Westfeld M. Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy. *Pharm World Sci.* 2008;30:161-168.
- 126.Koh Y, Kutty FB, Li SC. Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. *TherClin Risk Manag.* 2005;1:39-48.
- 127.Jaehde U, Liekweg A, Simson S. Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy. *Pharm World Sci.* 2008;30(2):161-168.
- 128.Eskinder A S, Ephrem E, Teshager A Y. Drug Related Problems in Chemotherapy of Cancer Patients. *J Cancer Sci Ther.* 2015;07:55-59.
- 129.Vilttil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102(3):275-80.

130. Al-Baghdadi H, Al-Baghdadi Ç, Abdi A, Gültekin O, Mestrovic A, Demirdamar R, Özcecm B, Basgut B. Introducing clinical pharmacy services to cardiovascular clinics at a university hospital in Northern Cyprus. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(6): 1185-1193.
131. Küçük E. Medikal Onkoloji Polikliniğinde Tedavi Alan Hastalarda Hedefe Yönelik Tedavi ile İlgili Sorunların Belirlenmesi ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü. http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/3029/Esra-tez_mezuniyet_ciltli%20basım.pdf?sequence=1&isAllowed=y. 2016.
132. Arslan D, Tural D, Akar E. Herbal administration and interaction of cancer treatment. *J Palliat Med*. 2013;16(11):1466-1476.
133. Lee JW, Lee WB, Kim W, Min BI, Cho SH. Traditional herbal medicine for cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2015;23(2):265-74.
134. Vallerand A, Fouladbakhsh J, Templin T. The Use of Complementary/Alternative Medicine Therapies for the Self-Treatment of Pain Among Residents of Urban, Suburban, and Rural Communities. *Am J Public Health*. 2003;93(6): 923–925.
135. Shumba C, Atuhaire L, Imakit R. Missed Doses and Missed Appointments: Adherence to ART among Adult Patients in Uganda. Hindawi Publishing Corporation. Article ID 270914. 7. 2013.
136. Yeoh TT, Tay XY, Si P. Drug-related problems in elderly patients with cancer receiving outpatient chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(4):280-287.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ahmet Sami	Soyadı	Boşnak
Doğum Yeri	Kayseri	Doğum Tarihi	17.07.1975
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	Tel	0.533.840 34 37
E-mail	ahmetsami.bosnak@neu.edu.tr		

Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD / Türkiye	2004
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi / Türkiye	1998
Lise	Gaziantep Anadolu Lisesi	1993

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Eğitmen	Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık ABD	2015-
Müdür	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi	2014-2017
Uzman Eczacı / Baş Eczacı	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi	2006-2017
Uzman Eczacı	Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hastanesi Tıbbi Genetik ABD	2005-2006
Uzman	Avrupa Birliği İş Geliştirme Merkezi	2004-2005
Sahip ve Mesul Müdür	Emek An Eczanesi	1998-2004

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
Almanca	İyi	İyi	İyi
Boşnakça	Orta	Orta	Orta
Fransızca	Zayıf	Zayıf	Zayıf

Yabancı Dil Sınav Notu									
YÖKDİL	YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
85	61,25	-	-	-	-	-	-	-	-

	Sayısal	Eşit Ağırlıklı	Sözel
ALES Puanı	65,3	67,5	68,0
(Diğer) Puanı	-	-	-

BİLGİSAYAR BİLGİSİ

Program	Kullanma Becerisi
Pages, Numbers, Keynote	Çok iyi
Word, Excell, Powerpoint	Çok iyi
Xcode	Çok iyi
GarageBand	Çok iyi
Corel Draw, 3DSMax	İyi



Original Article

JOURNAL OF
ONCOLOGY
PHARMACY
PRACTICE

J Oncol Pharm Practice
0(0) 1–9
© The Author(s) 2018
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1078155218786048
journals.sagepub.com/home/opp
SAGE

The role of the pharmacist in the multidisciplinary approach to the prevention and resolution of drug-related problems in cancer chemotherapy

Ahmet S Boşnak¹ , Nevzat Birand¹, Ömer Diker²,
Abdikarim Abdi¹ and Bilgen Başgut¹

Abstract

Background: Clinical pharmacists have important roles in implementing scientifically valid knowledge and advice on safe, reasonable use of pharmaceuticals. Clinical pharmacy services were introduced and evaluated in oncology clinic in a tertiary university hospital.

Methods: A prospective interventional study was conducted from November 2017 to March 2018. Drug-related problems were classified using the Pharmaceutical Care Network Europe drug-related problem classification tool v8.01. The main outcome measure is the proposed interventions aimed at identification of the drug-related problems, the role of the pharmacists in the resolution, and the rate of acceptance of these recommendations by physicians.

Results: A total of 102 patients were included in the study, who were treated with at least two cycles of any cancer type and stage. A total of 55 (53.9%) patients had 251 drug-related problems. Drug-related problems mainly involved antihypertensive (31.6%), antidiabetic (17.8%), and herbal agents (31.6%). Treatment effectiveness was the major type of drug-related problems (50.2%) followed by treatment safety (29.1%). A total of 211 (100%) interventions were accepted and regarded as clinically relevant. Prescriber informed only were the most common types of intervention at the prescriber level. Eighty-six point four percent identified drug-related problems were solved, 9.8% of the problems were partially solved, 2.3% problems were unsolved.

Conclusion: Clinical pharmacy services may have optimized therapy effectiveness, prevent adverse effects and unclear/compliant problems. The pharmacist interventions were highly acknowledged by oncologists and patients; this may indicate the presence of a great convenience and need to implement Clinical pharmacy services in alternative hospitals in Northern Cyprus.

Keywords

Oncology pharmacy, chemotherapy, clinical pharmacy services, drug-related problems

Date received: 20 April 2018; revised: 7 June 2018; accepted: 9 June 2018

Background

Cancer is the universal name for a large group of disease, defined as an uncontrolled proliferation of abnormal cells, and invasion of the body by spreading to nearby or distant organs or tissues. Other common names are malign tumors and neoplasms. Cancer can affect almost every part of the body and includes many anatomical and molecular subtypes, each of which requires specific treatment strategies. Cancer is the

¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Near East University, North Cyprus, Turkey

²Department of Medical Oncology, Near East Hospital, North Cyprus, Turkey

Corresponding author:

Ahmet S Boşnak, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Near East University, Near East Boulevard, North Cyprus, Mersin 10, Nicosia 99138, Turkey.
Email: ahmetsami.bosnak@neu.edu.tr