

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA
POTANSİYEL İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN
SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Fatma Acar BAKIRHAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr Hakan HARPUTLUOĞLU**

MALATYA-2013

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim boyunca kendilerinin ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Hülya Taşkapan' a ve tez danışman hocam Doç.Dr. Hakan Harputluoğlu' na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana destek olan, bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma, değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma, tezimin istatistik kısmında benden yardımını esirgemeyen arkadaşım Dr.Yasir Şafak' a sonsuz teşekkür ederim.

Yıllarca beraber çalıştığımız ve birlikteliğimizden büyük keyif aldığım tüm hemşirelerimize, personelimize, kliniğimizde görev almış tüm çalışanlara sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Hiçbir yardımını esirgmeden her daim bana güvenen , destekleyen ve yanımda olan canım aileme ve sevgili eşime

Dr. Fatma Acar BAKIRHAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
GİRİŞ AMAÇ.....	1
MEME KANSERİ GENEL BİLGİLER.....	3
İLAÇ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ GENEL BİLGİLER.....	17
HASTALAR VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	44
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER.....	49
ABSTRACT AND KEY WORDS.....	51
KAYNAKLAR.....	53

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Primer Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırılması	5
Tablo 2.2. Meme Kanserinde TNM Evreleme Sistemi.....	7
Tablo 2.3. Meme Kanserinde Klinik Evreleme Sistemi	10
Tablo 2.4. Güncel Adjuvan Kemoterapi ve Uygulama Dozları.....	16
Tablo 3.1. Sitokrom P450 Sistemi	24
Tablo 4.1. İlaç Etkileşimlerinin Ciddiyeti ve Bilimsel Kanıt Düzeyi	28
Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri.....	31
Tablo 4.3. Palyatif İlaç Kullanımı.....	33
Tablo 4.4. Palyatif İlaç Dağılımı.....	34
Tablo 4.5. Kemoterapi Rejim Sayısı	34
Tablo 4.6. Kemoterapi Rejimleri	35
Tablo 4.7. Hastaların Kullandıkları İlaç Sayısı.....	36
Tablo 4.8. İlaç Etkileşim Sayısı	37
Tablo 4.9. İlaç Gruplarına Göre Potansiyel İlaç Etkileşimi	38
Tablo 4.10. Potansiyel İlaç Etkileşimlerinin Ciddiyet Düzeyine Göre Dağılılı.....	39
Tablo 4.11. Anti-Neoplastik İlaçları İçeren İlaç Etkileşimleri.....	41
Tablo 4.12. Anti-emetik İlaçları İçeren İlaç Etkileşimleri	42
Tablo 4.13. Palyatif tedavi ve Komorbidite İçin Kullanılan İlaçları İçeren İlaç Etkileşimleri.....	43

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 4.1. Meme Kanserinin Histopatolojik Tiplerinin Dağılımı	32
Şekil 4.2. Hastalardaki Komorbidite Dağılımı	33

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

WHO	: Dünya sağlık örgütü
IARC	: İnternational agency for research on cancer
BRCA	: Breast cancer 1, early onset
DNA	: Deoksiribonükleik asit
AJCC	: American joint committee on cancer
LN	: Lenf nodu
RT-PCR	: Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
İTH	: İzole tümör hücreleri
İHK	: İmmunhistokimyasal
HER-2	: İnsan epidermal büyüme faktör resptör 2
PET-CT	: Pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi
ATAC	: Arimidex and tamoksifen alone or in combination
CMF	: Siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasil
AC	: Doksorubisin, siklofosfamid
FAC	: 5-Fluorourasil, doksorubisin, siklofosfamid
TAC	: Dosetaksel, doksorubisin, siklofosfamid
AUC	: Biyoyararlanım ölçümlerinde eğri altında kalan alan
BCRP	: Meme kanseri direnç proteini
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
NSAİİ	: Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar
OAD	: Oral anti-diyabetik
SSRİ	: Selektif seratonin geri alım inhibitörleri
5-HT3	: Seratonin
NK	: Nörokinin
5-FU	: Fluorourasil
FA	: Folinik asit
CYP	: Sitokrom

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen ve ölüme neden olan kanser tipidir. Yaşamları boyunca her altı kadından birinde meme kanseri gelişme riski mevcuttur. WHO (World Health Organization) ve IARC'ın (International Agency for Research on Cancer) ortak raporuna göre her yıl dünyada 1.000.000 kadında meme kanseri gelişmekte ve 370.000 kadın ise bu hastalıktan ölmektedir (1). Sadece Avrupa'da her yıl 180.000 yeni meme kanseri olgusu gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde ise yılda 184.000 yeni meme kanseri gözlenmekte olup, akciğer kanserinden sonra tüm kanser ölümleri arasında % 18 ile ikinci ölüm nedeni olarak bildirilmektedir (1).

Diğer taraftan meme kanseri sadece kadınlara özel bir hastalık değildir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 1'i erkeklerde görülmektedir. Meme kanseri erkeklerde görülen tüm kanser çeşitlerinin % 0,2'sinden ve ölümlerin ise % 0.14'ünden sorumludur (1).

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların doğal toksisitesi ve dar terapötik indekse sahip olmalarından dolayı ilaç etkileşimleri onkolojide önem taşımaktadır (2).

İlaç ilaç etkileşimi, iki veya daha fazla ilaç bir arada kullanıldığında, bir ilacın diğerinin etkisini tedavide planlananın dışında azaltması veya arttırması demektir. Kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik kemoterapötik ilaçların birçok yan etkisi vardır. Yan etkileri ilacın kendi toksisitesi ile ilişkili olabileceği gibi ilaç etkileşimleri de bu yan etkilerin ortaya çıkmasına ya da şiddetlenmesine neden olabilmektedir. Etkileşim ilaçlar arasında olabileceği gibi ilaçlarla yiyecekler, alternatif tedavi amacı ile kullanılan bitkiler ve çevresel faktörler arasında da olabilir (2).

Meme kanseri 20 yaş ve altında nadir görülmekle birlikte çoğunlukla 40 yaş ve üzerinde görülmektedir. Kanser hastalarının çoğunluğu yaşlı hastalar olduğundan kardiyovasküler, gastrointestinal, romatizmal hastalıklar gibi birçok komorbid hastalıkları mevcuttur. Karaciğer, böbrek fonksiyonlarında yaşa bağlı düşüş görüldüğünden ilacın metabolizması azalır ve toksisite oranı artar (3).

Kanser tedavisi alan hastalar genellikle çoklu sitotoksik ilaçlarla birlikte çeşitli hormonal tedaviler, komorbid hastalıkları için tedavi, destek tedavileri (anti-emetikler, analjezikler, antibiyotikler) nedeniyle çok sayıda ilaç kullanmak zorunda kalmaktadırlar (4).

Bütün bunlar değerlendirildiğinde kanser tedavisi alan hastaların potansiyel ilaç etkileşimleri açısından yüksek risk altında oldukları öngörülebilir. Hastalarımızda ilaç etkileşimleri ve bu etkileşimlerin ciddiyeti bilinmemektedir. Bu nedenle medikal onkoloji polikliniğinde ayaktan takip edilen ve yatarak tedavi gerektiren kanserli hastalarda potansiyel ilaç etkileşimlerinin sıklığını, şiddetini ve etkileşimi etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

2.MEME KANSERİ GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji ve Etyoloji

2.1.1.İnsidans

Meme kanseri Türkiye’ de ve dünyada kadınlarda en sık görülen kanserdir (5). Kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (6,7). Avrupa’da yılda 180.000, ABD’ de yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır (8). Türkiye’de ise sağlık bakanlığının 2008 yılı verilerine göre meme kanseri sıklığı 40/100000 olarak bildirilmiştir ve her yıl 30000 yeni vaka olacağı tahmin edilmektedir (9). ABD’ de 1990’ lardan bu yana meme kanserinden ölüm oranı % 24 oranında azalmıştır ve benzer azalmalar diğer ülkelerde de gözlenmiştir (10,11). Bu düzelmelerde tarama mamografisi ile adjuvan kemoterapi ve tamoksifen kullanımının eşdeğere yakın etkisi olduğu gösterilmiştir (12). Postmenapozal hormon replasman tedavisinin kullanımında azalmada bu düzelmelere katkı sağlamıştır (13).

2.1.2.Etyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin etyolojisi multifaktoriyeldir. Hastalık için çok sayıda risk faktörü belirlenmiştir. Risk faktörleri arasında meme kanseri gelişim riskini arttırdığı bilinen en önemli faktör yaştır. Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı artmaktadır. Kırk yaşın altında meme kanseri görülme sıklığı 1/235 oranında iken, 40-59 yaş arası 1/25 oranında, 60-79 yaş arasında 1/15 oranındadır (14). ABD’ deki meme kanseri olgularının % 50’sinden fazlası 60 yaşından büyüktür ve meme kanserine bağlı ölümlerin yarısından fazlası 65 yaşın üzerinde gerçekleşmektedir (14).

Meme kanseri gelişimi kadın seks hormonları ile yakından ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar endojen östrojenlere artan maruziyetin meme kanseri gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Erken yaşta menarş, nulliparite, ileri yaşta ilk canlı doğum, diyetsel faktörler, çevresel etkenler, obezite ve geç menapoz gibi durumlarda meme kanseri riski artar (15).

İyonizan radyasyona maruziyet de meme kanseri riskini arttırır. Bununla ilgili kanıtlar atom bombası sonrası gözlemlere ve tedavi amaçlı radyoterapi alan hastalara dayanır. Onbeş yaşından önce Hodgkin lenfoma nedeniyle radyoterapi alanlarda meme kanseri riski belirgin oranda artmıştır (16).

Meme kanseri diğer kanserlere göre çok daha fazla ailesel kümelenme gösterir. Meme kanseri olan kadınların % 20'sinde pozitif aile öyküsü mevcuttur. Meme kanserli kadınların % 5-10'unda ise otozomal dominant kalıtım paterni saptanmıştır (17). Bu hastaların çoğunda BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu saptanmıştır. Herediter meme kanserli kadınların ortalama yarısı BRCA1 geninde (kromozom 17q21.3'de lokalize) mutasyonlara sahiptir ve ayrıca 1/3'ünde BRCA2'de mutasyonlar (kromozom 13q12-13'te) söz konusudur. Bunlar büyük kompleks yapıya sahip tümör supressör geni özelliğinde genlerdir ve bu genlerin karsinogenezisteki rolü ve meme kanserine ilişkin rölatif spesifitesi hala tam olarak açıklığa kavuşmuş olmamakla birlikte, bu genlerin ikisinin de DNA tamirinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (18, 19).

Bir diğer risk faktörü de memedeki benign ve malign öncül lezyonların varlığıdır. Atipik benign proliferatif lezyonların malignleşme potansiyeli, atipisiz ve proliferatif olmayanlara göre artmıştır. Ayrıca lobüler karsinoma insitu ve atipik lobüler hiperplazi yıllık % 1 oranında invaziv karsinom geliştirme potansiyeli taşır (20).

2.2.Histoloji ve Patolojik Sınıflama

Meme kanserinde en temel patolojik sınıflaması WHO (dünya sağlık örgütü) sınıflamasıdır. WHO sınıflanmasına göre malign meme hastalıkları epitelyal ve epitelyal olmayanlar şeklinde genel iki gruba ayrılır. Epitelyal olmayan tümörler nadir görülmekte olup primer meme lenfoması, meme sarkomu ve radyoterapi sonrası gelişen angiosarkom bu gruptadır.

Epitelyal meme kanserlerinin % 15-25' ini invaziv olmayan meme tümörleri, % 75-85'ini invaziv meme tümörleri oluşturmaktadır (21). Primer meme tümörlerinin histopatolojik sınıflandırılması Tablo 2.1' de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Primer Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması

İnsutu Karsinom	İnvazif Karsinom
<ul style="list-style-type: none">• İnsutu duktal karsinom• İnsutu lobeler karsinom	<ul style="list-style-type: none">• İnvaziv duktal karsinom• İnvaziv lobuler karsinom• Tübüler karsinom• İnvaziv kribriform karsinom• Medüller karsinom• Müsinöz karsinom• İnvaziv papiller karsinom• İnvaziv mikropapiller karsinom• Apokrin karsinom• Sekretuar (juvenil) karsinom• Adenoid kistik karsinom• Metaplastik karsinom• Nöroendokrin karsinom• İnflamatuar karsinom

2.3.Meme Kanserinin Doğal Seyri

Meme kanserinin biyolojisine bakıldığında tümör ikilenme hızı erken evre meme kanserlerinde ortalama 25 gün, geç evre meme kanserlerinde ortalama 129 gündür. Bir hücrenin 1 santimlik bir kitle haline gelebilmesi için gereken süre erken evre meme kanserinde ortalama 2 yıl (90 gün-21 yıl) iken, geç evre meme kanserlerinde ortalama 8-10 yıldır (21).

2.4.Tanı

Meme kanserinin ilk belirtisi memede veya koltuk altında ele gelen kitledir. Günümüzde erken tanı için eğitim ve görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ile küçük tümörlerin klinik belirti ve bulgu vermeden önce tanı alması mümkün olmuştur (22).

2.4.1.Hikaye ve Fizik Muayene

Meme kanseri tanısında hikaye ve fizik muayenenin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Meme kanserinde görülen belirti ve bulgular; memede ağrı, meme derisinde kızarıklık, ülserasyon, meme derisinde ödem, meme başında içe çekilme, meme başı akıntısı, aksiller kitlenin tespit edilmesi, memede kitlenin tespit edilmesidir (22).

2.4.2.Görüntüleme Yöntemleri

Mamografi: Mamografik tarama ile sağlanan erken tanı mortaliteyi % 20-70 oranında azaltmaktadır. Bu nedenle mamografi meme kanserinin tanısında "altın standart" olarak kabul edilir. Meme kanserlerinin % 85'i mamografi ile tesbit edilebilir. Meme kanserlerinin % 15'i mamografide tespit edilemez. Mamografinin duyarlılığı % 75, özgüllüğü ise % 90'dır. Mikrokalsifikasyonlar, spiküler kitle, duktuslarda asimetri, deri ve meme başında kalınlaşmalar malignansi lehinedir (22).

Ultrasonografi: Meme dokusunun yoğun olduğu ve genç hasta grubun da, kistik ve solid kitle ayırımında kullanılır (22).

Manyetik rezonans görüntüleme: Mamografide görülen şüpheli lezyonların ayırıcı tanısında, meme koruyucu cerrahi sonrası oluşan skar dokusuna bağlı gelişen opasite ve şekil bozukluğu sebebiyle mamografi ile takibin zor olduğu hastalarda, meme dokusu yoğun olan genç hastalarda yararlı olabilir (22).

2.4.3.Biyopsi

Meme kanserinin kesin tanısı histopatolojik olarak yeterli miktarda dokunun alındığı biyopsi ile konur. Fibrokistik hastalığa bağlı kitlesi olduğu düşünülen premenapozal kadınlar dışında, tüm meme kitleleri biyopsi ile değerlendirilmelidir (23).

2.5.1.Evrelendirme Sistemleri

Tümör evresi meme kanserli olgularda tedaviye yön veren önemli bir faktördür. Hastanın prognozunun belirlenmesinde ve tedavi seçimine yardımcı olmaktadır. Meme Kanserinde TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. American Joint Committee on Cancer (AJCC) periyodik olarak evreleme standartlarını güncellemektedir (24). Meme kanseri evrelendirme sistemi Tablo 2.2 ve Tablo 2.3 de özetlenmiştir.

Tablo 2.2 Meme Kanserinde TNM Evreleme Sistemi

T: Primer tümör boyutu (en büyük çap)

TX: Primer tümör saptanamamaktadır

T0: Primer tümör bulgusu yok

Tis: Karsinoma in situ

Tis(DCIS): Duktal

Tis(LCIS): Lobuler

Tis (Paget): Meme başının kitlesiz Paget hastalığı

T1: Tümörün en büyük boyutu ≤ 2 cm

T1mic: mikroinvazyon ≤ 0.1 cm

T1a: 0.1-0.5 cm tümör

T1b: 0.5-1 cm tümör

T1c: 1-2 cm tümör

T2: 2-5 cm tümör

T3: Tümör > 5 cm

T4: Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım

T4a: Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı

T4b: Meme cildinde ödem (peau d'orange da dahil) ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri

T4c: T4a ve T4b birlikte

T4d: Enflamatuvar karsinom

Tablo 2.2. Meme Kanserinde TNM Evreleme Sistemi

N: Bölgesel Lenf Nodülleri (klinik)

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel LN metastazı yok

N1: İpsilateral fiks olmayan LN metastazı

N2: Fiks veya gruplaşmış ipsilateral aksiller LN metastazı veya klinik olarak belirgin aksiller LN metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian LN metastazı

N2a: Birbirlerine veya çevre dokulara fiks ipsilateral aksiller LN metastazı

N2b: Klinik olarak aksiller LN metastazı yokluğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian LN metastazı

N3: Aksiller LN tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular LN metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian ve aksiller LN metastazı veya aksiller ya da internal mammarian LN metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular LN metastazı

N3a: İpsilateral infraklavikular LN metastazı

N3b: İpsilateral internal mammarian veya aksiller LN metastazı

N3c: İpsilateral supraklaviküler LN metastazı

pN: Bölgesel Lenf Nodülleri (patolojik)

pNX: Bölgesel lenf nodları saptanamamakta

pN0: Histolojik olarak bölgesel LN metastazı yok, İTH için ek inceleme yok

pN0(i -): Histolojik bölgesel LN metastazı yok, negatif İHK

pN0(i +): Histolojik bölgesel LN metastazı yok, pozitif İHK, 0.2 mm den geniş İHK kümesi yok

pN0(mol -): Histolojik bölgesel LN metastazı yok, negatif moleküler bulgular RTPCR ile negatif

pN0(mol +): Histolojik bölgesel LN metastazı yok, pozitif moleküler bulgular RTPCR ile pozitif

pN1: Klinik olarak belirgin olmayıp sentinel LN diseksiyonunun mikroskopik incelemesi ile tespit edilen 1-3 aksiller ve/veya internal mammarian LN metastazı

pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm.den geniş, 2.0 mm den geniş değil)

pN1a: 1-3 adet aksiller lenf LN metastazı

pN1b: Klinik olarak belirgin olmayan sentinel LN diseksiyonunun mikroskopik incelemesinde saptanan internal mammarian LN metastazı

Tablo2.2. Meme Kanserinde TNM Evreleme Sistemi

- pN1c:** Klinik olarak belirgin olmayıp sentinel LN diseksiyonunun mikroskopik incelemesinde 1-3 adet aksiller LN ve internal mammarian LN metastazı
- pN2:** 4-9 aksiller LN metastazı veya aksiller LN metastazı yokluğunda internal mammarian lenf nodunda klinik olarak belirgin metastaz
- pN2a:** 4-9 aksiller LN metastazı (tümör boyutu > 2 mm)
- pN2b:** Aksiller LN metastazı yokluğunda klinik olarak belirgin internal mammarian LN metastazı
- pN3:** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklaviküler lenf nodlarında veya 1 yada daha fazla aksiller LN pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian LN metastazı veya internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastazla birlikte 3' ten daha fazla aksiller LN metastazı veya ipsilateral supraklaviküler LN metastazı
- pN3a:** 10 veya daha fazla aksiller LN metastazı (tümör boyutu > 2mm) veya infraklaviküler LN metastazı
- pN3b:** 1 veya daha fazla pozitif aksiller LN varlığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian LN metastazı veya klinik olarak belirgin olmayan ancak sentinel LN diseksiyonu ile saptanan mikroskopik düzeyde 3 veya daha fazla aksiller LN veya internal mammarian LN metastazı
- pN3c:** Ipsilateral supraklaviküler LN metastazı

Uzak Metastaz (M)

MX: Uzak metastaz bulunamıyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var (Tümörün olduğu tarafta supraklaviküler lenf nodları ve karşı memenin bölgesel lenf nodlarına metastazlar dahil)

LN: Lenf nodu

İTH: İzole tümör hücreleri

İHK: İmmünohistokimyasal

RT-PCR: Ters transkriptaz/ polimeraz zincir reaksiyonu

Klinik olarak belirgin: Lenfosintigrafi hariç görüntüleme metodları veya muayene ile saptanan metastazlar

Klinik olarak belirgin olmayan: Lenfosintigrafi hariç görüntüleme metodları veya muayene saptanamayan metastazlar

Tablo 2.3 Meme Kanserinde Klinik Evreleme Sistemi

Tümörün evresi	Kapsadığı grup	Özellikleri
Evre 0	Tis N0 M0	İnsitu Duktal Karsinom
Evre 1	T1N0M0	Tümör < 2cm LN (-)
Evre IIA:	T0N1M0	Tümör 2 – 5 cm
	T1N1M0	Aksilller LN(+)
Evre IIB:	T2N1M0	
	T3N0M0	
Evre III		Lokal ileri evre hastalık
		Fikse tüm tümörler
		Tümör 5 cm;internal mammarian LN(+),cild metastazı
Evre IIIA:	T0N2M0	Teknik olarak opere edilebilir
	T1N2M0	Tümör > 5cm ve palpabl aksiler LN
	T2N2M0	Herhangi boyutta tümör ve fikse aksiler LN
	T3N1M0	
	T3N2M0	
Evre IIIB:	T4N0M0	İnoperabl
	T4N1M0	Göğüs duvarı ya da cilt invazyonu
	T4N2M0	İnternal mammarian LN metastazı
Evre IIIC:	Herhangi T,N3,M0	
Evre IV:	Herhangi T/N,M1	

LN:Lenf nodu

2.6. Prognostik ve Prediktif Faktörler

Prognostik faktörler tümörün biyolojik davranışını, prediktif faktörler ise tedavi yanıtını belirlemede ön plana çıkmaktadırlar.

2.6.1.1. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Meme kanserinde evreyi ve dolayısıyla prognozu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf nodu tutulumu ve metastatik lenf nodu sayısıdır. Tümör boyutu 1 cm'den küçük ve aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, adjuvan kemoterapiye nadiren ihtiyaç duyulur (25,26). Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda, 10 yıllık hastalıksız yaşam % 70-80, aksiller lenf nodu metastazı varlığında yaklaşık % 30 saptanmıştır. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça sistemik metastaz riski daha fazla artar ve prognoz daha kötüdür. Metastatik lenf nodu sayısı kadar, metastatik lezyonun çapı, lenf nodu çevresi yumuşak dokuya yayılım da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (27).

2.6.1.2. Tümör Boyutu

Tümör boyutu bağımsız bir prognostik faktördür. Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastazı artmakta ve sağkalım oranı düşmektedir (28).

2.6.1.3. Tümörün histolojik özellikleri

Meme tümörlerinin çoğu invaziv karsinomlardır. Lobuler ve duktal karsinomların prognozları benzerdir. Tübüler karsinom, müsinöz karsinom, papiller karsinom, medüller karsinom ve adenokistik karsinom gibi nadir görülen histolojik tiplerin prognozu adjuvan sistemik tedavi gerektirmeyecek kadar iyidir. Bu histolojik tipler genellikle tümör boyutu küçük olan nod negatif hastalarda görülür (29).

Meme kanserinde histolojik grade tübül yapım derecesini gösterir ve grade 2-3 tümörler daha kötü prognoza sahiptir. Nükleer grade ise diferansiyasyon derecesini gösterir, grade 2-3 daha kötü prognoza sahiptir (29). Lenfatik ve vasküler invazyon pozitifliği lokal ve sistemik nüks riskini artırmaktadır (30).

İnflamatuvar ve sarkomatoid karsinomlar kötü prognozlu histolojik tiplerdir. Tümörün multisentrik olması ve nekroz varlığı kötü prognostik özelliklerdir (31).

2.6.1.4.Steroid Hormon Reseptörleri

Östrojen ve progesteron reseptörleri hücre içinde yer alan steroid yapıda proteinlerdir ve meme kanserinde hem prognostik, hem de prediktif değeri olan belirteçlerdir (32).

Primer meme kanserlerinin ortalama % 55-65'i, meme kanseri metastazlarının ise yaklaşık % 45-55'i östrojen reseptörü ihtiva ederken, primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık % 45- 60'ı progesteron reseptörüne sahiptir. Reseptör pozitifliğine yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha sıklıkla rastlanılmaktadır (33). Hormon reseptörlerinin meme kanserinde prognostik rolünü araştıran çalışmalar çok çeşitlidir. Bugün için kabul edilen, reseptör negatif meme kanserlerinin özellikle tedavi sonrası ilk 5-10 yıl arası süreçte reseptör pozitif hastalara göre prognozu daha kötüdür (33).

2.6.1.5.HER 2 reseptörü

HER2, (Epidermal Growth Factor Receptor-2, Cerb-B2) büyüme faktörü olup meme kanseri için prognostik ve prediktif özelliği vardır (34). Meme kanserli hastaların yaklaşık % 20-25'inde pozitifdir. HER-2 aşırı ekspresyonu kötü prognostik faktördür ve tedaviye cevabı belirlemede önemlidir. HER-2 aşırı ekspresyonu genellikle histolojik grade yüksek, lenf nodu metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir (35,36).

2.6.1.6.Diğer Prognostik Faktörler

Epidermal büyüme faktörü reseptörü, katepsin D, ürokinaz plazminojen aktivator sistemi S-fazı, DNA ploidi, p53, anjiogenez, invazyon ve metastazın diğer belirteçleri, siklin E, gen ekspresyon profili, kemik iliği mikro metastazı, dolaşımdaki tümör hücreleri, peritümoral lenfatik invazyon, p27, obezite, tümörün evresi, mitotik index, Ki 67, yaş, menapozal durum, ailede kanser öyküsü, immünsüpresyon, diyet ve birçok faktör sayılabilir (37).

2.7.Tedavi

Meme kanserinin tedavisine başlamadan önce hastalığın ne kadar yaygın olduğu tespit edilmesi için bazı tetkikler yapılmalıdır. Bunların başında anamnez ve fizik muayene daha sonra tam kan sayımı ve biyokimya tetkikleri yapılmalıdır. Metastaz

taramaları için akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi, gerekirse bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme PET-CT (Pozitron emisyon tomografi) ve kemik sintigrafisi istenmelidir. Bu tetkiklerin sonunda hastanın evrelemesi yapıp tedavi planı düzenlenmelidir (38).

Tümör histolojisi, primer tümörün klinik ve patolojik özellikleri, aksiller lenf nodu durumu, tümörün hormon reseptörü içeriği, HER2 düzeyi, saptanabilir metastatik hastalık durumu, olgunun komorbid hastalıkları, yaşı ve menopoz durumu tedavi seçiminde önemli parametreleri oluşturmaktadır (39). Meme kanserli erkek olgular postmenopozal kadınlara benzer şekilde tedavi edilmelidir. Ancak testiküler steroidogenezin eşzamanlı baskılanmaması durumunda aromataz inhibitörlerinin kullanımı etkisiz kalmaktadır (39).

2.7.1. Cerrahi

Erken evre meme kanserinde genellikle ilk tedavi cerrahidir. Meme cerrahisinde en sık kullanılan operasyon tipleri; modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi, meme koruyucu cerrahi ve aksiler diseksiyon veya sentinal lenf nodu diseksiyonudur (40). Bazı randomize çalışmalar evre I ve evre II meme kanserli kadınların çoğunda aksiller lenf nodu diseksiyonuyla birlikte mastektomi veya lumpektominin, aksiler diseksiyon ve tüm meme radyoterapisiyle birlikte meme koruyucu cerrahinin tıbbi olarak eşdeğer olduğunu göstermektedir (40).

Lokal ileri meme kanseri özel bir tümör grubunu oluşturup gerek yerel gerekse sistemik yenileme açısından risk yüksektir. Evre II B, III A hasta meme koruyucu cerrahi açısından uygun ve meme koruyucu istemi var ise hastaya ilk olarak tümörün küçültülmesi amacıyla sistemik sitotoksik tedavi verilmekte daha sonra cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Ancak hasta meme koruyucu cerrahiye uygun değil veya meme koruyucu cerrahi istemiyorsa ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Evre 3 B-C olan hastalarda ise ilk tedavi seçeneği tümörü küçültmek amacı ile verilen neoadjuvan kemoterapidir (41)

2.7.2.Adjuvan Radyoterapi

Evre I-II invaziv meme kanserleri tedavisinde meme koruyucu cerrahi veya mastektomi yapılan meme kanserli hastalarda uygulanan radyoterapi ile lokal nüks azaltılabilmektedir (42). Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapinin verilmesi lokal rekürrensi % 63-76 mortaliteyi % 6-9 oranında düşürdüğü gözlenmiştir (43 , 44).

Evre III A-B olan hastalarda ilk tedavi seçeneği cerrahi veya kemoterapidir. Bu grup hastalarda radyoterapi diğer tedavi rejimleri ile birlikte kullanılmaktadır. Mastektomi sonrası ise, uygun cerrahi ve adjuvan sistemik tedaviye rağmen, lokal nüks riski %20'den fazla olanlara radyoterapi verilmesi önerilmektedir. Endikasyonu olan hastalarda radyoterapi, meme koruyucu cerrahi sonrası ilk 12 haftada, mastektomi sonrası ilk 6 ayda uygulanmaktadır.

Ayrıca meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda radyoterapi lokal tedaviyi tamamlamakta, sistemik hastalığı bulunan hastalarda ise palyatif olarak veya lokal-bölgesel nüks durumlarında uygulanabilmektedir (45).

2.7.3.Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığı yok etmektir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalmada adjuvan tedavilerin gelişimine de bağlıdır. Erken evre meme kanserinde %50 ile % 95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir. Özellikle hormon reseptör negatif, lenf nodu pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir (46) HER2 durumu da kemoterapi etkinliğinde rol oynamaktadır. Taksanların (Doksetaksel ve Paklitaksel) antrasiklin temelli tedavilere eş zamanlı veya ardışık olarak eklenmesi de 5 yıllık yineleme oranında % 4–7 oranlarında mutlak azalma sağlamıştır (47). HER2 pozitif meme kanserli hastalarda IgG1 yapısında HER2'ye karşı humanize bir monoklonal antikor olan trastuzumabın adjuvan tedaviye girmesiyle ek olarak yineleme oranlarında % 4 mutlak azalma sağlanmıştır (48). Güncel adjuvan kemoterapi ve uygulama dozları Tablo 2.4' te özetlenmiştir.

2.7.4.Adjuvan Hormon Tedavisi

Östrojen ve/veya progesteron reseptörü pozitif olan invazif meme kanserli olgularda olgunun yaşından, lenf nodu durumundan veya adjuvan kemoterapi uygulanacak olup olmamasından bağımsız olarak adjuvan endokrin tedavi düşünölmelidir.

Prospektif, randomize çalışmalara göre tamoksifenin optimum kullanım süresi 7 yıl olarak bildirilmiştir. Tek başına veya birlikte arimidex, tamoksifen çalışması (ATAC: Arimidex and tamoxifen alone or in combination) anastrozolün, hormon reseptörü pozitif meme kanserli postmenopozal kadınların adjuvan endokrin tedavisinde, tamoksifene veya tamoksifen ve anastrozol kombinasyonuna üstün olduğunu göstermiştir. Sağkalım yönünden bir fark gözlenmemiştir. ATAC çalışması alt protokolleri tamoksifene kıyasla anastrozolün yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisi bulunmadığını ve önemi anlaşılamamış, küçük çapta bir farmakokinetik etkileşmeye yol açtığını endometriyal dokuda daha az etkisi olduğunu göstermektedir. Aromataz inhibitörleri overleri işlevsel olan kadınlarda etkin değildir, bu nedenle adjuvan tedavide menopoz öncesi dönemde kullanımı önerilmez (49). ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against shorter) çalışmasında ER pozitif meme kanserli kadın hastalarda tamoksifenin on yıl kullanılmasının meme kanseri mortalite ve nüksünü azalttığı gösterilmiştir (50).

Tablo 2.4. Güncel Adjuvan Kemoterapi ve Uygulama Dozları

Kemoterapi rejimi	Uygulama Dozu	Uygulama Süresi
CMF	Siklofosfamid 500mg/m ² Metotreksat 50 mg/m ² 5-Flourourasil 500mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
AC	Doksorubisin 60 mg/m ² Siklofosfamid 600 mg/m ²	21 günlük aralarla 4 kür
FAC	5-Flourourasil 500 mg/m ² Doksorubisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
FEC	5-Flourourasil 500 mg/m ² Epirubisin 100 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
TAC	Dosetaksel 75 mg/m ² Doksorubisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
AC+T	4 kür AC takiben 4 kür Paklitaksel 80 mg/m ² /hafta x 3 4 kür Dosetaksel 100 mg/m ²	21 günlük aralarla 4 kür AC 4 kür taksan
AC+ T+H	4 kür AC + 4 kür T takiben Herceptin (trastuzumab) 2 mg/kg/hafta ya da 6mg/kg/3 hafta	4 kür AC 4 kür taksan ve 52 hafta trastuzumab
FEC+T	5-Flourourasil 500 mg/m ² Epirubisin 100 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ² 3 kür Dosetaksel 100 mg/m ²	21 günlük aralarla 3 kür FEC sonrasında 3 kür Taksan

3. İLAÇ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ GENEL BİLGİLER

Kanser hastaları kullandıkları sitotoksik tedavilerden dolayı birçok yan etkiye maruz kalmaktadırlar. Yan etkilerin çoğunluğu kullanılan ilaçların kendisine bağlı olsa da ilaç etkileşimleri de bu yan etkilerin ortaya çıkmasına veya artmasına neden olabilmektedir (51). Klinik olarak anlamlı etkileşimlerin yaşlı hasta grubunun % 80'ini etkileyecek kadar artmış sıklıkta olduğu ve tüm ilaç yan etkilerinin % 20-30'unun ilaç etkileşimleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (51).

İlaç geliştirilirken faz çalışmaları sırasında anlamlı ilaç etkileşimleri ortaya konamayabilir. Bazen ilaç faz çalışmalarını geçip onay aldıktan ve piyasaya sürüldükten sonra önemli ilaç etkileşimleri saptanabilmektedir. Bu nedenle ilaçlara endikasyon kısıtlamaları gelebilmekte hatta ilaç piyasadan çekilebilmektedir (astemizol, servastatin, mibefradil, terfenadine, sisaprid, mibefradil, alosetron, troglitazon gibi) (52).

Kanser tedavisi alan hastalar genellikle çoklu kemoterapi rejimleri ile birlikte hormonal tedaviler, komorbid hastalıkları için tedavi ve destek tedavileri nedeniyle çok sayıda ilaç kullanmaktadırlar (53).

İlaç etkileşimi riski, beraber kullanılan ilaç sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. İki çeşit ilaç kullanan bir hastada tahmini ilaç etkileşim insidansı % 5.6 iken bu oran beş çeşit ilaç kullanan hastada %56'ya, yedi farklı ilaç kullanımında ise % 100'e kadar çıkmaktadır (54).

3.1 Yaşlılarda İlaç Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

Kanserli hasta popülasyonu sıklıkla beraberinde komorbid hastalığa sahip yaşlı hasta grubudur (55). Yaşlılık ile beraber karaciğerin kan akımında ve enzim aktivitesinde azalma meydana gelmekte ve ilaç metabolizmasında azalmaya neden olmaktadır (56). Yaşlanmayla birlikte renal fonksiyonlar da azalarak ilaç atılımının azalmasına neden olmaktadır. Yaşlanmayla renal kan akımı % 30-40 oranında azalmaktadır. Aynı zamanda böbreğin tübüler fonksiyonları ve reabsorbsiyon kapasitesi de azalmaktadır. Renal yolla itrah edilen ilaçlar verilirken plazma konsantrasyonları artacağından kreatinin klirensine göre doz hesabı yapılarak verilmesi uygun olacaktır (penisilin, digoksin gibi) (57). Yaşlanmayla birlikte plazma albumin düzeyinde % 15-20 oranında azalma meydana gelir. Bu durum plazma proteinlerine bağlanan ilaçlarda

serbest ilaç düzeyini etkileyeceğinden terapötik aralığı dar olan ilaçların etkilerinin ve yan etkilerinin artmasına neden olacaktır (58).

İlaç farmakokinetiğini oluşturan absorpsiyon, dağılım, biyotransformasyon ve atılım süreçlerinin tümü yaşla birlikte değişikliğe uğramaktadır. Yaşlılarda barsak rezorpsiyon yüzeyinin azalması, gastrik kan akımının ve asit salgısının azalması ilaç absorpsiyonunun azalmasına yol açmaktadır (59).

3.2.İlaç - İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimleri sonuçlarına göre iki farklı sınıfta değerlendirilebilir.

1.Gerçek ilaç etkileşimleri: ilaç etkileşiminin sonuçlarının klinik olarak veya laboratuvar yöntemleriyle gösterilmesidir.

2.Potansiyel ilaç etkileşimleri: ilaç kombinasyonun potansiyel olarak etkileşim içinde olma olasılığını gösterir. Klinik olarak etkileşimin gösterilmesi şart değildir.

İlaç etkileşimlerinin üç olası sonucu vardır. İlaçların etki ve/veya yan etkisinde artma; etki ve/ veya yan etkisinde azalma; etkileşim içinde olan ilaçlardan beklenmeyen bir yanıtın ortaya çıkması (60).

İlaç etkileşimleri farmakolojik olarak 3 farklı sınıfa ayrılır.

- 1.Farmasötik etkileşimler
- 2.Farmakokinetik etkileşimler
- 3.Farmakodinamik etkileşimler

3.2.1.Farmasötik İlaç Etkileşimleri

Vücut dışında oluşan etkileşmelere farmasötik etkileşmeler denir. Aynı infüzyon sıvısı veya aynı enjektör içinde birden fazla ilacın verilmesi sırasında, bazı ilaçlarda çökme veya parçalanma olur. Farmasötik ilaç etkileşimleri iki bileşiğin fiziksel veya kimyasal olarak uyumsuz olmasından kaynaklanan etkileşimlerdir (61). Mitomisin pH 4-5 de % 5 dekstroz sıvısı içerisinde infüzyon şeklinde gönderildiğinde inaktif metaboliti olan mitosenese dönüşerek hızla bozulması örnek gösterilebilir (62).

İlacın taşıyıcısının ilacın farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerini değiştirmesi de farmasötik ilaç etkileşimlerine örnek olarak gösterilebilir (63). Doksorubisinin lipozomal formu serbest formu ile karşılaştırıldığında eğri altında kalan

plazma ilaç konsantrasyonunun (AUC) 300 kat fazla, klirensi 250 kat az ve ilacın dağılım hacmi 60 kat azalmış olarak saptanmıştır. Doksorubisinin serbest formunun en önemli toksisite kemik iliği supresyonu ve kardiyotoksikite iken lipozomal formunda en önemli toksisite palmar- plantar eritrodizestezi olarak belirtilmiştir (64).

Farmasötik ilaç etkileşiminde sitotoksik ilacın içinde bulunduğu karışım da göz önünde bulundurulmalıdır. Paklitaksel, alkol ve polioksietile kastor yağı ile karışım halinde kullanılmakta olup kastor yağı hem paklitakselin hem de paklitaksel ile kombine halde verilen diğer kemoterapötik ilacın farmakokinetiğini etkileyebilmektedir (65). Antrasiklinlerin kardiyotoksitesinin paklitaksel ile kombine kullanımında artmasının nedeninin paklitaksel karışımı içinde bulunan polioksietile kastor yağının doksorubisinin farmakokinetiğini modifiye edici etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (66).

3.2.2.Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri

Farmakokinetik ilaç etkileşimleri bir ilaç diğerinin absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya atılımını değiştirdiğinde oluşan etkileşimlerdir (67).

3.2.2.1 Absorpsiyon

İlacın emilimini etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Bunlar yaş, gastrik boşalma zamanı, intestinal motilite, midenin hidroklorik asit sekresyonu, safra asidi sekresyonu olarak sıralanabilir. Temel emilim mekanizması non-iyonize ilaç moleküllerinin lipofilik gastrointestinal mukoza tarafından pasif difüzyon ile alınmasıdır. Bu yüzden mide boşalma zamanı, mide pH'sı ve gastrointestinal motiliteyi etkileyen bütün etkenler aynı zamanda ilaç emilimini de değiştirebilmektedir (67).

İlaçların esas emilim yeri ince barsaklar olduğu için, mide boşalma hızını değiştiren ilaçlar, kendileri ile eş zamanlı kullanılan diğer ilaçların mideden boşalma hızını değiştirebilirler. İlaçların farmakolojik etkileri nedeni ile doğrudan veya mide Ph⁴ sını değiştirerek dolaylı biçimde bu etkiyi oluşturabilirler (68). Antikolinergikler, trisiklik antidepressanlar, antihistaminikler ve opioid analjezikler mide boşalmasını geciktirerek kendileri ile eş zamanlı verilen diğer ilaçların emilimini geciktirirler. Metoklopramid ve domperidon gibi prokinetik ilaçlar ise, mide boşalmasını hızlandırdıkları için diğer ilaçların emilimini hızlandırılır (68).

Merkaptopürin allopürinol ile kombine olarak verildiğinde merkaptopürinin oral biyoyararlanımı belirgin olarak artmaktadır. Allopürinol intestinal mukozaya ve karaciğerde ksantin oksidaz enzimini inhibe eder. Ksantin oksidaz enzimi aynı zamanda merkaptopürinin inaktif tiourik asite dönüşümünü de sağlamaktadır (69). Kombine kullanımında merkaptopürinin oksidatif katabolik yolağı inhibe olarak ilacın parçalanması azalmakta anabolik konversiyon için daha uygun hale gelmektedir (70). Anabolik konversiyon sayesinde başta tioguanin olmak üzere sitotoksik ürünler oluşmaktadır. Bu etkileşim yüzünden kemik iliğı supresyonu ve karaciğer toksisitesi gibi bazen ölümcül yan etkiler gelişebilmektedir (71).

Birçok nedenden dolayı oral kemoterapi diğer uygulama metotlarına tercih edilmesine rağmen bu uygulama yöntemi ile ilacın biyoyararlanımı sınırlı ve değişken olduğu için oral kanser ilaçlarının geliştirilmesi gecikmiştir (72). İntestinal epiteldeki ilaç taşıyıcıları ve CYP (sitokrom) enzimleri (örneğin CYP3A4 VE CYP3A5) etkisi ile ilaç absorpsiyonu ciddi şekilde azalmaktadır. Tümör direnç çalışmaları araştırılırken bu taşıyıcılarla ilgili bilgiler saptanmıştır (73). Çoklu ilaç direnci; tümör hücreleri tek bir ilaca maruz kaldıktan sonra birden fazla ilaca karşı dirençli hale gelmeleri olarak tanımlanabilir (74). Çoklu ilaç direncindeki mekanizmalardan biri; P-glikoprotein, BCRP (meme kanseri direnç proteini) gibi ATP bağımlı enzimlerin aşırı üretimidir. Bu proteinler temel olarak plazma membranında yerleşmişlerdir ve substratları hücre dışına aktif olarak geçebilirler (75). Bu proteinler dirençli tümör hücrelerinin yanında; bağırsak epiteli, kan-beyin bariyerindeki endotelial hücreler ve plasenta gibi bariyer görevi yapan sağlıklı dokularda da sentezlenirler (76). P glikoprotein, BCRP (meme kanseri direnç proteini), bağırsak lümeni gibi bağırsak epitelinin apikal membranında yüksek miktarda sentezlenir. Fizyolojik işlevleri muhtemelen zenotoksinlere karşı duyarlı ve önemli dokuları korumaktır (77).

Sonuç olarak P- glikoprotein, BCRP(meme kanseri direnç proteini), CYP3A4 gibi proteinlerin modülasyonu çoklu ilaç direncini kırmada ve oral yolla kullanılabilen anti- neoplastik ilaç geliştirilmesinde yararlı farmakokinetik ilaç – ilaç etkileşiminin bir örneğı ve ilaç geliştirme stratejisi olabilir (78).

3.2.2.2. Dağılım

İlaçların dağılımını total vücut suyu, yağ dokusu oranı, ekstraselüler sıvı hacmi ve ilacın plazma proteinlerine bağlanma kapasitesi tarafından belirlenir (79). Pek çok ilaç, plazma proteinlerine ve serum albümine bağlanarak dağılır (80) .

İlaçlar kana geçtikten sonra protein moleküllerine bağlanarak ilaç-protein kompleksi oluşur. Bağlanma oranı, ilacın konsantrasyonuna ve protein afinitesine bağlıdır (81).

Plazma proteinlerine bağlanma, eliminasyonu geciktirerek etkinin süresini uzatır, ancak etkinin şiddetinde azalmaya neden olur. İki maddenin albümin molekülünde aynı bağlanma yerine afinitesi varsa o bölge için yarışır. Bir ilaç, diğerini bağlanma yerinden uzaklaştırabilir ve dolayısıyla ilacın serbest konsantrasyonu yükselir. Serbest ilaç konsantrasyonunun yükselmesi, etkinliğin artmasına ve eliminasyonun hızlanmasına sebep olur (81). Örneğin antikoagülan bir ilaç olan varfarin plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Aspirin varfarin kullanmakta olan hastaya verilirse, aspirin plazma proteinine bağlı olan varfarini bağlanma yerinden ayırarak serbest hale getirir. Bu da kanamalara sebep olabilir. Bunun aksine varfarin hipoglisemik madde olan tolbutamidle birlikte kullanılacak olursa, tolbutamidi plazma proteinine bağlandığı yerden ayırır ve hipoglisemi meydana getirir (82).

3.2.2.3. Metabolizma

Metabolizmada meydana gelen değişimler ilaç-ilaç etkileşimi patofizyolojisindeki en karmaşık mekanizma olup, karaciğer enzimlerinin inhibisyonu veya indüksiyonu ile ortaya çıkarlar. İlaç metabolizması iki kategoride incelenebilir: Faz 1 ve faz 2 transformasyon reaksiyonları (79).

Faz 1 reaksiyonlar oksidasyon, hidroliz ve redüksiyon reaksiyonlarını içerir. Faz 1 reaksiyonlar sonrası genellikle daha az toksik, daha lipofilik ve böylece ekskresyona uygun bileşikler oluşur. Bazı durumlarda ana bileşikten daha aktif olan metaboliti oluşabilir (örneğin; metanol, etilen glikol, asetaminofen). Faz 2 reaksiyonlar ise sülfatlaşma, glukorinidizasyon, asetilasyon ve metilasyon reaksiyonlarını içermekte olup temel olarak ilacın biyolojik aktivitesinin sona ermesine yol açar (79).

3.2.2.3.1. Sitokrom p450 Sistemi

Faz 1 metabolizmasının büyük kısmı sitokrom P450 enzimleri tarafından gerçekleştirilir. Sitokrom P450 enzimleri 300' den fazla aminoasit içeren hemoproteinlerdir. İnsanlarda tanımlanmış en az 12 sitokrom P450 ailesi vardır, saptanabilmiş gen sayısı 50 kadardır (83).

Enzimler aminoasit sekanslarına göre aile ve alt ailelere ayrılırlar. İsimlendirme yapılırken CYP ön eki sonrası aile sınıfını belirten bir sayı ardından alt aile sınıfını gösteren bir harf ve spesifik izoformu belirten bir sayı konarak adlandırma tamamlanır. Örneğin CYP2C9 gibi (84).

Sitokrom P450 enzimleri karaciğerde endoplazmik retikulumlarda bulunmaktadır. Bunun dışında intestinal mukozada (CYP3A3/4), beyinde (CYP2D6), böbrekte (CYP3A5) bulunurlar (85,86). CYP enzimlerinin karaciğerdeki miktarı kişinin diyetine, maruz kaldığı çevresel etkenlere, cinsiyete ve beslenme durumuna göre değişmektedir (87).

İnsanlarda ilaç metabolizması oksidasyon işlemlerinin büyük çoğunluğunun altı ana enzim tarafından yapıldığı tahmin edilmektedir, bunlar: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP2E1 enzimleridir. Bunlar arasında en önemlileri ise tüm karaciğer ilaç metabolizmasının % 85' inden sorumlu olan CYP1A2, CYP2D6 VE CYP3A4 enzimleridir (84).

Birçok ilaç ve/veya metaboliti bir veya daha fazla sayıda CYP izoformunu indükleyerek veya inhibe ederek ilaç klirensini değiştirebilir. İlacın bir veya daha fazla CYP izoformunun sentezini uyarması sonucu ortaya çıkan indüksiyon genellikle günler hatta haftalarla ifade edilen bir süreci kapsar (84). CYP izoformlarının inhibisyonu ise kompetitif veya non-kompetitif inhibisyon şeklinde olur. İki ilaç aynı CYP izoformu için substrat olduğunda kompetitif inhibisyon ortaya çıkar. Non-kompetitif inhibisyon ise ilaç CYP izoformuna geri dönüşümsüz olarak bağlandığında ortaya çıkan inhibisyonudur. İnhibisyonun oluşması ilacın uygulanmasından hemen sonra meydana gelir, ilaç kesildikten sonra inhibitör etkinin süresini ise ilacın yarı ömrü ve inhibisyonun türü belirler. Non-kompetitif inhibisyon daha uzun sürelidir çünkü inhibe edici ilaç sistemden uzaklaştıktan sonra etkilenen enzimin tekrar yapılması gerekmektedir (88).

CYP3A (özellikle CYP3A4) ilaçların yarısından fazlasının metabolizmasında yer alır. CYP3A glikokortikoidler tarafından indüklenirken, greyfurt suyu, eritromisin, azol bileşikleri bilinen inhibitörlerdir (84,88). CYP izoformlarının substratı olan çeşitli ilaçlar, indükleyen ve inhibitörleri Tablo 3.1' de gösterilmiştir.

Anti-neoplastik ilaçların büyük bir kısmı CYP3A4 sistemi tarafından vücuttan atılır. Bu nedenle aynı CYP sistemini kullanan sitotoksik ve non-sitotoksik ilaçlarda ilaç ilaç etkileşimi açısından dikkate değer bir potansiyel mevcuttur (89). CYP3A4 tarafından metabolize edilen anti-neoplastik ilaçlar arasında oxazafosforinler (siklofosfamid, ifosfamid) ve taksanlar (paclitaksel, dosetaksel) bulunur. Bu ajanları içeren tedavilerin benzodiazepinler, antifungaller, HIV proteaz inhibitörleri, anti-histaminikler, immunsupresan ve anti-konvülzanlar ile kombine edilmesi riskli bir durumdur (89).

İlaçların birlikteliğine ek olarak, uygulama yolları da farmakokinetik etkileşimi etkiler. Bir faz 1 çalışmasında paklitaksel ve sisplatinin artan dozları ve uygulama sıraları test edilmiştir. Paklitakselin sisplatinden sonra verilmesi myelosupresif etkiyi arttırmıştır. Bu bulgu sisplatin paklitakselden sonra verildiği durumlarda paklitakselin atılımını muhtemelen paklitaksel metabolizmasındaki CYP enzimleri üzerindeki etkisiyle % 25 düşürmesiyle açıklanmıştır (90).

Tablo 3.1. Sitokrom P450 Sistemi

ENZİM	SUBSTRAT	İNDÜKLEYEN	İNİBİTÖR
CYP1A2	Teofilin, propranolol, klozapin	Karbamazepin, rifampisin, Fenitoin	Siprofloksasin, simetidin, Eritromisin
CYP2C9	Aspirin, fenitoin, diazepam,	Karbamazepin, fenobarbital rifampisin	Amiodaron, metronidazol, Omeprazol, tolbutamid
CYP2C19	TSA(amitriptilin, imipiramin), Propranolol, barbituratlar		Fluvoksamin, fluoksetin
CYP2D6	B-blokerler, kodein, haloperidol, Sekonder TSA, flekainid		Ketokonazol, paroksetin, Sertralin, amiodaron
CYP3A4	Atorvastatin, kalsiyum kanal blokerleri, sedatize edici olmayan antihistaminikler (astemizol, terfenadin), makrolidler, SSRI, kortikosteroidler	Barbituratlar, fenitoin, rifampisin,	Ketokonazol, eritromisin, greyfurt suyu, lansoprol, takrolimus, vorikonazol, zafirlukast

3.2.2.3.2. Genetik Polimorfizm

Bireyler arasındaki metabolik farklılıkların önemli bir nedeni genetik yapıdaki farklılıklardır. Bu farklılıklar genetik polimorfizm olarak bilinir ve genellikle de otozomal resesif olarak geçer (83).

Polimorfizm iki alt grupta incelenebilir. Hızlı metabolize ediciler; Bu olgularda enzim aktivitesi yüksektir ve ilaçlar hızla metabolize edilerek atılırlar ve yan etkiler de daha az izlenir. Yavaş metabolize ediciler de ise enzim aktivitesi düşüktür ve yan etkilere daha duyarlıdırlar (83).

Genetik polimorfizm CYP2A6, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2C19 izoformlarında saptanmış olup polimorfizm frekansı etnik gruplara göre farklılık göstermektedir (84).

Etnik kökene göre CYP2D6 fenotipi değerlendirildiğinde hızlı metabolize edicilerin insidansı Asya'lılarda % 0.5-2.5, Akdeniz'lilerde % 7-12, yavaş metabolize edicilerde ise Asya'lılarda % 1 'den az, beyaz ırkta ise % 5-10 kadardır (91,92).

3.2.2.4. Atılım

Böbreklerden ilaç atılımında rol alan başlıca mekanizmalar; glomerüler filtrasyon, tübüler salgılama ve tübüllerden reabsorbsiyondur. İlaçların plazma proteinlerine bağlanmaları, böbrek kan akım hızı, renal klerens düzeyinde etkileşme ve idrar pH' sı gibi çeşitli faktörler ilacın itrah hızını, dolayısıyla kinetiğini değiştirir (91).

Birçok anti-neoplastik ilacın temel atılım yolu inaktif komponentlerine metabolize olmaları iken platin bileşikleri ve metotreksatın esas atılım yolu böbreklerden glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyondur. Probenesid, salisilatlar ile beraber kullanıldığında metotreksat düzeylerini özellikle yüksek doz kemoterapi alan hastalarda toksik düzeylere çıkarabilir (92). Proton pompa inhibitörleri de metotreksatın aktif tübüler sekresyonunu inhibe ederek belirgin toksisiteye neden olabilirler (93).

3.2.3. Farmakodinamik Etkileşimler

Farmakodinamik etkileşmeler, etkideki değişme yönüne göre antagonizma (etkinin azaltılması) veya sinerjizma (etkinin artırılması) şeklinde olur (94).

Antagonizmada, etkisi azalan ilaç agonist, etkiyi azaltan ilaç antagonisttir (94). Bu tarz etkileşmede iki ilaç etki yeri veya çevresinde etkileşir. Zıt veya aynı yönde etki oluşur. İki ilaç arasında kimyasal birleşme olabilir. Vücut sıvılarında ilaç konsantrasyonu değişmez (95).

Reseptör- ligand ilişkisine agonist/antagonist klasik bakış açısının bu düzeyde gelişen tüm fizyolojik süreçleri açıklamada kalmış ve ters antagonizma mekanizması gündeme gelmiştir (95).

Ters antagonizma kavramının anlaşılmasından sonra daha önce intrinsik aktivitesi olmayan ve antagonist olduğu düşünülen çeşitli ligandların aslında bu spontan aktiviteyi engelledikleri görülmüş ve bu ligantlara ters agonist denmiştir (96).

Anti-neoplastik ajanlar toksik etkileri azaltmak, ilaçların sinerjistik etkilerinden yararlanmak, ve direnci aşmak için sıklıkla kombine kullanılırlar (97). Karboplatin ve

paklitaksel kombine uygulandığında görölen trombositopeni insidansı ve ciddiyeti,karboplatin bazal dozda alındığında görölenenden daha azdır (98).

Kolon kanseri tedavisinde birlikte kullanılan fluorourasil (5-FU) ve folinik asit (FA) tek başına fluorourasil ile karşılaştırıldığında daha etkin olduğu görölmüştür. Bu etkinlik 5-FU'nun etkisinin folinik asit biyomodölasyonu ile artmasından kaynaklanmaktadır. 5-FU anti-tümoral etkisini timidilat sentazı inhibe ederek gerçekleştirir. Yüksek metilentetrahidrofolat düzeyi 5-FU timidilat sentaz kompleksi arasındaki bağı stabilize ederek sinerjistik etki gösterir (99).

4. HASTALAR VE YÖNTEM

4.1. Çalışma tasarımı

Çalışmaya İnönü üniversitesi tıp fakültesi Turgut Özal tıp merkezi hastanesi medikal onkoloji polikliniğinde ve medikal onkoloji servisinde Mayıs –Temmuz 2013 tarihleri arasında tedavi gören 200 meme kanserli hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda herhangi bir anti-neoplastik tedavi alma şartı aranmıştır. Çalışma verilerinin toplanmasına İnönü Üniversitesi Etik Kurul çalışma onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

Hastalardan çalışmaya katılmaları istenmiş, kabul edenlere çalışma için düzenlenen anket formu doldurulmuştur. Bu forma hastaların demografik bilgilerinin yanısıra, meme kanserinin patolojisi, hormon reseptör durumu, meme kanserinin evresi, metastaz olup olmadığı, kemoterapi ve radyoterapi alıp almadıkları aldılarsa kullandıkları kemoterapi çeşidi, komorbid hastalıkları ve bu hastalıklar için kullandığı ilaçlar ve destek tedavisi için kullanılan ilaçlar kaydedilmiştir. Kullanılan ilaçlar üç gruba ayrılmıştır. Anti-neoplastik ilaçlar (oral veya iv), komorbid hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar ve destek tedavisi amacıyla kullanılan ilaçlar. Birden fazla etken madde içeren ilaçlar sayılırken ve ilaç etkileşimi için değerlendirilirken etken madde sayısı göz önüne alınmıştır (telmisartan+hidroklortiyazid içeren bir antihipertansif için telmisartan ve hidroklortiyazid ayrı ayrı değerlendirilmiştir).

İlaç etkileşimlerinin taranması elektronik ortamda bir ‘‘ interaction Checker ’’ programı ile (www.medscape.com) ile yapılmıştır. Bu programın seçilme nedeni uygulamanın ilaç etkileşiminin mekanizması, etkililişimin ciddiyeti, kanıt düzeyi, takip edilmesi gereken parametreler ve alınacak tedbirler konusunda ayrıntılı bilgi vermesi olmuştur.

İlaç etkileşimlerinin ciddiyeti beş seviyede, kanıt düzeyleri ise dört grupta değerlendirilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1.ilaç etkileşimlerinin ciddiyeti ve bilimsel kanıt düzeyi

Düzy	Tanım	
Etkileşim	0-Etkileşim saptanmadı	Teorik olarak etkileşim olma olasılığı olsa da bu konuda veri yoktur.
	1-Uyarı	Birlikte uygulanan ilaçların etki mekanizmalarına bağlı olarak etkileşim oluşabilir.
	2-Minör	Kombine edilen ilaçlara göre azalmış veya artmış etki konusunda dikkatli olunmalı. Etkileşimin klinik etkileri sınırlıdır. Etkileşimin bulguları konusunda hasta izlenmelidir.
	3-Orta	İlaç etkileşimi hastanın genel durumunda bozulmaya yola açabilir. Etkileşimin bulguları açısından hasta izlenmelidir. Medikal müdahale veya tedavi değişikliği gerekebilir.
	4-Ciddi	İlaçlar arasındaki etkileşim hayatı tehdit edici olabilir. İlaçlar beraber kullanılmazlar. Medikal müdahale gerekebilir.
Bilimsel kanıt	1-Düşük olasılıklı	Etkileşim teorik olarak oluşabilir.
	2-orta olasılıklı	Etkileşim varlığına dair çoğu vaka takdimi şeklinde sınırlı yayın vardır.
	3-Yüksek olasılıklı	Kontrollü çalışmalar olmasa da vaka serileri etkileşimin varlığını kuvvetle destekler.
	4-kesin	Etkileşimin varlığı kontrollü çalışmalar ile ortaya konmuştur.

4.2. İstatiksel Analiz

Sonuçlar normal dağılan veriler için ortalama, standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler için ortanca, değer aralığı ve nominal veriler olarak ifade edildi. Potansiyel ilaç etkileşimlerinin komorbid hastalık durumu, yatan ya da poliklinik hastaları arasındaki görülme sıklıkları çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı nonparametrik testler (mann - whitney u, kruskal – wallis) kullanılarak karşılaştırıldı. İkili gruplar için mann – whitney u testi, ikiden fazla grup için Kruskal – wallis testi kullanıldı. Hastaların kullandığı ilaç sayısı ile etkileşim sayısı arasında ilişki olup olmadığını saptamak için pearson korelasyon testi kullanıldı.

Tüm veriler SPSS sürüm 15,0 (SPSS Inc. Chicago, IL) bilgisayar programı kullanılarak analiz edildi ve $p<0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

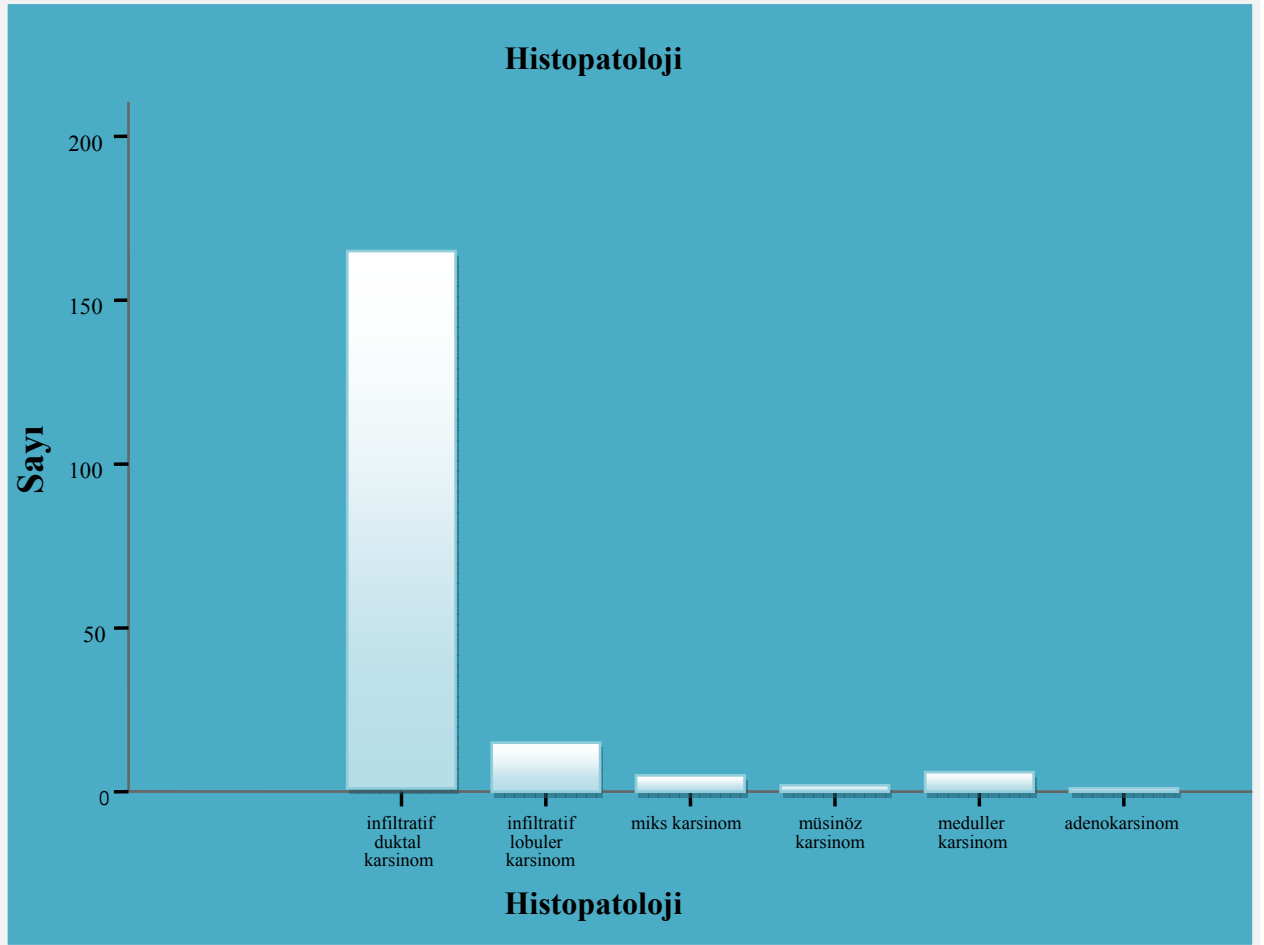
Çalışmaya İnönü üniversitesi tıp fakültesi Turgut Özal tıp merkezi hastanesi medikal onkoloji polikliniğinde ve medikal onkoloji servisinde Mayıs –Temmuz 2013 tarihleri arasında tedavi gören 200 meme kanserli hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan 200 meme kanserli hastanın 198 ‘i (% 99) kadın, 2 ‘ si (% 1) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 51.26 idi. 200 hastanın 187 ‘si (% 93.5) poliklinik takipli hasta iken, 13 hasta (% 6.5) serviste yatan hastalardan oluşmaktaydı.

Tüm hastaların 104’ünde (% 52) en az bir komorbid hastalık saptanırken, 96 hastada (%48) komorbid hastalık saptanmadı. Komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde 48 hastada (% 22) hipertansiyon, 31 hastada (% 15.5) diyabetes mellitus mevcuttu. Çalışmaya katılan hastalardaki komorbidite dağılımına yönelik bilgiler Şekil 4.2 ve Tablo 4.2 ‘de verilmiştir. 200 hastanın 188’i (% 94) palyatif ilaç kullanmakta iken 12’si (% 6) ise palyatif ilaç kullanmamaktaydı. Hastalara ait demografik veriler Tablo 4.2’ de özetlenmiştir.

Tablo 4.2.Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri

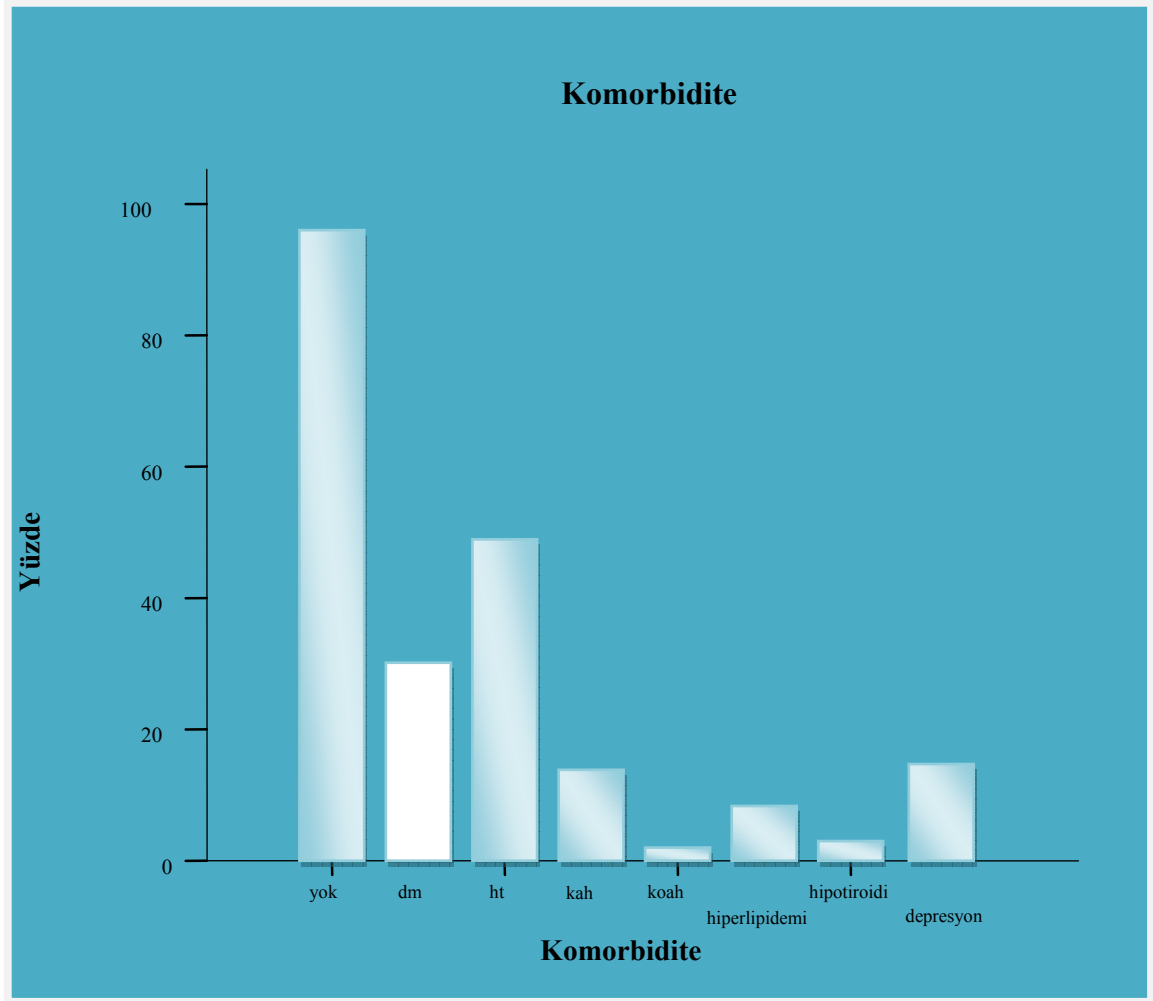
Özellikler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	2	% 1
Kadın	198	% 99
Yaş		
Min.	25	
Max.	75	
Ortalama	51,26±10,66	
Klinik		
Poliklinik	187	%93,5
Servis	13	%6,5
Histopatolojik Tip		
İnfiltratif Lobuler Karsinom	171	%85,5
İnfiltratif Lobüler Karsinom	15	%7,5
Meduller Karsinom	6	%3
Miks Karsinom	5	%2,5
Müsinöz Karsinom	2	%1
Adenokarsinom	1	%0,5
ER		
Pozitif	133	%66,5
Negatif	67	%33,5
PR		
Pozitif	126	%63
Negatif	74	%37
CERB2		
Pozitif	108	%54
Negatif	92	%42
Komorbidite		
Var	104	%52
Yok	96	%48
Komorbidite tipi		
Hipertansiyon	48	%24
Diabetes Mellitus	31	%15,5
Depresyon	18	%9
Koroner Arter Hastalığı	17	%8,5
Hiperlipidemi	11	%5,5
Hipotiroidi	9	%4,5
KOAH	4	%2
Radyoterapi		
Var	134	%67
Yok	66	%33

Histolojik tiplerine göre değerlendirildiğinde; 171 hastada (% 85,5) infiltratif duktal karsinom, 15 hastada (% 7,5) infiltratif lobüler karsinom saptandı. Hastalardaki Histopatolojik dağılım Şekil 4.1 ve Tablo 4.2’ de özetlenmiştir.



Şekil.4.1. Meme Kanserinin Histopatolojik Tiplerinin Dağılımı

Tüm hastaların 104’ünde (% 52) en az bir komorbid hastalık saptanırken, 96 hastada (% 48) komorbid hastalık saptanmadı. Komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde ilk sırada 48 hasta ile (% 22) hipertansiyon, ikinci sırada 31 hasta ile (% 15,5) diyabetes mellitus yer almaktaydı. Çalışmaya katılan hastalardaki komorbidite dağılımına yönelik bilgiler Şekil4. 2 ve Tablo 4.2 ‘de verilmiştir.



Şekil.4.2. Çalışmaya Katılan Hastalardaki Komorbidite Dağılımı

200 hastanın 188'i (% 94) palyatif ilaç kullanmakta iken 12'si (% 6) ise palyatif ilaç kullanmamaktaydı.(tablo 4.3, tablo 4.4)

Tablo 4.3. Palyatif İlaç Kullanımı

Palyatif ilaç	Sayı	Yüzde
Kullanıyor	188	%94
Kullanmıyor	12	%6

Tablo 4.4. Palyatif İlaç Dağılımı

	Sayı	Yüzde
Serotonin reseptör antagonistleri	168	%84
Metoklorpramid	50	%25
Aprepitant	41	%20,5
Steroid	37	%18,5
NSAİİ (Diclofenak-Naproxen-Ketoprofen)	13	%6,5
Parasetamol	10	%5
Tramadol	5	%2,5
Pregabalin-Gabapentin	4	%2
Fentanil	1	%0,5

200 hastanın 87 sinde (% 43.5) bir kemoterapi rejimi kullanılırken, 98' inde(% 49) iki kemoterapi rejimi kullanılmıştır. Tüm hastaların 100'ünde AC (Adriamisin-siklofosfamid) kemoterapi rejimi kullanılırken, 60'ında (% 30) docetaxel kemoterapi rejimi kullanılmıştır. Kemoterapi rejimleri ile ilgili bilgiler Tablo 4.5 ve Tablo 4.6 da özetlenmiş.

Tablo 4.5. Kemoterapi Rejimi Sayısı

Kemoterapi rejimi sayısı	Sayı	Yüzde
1	87	%43,5
2	98	%49
3 ve üzeri	15	%7,5

Tablo 4.6. Kemoterapi Rejimleri

Kemoterapi rejimi	Sayı	Yüzde
AC	100	%50,0
Dosetaksel	60	%30
CEF	44	%22
Paklitaksel	24	%12
Paklitaksel + trastuzumab	21	%10,5
CAF	20	%10
TAC	15	%7,5
EC	11	%5,5
Xeloda	9	%4,5
Docetaksel + trastuzumab	9	%4,5
Gemsitabin + sisplatin	6	%3
vinorelbin	3	%1,5
Lapatinib	2	%1
Paklitaksel + karboplatin	2	%1
Sisplatin+ etoposid	1	%0,5

4.1. İlaç Bilgileri

Hasta reçete bilgileri ve doktor order formlarından kullanılan ilaç çeşitleri ve sayıları kaydedildi. Hastaların evde kullandıkları ilaçlar da değerlendirilmeye alındı. Ortanca ilaç kullanım sayısı 3 olarak bulundu (minimum 1, maksimum 11). Hastaların kullandıkları ilaç sayısına ilişkin bilgiler tablo 4.7 de verilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların Kullandığı İlaç Sayısı

İlaç Sayısı	Sıklık	Yüzde
1 ilaç	26	%13,0
2 ilaç	38	%19,0
3 ilaç	47	%23,5
4 ilaç	31	%15,5
5 ilaç	26	%13,0
6 ilaç	18	%9,0
7 ilaç	4	%2,0
8 ilaç	8	%4,0
9 ilaç	1	%0,5
11 ilaç	1	%0,5

Şekil 4.3. Hastaların Kullandığı İlaç Sayısının Dağılımı

4.2 Potansiyel ilaç etkileşimleri

Çalışmaya alınan 200 hastanın 40 'ında (% 20) herhangi bir etkileşim saptanmazken, 160 hastada (% 80) en az bir potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır. Hasta bazında ilaç etkileşim sıklığına bakıldığında ise 89 hastada (% 44.5) bir etkileşim, 22 hastada (% 11) iki etkileşim, 20 hastada (% 10) üç etkileşim görülmüş olup toplamda 200 ilaç etkileşimi saptanmıştır. Tablo4. 8 de ilaç etkileşim sayısı özetlenmiştir.

Tablo 4.8. İlaç etkileşim sayısı

İlaç Etkileşim Sayısı	Sıklık	Yüzde
Yok	40	%20,0
1	89	%44,5
2	22	%11,0
3	20	%10,0
4	11	%5,5
5	8	%4,0
6	3	%1,5
7	3	%1,5
8	2	%1,0
10	1	%0,5
11	1	%0,5
Total	200	100,0

Hastaların kullandıkları ilaçlar anti-neoplastik ilaçlar, komorbidite için kullanılan ilaçlar (anti-diyabetik, anti-hipertansif ilaçlar, anti-depresanlar gibi), palyatif tedavi için kullanılan ilaçlar (anti-emetikler, analjezikler, steroidler gibi) olarak gruplandırıldıktan sonra potansiyel ilaç etkileşimlerinin hangi gruplar arasında olduğuna da bakılmıştır. Her bir hasta değerlendirilirken tüm ilaç etkileşimlerinin sayısı kaydedilmiştir (örn. Bir hastada bir tane antineoplastikler arası etkileşim, bir tane komorbidite ilaçları arasında etkileşim, bir tane palyatif ve komorbidite tedaviler arası etkileşim olmak üzere toplamda üç ilaç etkileşimi mevcuttur) . Böylece potansiyel ilaç etkileşimi saptanan 160 hastada toplamda 200 ilaç etkileşimi saptanmıştır.

İlaç gruplarına göre değerlendirildiğinde; 136 tane anti–neoplastik ilaçlar arası etkileşim (% 68 hasta), 29 tane komorbidite ilaçları arasında etkileşim (% 14.5 hasta), 24 tane komorbidite ilaçları ile palyatif tedaviler arasında etkileşim (% 12 hasta), 24 tane palyatif tedaviler ile antineoplastik ilaçlar arasında etkileşim (% 12 hasta), 18 tane palyatif tedaviler arasında etkileşim (% 9 hasta), 15 tane komorbidite ilaçları ile anti-neoplastikler arası etkileşim (% 7.5 hasta) saptanmıştır. İlaç gruplarına göre potansiyel ilaç etkileşimi Tablo 4.9 da verilmiştir.

Tablo 4.9. İlaç Gruplarına Göre Potansiyel İlaç Etkileşimi

Etkileşim Tipi	Sıklık	Yüzde
Antineoplastik-Antineoplastik	136	%68
Komorbidite-Komorbidite	29	%14,5
Komorbidite-Palyatif	24	%12
Palyatif-Antineoplastik	24	%12
Palyatif-Palyatif	18	%9
Komorbidite-Antineoplastik	15	%7,5

Potansiyel ilaç etkileşimlerinin ciddiyeti değerlendirilirken tablo 1 ‘de gösterilen ve ilaç etkileşimlerinin ciddiyetini 5 seviyeye ayıran bir ölçek kullanılmıştır.

Her bir hasta değerlendirilirken tüm ilaç etkileşimlerinin sayısı kaydedilmiştir ve tüm ilaç etkileşimleri değerlendirilmeye alınmıştır (örn.bir hasta için iki tane orta seviyesinde, bir tane ciddi seviyesinde, bir tane de uyarı seviyesinde ilaç etkileşimi saptandığında toplam ilaç etkileşim sayısı dört, etkileşim seviyesi ciddi, orta ve uyarı seviyesi olarak kaydedilmiştir). Değerlendirme bu şekilde yapıldığında 11 tane uyarı seviyesinde (% 3.1), 71 tane minör seviyede (% 20.1), 256 tane orta seviyede (% 72.5), 15 tane ciddi seviyede (% 4.3) ilaç etkileşimi saptanmıştır. İlaç etkileşimlerinin ciddiyetine göre dağılımı Tablo 4.10 da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. Potansiyel İlaç Etkileşimlerinin Ciddiyet Düzeyine Göre Dağılımı

Ciddiyet Düzeyi	Sıklık	Yüzde
Ciddi	15	%4,3
Orta	256	%72,5
Minor	71	%20,1
Uyarı	11	%3,1
TOPLAM	353	%100

Çalışmamızda potansiyel ilaç etkileşimlerini ve etkileşim sayılarını etkileyebilecek faktörleri incelediğimizde yaş ile zayıf ilişki olduğu gözlemlendi. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşları 51.26, minimum 25, maximum 75 idi. Yaş ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki incelendiğinde yaş ile ilaç etkileşimi arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$). Yaş ile kullandıkları ilaç sayısı arasında ilişki incelendiğinde yaş ile kullandıkları ilaç sayısı arasında pozitif yönde zayıf – orta düzeyde doğrusal bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,01$).

. Poliklinikten başvuran hastaların kullandıkları ilaç sayısı $3.47 (\pm 1.84)$ serviste yatan hastaların kullandıkları ilaç sayısı $5.15 (\pm 2.40)$ idi. Bu iki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,009$). Poliklinikten başvuran hastaların ilaç etkileşim sayısı $1.58 (\pm 1.64)$, servisten kabul edilen hastaların ortalama ilaç etkileşim sayısı $4.58 (\pm 3.12)$ idi. Poliklinikten başvuran hastalar ile servis hastaları ilaç etkileşim sayısı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında ilaç etkileşim sayısı açısından anlamlı fark tesbit edilmiştir ($p = 0,001$). Hastaların kullandıkları ilaç sayısı ile ilaç etkileşim sayısı arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde ilaç sayısı ile ilaç etkileşim sayısı arasında pozitif yönde orta düzeyde doğrusal bir ilişki izlenmiştir ($p < 0,01$).

Evrelere göre ilaç etkileşim sayısına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,254$).

Potansiyel ilaç etkileşimi sayısı ile komorbidite varlığı arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı idi. Komorbidite hastalığı olan 104 hastanın 17'sinde (% 16.3) potansiyel ilaç etkileşimi saptanmazken, 87'sinde (% 83.7) potansiyel ilaç etkileşimi olduğu görülmüştür. Komorbiditesi olmayan 96 hasta incelendiğinde ise, bu hastaların

23'ünde (% 24) potansiyel ilaç etkileşimi yok iken 73 hastada (% 76) ise potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır.

Komorbiditesi olan 104 hastada ortalama ilaç etkileşim sayısı 2.39 ± 2.31 iken, komorbiditesi olmayan 96 hastada ortalama ilaç etkileşim sayısı 1.08 ± 0.90 olarak saptandı ($p=0,001$).

Anti-neoplastik ilaçları içeren ve çalışmada sık saptanan ilaç etkileşimleri, saptanma sıklığı (hasta sayısı), ilaç etkileşimlerinin ciddiyeti ve bilimsel kanıt düzeyi Tablo 4.11'de, anti-emetik ilaçların dahil olduğu ilaç ilaç etkileşimleri, etkileşim sıklığı, ciddiyeti ve bilimsel kanıt düzeyi Tablo4.12'de, palyatif ve komorbid hastalıklar için verilen tedavilerle ilgili ilaç ilaç etkileşimleri sıklığı, açıklamaları, ciddiyeti ve bilimsel kanıt düzeyi Tablo 4.13 'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Anti-Neoplastik İlaçları İçeren İlaç Etkileşimleri

İlaçlar	Sayı	Açıklama	Ciddiyet	kanıt
Dokсорubisin-siklofosfamid	100	Dokсорubicin siklofosfamidin toksisitesini arttırabilir. Hemorajik sistit gelişebilir.	orta	2
Paklitaksel-trastuzumab	14	Paklitaksel trastuzumabın kan düzeyini 1.5 kat arttırır	orta	3
Lapatinib-amlodipin	1	Lapatinib CYP3A4 enzimini inhibe ederek Amlodipinin düzey ve etkilerini arttırabilir	Orta	1
Metotreksat-sülfasalazin	1	Sülfasalazin renal klirensi azaltarak metotreksat düzeyini arttırabilir	Ciddi	2
Kapesitabin-enoksaparin	1	Kapesitabin enoksaparinin etkisini arttırabilir	ciddi	1
Fluorourasil-metronidazol	1	Metronidazol eliminasyonu azaltarak 5-FU düzeyini ve toksisitesini arttırabilir	orta	3
Lapatinib-fentanil	1	Lapatinib CYP3A4 enzimini inhibe ederek Fentanil düzey ve etkisini arttırabilir.	minör	2
Flukonazol-Docetaksel/dokсорubisin	1,1	Flukonazol CYP3A4 enzimini inhibe ederek dosetaksel ve dokсорubisinin düzey ve Etkisini arttırabilir.	Orta/minör	2,2
Atorvastatin Docetaksel/dokсорubisin	1,1	Atorvastatin P glikoprotein(MDR1) taşıyıcısı tarafından docetaksel ve dokсорubisinin etki ve düzeyini arttırabilir.	Orta/minör	1,1
paklitaksel rabeprazol/losartan	1,1	Rabeprazol CYP2C8 enzimini imhibe ederek paklitaksel düzey ve etkisini arttırabilir.	Orta/orta	1,1

Tablo 4.12. Antiemetikleri İlaçları İçeren İlaç Etkileşimleri

İlaçlar	Sayı	Açıklama	Ciddiyet	kanıt
Aprepitant -doksorubisin	20	Aprepitant CYP3A4 enzimini inhibe ederek doksorubisinin etki ve düzeyini arttırabilir	Orta	2
Aprepitant – dosetaksel	10	Aprepitant CYP3A4 enzimini inhibe ederek docetakselin etki ve düzeyini arttırabilir	Minör	2
Aprepitant – paklitaksel	10	Aprepitant CYP3A4 enzimini inhibe ederek paklitakselin etki ve düzeyini arttırabilir	Minör	2
Aprepitant – metilprednizolon	10	Aprepitant CYP3A4 metabolizmasını etkileyerek metilprednizolonun etki ve düzeyini arttırır. Birlikte kullanımında metilprednizolon dozunun azaltılması önerilir	Orta	2
Metoklopramid- Sertralin / essitalopram	2/1	Her iki ilacın etkisi artar ve serotonin sendromu ve/veya ekstrapiramidal semptomlar oluşabilir	Ciddi/ciddi	3,3
Ondansetron- İndapamid / sertralin	1/1	Birlikte kullanımı QTc intervalini uzatır, bradikardi yapabilir. EKG ile izlenmelidir.	Ciddi/ciddi	2,3
Aprepitant- ergotamin	1	Aprepitant CYP3A4 enzimini inhibe ederek ergotamin düzey ve etkisini arttırabilir	Ciddi	2
Aprepitant- amlodipin	5	Aprepitant CYP3A4 enzimini inhibe ederek amlodipinin düzey ve etkisini arttırabilir	minör	1
Aprepitant- Vinorelbin/ lapatinib	1,1	Aprepitant CYP3A4 enzimini inhibe ederek vinorelbin ve lapatinibin etki ve düzeylerini arttırabilir	Minör/orta	1,1

Tablo 4.13. Palyatif Tedavi ve Komorbidite İçin Kullanılan İlaçları İçeren İlaç Etkileşimleri

İlaçlar	Sayı	Açıklama	Ciddiyet	kanıt
B-bloker-aspirin	9	Aspirin farmakodinamik antagonizma ile B-blokerlerin etkisini azaltabilir(1 haftadan uzun kullanımlarda)	Orta	3
Metilprednizoln aspirin	3	Farmakodinamik sinejizm ile birbirlerinin etkilerini arttırabilirler	Orta	3
Nebivolol- valsartan	7	Her ikisi de serum potasyumunu arttırabilir	Orta	3
Metilprednizolon-OAD/insülin	4-10	Metilprednizolon farmakodinamik antagonizma ile OAD ve insülin etkisini azaltarak hipoglisemi riskini arttırabilir	Minör	3,3
Aspirin/glimeprid	1	Aspirin bilinmeyen bir mekanizma ile glimepridin etkisini arttırarak hipoglisemi riskini arttırabilir	Orta	1
Metoprolol/paroksetin	1	Paroksetin CYP2D6 enzimini inhibe ederek metoprolol düzey ve etkisini arttırabilir	Ciddi	2
Aspirin/diklofenak	3	Her ikisi de antikoagülan etkiyi arttırabilir, serum potasyumunu arttırabilir.	Orta	4
SSS etkileşimi	22	Birlikte kullanılmaları seratonin seviyelerini arttırarak, seratonin sendromu ve ekstrapiramidal semptomlar oluşabilir.	Orta	2

6. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olduğundan çalışmamızı meme kanserli hastalarla yapmayı tercih ettik. Çalışmamızın amacı polifarmasi prevalansının yüksek olduğu düşünülen meme kanserli hastalarda ilaç etkileşimlerinin sıklığını, şiddetini ve risk faktörlerini araştırmaktır. Çalışmaya İnönü üniversitesi tıp fakültesi Turgut Özal tıp merkezi hastanesi medikal onkoloji polikliniğinde ve medikal onkoloji servisinde Mayıs –Temmuz 2013 tarihleri arasında tedavi gören 200 meme kanserli hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan 200 meme kanserli hastanın 198 ‘i (% 99) kadın, 2 ‘ si (%1) erkekti. Literatürlerde erkeklerde meme kanseri görülme sıklığı % 1 olarak verilmektedir (1). Çalışmamızda erkeklerde görülen meme kanseri sıklığı ile literatürlerdeki oranlar uyumlu bulunmuştur. Meme kanseri kadınlarda sık görülen bir kanser olduğundan çalışmamızda erkek sayısı az olarak bulunmuştur. Erkek hasta sayısı az olduğundan potansiyel ilaç etkileşimleri ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirilemedi.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşları 51.26, minimum 25, maximum 75 idi. Başka bir çalışmada ise meme kanseri görülme yaşı ortalama 50 olarak verilmiştir (100). Çalışmamızda kadınlarda meme kanseri ortalama yaşı literatürdekiler ile uyumlu bulunmuştur. Yaş ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki incelendiğinde yaş ile ilaç etkileşimi arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki saptanmıştır. Yaş ile kullandıkları ilaç sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde yaş ile kullandıkları ilaç sayısı arasında pozitif yönde zayıf – orta düzeyde doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Bunun sebebinin yaş arttıkça komorbiditenin artması ve buna bağlı olarak kullanılan ilaç sayısının artması olabileceği düşünüldü..

Değerlendirme yapılan yere (poliklinik, servis) göre potansiyel etkileşim sayısı değişkenlik göstermektedir. Malignitesi olan hastalarda yapılan prevalans çalışmalarında ayaktan takip edilen 278 hastada potansiyel ilaç etkileşim sayısı 1.4 iken, yatarak tedavi gören 100 hastada potansiyel ilaç etkileşim sayısı 8 olarak bulunmuştur (101). Bizim çalışmamızda ise 200 hastanın 187’ si (% 93.5) poliklinik takipli hasta iken, 13 hasta (% 6.5) serviste yatan hastalardan oluşmaktaydı. Poliklinikten başvuran hastaların ilaç etkileşim sayısı 1.58, servisten kabul edilen hastaların ortalama ilaç etkileşim sayısı 4.58 olarak saptandı. Bu iki çalışma karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda serviste yatan hastaların ilaç etkileşim sayısının az olmasının sebebi;

yatan hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Poliklinikten başvuran hastaların kullandıkları ortalama ilaç sayısı 3.47, serviste yatan hastaların kullandıkları ortalama ilaç sayısı 5.15 olarak bulundu. Potansiyel ilaç etkileşim sayısının kullanılan ilaç sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Potansiyel ilaç etkileşimi sayısı ile komorbidite varlığı arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı idi. Tüm hastaların % 52' sinde en az bir komorbid hastalık saptanırken, komorbid hastalıklar içinde hipertansiyon % 22 ile ilk sırada, diyabetes mellitus % 15.5 ile ikinci sırada yer almaktadır. Fransada yapılan bir çalışmada ise 200 kanserli hastanın % 58.5' inde komorbidite saptanmış ve komorbid hastalıklar içerisinde diyabetes mellitus görülme sıklığı % 9.5 olarak bulunmuştur (102). Başka bir çalışmada ise kanser hastalarında hipertansiyon görülme sıklığı % 29 olarak saptanmıştır (103). Çalışmamızda komorbidite hastalığı olan 104 hastanın 17' sinde (% 16.3) potansiyel ilaç etkileşimi saptanmazken, 87'sinde (% 83.7) potansiyel ilaç etkileşimi olduğu görülmüştür. 500 kanser tanılı hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise komorbid hastalığı olmayan hastalarda potansiyel ilaç etkileşim sıklığı % 37 iken, komorbid hastalığı olanlarda potansiyel ilaç etkileşim sıklığı % 54 olarak saptanmıştır (104).

Çalışmamızda ilaç etkileşimlerinin ciddiyeti beş seviyede değerlendirilmiştir. % 72.5 hastada orta seviyede, % 20.1 hastada minör seviyede, % 4.3 hastada ciddi seviyede ilaç etkileşimi saptanmıştır. 100 kanser tanılı serviste yatan hastalardan yapılan başka bir çalışmada ise % 18.3 hastada ciddi seviyede, % 56.7 hastada orta seviyede, % 25 hastada minör seviyede ilaç etkileşimi saptanmıştır (105). Başka bir çalışmada ise serviste yatan 224 kanser tanılı hastanın % 60' unda orta seviyede, % 14' ünde ciddi seviyede, % 10' unda minör seviyede etkileşim saptanmıştır (106). Bizim çalışmamızda ciddi seviyede ilaç etkileşim seviyesinin diğer çalışmalara göre düşük olmasının sebebinin serviste yatan hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Çalışmamızda 200 meme kanserli hastanın % 40' unda (% 20) herhangi bir etkileşim saptanmazken, 160 hastada (% 80) en az bir potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır. 409 kanser hastasıyla yapılan bir çalışmada ise 276 hastada (% 69), en az bir potansiyel ilaç etkileşimi saptanmış, 133 hastada (% 31) herhangi bir etkileşim saptanmamıştır (107). 500 kanser hastasıyla yapılan başka bir çalışmada ise 300

hastada (% 60) en az bir potansiyel ilaç etkileşimi saptanmış, 200 hastada (%40) hastada herhangi bir etkileşim saptanmamıştır (108).

Çalışmamızda potansiyel ilaç etkileşimi ile ilaç grupları arasında da ilişki olduğu görüldü. Hastaların % 68' inde anti-neoplastik ilaçlar arası etkileşim, % 14.5' inde komorbidite ilaçları arasında etkileşim, % 12' sinde komorbidite ilaçları ile palyatif tedaviler arasında etkileşim, % 12' sinde palyatif tedaviler ile antineoplastik ilaçlar arasında etkileşim, % 9' unda palyatif tedaviler arasında etkileşim ve % 7.5' inde komorbidite ilaçları ile anti-neoplastikler arası etkileşim saptanmıştır. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise; hastaların % 32' sinde palyatif tedaviler ile anti-neoplastikler arası etkileşim, % 25' inde komorbidite ilaçları arasında etkileşim, % 27' sinde komorbidite ve palyatif tedaviler arası etkileşim, % 31' inde palyatif tedaviler arası etkileşim, %34'ünde anti-neoplastikler arasında etkileşim ve % 3 hastada anti-neoplastikler ile komorbidite için kullanılan tedaviler arasında etkileşim saptanmıştır (104). 409 kanser hastası ile yapılan başka bir çalışmada ise 276 hastada potansiyel ilaç etkileşimi gözlenmiş ve bu etkileşimlerin % 87' sinin palyatif ve komorbidite nedeniyle kullanılan ilaçlar arasında, % 13' ünün antineoplastik ilaçlar arasında olduğu saptanmıştır (109). Bizim çalışmamızda anti-neoplastik ilaçlar arasındaki etkileşim diğer çalışmalara göre daha yüksek saptandı. Bunun sebebinin ise; çalışmamızda meme kanserli hastalarda en sık kullanılan kemoterapi rejimleri % 50 ile AC (Doksorubisin-Siklofosfamid) ve % 20 ile CAF (Siklofosfamid, Doksorubisin, 5-Fluourasil) kemoterapisi idi. Anti-neoplastik ilaçlar arasındaki etkileşim ise en sık doksorubisin ile siklofosfamid arasında görülmekte idi. Doksorubisin mekanizması bilinmeyen bir şekilde siklofosfamidin serum düzeyini arttırarak toksisitesini arttırır. Ciddiyeti orta düzeyde olan bir etkileşimdir.

Kemoterapi alan hastalarda bulantı, kusma sık rastlanan yan etkilerden biridir. Kullanılan kemoterapi ajanlarına göre değişmekle birlikte hastaların birçoğu bulantıdan etkilenmektedir (110). Kemoterapi sonrası bulantının ilk sekiz saati (akut faz) kısmen serotonin (5-HT3) reseptör agonistlerine yanıtı iken 24 saatten sonra ortaya çıkan bulantı ve kusma (gecikmiş bulantı, kusma) tedavisinde (özellikle sisplatin, siklofosfamid ve antrasiklinlere bağlı) başarı oranı bu ajanlarla başarı oranı % 50' nin altındadır (111). Gecikmiş bulantının tedavisinde kortikosteroidler bir miktar fayda sağlamıştır. Fakat bu konuda esas ilerleme nörokinin (NK-1) reseptör antagonistlerinin

ve uzun etkili seratonin reseptör antagonisti olan palonosetronun kullanılması ile sağlanmıştır (112). Nörokinin-1 reseptör anatogonisti olan aprepitant NK-1 reseptörüne substant P' nin bağlanmasını engelleyerek anti-emetik etki gösterir. Çalışmamızda 5HT-3 reseptör antagonistleri (ondansetron, granisetron gibi) kullanan hasta sayısı 168, aprepitant kullanan hasta sayısı 41 olarak saptandı. Çalışmamızda 5HT3 reseptör antagonisti olan ondansetron ile tiazid grubu diüretik olan indapamidin etkileşimi saptandı. Beraber kullanımlarında QTc intervalini uzatırlar, bu ciddi seviyede etkileşim yönünden dikkatli olmalı ve EKG takibi yapılmalıdır. 30 hasta ile yapılan başka bir çalışmada doksorubisin ve epirubisin tedavisi alan hastalarda granisetron sonrası EKG de PR aralığında uzama gözlenmiştir (113). 348 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise doksorubisin, ondansetron arasında etkileşim saptanmıştır. Beraber kullanımlarında QTc intervalinin uzadığı gözlenmiştir (114). Aprepitant kullanan hastaların ise doksorubisin, dosetaksel, paklitaksel gibi anti-neoplastik ilaçlarla ve palyatif tedavi amaçlı kullanılan metilprednizolon ile etkileşimi olduğu görüldü. Aprepitant CYP3A4 enzimini inhibe ederek beraber kullanıldığı anti-neoplastik ilaçların ve metilprednizolonun etki düzeyini arttırabilmektedir. Jardon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise aprepitant ve metilprednizolonun beraber kullanımında oral metilprednizolon kullanılacaksa % 50, iv kullanılacaksa % 25 doz azaltılması yapılması önerilmektedir (115).

Palyatif ve komorbid ilaç etkileşimleri değerlendirildiğinde glikokortikoidlerin, özellikle metilprednizolonun, NSAİİ, anti-diyabetik ilaçlarla, amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerleri ile etkileşim içinde olduğunu saptadık. Kanserli hastalarda ağrı palyasyonu için sık kullanılan ilaç gruplarından biri de NSAİİ' lardır. Kortikosteroid ve NSAİİ' ların her ikisi de peptik ülser kanaması için risk faktörleridir. Birlikte kullanımlarında risk iki katına çıkmaktadır. Bu nedenle gastrointestinal toksisite nedeniyle her iki ilacı kullanan hastalar yakın takip edilmeli ve mukoza koruyucu ilaçlar kullanılmalıdır (116). 348 hasta ile yapılan başka bir çalışmada 25 hastada kortikosteroid ve NSAİİ' lar arasında etkileşim mevcut olup gastrointestinal toksisiteye neden olduğu saptanmıştır (114). Çalışmamızda komorbiditeler arasında ikinci sıklıkta görülen hastalık diyabetes mellitus olarak saptanmıştır. Kortikosteroid ile anti-diyabetikler arasındaki etkileşim; kortikosteroidler farmakodinamik antagonizma ile insülin ve oral anti-diyabetik ilaçların etkilerinin azalmasına yol açarak hiperglisemiye

neden olabilirler. NSAİİ' lar ile anti-diyabetikler arasındaki etkileşim; kortikosteroidler farmakodinamik sinejizm ile anti-diyabetiklerin etkisini arttırarak hipoglisemiye yol açabilirler. Bu sebeple bu ilaçların beraber kullanımında kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Çalışmamızda palyatif tedavi alan hastalarda sık karşılaştığımız başka bir etkileşim türü de santral sinir sistemi etkileşimleridir. Opioid analjezikler ile birlikte SSRİ veya trisiklik anti-depresanlar veya benzodiazepin sınıfından ilaçların kullanımı ile oluşmaktadır. Opioid agonistler ile benzodiyazepinlerin eş zamanlı kullanımında sinerjistik etki ile sedayonda artış ve solunum depresyonunda artışa neden olabilirler (117). Serotonin sendromu ajitasyon, anksiyete, letarji, halüsinasyonlar, sinüs taşikardisi, hipertansiyon, ciltte kızarıklık, daire, tremor, ataksi, koordinasyon bozukluğu, göğüs ağrısı, konfüzyon ile karakterize bir sendromdur (118, 119). Fentanil veya tramadol gibi opioid agonistleri ile SSRİ veya trisiklik anti-depresanların eş zamanlı kullanılmaları sonucu oluşmaktadır. Bu kombinasyonları alan hastaların santral sinir sistemi toksisitesi açısından takibinin yapılması önemlidir. Bizim çalışmamızda 22 hastada santral sinir sistemi etkileşimleri tesbit edilmiştir. 898 kanser hastasıyla yapılan bir çalışmada ise 426 hastada potansiyel ilaç etkileşimleri tesbit edilmiş ve 143 hastada santral sinir sistemi etkileşimleri saptanmıştır (120). 297 kanser hastasını içeren başka bir çalışmada ise antidepresanlar ile antineoplastik, komorbidite ve palyatif tedaviler arasındaki potansiyel ilaç etkileşimleri değerlendirilmiş 118 hastada serotonin sendromu saptanmıştır (121). Çalışmamızda depresyon nedeniyle ilaç kullanma oranı % 9 iken başka bir çalışmada depresyon nedeniyle ilaç kullanma oranı % 25 olarak saptanmıştır (122).

Sonuç olarak kanserli hastalarda potansiyel ilaç etkileşimlerinin insidansı yüksektir. Potansiyel ilaç etkileşimlerinde ileri yaş, çoklu ilaç kullanmak, komorbidite ve serviste yatan hasta olmak risk faktörleridir. İlaç gruplarına göre değerlendirdiğimizde en sık anti-neoplastik ilaçlar arasındaki etkileşimler ve ikinci sırada komorbidite ilaçları arasındaki etkileşimler yer almaktadır. Ciddiyet düzeyine göre ilaç etkileşimleri en sık orta düzeydedir.

MEME KANSERLİ HASTALARDA POTANSİYEL İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Yaşamları boyunca her altı kadından birinde meme kanseri gelişme riski mevcuttur. Meme kanseri çoğunlukla ileri yaşlarda görülmektedir. Meme kanserli hastalar sitotoksik tedavi ile birlikte hormonal tedavi, komorbid hastalıklarının tedavisi ve palyatif tedavi amacıyla birçok ilaç kullanmaktadırlar. Hastalar kullandıkları bu çoklu tedaviler nedeniyle potansiyel ilaç etkileşimleri açısından risk altındadırlar. Çalışmamızda meme kanserli hastalarda potansiyel ilaç etkileşimlerinin sıklığını, şiddetini, klinik önemini ve risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç–Yöntem: Çalışmaya Mayıs–Temmuz 2013 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi medikal onkoloji polikliniğinde ayaktan ve medikal onkoloji servisinde yatarak tedavi gören 200 meme kanserli hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, aldıkları kanser tedavisi, komorbid hastalıkları ve destek tedavisi amacıyla kullandıkları ilaçları içeren bilgiler çalışma için hazırlanan anket formuna kaydedilmiştir. İnternet tabanlı “interaction checker” programı olan www.medscape.com programı ile ilaç etkileşimlerinin saptanması ve ciddiyetine göre sınıflandırılması yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların % 99’ u kadın , % 1’i erkekti. Ortanca yaşları 51.26 idi. Kullanılan ortanca ilaç sayısı 3 olarak bulundu. Hastaların % 93.5’ i poliklinik takipli hasta ve % 6.5’ i yatan hastalardan oluşmaktaydı. Poliklinik takipli hastaların kullandıkları ortalama a ilaç sayısı 3.47, ortalama ilaç etkileşim sayısı 1.58 iken serviste yatan hastaların kullandıkları ortalama ilaç sayısı 5.15, ortalama ilaç etkileşim sayısı 4.58 olarak saptandı. Hastaların % 52’ inde en az bir komorbidite saptanmış ve hastaların %94’ ü palyatif ilaç kullanmaktaydı. Komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde % 22 hipertansiyon, %15.5 diyabetes mellitus saptandı. Komorbiditesi olan hastaların % 83.7’ inde potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır. İlaç gruplarına göre değerlendirildiğinde % 68’ inde antineoplastikler arası etkileşim, %14.5’ inde komorbidite ilaçları arasında etkileşim saptanmıştır. Hastaların %80’ inde

en az bir potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır. İlaç etkileşimlerinin % 72.5' i orta seviyede, % 20.1' i minör seviyede ve % 4.3' ü ciddi seviyede etkileşim olarak saptandı. Çok değişkenli analizde kullanılan ilaç sayısı, yatan hasta olmak ve komorbidite varlığının ilaç etkileşimlerini arttırdığı bulundu ($p<0.01$).

Sonuç: Meme kanserli hastaların yaşam süresi uzadığından ve çoğunlukla ileri yaşlarda görüldüğünden komorbid hastalıkları nedeniyle birçok ilaç tedavisi almaktadırlar. Meme kanserli hastalarda potansiyel ilaç etkileşimleri sık görüldüğünden hastalara tedavi başlamadan önce kullandıkları ilaçlar sorgulanmalıdır. Kullanılan ilaç sayısı, komorbidite varlığı ve yatan hasta olmak potansiyel ilaç etkileşimleri için belirlenen risk faktörleridir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, İlaç Etkileşimleri, Risk Faktörleri

FREQUENCY AND RISK FACTORS OF POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN BREAST CANCER PATIENTS

SUMMARY

Objective: Breast cancer is the most common cancer in women. Breast cancer is seen in one of every six women during their lifetime period. It's mostly seen at older ages. In addition to cytotoxic treatment, these patients use various medication for hormonal treatment, treatment of comorbid diseases and palliative treatment. Due to this polydrug treatment, patients are at high risk of potential drug interactions. In our study we aimed to evaluate frequency, severity, clinical importance and risk factors of drug interactions in breast cancer patients.

Material–Method: 200 breast cancer patients who applied to İnönü University Medical Faculty Turgut Özal Hospital's medical oncology inpatient and outpatient clinics are included to this study. Patient's demogrofigical features, their treatment regimen, comorbid diseases and other medication being used in purpose of supportive treatment are gathered with a questionnaire. The web-based "interaction checker" programme, "www.medscape.com", is used to detect drug interactions and classify them in the order of importance.

Findings: %99 of all patients was female and %1 was male. Median age was 51.26. Median number of drugs that patients use was found as 3. %93,5 of patients was outpatient and %6,5 of them was inpatient. Mean number of drugs that outpatients use was 3,47; and that inpatients use was 5,15. Also median drug interaction was 1,58 for outpatients and 4,58 for inpatients. At least one comorbidity was detected in %52 of all patients and %94 of patients were on palliative treatment. When these comorbid diseases are evaluated further, %22 of them found as hypertension and %15,5 of them found as diabetes mellitus. Potential drug interaction was identified in %83,7 of patients who have comorbidities. When drug groups are overwiewed, %68 of interactions were between antineoplastics and %14,5 of them was between comorbidity drugs. %80 of patients had at least one drug interaction. %72,5 of these interactions were moderate, %20,1 was minor and %4,3 was severe. Number of drugs used, being inpatient and

existence of comorbidity were detected to increase drug interactions according to multivariate analysis ($p < 0.01$).

Result: Breast cancer patients are using polydrug treatments due to their prolonged survival, their comorbid diseases and later emergence of the disease. Potential drug interactions are commonly seen in these patients, therefore their entire medication regimen should be investigated before starting any treatment. Number of drugs that are being used, existence of comorbidity and being inpatient are the risk factors for drug interactions.

Keywords: Breast cancer, drug interactions, risk factors

KAYNAKLAR

1. A. Goldhirsch, J. H. Glick, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thu'rlimann, H.-J. Senn & Panel Members. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology* 16: 1569–1583, 2005
2. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 6; 546-558,2006
3. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Aug;55(2):117-42.
4. Yancik R,Ries LAG. Aging and cancer in America. *Hematol Oncol Clin North Am* 14;17-23,2000
5. Firat D, Çelik, I. "Cancer statistics in Turkey and in the world (1993-1995)", Ankara, Alp Ofset Matbaacılık Ltd. Şti, 1998
6. Pisani P, Parkin DM., Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985.
7. Implications for prevention and projections of future burden. *Int. J. Cancer* 55:891-903, 1993.
8. Rosen, Paul P. *Rosen's Breast Pathology*. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008
9. T.C.Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri. <http://www.kanser.gov.tr> 2004-2008. Erişim tarihi:18.10.2013
10. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl 8):4
11. Ries L, Eisner M, Kosary CL, et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2001*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2004
12. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(17):1784.
13. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al: The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356:1670-1674
14. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40.

15. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(24):3243.
16. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4239
17. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. *Intern Med J* 2001;31: 349-56.
18. Kumar V, Cotran RS, Stanley L. Basic Pathology. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003. 191-2.
19. Tavasolli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. 9-113.
20. Dupont WD, Page DL, Rogers LW. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312: 146-
21. Chap LI, Barsky SH, Bassett LW, Haskell CM. Natural History and Pretreatment Assessment, "Cancer treatment" (Ed. in CM. Haskell)de, Philadelphia, W.B. Saunders, 2001,
22. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, Harris JR. Malignant tumors of the breast. "Cancer Principles and Practice of Oncology" (Ed. VT. DeVita., S Hellman ve SA. Rosenberg)'de, 6. Baskı, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, s.1651-1716.
23. Giuliano AE. Breast "Current Medical Diagnosis and Treatment" (Ed. LM. Tierney)de, 37. Baskı, Appleton and Lange, 1998, s. 666-690
24. Escobar PF, Patrick RJ, Rybicki LA, Weng DE, Crowe JP. The 2003 revised TNM staging system for breast cancer: results of stage re-classification on survival and future comparisons among stage groups. *Ann Surg Oncol* 2007;14:143-147.
25. Tan P, Cady B, Wanner M, Worland P, Cukor B, Magi-Galluzzi C, et al. The cell cycle inhibitor p27 is an independent prognostic marker in small (T1a,b) invasive breast carcinomas. *Cancer Res* 1997;57:1259-1263.

26. Cianfrocca M, Goldstein J L. Prognostic and predictive marker of early stage breast cancer. *The Oncologist*. 2004;9:606-616.
27. Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A. Prognostik significance of peritumoral lymphatic invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-1218.
28. Mersin H, Yildirim E, Bulut H, Berberoğlu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:132-138.
29. Hopton DS, Thorogood J, Clayden AD, MacKinnon D. Histological grading of breast cancer; significance of grade on recurrence and mortality. *Eur J Surg Oncol*. 1989 Feb;15(1):25-31.
30. Nixon AJ, Neuberg, D, Hayes, DF ve ark. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 12:888-894, 1994
31. Idem. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 7:1239-1251,1989
32. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
33. 33..Grann VR, Troxel AB, Zoiwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in apopulation-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2241-51.
34. William C. Wood, Hyman B. Muss, Lawrence J. Solin, Olufunmilayo I. Olopade. *Cancer of the Breast: Section 2: DeVita V T. Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 7th. Edition, Philedelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1399-1487.
35. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1260-1266.
36. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Yothers G, Park C, Wickerham DL, Wolmark N. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer:

- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *Natl Cancer Inst* 2000;92:1991-1998.
37. Simpson JF, Gray, R., Dressler, LG ve ark. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol*, 18:2059-2069, 2000
 38. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am.j.pathol*, 2005 oct;167(4):913-20
 39. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:235-237.
 40. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twentyyear follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241.
 41. Fisher B, Anderson S, Fisher ER ve ark. Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet* 338:327-331, 1991
 42. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hensen PS, Rose C, Andersson M, Kamby C, Kjaer M, Gadeberg CC ve ark. Postoperatif radiotherapy in high risk postmenapausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG82c randomised trial. *Lancet* 353(9165): 1641-1648, 1999
 43. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Jan 21;96(2):115-21
 44. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R,
 45. Hortobagyi GN, Buzdar, AU. Current status of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer: progress and controversy. *CA Cancer J. Clin* 45:196-226, 1995
 46. Pritchard Ki, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramvell VH, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and

- responsiveness of Breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 354(20): 2103-11.
47. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a metaanalysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1): 44-53.
 48. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al: Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659-72
 49. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
 50. Davies C et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013, 381:805-16
 51. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology *Lancet Oncol* . 5:489-96, 2004
 52. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 38:504-13,2000
 53. Yancik R,Ries LAG. Aging and cancer in America. *Hematol Oncol Clin North Am* 14;17-23,2000
 54. Karas Jr S. The potential for drug interactions. *Ann Emerg Med* 10:627-30,1981
 55. Abali H,Ata A, Ozdogan M ,Turhal S et al.Frekuensi of comorbid illnesses in cancer patients in Turkey. *J Buon* 16(3):557-60,2011
 56. Anantharaju A, Feller A, Chedid A. Aging liver. A review. *Gerontology* 48:343–53, 2002.

57. Grahame-Smith D. G. & Aronson J. K: Drug Theraphy in Old People: Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. Second Edition, Oxford Universty Press. s 141-146, 1992.
58. Eşkazan Esat: Farmakokinetik ve Akılcı İlaç Kullanımı. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu. Yayın No: 11. İstanbul. s 34-37, 1999.
59. Kayaalp S. O. Rasyonel Farmakoterapi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı, Hacettepe-Taş. Ankara. Cilt 1, s 99-101, 2000.
60. 13. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives in comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. J Clin Oncol 19:1147–54, 2001
61. Verschraagen M, Kedde MA, Hausheer FH, Van der Vijgh WJF. The chemical reactivity of BNP7787 and its metabolite mesna with the cytostatic agent cisplatin: comparsion with the nucleophiled thiosulfate, DDTC, glutathione and its disulfide GSSG. Cancer Chemother Pharmacol 2003; 51: 499-504. PubMed
62. Beijnen JH, Lingeman H, VanMunster HA, Underberg WJM. Mitomycin antitumour agents: a review of their physico-chemical and analytical properties and stability. J Pharm Biomed Anal 1986;4: 275-295. CrossRef | PubMed
63. Ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 665-685. CrossRef | PubMed
64. Gabison A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: review of animal and human studies. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 419-436. CrossRef | PubMed
65. Millward MJ, Webster LK, Rischin D, et al. Phase I trial of cremophor EL with bolus doxorubicin. Clin Cancer Res 1998; 4: 2321-2329. PubMed
66. Danesi R, Innocenti F, Fogli S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combination chemotherapy with paclitaxel and epirubicin in breast cancer patients. Br J Clin Pharmacol 2002;53: 508-518. CrossRef | PubMed
67. Joel J Heidelbaugh MD, Kathleen L Goldberg Pharm D et al. Overutilization of Proton Pump Inhibitors: A Review of Cost-Effectiveness and Risk in PPI. Am J Gastroenterol 104:S27–S32, 2009.

68. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 12.baskı. 2009
69. Kennedy DT, Haynay MS, Lake KD. Azathioprine and allopurinol: The price of an avoidable drug-interaction. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 951-954. PubMed
70. Kruijtzter CMF, Beijnen JH, Schellens JHM. Improvement of oral drug treatment by temporary inhibition of drug transporters and/or cytochrome P450 in the gastrointestinal tract and liver: an overview. *Oncologist* 2002; 7: 516-530. CrossRef | PubMed
71. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 3-29. CrossRef | PubMed
72. Sparreboom A, Van Asperen J, Mayer U, et al. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2031-2035. PubMed
73. Bardelmeijer HA, Van Tellingen O, Schellens JHM, Beijnen JH. The oral route for the administration of cytotoxic drugs: strategies to increase the efficiency and consistency of drug delivery. *Invest New Drugs* 2000; 18: 231-240. CrossRef | PubMed
74. Malingré MM, Meerum Terwogt JM, Beijnen JH, et al. Phase I and pharmacokinetic study of oral paclitaxel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2468-2475. PubMed
75. Bardelmeijer HA, Beijnen JH, Brouwer KR, et al. Increased oral bioavailability of paclitaxel by GF 120918 in mice through selective modulation of P-glycoprotein. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4416-4421. PubMed
76. Kruijtzter CMF, Schellens JHM, Mezger J, et al. Phase II and pharmacologic study of weekly oral paclitaxel plus cyclosporine in patients with advanced non-small lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4508-4516. CrossRef | PubMed
77. Kruijtzter CMF, Boot H, Beijnen JH, et al. Weekly oral paclitaxel as first-line treatment in patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 197-204. CrossRef | PubMed
78. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* . 5:489-96, 2004

79. Manzi SF, Shannon M. Drug Interactions-A Review. Clin Ped Emerg Med 6: 93-102, 2005.
80. Kayaalp O, Oktay Ş. Reçete Yazma Kuralları ve Rasyonel İlaç Kullanımı. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2005
81. Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovajilans Klavuzu. 12.11.2009:http://www.ieg.gov.tr/Folders/TheLaws/Farmakovijilans_20_ede653d.pdf
82. Dural Ö. Farmakoloji. Nobel kitapevi 2008: s. 47.
83. Nevzat yüksel sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşmeleri www.klinikpsikiyatri.org/files/journals/1/305.pdf
84. Davis MP, Homs J. The importance of cytochrome P450 monooxygenase CYP2D6 in palliative medicine. Support Care Cancer 9: 442–51, 2001.
85. Ciummo P, Katz NL: Interactions and drug-metabolizing enzymes. Am Pharm 35:41-52, 1995.
86. Ereshefsky L, Riesenman C, Lam YWF: Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. Clin Pharmacokinet 29:10-19, 1995.
87. Nurgül Ceran. Antibiyotiklerle ilişkili ilaç etkileşim. www.klinik.org.tr/wp-content/.../1082011112050-ht1jbxwhhqv.pdf
88. Wilkinson GR. Pharmacokinetics. The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed New York: McGraw-Hill. p. 3–29, 2001.
89. In: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, et al, eds. Metabolic drug interactions. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins, 2000: 793.
90. Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP, et al. Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study. J Clin Oncol 1991; 9: 1692-1703. PubMed
91. Kayaalp O, Oktay Ş. Reçete Yazma Kuralları ve Rasyonel İlaç Kullanımı. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2005
92. Bannwarth B, Pehourcq F, Schaeffer T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clin Pharmacokinet 30: 194–210, 1996.

93. Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A, et al. Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann Pharmacother* 34:10242-7, 2000.
94. Ölmez E, 31.12.2009, web.inonu.edu.tr/~eolmez/ilacetkilesimleri.doc
95. Göksel S. Ü., İlaç Etkileşmelerinin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Temelleri. 10.10.2013.
http://www.ctf.edu.tr/farma/tfd/tfd2005_029_ulkerogksel.pdf
96. Ligt RAF, Kourounakis AP, IJzerman AP. Inverse agonism at G protein-coupled receptors: (patho)physiological relevance and implications for drug discovery. *Br J Pharmacol*; 130:1–12, 2000.
97. Crul M, Van Waardenburg RC, Bocxe S, et al. DNA repair mechanisms involved in gemcitabine cytotoxicity and in the interaction between gemcitabine and cisplatin. *Biochem Pharmacol* 2003;65: 275-282.
98. Huizing MT, Giaccone G, Van Warmerdam LJC, et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in a dose escalating and sequencing study in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 317-329.
99. Grogan L, Sotos GA, Allegra CJ. Leucovorin modulation of fluorouracil. *Oncology* 1993;7:63-72.
100. Mitchell H, Gail* Louise A, Brinton, David P, Byar, Donald K, Corle Projecting Individualized Probabilities of Developing Breast Cancer for White Females Who Are Being Examined Annually. *JNCI J Natl Cancer Inst*(december 2013) 81 (24): 1879-1886.
101. Van Leeuwen RWF, Swart EL, Bowen E, Boom FA, Schuitenmaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy; a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol*. 22:2334-41, 2011
102. Lemachatti J, Levêque D, Beretz L, Bergerat JP.. 'Potential pharmacokinetic interactions affecting antitumor drug disposition in cancer patients ' *Anticancer Res*. 2009 Nov;29(11):4741-4
103. Elie Mouhayar, Abdulla Salahudeen "hipertension in cancer patients" *texas heart institue journal* 2011;38;263-265
104. Beşen Ali Ayberk. Yatan ve poliklinik takipli kanserli hastalarda ilaç etkileşimlerinin sıklığı ve ciddiyetinin değerlendirilmesi. *Başkent Üniversitesi, Ankara* 2013

105. Riechelmann RP, Moreria F, smaletz O, et al. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 56:286-290, 2005
106. Tavakoli-Ardakani M, Kazemian K, Salamzadeh J, Mehdizadeh M. Potential of Drug Interactions among Hospitalized Cancer Patients in a Developing Country. *Iran J Pharm Res.* 2013 Winter;12(Suppl):175-82
107. Rachel P. Riechelmann, Ian F. Tannock, Lisa Wang. Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*(2007) 99 (8): 592-600.
108. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Mar;58(11):773-8. Epub 2003 Feb 21
109. Rachel P. Riechelmann, Ian F. Tannock, Lisa Wang, Everardo D. Saad, Nathan A. Taback and Monika K. Krzyzanowska . Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst*(2007) 99 (8): 592-600.
110. Abali H, Çelik I, Tropisetron, ondansetron and granisetron for control of chemotherapy-induced emesis in turkish cancer patients: a comparison of efficacy, side effect profile and cost. *Cancer Invest* 25:135-9, 2007
111. Rolia F, Hesketh PJ, Herrstedt J, Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis, results of the 2004 Perugia international Antiemetic Consensus. *Ann Oncol* 17:20-28, 2006
112. Bloomer JC, Baldwin SJ, Smith GJ. Et al. ‘ Characterization of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of granisetron ‘ *Br J Clin Pharmacol* 38:557-66, 1994
113. Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT, Parviainen T. Effects of granisetron with doxorubicin or epirubicin on ECG intervals. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1996;37(5):502-4.
114. F. A. Boom², F. van Leeuwen , E. L. Swart, E. Boven³, Schuitenmaker and J. G. Hugtenburg ‘ Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method . *Ann Oncol* (2011) 22 (10):2334-2341.
115. Jardon K, et al. *The oncologist.* 12;1143-50, 2007

116. Kurt M, Türkiye klinikleri J int Med Sci. 3:33-8, 2007
117. Maurer PM, Bartkowski RR. Drug interactions of clinical significance with opioid analgesics. Drug Saf 8:30-48, 1993
118. Özdemir S, Kocabaşoğlu N. Serotonin sendromuna g¼ncel yaklaşım. Klinik psikofarmakoloji b¼lteni. 17:217-225, 2007
119. Rang ST, Field J, Irving C, Serotonin toxicity caused by an interaction between fentanyl and paroxetine. Can J Anaesth 55:521-5, 2008
120. van Leeuwen RW, Brundel DH, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RH, Burger DM, Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs
121. Lal LS, Zhuang A, Hung F, Feng C, Arbuckle R, Fisch MJ. Evaluation of drug interactions in patients treated with antidepressants at a tertiary care cancer center . Support Care Cancer. 2012 May;20(5):983-9.
122. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, Mc Gregor BA, et al. Major depression after breast cancer : a review of epidemiology and treatment .Gen Hosp Psychiatry 30:112-26, 2008