



**T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA ÇOKLU
İLAÇ KULLANIMI, ANTİMİKROBİYALLER ve DİĞER
İLAÇLAR ARASINDAKİ POTANSİYEL
ETKİLEŞİMLERİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep OKTAY

ANKARA 2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA ÇOKLU
İLAÇ KULLANIMI, ANTİMİKROBİYALLER ve DİĞER
İLAÇLAR ARASINDAKİ POTANSİYEL
ETKİLEŞİMLERİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep OKTAY

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Rahmet GÜNER

ANKARA 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Dr. Zeynep OKTAY



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin büyük bir kısmında ve tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, hastaya verdiği değeri her zaman hissettiren bize de bunu öğütleyen, gecesini gündüzünü hastaları için fedakârca harcayan, bilgisiyle hocam samimiyetiyle her daim ablam olan, çalışkanlığı, azmi ve dik duruşunu örnek aldığım, öğrencisi olduğum için büyük mutluluk duyduğum, kendimi çokça şanslı hissettiğim canım ablam, saygı değer hocam Prof. Dr. Rahmet GÜNER'e;

Bilgi birikimini, bilime olan sevdasını, çalışkanlığını, azmini, soğukkanlılığını, olaylara bakış açısını her zaman takdir ettiğim, bilgilerini asistanlarıyla paylaşmaktan ne kadar keyif aldığımı bildiğim, bilgiye nasıl ulaşılacağını öğreten, hep bir adım daha öteye gitmemiz için destekçi olan, sözleri ve düşünceleriyle hayatımda çok önemli bir yere sahip olan canım ablam, sevgili hocam Doç. Dr. Bircan KAYAASLAN'a;

Mutlu günlerde yanımda olduğu gibi zor günlerde de hep yanımda olan, örnek bir akademisyen oluşunun yanında örnek bir insan, örnek bir anne olan, disiplinli oluşunu, güler yüzünü, hekim-hekim ilişkisini sevdiğim, her zaman hoşgörü ve sabırla bizi dinleyen, çözüm bulan canım ablam, sevgili hocam Doç. Dr. İmran HASANOĞLU'na;

Onunla çalışmaktan ilk başta çekindiğim ancak zaman geçtikçe hem insani hem de mesleki olarak bana ne kadar çok şey kattığını fark ettiğim, beraber çalışmaktan, fikrini almaktan çokça keyif aldığım, samimiyetini her zaman hissettiğim, çalışkanlığını ve çözüm odaklı oluşunu örnek aldığım canım ablam, sevgili hocam Dr. Öğr. Gör. Ayşe KAYA KALEM'e;

Kendisini asistanlığımın son yıllarında tanımış olsam da sanki yıllardır berabermişçesine yakın hissettiğim, çalışkanlığı ve azmiyle örnek aldığım, hayata karşı bakış açısını takdir ettiğim, canım hemşerim, canım ablam, sevgili hocam Doç. Dr. Fatma ESER'e;

Her alandaki engin tecrübesi, bilgisi ve becerikliliğiyle örnek aldığım, hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, sevgi dolu canım ablam Uzm. Dr. Müge AYHAN'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, hastalara yaklaşımlarıyla Enfeksiyon Hastalıkları

polikliniğinin unutulmaz isimleri olan canım ablalarım Uzm. Dr. Hülya BİLİR, Uzm. Dr. Serpil ALTINKAYNAK ve Uzm. Dr. Medine HASÇUHADAR'a;

Asistanlığımın ilk bir buçuk yılında beraber çalıştığım, her zaman sevgi, saygı ve özlemle andığım, asla tamamen kopamadığım, mesleğime dair ilkleri yaşadığım, bana farklı bir bakış açısı kazandıran başta Prof. Dr. Haluk VAHABOĞLU olmak üzere İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesindeki hocalarım, ablalarım, abilerim, asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım, sağlık personeli arkadaşlarıma;

Hastalarını özveri ve titizlikle takip eden, uyum içinde çalıştığımız başta saygı değer hocam Prof. Dr. Gülsüm ÖZET'E ve sevgili Hematoloji Kliniğine;

Asistanlık süresince meslektaş ve arkadaştan çok daha öteye geçtiğim, hayatımın bundan sonraki kısmında hep yanımda olmalarını istediğim, yeri geldiğinde beraber sevindiğim, yeri geldiğinde beraber üzüldüğüm, çokça akıl danıştığım, ayaklarına küçük bir taşın bile değmesini istemediğim canım arkadaşlarım Uzm. Dr. Dilek ASİLTÜRK ve Uzm. Dr. Zeynep BİLGİÇ'e;

Özellikle son bir yılda bütün streslerime, üzüntülerime sabırla maruz kalan, fahri psikologum, yaşam koçum, günümü güzelleştiren canım arkadaşım Dr. Gamze KAYA'ya;

Asistanlık süresince her zaman birlikte çalışmaktan çokça keyif aldığım, çokça güzel anılar biriktirdiğim, görmeyince çokça özlediğim, en zor anlarda da en güzel anlarda da yan yana, omuz omuza olduğum, koskocaman bir aile olduğumuzu hissettiğim, dostlukları benim için çok ama çok kıymetli olan, aramızdaki sevgiyi ve saygıyı hiç yitirmediğimiz canım arkadaşlarım Uzm. Dr. Rüyeyda KORKMAZER'e, Dr. Zeynep ATALAY ALTINKAYNAK'a, Dr. Nisa AKÇA'ya, Dr. Betül KARA KAPLAN'a ve Dr. Duygu KACAR'a;

Asistanlığımın ilk gününden itibaren bütün sorularımı sabırla cevaplayan, kendisinden çok şey öğrendiğim, tez aşamasında da desteğini esirgemeyen ilk kıdemlim Uzm. Dr. Ahmet Naci EMECEN'e;

İsmi sayamadığım, hepsini ayrı ayrı çok sevdiğim, kendilerinden ayrılma düşüncesi şimdiden gözlerimi dolduran, hayatımdaki yerleri çok kıymetli olan bütün asistan arkadaşlarıma;

Bugüne kadar beraber çalıştığım, özellikle servis işlerini birlikte omuzladığımız, nöbetlerde onlardan çok şey öğrendiğim tüm hemşire arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve personellerimize, hiçbir isteğimizi geri çevirmeyen, bizleri evladı gibi görüp önemseyen, canım ablam, sevgili sorumlu hemşiremiz Deniz PELEN'e;

Bugünlere gelebilmemin en büyük sebepleri, bana sevgi dolu bir yuva oluşturan, her zaman iyi bir örnek olan, bütün ömrünü evlatlarına adayan, sadece bana değil çocuklarıma da annelik yapan, tüm zor zamanlarımda desteğini benden esirgemeyen canım annem Ayşe YILMAZ'a, eğitim hayatımı çokça önemseyen, daha iyisi için her zaman beni destekleyen, bugüne kadar ben ve kardeşlerim için canla başla çalışan sevgili babam Seyfullah YILMAZ'a, hayattaki en büyük şanslarım canım kardeşlerim Tuğbanur YILMAZ YÜCEL'e, Şevki YILMAZ'a ve Zehranur YILMAZ'a;

Sonradan hayatıma girseler de bana yeni bir aile kazandıran, iyilik dolu kalpleri ile bize destek olan sevgili kayınvalidem Havva OKTAY ve sevgili kayınpederim Mehmet OKTAY'a;

İstanbul'da başlayıp Ankara'da sonlanan upuzun asistanlık sürecimde her daim yanımda olan, elinden geldiğince maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, özüne sözüne sonsuz güvendiğim, güzel kalpli sevgili eşim, hayat arkadaşım Ahmet OKTAY'a ve son olarak en kıymetli varlıklarım, hayatımı renklendiren canlarım, iki gözümün çiçekleri evlatlarım Meryem Serra OKTAY ve Mehmet Erkam OKTAY'a değerli vakitlerinden hep çaldığım için özür dileyerek, teşekkürü bir borç bilirim...

Zeynep OKTAY

Ankara- Ocak 2022

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ÇOKLU İLAÇ KULLANIMI (POLİFARMASİ).....	2
2.1.1. Çoklu İlaç Kullanımı Tanımı	2
2.1.2. Çoklu İlaç Kullanımının Nedenleri.....	2
2.1.3. Çoklu İlaç Kullanımının Sonuçları	3
2.2. İLAÇ- İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ.....	3
2.2.1. Farmasötik İlaç Etkileşimleri	4
2.2.2. Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri.....	4
2.2.2.1. Emilim (Absorbsiyon) Düzeyinde Etkileşim.....	4
2.2.2.2. Dağılım Düzeyinde Etkileşim.....	5
2.2.2.3. Metabolizma Düzeyinde Etkileşim.....	5
2.2.2.4. Atılım Düzeyinde Etkileşim	5
2.2.3. Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri.....	6
2.2.3.1. Antagonizma.....	6
2.2.3.2. Sinerjik Etki veya Potansiyalizasyon.....	6
2.2.3.3. Additif Etki veya Sumasyon	6
2.3. POTANSİYEL İLAÇ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN TESPİTİ	7
2.4. HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA ÇOKLU İLAÇ KULLANIMININ NEDENLERİ.....	8
2.4.1. Enfeksiyon Gelişimi.....	9
2.4.1.1. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Enfeksiyon Gelişimine Neden Olan İlaçlar	12

2.4.1.1.1. Steroid Tedavisi.....	12
2.4.1.1.2. Pürin Analogları	12
2.4.1.1.3. BCR-ABL Tirozin Kinaz İnhibitörleri.....	12
2.4.1.1.4. JAK İnhibitörleri (Ruksolitininib).....	12
2.4.1.1.5. Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörleri (İbrutinib)	13
2.4.1.1.6. B Hücreli Lenfoma 2 İnhibitörleri (Venetoklaks)	13
2.4.1.1.7. Monoklonal Antikorlar.....	13
2.4.1.1.8. İmmünomodülatör İlaçlar ve Proteazom İnhibitörleri (Lenalidomid, Bortezomib).....	14
2.4.1.2. Febril Nötropeni.....	15
2.4.1.2.1. Febril Nötropeni Tanımı.....	15
2.4.1.2.2. Febril Nötropeni Epidemiyolojisi.....	17
2.4.1.2.3. Tedavi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, HASTA GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ	22
3.2. ÇOKLU İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	23
3.3. ANTİMİKROBİYAL KULLANIMI VE ENFEKSİYON GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	24
3.4. ŞÜPHELİ ADVERS OLAYLAR	24
3.5. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN TESPİTİ	25
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
4. BULGULAR	27
4.1. ÇOKLU İLAÇ KULLANIMI	27
4.2. ANTİMİKROBİYAL KULLANIMI VE ENFEKSİYON GELİŞİMİ	34
4.3. ŞÜPHELİ ADVERS OLAYLAR	39
4.4. POTANSİYEL İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ.....	44
4.4.1. Antimikrobiyaller ve Diğer İlaçlar Arasındaki Major Etkileşimler	48
4.4.2. Üç Veri Tabanının Karşılaştırılması	51

4.5. ANTİMİKROBİYAL İLİŞKİLİ MAJOR KATEGORİ POTANSİYEL İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN KLİNİK YANSIMASI.....	53
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	77
7. KAYNAKÇA.....	80
8. EKLER.....	96
EK-1: ETİK KURUL	96
EK-2: MODİFİYE CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ (CCI)	96
EK-3: ECOG PERFORMANS SKORU	97
EK-4: SOFA SKORU	98
9. ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Febril Nötropenik hastanın 2-4. gün değerlendirilmesi	20
Şekil 2.2.	Yüksek riskli febril nötropenik hastada devam eden ateşin yönetimi	21
Şekil 4.1.	Hastaların en fazla ilacı aldığı günler	32
Şekil 4.2.	ATC sınıflandırılmasına göre hastaların hastane yatışları boyunca aldıkları ilaçlar	33
Şekil 4.3.	Hastaların kullandığı antibakteriyel ilaçlar	35
Şekil 4.4.	Hastaların kullandığı antiviral ilaçlar	36
Şekil 4.5.	Hastaların kullandığı antifungal ilaçlar	36
Şekil 4.6.	Hastalarda gözlenen enfeksiyonlar	37
Şekil 4.7.	Etkin mikroorganizmanın saptandığı kültür üremeleri	37
Şekil 4.8.	Hastalarda gözlenen şüpheli advers olaylar	40
Şekil 4.9.	Hastalarda gözlenen en yüksek klinik öneme sahip advers olaylar	40
Şekil 4.10.	UptoDate X kategori etkileşim ve antimikrobiyal ilişkili X kategori etkileşim	46
Şekil 4.11.	Drugs.com major etkileşim ve antimikrobiyal ilişkili major etkileşim	46
Şekil 4.12.	MedScape ciddi etkileşim ve antimikrobiyal ilişkili ciddi etkileşim	46
Şekil 4.13.	Antimikrobiyallerle etkileşime giren ilaçların ATC'ye göre sınıflandırılması	47
Şekil 4.14.	UptoDate, Drugs ve Medscape veri tabanında saptanan antimikrobiyal ilişkili etkileşimlerin Venn şemasında dağılımı	52
Şekil 4.15.	UptoDate, Drugs ve Medscape veri tabanında saptanan major antimikrobiyal ilişkili etkileşimlerin Venn şemasında dağılımı	53

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Hastalık ve tedavi rejimlerine göre enfeksiyon riski	11
Tabla 2.2.	Tedavi rejimine göre profilaksi önerileri	16
Tablo 2.3.	Febril nötropenik hastalarda sık görülen bakteriyel etkenler.....	17
Tablo 4.1.	Hastaların demografik özellikleri, n=233	28
Tablo 4.2.	Hastaların laboratuvar değerleri, n=233	29
Tablo 4.3.	Hastaların ATC sınıflandırılmasına göre kullandığı ilaçlar, n=233	30
Tablo 4.4.	Hastane yatışı boyunca toplam kullanılan ilaç sayısına göre hastaların karşılaştırılması, n=233	34
Tablo 4.5.	Enfeksiyon etkeni saptanan 37 ataktaki etken mikroorganizmalar, n=37	38
Tablo 4.6.	Febril nötropeni ataklarının sınıflandırılması, n=74	38
Tablo 4.7.	Hastane yatışı boyunca toplam kullanılan ilaç sayısı ve enfeksiyon gelişimi, n=233.....	39
Tablo 4.8.	Klinik olarak önemli advers olay gözlenmeyen ve gözlenen hastaların karşılaştırılması, n=233	41
Tablo 4.9.	Klinik olarak önemli advers olay gözlenmeyen ve gözlenen hastalarda kullanılan ilaçların ATC'ye göre sınıflandırılması, n=233	43
Tablo 4.10.	Potansiyel ilaç etkileşimi sınıflandırılması- UptoDate	44
Tablo 4.11.	Potansiyel ilaç etkileşimi sınıflandırılması- Drugs.com	45
Tablo 4.12.	Potansiyel ilaç etkileşimi sınıflandırılması- MedScape.....	45
Tablo 4.13.	Hastalarda en sık saptanan antimikrobiyal ilişkili etkileşimler, n=233	48
Tablo 4.14.	Antimikrobiyal ilişkili major etkileşim saptanan hastalarla antimikrobiyal ilişkili major etkileşim saptanmayan hastaların karşılaştırılması, n=233.....	49
Tablo 4.15.	UptoDate veri tabanında en sık saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimler	50
Tablo 4.16.	Drugs.com veri tabanında en sık saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimler	50

Tablo 4.17. MedScape veri tabanında en sık saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimler	51
Tablo 4.18. UptoDate, Drugs.com ve MedScape'e göre major etkileşim için uyumun değerlendirilmesi, n=2607 etkileşim	52
Tablo 4.19. Antimikrobiyal ilişkili major kategori potansiyel etkileşimlerin klinik yansıması gözlenen ve gözlenmeyen hastaların karşılaştırılması, n=169.....	54
Tablo 4.20. Antimikrobiyal ilişkili major etkileşimlerin klinik yansıması, n=70	55
Tablo 4.21. Potansiyel major etkileşimlerin klinik yansıması ile etkileşime sebep olan antimikrobiyal arasındaki ilişki	55
Tablo 4.22. Sağ kalan hastalar ve ölen hastaların demografik verileri, n=233	56
Tablo 4.23. Sağ kalan hastalar ve ölen hastaların ATC sınıflandırmasına göre kullandığı ilaçlar, n=233.....	57
Tablo 4.24. Sağ kalan hastalar ve ölen hastalarda enfeksiyon gelişimi, n=233	58
Tablo 5.1. Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bazı ilaç etkileşim çalışmaları.....	71

KISALTMALAR

A-AVD	: Brentuksimab, Doksorubisin, Vinblastin, Dakarbazin
ABVD	: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin ve Dakarbazin
ALL	: Akut Lenfositik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
AST	: Aspartat Aminotransferaz Testi
ATC	: Anatomik, Terapötik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi
BCL-2	: B Hücreli Lenfoma 2
BTK	: Bruton Tirozin Kinaz
CAR	: Kimerik Antijen Reseptörü
CCI	: Charlson Komorbidite İndeksleri
CMV	: Sitomegalovirüs
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr virüsü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HBV	: Hepatit B Virüsü
HDAC	: Histon Deasetilaz
HL	: Hodking Lenfoma
HM	: Hematolojik Malignite
HMA	: Hipometilasyon Ajanları
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IFI	: İnvaziv Fungal Enfeksiyon
KİT	: Kemik İliği Transplantı
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KRD	: Karfilzomib, Lenalidomid, Deksametazon
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom

MM	: Multiple Myelom
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MPN	: Miyeloproliferatif Neoplazmalar
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i>
NHL	: Non-Hodking lenfoma
NK	: Natürel killer
PCP	: <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi
PI	: Proteazom İnhibitörleri
R CODOX/R-IVAC	: Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin/Ritüksimab, İfosfamid, Etoposid, Sitarabin
R HyperCVAD	: Ritüksimab, Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon
R-CHOP	: Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin veya Etoposid ve Prednizon ile Ritüksimab
R-CVP	: Ritüksimab, Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon
RD	: Lenalidomid, Deksametazon
R-DHAP	: Ritüksimab, Dexametazon, Sitarabin, Sisplatin
R-EPOCH	: Ritüksimab, Etoposid, Prednizon, Vinkristin, Siklofosfamid, Doksorubisin
R-ICE	: Ritüksimab, İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
RVD	: Lenalidomid, Bortezomib, Deksametazon
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs 2
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Skoru
TKI	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
VRD	: Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon
VRE	: Vankomisin Dirençli Enterokok
VZV	: Herpes Zoster Virüsü

ÖZET

Amaç: Hematolojik maligniteli hastalarda çoklu ilaç kullanımı, antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimler ve etkileşimlerin sonuçlarını incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniğine ait servislerde Ocak 2021 ve Temmuz 2021 tarihleri arasında iki günün üzerinde yatarak tedavi almış 233 hematolojik maligniteli hastanın hastane yatışı öncesi ve hastane yatışı boyunca kullandığı ilaçlar incelendi. Çoklu ilaç kullanan (>4 ilaç) ve kullanmayan hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı. İlaçlar arasındaki etkileşimlere UptoDate, Drugs.com, MedScape veri tabanlarından bakıldı. Antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasında saptanan major etkileşimlerin hastalarda klinik yansıması olup olmadığı kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS R version 4.0.2 kullanıldı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 56.7 ± 16.5 yıl idi. Hastane yatışı öncesinde >4 ilaç kullanım prevalansı %22.7 saptandı. Antimikrobiyal kullanımı çoklu ilaç kullanımı ile ilişkili bulundu ($p<0.001$). Akut lösemi ve MM tanısı alan hastalarda hastane yatışı boyunca istatistiksel anlamlı olarak daha fazla ilaç kullanımı ($p<0.001$), daha fazla antimikrobiyal ilişkili potansiyel etkileşim saptandı ($p<0.001$). Üç etkileşim sisteminde saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimlerin %9.2'si (70/758) çalışmaya katılan hastaların %18'inde (42/233) klinik yansıma olarak gözlemlendi. Klinik yansıma gözlenen hastaların istatistiksel anlamlı olarak daha uzun süre hastanede yattığı, toplam kullanılan ilaç sayısının ve aynı anda alınan ilaç sayısının daha fazla olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Amikasin, siprofloksasin, klaritromisin kullanan hastalarda saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimlerin daha yüksek oranda klinik yansıması olduğu görüldü (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.004$, $p=0.021$, $p=0.012$).

Sonuç: Antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasında gerçekleşebilecek etkileşimler istenmeyen sorunlardır. Etkileşimlerin hematolojik ve hematolojik olmayan maligniteleri olan hastalar üzerindeki klinik ve ekonomik etkilerini değerlendirmek için daha büyük çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu ilaç kullanımı, Hematolojik Maligniteler, İlaç etkileşimi

ABSTRACT

Purpose: This thesis was intended to examine the potential interactions between polypharmacy, antimicrobials and other drugs in patients with hematological malignancies and the consequences of these interactions.

Method: The drugs used by 233 patients with hematological malignancies who received in-patient treatment for more than two days between January 2021 and July 2021 in the wards of Ankara City Hospital Hematology Clinic, before and during hospitalization were examined. Clinical, demographic and laboratory data of patients using polypharmacy and non-users were compared. Interactions between drugs were observed through UptoDate, Drugs.com and MedScape databases. It was recorded whether major interactions between antimicrobials and other drugs had clinical implications in patients. SPSS R version 4.0.2 was used for statistical analysis of the data, $p < 0.05$ was considered significant.

Results: The mean age of the patients participating in the study was 56.7 ± 16.5 years. The prevalence of polypharmacy before hospitalization was determined as 22.7%. Antimicrobial use was found to be related to multiple drug use ($p < 0.001$). In patients diagnosed with acute leukemia and MM, statistically significantly more drug use ($p < 0.001$) and more antimicrobial-related potential interactions were detected during hospitalization ($p < 0.001$). 9.2% (70/758) of major antimicrobial-related interactions detected in the three interaction systems were observed as the clinical reflection in 18% (42/233) of the patients participating in the study. It was determined that the patients with clinical reflection were hospitalized for a statistically significant longer period, the total number of drugs used, and the number of drugs taken at the same time were higher ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively). Besides, it was observed that antimicrobial-related major interactions detected in patients using amikacin, ciprofloxacin and clarithromycin had a higher clinical reflection ($p < 0.001$, $p = 0.004$, $p = 0.021$, $p = 0.012$, respectively).

Conclusion: Interactions between antimicrobials and other drugs are undesirable problems. There must be more studies carried out to evaluate the clinical and economic effects of the interactions on patients with hematological and non-hematological malignancies.

Keywords: Polypharmacy, Hematological Malignancies, Drug interaction

1. GİRİŞ

Hematolojik maligniteler, biyolojileri ve davranış modelleri ile oldukça değişken bir kanser grubudur [1]. Son yıllarda hem primer hastalığa yönelik, hem de destek tedavilerdeki gelişmeler ile hematolojik maligniteli hastaların yaşam sürelerinde pozitif gelişmeler sağlanmıştır [2]. Fakat tüm gelişmelere rağmen hematolojik maligniteli hastalar morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi enfeksiyon sorunları ile karşılaşmaktadırlar [3]. Hematolojik maligniteler kendisi veya tedavi amacıyla uygulanan kemoterapiler nedeniyle bağışıklık sistemini baskılamakta ve hastalarda çok çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar gelişebilmektedir [4].

Hematolojik maligniteli hastalar Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji günlük pratiğinde önemli bir yere sahiptir. Hastaların risk faktörleri değerlendirilerek uygun hasta popülasyonuna profilaktik, preemtif, ampirik, hedefe yönelik antimikrobiyal tedaviler, primer hastalık ve eşlik eden hastalıklar/durumlar nedeniyle hali hazırda birçok ilaç kullanmakta olan hastaların tedavilerine enfeksiyonlar nedeniyle eklenmektedir [5,6]. Çoklu ilaç kullanımı beraberinde ilaç etkileşimlerine neden olmakta, ilaç etkinliğini ve yan etki insidansını etkileyebilmektedir. Bunun sonucunda hastane yatış süresinde uzama, mortalite ve morbiditede artış gözlenebilmektedir [7]. Bu nedenle, antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasındaki olası etkileşimler hakkında yeterli bilgiye sahip olmak gerekmektedir.

Çalışmamızda hematolojik malignite nedenli yatarak tedavi alan hastalarda çoklu ilaç kullanımı yaygınlığının, antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşimlerin yaygınlığı ve ciddiyetinin, ilaç-ilaç etkileşimi riski ile ilaç sayısı arasındaki korelasyonun araştırılması amaçlanmış, antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşimlere olan farkındalığı artırmak hedeflenmiştir. Çalışmamızın sonucunun klinisyenlere antimikrobiyal ilaçların başlangıcında ve takibinde dikkat edilmesi gereken etkileşimler hususunda yol göstereceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOKLU İLAÇ KULLANIMI (POLİFARMASİ)

2.1.1. Çoklu İlaç Kullanımı Tanımı

Literatürde tanımı ile ilgili bir fikir birliği bulunmamakla birlikte çoklu ilaç kullanımı basitçe bir hasta tarafından birden fazla ilacın kullanılması olarak tanımlanır. Genellikle aynı anda dört veya beşten fazla ilaç almak olarak kabul edilir. Bir hasta tarafından kullanılan reçetesiz, reçeteli ve/veya geleneksel ve tamamlayıcı ilaçları içerir [8]. Gözlemsel çalışmalar, en açık şekilde 2000'li yıllardan beri, çoklu ilaç kullanımının artan eğilimine ve yaşlı kişilerde olumsuz etkilerine odaklanmış ve göstermiştir. Bu büyük ölçekli çalışmalar, huzurevleri ve hastanelerdeki yaşlı hastalarda ağırlıklı olarak statinler, antihipertansiyon ilaçları, antiasitler ve proton pompa inhibitörleri, laksatifler, vitaminler ve psikotropik ilaçları içeren çoklu ilaç kullanımı prevalansını %30-60 oranında bildirmiştir [9].

Çoklu ilaç kullanımı yaşlı hastalarda iyi bilinen bir sorundur ancak maligniteli ve genç hastalarda yeterince araştırılmamıştır. Literatürde hematolojik malignitelerde çoklu ilaç kullanımının irdelendiği çalışmalar genellikle ileri yaş hastaları kapsamaktadır [6,7,10]. Diğer komorbiditelerin tedavisine ek olarak kanser tedavisi ve destekleyici bakım için birden fazla ilaca ihtiyaç duyan kanser hastalarında çoklu ilaç kullanım prevalansı %50-80'inde bildirilmiş, kanser tedavisi almanın çoklu ilaç kullanımı riskini artırdığı saptanmıştır [11-13].

2.1.2. Çoklu İlaç Kullanımının Nedenleri

Çoklu ilaç kullanımının birçok nedeni bulunmaktadır. Bunların içinde en önemli sebep çoklu komorbiditelerdir. Kronik hastalık ilerleyen yaşla birlikte arttığından, yaşlı insanların ilaç tedavisi gerektiren durumlara sahip olma olasılığı daha yüksektir [9].

Çoklu ilaç kullanımının diğer bir önemli nedeni kullanılan bir ilacın yan etkisini tedavi etmek için başka bir ilaç verilmesi ile oluşan reçete kaskadıdır [14].

Doktor kontrolüne gitmeden ilaç kullanımı da çoklu ilaç kullanımının nedenlerinden biridir. Türkiye’de yapılan bir araştırmada yaşlıların ilaç alımlarında %52.6’sında doktor tavsiyesinin, %21.1’inde kendi isteğinin, %13.2’sinde arkadaş, %7.9’unda eczacı ve %5.2’sinde komşu önerisinin etkili olduğu bulunmuştur [15].

Çoklu ilaç kullanımının diğer nedenleri olarak; tanıdan ziyade semptomaya yönelik ilaç kullanılması, hastaların fazla ilaç beklentileri, doktorların eski ilacı kesip yeni ilaca başlama eğilimi, çok sayıda reçetesiz ilaç satılması, bilişsel disfonksiyon, görme ve işitme problemleri, eğitim düzeyinin düşük olması, yakın zamanda hastane yatışı ve hastayı memnun etme çabaları gibi faktörler sayılabilmektedir [16].

2.1.3. Çoklu İlaç Kullanımının Sonuçları

İlaç tedavisinin amacı hastalıkların iyileşmesini sağlamak, semptomları gidermek, fizyolojik durumları değiştirmek ve hastalıklara karşı koruyucu önlem almaktır. Ancak gerekli ya da gereksiz çoklu ilaç kullanımı bazı problemlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [17].

Çoklu ilaç kullanımı, yaştan bağımsız olarak advers ilaç olayı riskinin [18] ve hastaneye yatış riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir [19]. Hatta ölüme dahi neden olabilir. Hematolojik malignite alt türü olan akut myeloid lösemili (AML) ileri yaş hastalarda çoklu ilaç kullanımı ve mortalite arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada çoklu ilaç kullanımı ile 30 günlük mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır [10]. Bu istenmeyen etkiler; ilaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç-hastalık etkileşimleri gibi birçok faktöre bağlı olabilir. Yaşlı hastalar, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının azalması, vücutlarında kas oranının azalıp yağ oranının artması gibi sebeplerle daha fazla etkilenebilmektedirler [9]. Çoklu ilaç kullanımının hastalık yüküne göre düzeltme yapıldıktan sonra bile fiziksel ve bilişsel yeteneği azalttığı gözlenmiştir [20].

2.2. İLAÇ- İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

İlaç etkileşimi, belirli bir ilacın etkisinin ve/veya toksisitesinin başka bir ilaç tarafından değiştirilmesine denir. Olumlu (artmış etkinlik) veya olumsuz (azalmış etkinlik, toksisite veya idiyosenkrazi) etkiler ile sonuçlanmasına bakılmaksızın, ilaç etkileşimleri farmakoterapide genellikle öngörülemez ve istenmeyen bir durumdur [21].

İlaç etkileşimleri hakkında binlerce makale yayınlanmış ve çok sayıda bilgisayarlı tarama sistemi geliştirilmiş olmasına rağmen, hastalar olumsuz ilaç etkileşimlerinden muzdarip olmaya devam etmektedir. İlaç etkileşimleri; tedavi yetersizliği, advers etkilerde artış, ilaç etkisinin şiddetli bir şekilde ortaya çıkması ve mortalite gibi sonuçlar ile karşılaşmamıza neden olabilmektedir [22]. İlaç-ilaç etkileşimleri kanser hastaları için de önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Kanser ilaçlarının güçlü advers reaksiyonları bulunmaktadır. Bu advers reaksiyonlara bir de ilaç etkileşiminin eklenmesi ciddi sorunlara yol açmaktadır [6]. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini önceden fark edip, etkileşimin istenmeyen sonuçlarının önüne geçmek için çeşitli önlemler almak hekim ve hasta için önemlidir. Bu önlemler duruma göre; alternatif tedaviler kullanmak, doz ayarlaması yapmak ve hastanın durumunu yakından takip etmek olabilir.

İlaç etkileşimlerini farmasötik, farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç etkileşimleri olmak üzere başlıca üç başlıkta inceleyebiliriz [23].

2.2.1. Farmasötik İlaç Etkileşimleri

Geçimsizlik olarak adlandırılır. İlaçların veriliş yollarına bağlı olarak gelişen çökeltiye veya inaktivasyona neden olan fiziko-kimyasal etkileşimlerdir. Amfoterisin B'nin serum fizyolojik içinde çökmesi farmasötik etkileşimlere örnektir [23].

2.2.2. Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri

Farmakokinetik ilaç etkileşimleri: emilim, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyinde gerçekleşen etkileşimlerdir. Bu etkileşimler sonucu ilaçların vücuttaki düzeyleri değişir. Emilim düzeyi değişimi ilaçların etkisini değiştirebilir, advers etki ve toksik etkilerini artırabilir [24].

2.2.2.1. Emilim (Absorbsiyon) Düzeyinde Etkileşim

Bir ilaç başka bir ilacın emilim hızını ve/veya derecesini, çeşitli mekanizmalarla etkiliyor ise bu "absorpsiyon düzeyinde etkileşim" olarak ifade edilmektedir. Bu etkileşimler farklı şekillerde meydana gelmektedir [24]:

- Mide ya da bağırsak lümeninde bir ilaç diğer ilacı bağlayarak
- Mide motilitesini etkileyerek

- Mide, bağırsak mukozasında hasar oluşturarak
- Bağırsaklarda katyonik bileşikler iyonize olan ilaçlarla kompleksler oluşturarak
- Bağırsak florasını bozarak
- P-glikoprotein ekspresyonunu indükleyerek

2.2.2.2. Dağılım Düzeyinde Etkileşim

Bir ilaç emildikten veya kan dolaşımına enjekte edildikten sonra çeşitli vücut dokularına dağılır. İlacın lipid çözünürlüğü, plazma ve doku proteinlerine bağlanma derecesi ilaç dağılımını etkileyen faktörlerdir. Plazma proteinlerine ileri derecede bağlanan iki ilacın bağlanma noktaları için birbiri ile yarışması sonucu bir ilacın diğerinin etkisini değiştirmesi, "dağılım düzeyinde etkileşim" olarak ifade edilmektedir. Bu etkileşim ilacın plazma proteinlerinden ayrılıp serbest fraksiyonunu arttırdığı için ilacın etkisinin artmasına yol açmaktadır [24].

2.2.2.3. Metabolizma Düzeyinde Etkileşim

İlaçların, organizmada çeşitli enzimlerin etkisiyle kimyasal değişikliklere uğramasına metabolizma denir. İlaçlar vücuda alındıkları andan itibaren metabolize olmaya başlarlar. Metabolizmada rol oynayan primer organ karaciğerdir. İki farklı ilacın birlikte kullanımı sonucu ilaçlardan birinin karaciğerde metabolizmadan sorumlu olan mikrozomal enzimlerde inhibisyon veya indüksiyon yapmasına bağlı diğer ilacın etkisinde azalma veya artma meydana getirmesine "metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimleri" denilmektedir.

Makrolidler, fluorokinolonlar, azol grubu antifungaller mikrozomal enzim inhibisyonuyla; rifampin ise mikrozomal enzim indüksiyonuyla metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır [24].

2.2.2.4. Atılım Düzeyinde Etkileşim

İlaç eliminasyonu, bir ilacın vücuttan çıkarılmasıdır. Eliminasyonda rol oynayan ana organlar böbrekler ve karaciğerdir. Bununla birlikte tükürük, ter veya solunum sonu dışarı verilen hava gibi diğer vücut süreçleri de atılım yolları olabilir. İlaçların atılımında genellikle glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve bunlara zıt olarak tübüler geri emilim mekanizmaları rol oynamaktadır. İlaçların atılımı

esnasında gerçekleşen etkileşimlere “atılım düzeyinde etkileşim” denilmektedir. Renal ilaç-ilaç etkileşimleri, idrarın pH'sına veya iki ilacın aynı eliminasyon yolu için rekabetine bağlıdır [24].

2.2.3. Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri

Bir ilacın, aynı ya da farklı reseptörleri kullanarak, birlikte kullanıldığı diğer bir ilacın etkisini, plazmadaki konsantrasyonunu değiştirmeden reseptör düzeyinde değiştirmesine farmakodinamik etkileşim denir. Farmakodinamik etkileşim 3 şekilde değerlendirilir [24]:

- Antagonizma
- Sinerjik etki veya potansiyalizasyon
- Additif etki veya sumasyon

2.2.3.1. Antagonizma

Bir ilacın (agonist) etki düzeyinin başka ilacın (antagonist) etkisi ile azaltılması veya tümünden ortadan kalkması olayı olarak ifade edilmektedir [25].

2.2.3.2. Sinerjik Etki veya Potansiyalizasyon

Sinerjik etki, iki ilacın birleşik etkisinin, tek başına verilen her ilacın etkilerinin toplamını aştığında ortaya çıkar ($1+1=3$). Antibiyotikler genellikle sinerjik bir etki için birlikte verilir. Örneğin gentamisin gibi aminoglikozitler ve ampisilin gibi penisilinler ciddi enfeksiyonlarda sinerjik etkiden faydalanmak için birlikte kullanılır [25].

2.2.3.3. Additif Etki veya Sumasyon

Aynı etkiyi oluşturan iki ilaç bir arada verildiğinde görülen etki, her bir ilacı aynı dozda tek başına oluşturduğu etkilerin cebirsel toplamına eşitse additif etki ortaya çıkar ($1+1=2$). Amfoterisin B' nin nefrotoksik başka bir ilaçla birlikte kullanılmasıyla ortaya çıkan etki additif etkiye örnektir [24].

2.3. POTANSİYEL İLAÇ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN TESPİTİ

“Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimi” kavramı, her ikisi de aynı anda uygulandığında bir ilacın diğerinin etkilerini değiştirme olasılığını ifade eder. Tıbbi uygulamada, etkileşim kabiliyetine sahip ilaç kombinasyonlarının kullanılması oldukça yaygındır ve bir hastada tespit edilen tüm potansiyel ilaç etkileşimleri ortaya çıkmasa da hastalarda advers ilaç reaksiyonu riskini, hastane kalış gününü ve maliyeti artırabildikleri için potansiyel ilaç ilaç etkileşimlerinin tanımlanması ve önceden tespit edilmesi önemlidir [21].

İlaç etkileşimleri hematolojik maligniteli hastalar için de önemli bir sorun olmaktadır. Hematolojik maligniteli yaşlı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada potansiyel ilaç ilaç etkileşim prevalansı %71.3 saptanmıştır [6].

Potansiyel ilaç ilaç etkileşimlerinin tespiti uluslararası geçerliliği olan çeşitli veri tabanları kullanılarak yapılır. Birçok çalışmada Stockley’s Drug Interactions, Micromedex Drug Interactions, Epocrates, Lexicomp Drug Interactions (UptoDate), MedScope, Drugs.com gibi programlar ile ilaç ilaç etkileşimlerine ve bu programlar arasındaki uyuma bakılmıştır [26–29].

Lexicomp Drug Interactions (UptoDate) tarama aracı, belirli bir ilaç çifti için anlamlı etkileşim varlığı ya da yokluğunu tespit etmede farklı veri tabanlarını kullanmaktadır. Bu veri tabanları arasında çelişkili kanıtlar sunulmuşsa, klinisyenlere klinik uygulama önerileri sunmak için bilimsel literatür ve prospektüs bilgilerini kullanmaktadır [28]. UptoDate programında potansiyel ilaç etkileşimleri A, B, C, D ve X şeklinde gruplandırılmış olup, hastanın kullandığı ilaçlar programa girildiğinde her bir etkileşimin ayrı ayrı hangi grupta olduğu sonuç çıktısı olarak alınabilmektedir.

A grubu: veriler, belirtilen ajanlar arasında ne farmakodinamik ne de farmakokinetik etkileşim göstermemiştir.

B grubu: veriler, etkileşilen ajanların birbirleriyle etkileşime girebileceğini göstermekte ancak bunların birlikte kullanılmasından kaynaklanan klinik endişeye dair kanıt yok veya çok az kanıt mevcut.

C grubu: veriler belirtilen ajanların birbirleriyle klinik olarak anlamlı bir şekilde etkileşime girebileceğini göstermektedir. Bu iki ilacın birbiriyle kullanılmasının yararları genellikle risklerden ağır basmaktadır. Olası olumsuz

etkileri önlemek için uygun bir izleme planı oluşturulmalıdır. Bazı hasta gruplarında ajanların dozaj ayarlaması gerekli olabilir.

D grubu: veriler iki ilacın birbirleriyle klinik olarak anlamlı bir şekilde etkileşime girebileceğini göstermektedir. Eş zamanlı tedavinin yararlarının risklerden ağır basıp basmayacağını belirlemek için hastaya özel değerlendirme yapılmalıdır. Etkin maddelerin kullanımıyla birlikte ortaya çıkan asgari toksisitenin yararlarını ve/veya minimal toksisitesini belirlemek için önlemler alınmalıdır. Bu eylemler yakın monitörizasyon, dozaj değişiklikleri, alternatif ajanların seçilmesini içerir.

X grubu: veriler belirtilen ajanların birbirleriyle klinik olarak anlamlı bir şekilde etkileşime girebileceğini göstermektedir. Bu ajanların birlikte kullanımıyla ilişkili riskler genellikle faydalardan daha ağır basmaktadır. Bu ajanların birlikte kullanımı genellikle kontrendike olarak kabul edilir.

Drugs.com Wolters Kluwer Health, American Society of Health-System Pharmacists, Cerner Multum ve Truven Health (Micromedex) tarafından desteklenmektedir. The Drug Interactions Checker (İlaç Etkileşimleri Denetleyicisi) Drugs.com tarafından sağlanan açık erişimli online bir veritabanıdır. Uzman panelleri tarafından toplanan bilgilere dayalı olarak ilaç etkileşimlerini değerlendirir. Rapor edilen etkileşimler için referanslar sağlar, hastaların yönetimi için öneriler sunar [26]. Drugs.com, ilaç etkileşimini üç ana düzeyde rapor eder: majör ("kontrendikedir" ve "yakından izleyin" olarak alt bölümlere ayrılır); orta ve küçük.

MedScape, doktorlar ve sağlık çalışanları için bir internet kaynağıdır. Site, ekran değerlendirmeli orijinal tıp dergisi makaleleri, CME (Continuing Medical Education), "Ulusal Tıp Kütüphanesi"nin MEDLINE Veritabanı'nın uyarlanmış versiyonunu, günlük tıp haberlerini ve ilaç etkileşim denetleyicisini içerir. Medscape'teki tüm içerik ücretsiz olarak sunulmaktadır. Medscape, dört ilaç etkileşim düzeyi bildirmektedir: kontrendike, ciddi alternatif kullanın, yakından izlem ve önemsiz. Medscape ilaç etkileşimlerini sunarken kaynak göstermemektedir [26].

2.4. HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA ÇOKLU İLAÇ KULLANIMININ NEDENLERİ

İlk kez 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından tanımlanan hematolojik maligniteler, değişken prognozlu, oldukça heterojen bir dizi kan, kemik iliği ve

organla ilişkili hastalıklardır [30]. Hematopoietik ve lenfoid dokuların maligniteleri arasında lenfomalar, lösemiler, miyeloproliferatif neoplazmalar, mast hücreli neoplazmalar, plazma hücreli neoplazmalar, histiositik tümörler ve dendritik hücreli neoplazmalar bulunur. Ancak genellikle lösemiler ve lenfomalar ile karakterize edilmektedirler [31].

Hematolojik maligniteli hastalara hastalık türüne göre farklı tedavi protokolleri uygulanmaktadır [32]. Daha önceden bahsettiğimiz çoklu ilaç kullanım nedenlerine ek olarak bu hastalarda çoklu ilaç kullanımını etkileyen bazı durumlar söz konusudur. Maligniteli hasta yönetimi, antineoplastik ilaçların yan etkilerine karşı koymak için daha fazla ilacın tedaviye eklenmesiyle sonuçlanabilir. Destekleyici bakım olarak adlandırılan bu tedavi, kemoterapinin olumsuz etkilerini iyileştirmeyi, kemoterapi dozunda azalma ve programdaki gecikmeleri önlemeyi amaçlar. Bu olumsuz etkiler bulantı/kusma, ishal, kabızlık, ağrı, sitopeni, ağır enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, mukozit, osteoporoz ve nöropatiyi içerir. Destekleyici bakım ile kanser hastalarının yaşam kalitesi ve hastaların tedaviye uyumu artarken [33], destekleyici bakım tedavisi çoklu ilaç kullanımına neden olarak yan etki, ilaç-ilaç etkileşim riskini ve tedavi maliyetini artırır [34].

2.4.1. Enfeksiyon Gelişimi

Hematolojik maligniteli hastaların tedavisinde yer alan en yaygın komplikasyonlardan biri enfeksiyondur. Bu hasta popülasyonunda enfeksiyon gelişimi önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır [35]. Kemik iliği tutulumu veya kemoterapi tarafından indüklenen nötropeni, hipogamaglobulinemi, T-hücre disfonksiyonu ve mukozal hasar gibi hastaları enfeksiyonlara yatkın hale getiren birçok faktör vardır. Ek olarak, yeni tedaviler bu hastalarda görülen enfeksiyon spektrumunu değiştirmiştir [4]. Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon gelişimi çoklu ilaç kullanımının bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaneye yatırılarak takip edilen hematolojik maligniteli yaşlı yetişkinlerde çoklu ilaç kullanımının irdelendiği bir çalışmada hastaların yaklaşık %80'inin antimikrobiyal tedavi aldığı ve antimikrobiyallerin çoklu ilaç kullanımına katkı sağladığı gözlenmiştir [6].

Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon yönetimine yönelik rehberlerin önerileri doğrultusunda primer profilaksi, sekonder profilaksi, ampirik tedavi ve pre-emptif tedavi yaklaşımları bulunmaktadır [36–42].

Primer profilaksi - yüksek risk altındaki hastalarda enfeksiyonu önlemek için bir antimikrobiyal ilacın uygulanmasını içerir.

Sekonder profilaksi -tekrarlayan enfeksiyonu önlemek için bir antimikrobiyal ilacın profilaktik dozlarının uygulanmasını içerir [43].

Ampirik tedavi- nütropenik ateşin başlangıcında ancak kesin bir enfeksiyon teşhisi konmadan önce tedavinin başlatılmasını içerir.

Pre-emptif tedavi- varsayılan bir patojenin veya erken subklinik enfeksiyonun varlığını saptamak amacıyla hassas bir taramaya dayalı tedavinin başlatılmasını içerir [44].

Solid tümörlerle karşılaştırıldığında, hematolojik malignitelerin temel niteliksel ve niceliksel özellikleri, tedavi rejimlerinin genellikle daha fazla miyelosupresif olması nedeniyle enfeksiyonlara yatkın olma olasılığı daha yüksektir. Bakteriyel, fungal veya viral organizmalarla enfeksiyon riski, nütropenin şiddeti (mutlak nötrofil sayısı (MNS) <100 hücre/ mm^3 en yüksek risk, <500 hücre/ mm^3 yüksek risk) ve süresi (≥ 7 gün yüksek risk) ile doğrudan ilişkilidir. Enfeksiyon gelişim riski hematolojik malignite türü ve hastanın almakta olduğu ilaca göre farklılık göstermektedir. Hastalık ve tedavi rejimine göre enfeksiyon riskleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir [35].

Tablo 2.1. Hastalık ve tedavi rejimlerine göre enfeksiyon riski

Hastalık	Tedavi rejimi	Enfeksiyon Riski ^a			Enfeksiyon tipi
		Düşük	Orta	Yüksek	
AML	AML indüksiyon- konsolidasyon			X	Bakteriyemi, IFI, HSV ve VZV için yüksek risk
	Azasitidin, desitabin			X	IFI, HSV ve VZV için yüksek risk
	Venetoklaks+azasitidin			X	IFI, HSV ve VZV için yüksek risk
ALL	ALL indüksiyon-konsolidasyon			X	Bakteriyemi, IFI, HSV ve VZV için yüksek risk
	ALL indüksiyon-konsolidasyon + imatinib/dasatinib			X	Bakteriyemi, IFI, HSV ve VZV için yüksek risk
	İmatinib+steroid		X		IFI VE PCP için yüksek risk
	Dasatinib+steroid		X		IFI VE PCP için yüksek risk
MDS	Azasitidin, desitabin		X		
KLL	Fludarabin+siklofosamid+rituksimab			X	Bakteriyemi, HSV ve VZV için yüksek risk, HBV reaksiyonu
	Klorambusil+rituksimab		X		HBV reaksiyonu
	Bendamustin+rituksimab			X	Bakteriyemi için yüksek risk, HBV reaktivasyonu
	İbrutinib			X	Nadir PCP, aspergilloz
	Venetoklaks			X	Solunum virüsleri için yüksek risk, HSV, PCP dahil fırsatçı enfeksiyonlar
	İdelalisib			X	PCP için yüksek risk
	Alemtuzumab			X	IFI için yüksek risk, CMV reaktivasyonu dahil tüm viral enfeksiyonlar
KML	İmatinib			X	HBV reaksiyonu
	Dasatinib			X	HBV reaksiyonu
Yüksek grade NHL	R-CHOP/CHOP		X ^b		HBV reaksiyonu
	R-DHAP, R-ICE			X	Bakteriyemi için yüksek risk, HBV reaktivasyonu
	DA-R-EPOCH			X	Bakteriyemi için yüksek risk, HBV reaktivasyonu
	R-HyperCVAD			X	Bakteriyemi için yüksek risk, HBV reaktivasyonu
	CD19 CAR-T			X	Bakteriyemi, IFI, HSV ve VZV için yüksek risk
	İbrutinib			X	Nadir PCP
HL	ABVD		X		Bakteriyemi için yüksek risk
	A-AVD (Brentuximab + AVD)			X	Nadir CMV reaktivasyonu
	Brentuximab			X	
Düşük grade NHL	Ritüksimab monoterapi		X		HBV reaksiyonu
	R-CVP		X		HBV reaksiyonu
	Bendamustin+rituksimab			X	
MM	RD		X		
	RVD/KRD		X		VZV reaktivasyon riski
	Lenalidomid		X		
	Bortezomib		X		VZV reaktivasyon riski
	Daratumumab			X	

NOT: ^a Düşük (nötropenik ateş < %10), orta (nötropenik ateş %10-20) veya yüksek (nötropenik ateş > %20) olarak tanımlanan risk ^b 65 yaş üstü R-CHOP alan yüksek riskli kabul edilir

R-CHOP Ritüksimab, Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin veya Etoposid ve Prednizon, R-DHAP Ritüksimab, Deksametazon, Sitarabin, Sisplatin, R-ICE Ritüksimab, İfosamid, Karboplatin, Etoposid, DA-R-EPOCH doz ayarlı Ritüksimab, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosamid, doksorubisin, R-HyperCVAD Siklofosamide, Vinkristine, Doksorubisin ve Deksametazon, CAR-T kimerik antijen reseptörü, ABVD doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin, A-AVD brentuksimab, doksorubisin, vinblastin, dakarbazin, R-CVP Ritüksimab, Siklofosamid, Vinkristin, Prednizon, RD Lenalidomid, Deksametazon, RVD Lenalidomid, Bortezomib, Deksametazon, KRD Karfilzomib, Lenalidomid, Deksametazon

2.4.1.1. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Enfeksiyon Gelişimine Neden Olan İlaçlar

2.4.1.1.1. Steroid Tedavisi

Lenfoid malignite tedavisinde yaygın olarak kullanılan steroidler nötrofil, monosit ve lenfosit fonksiyonunu etkiler. Birkaç retrospektif çalışma, bakteriyemi, sepsis, viral reaktivasyon ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) ile daha yüksek doz ve daha uzun süreli steroid kullanımı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir [45,46].

2.4.1.1.2. Pürin Analogları

Pürin analogları (fludarabin, klofarabin, kladribin) çeşitli lenfoid malignitelerin tedavisinde kullanılır. Nötropeni ve hücre aracılı bağışıklığın uzun süreli baskılanması nedeniyle enfeksiyon riskini artırır. Tüylü hücreli lösemi için, 5 ila 7 gün boyunca verilen kladribin monoterapisi, %90'ın üzerinde tedavi başarısına sahiptir. Ancak tedavi alan hastaların yaklaşık %70'inde şiddetli nötropeni (MNS <500 hücre/mm³) ve %40'ında ise febril nötropeni gözlenmiştir [47].

2.4.1.1.3. BCR-ABL Tirozin Kinaz İnhibitörleri

İmatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib ve ponatinibin yer aldığı BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleriyle tedavi sırasında nötropeni ile sonuçlanan miyelosupresyon ve T hücre proliferasyonunun inhibisyonu beklenir. Sonuç olarak bakteriyel enfeksiyon riskini artırabilirler [48].

Genel olarak, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi çeşitli hücreler üzerindeki etkileri nedeniyle orta düzeyde bir enfeksiyon riski taşımakla beraber bakteriyel veya viral enfeksiyonlar için profilaksi rutin olarak önerilmez. BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi planlanan hastalar tedavi öncesinde Hepatit b virüsü (HBV) reaktivasyonu açısından değerlendirilmelidir [35].

2.4.1.1.4. JAK İnhibitörleri (Ruksolitinib)

Ruksolitinib'in birçok mekanizma yoluyla bağışıklık fonksiyonunu etkiler. T hücreleri, NK hücreleri, dendritik hücreler üzerinden etkisini göstererek sitokin

üretimini azaltıp (interlökin-1 [IL-1], IL-6, tümör nekrozu faktör- α , interferon-d), NK hücrelerin fonksiyonunu bozduğu gözlenmiştir [51]. Bir meta-analizde kontrol grubuna karşı rüksolitinib alan grupta Herpes zoster virüsü (VZV enfeksiyonunun daha yüksek oranda görüldüğü (OR 7.39, %95 güven aralığı 1.33–41), diğer enfeksiyonların ise benzer oranda görüldüğü saptanmıştır [52].

2.4.1.1.5. Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörleri (İbrutinib)

İbrutinib, B hücresi sinyallemede yer alan bruton tirozin kinaz (BTK) yolunu geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Sistemik bir gözden geçirmede monoterapi ile tedavi edilen hastalarda %56 ve kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalarda %26'ya varan yüksek enfeksiyon oranları bildirilmiştir [53]. BTK inhibitörlerinin, Aspergillus, PCP ve VZV ile fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan başka bağışıklık eksikliklerine aracılık edebileceği gözlenmiştir [53].

2.4.1.1.6. B Hücreli Lenfoma 2 İnhibitörleri (Venetoklaks)

Venetoklaks, BCL-2 aşırı ekspresyon eden hücrelerde apoptozu destekleyen bir BCL-2 inhibitörüdür. Klinik veriler venetoklaksın artan enfeksiyon riski taşımadığını ve hastaların antibakteriyel, antiviral veya anti-PCP profilaksisi gerektirmediğini göstermektedir [54].

2.4.1.1.7. Monoklonal Antikorlar

Monoklonal Antikor CD20 (Rituksimab):

Anti-CD20 monoklonal antikorları, FDA onaylı moleküler yapı ve hücre ölümünü indükleyen mekanizmalarında değişiklik gösteren rituksimab, 90Y-ibritumomab, ofatumumab ve obinutuzumab'ı içerir. Anti-CD20 monoklonal antikorları B hücrelerini doğrudan etkiler, ancak aynı zamanda plazma hücreleri ve T hücrelerini baskılayıcı etkileri vardır ve potansiyel olarak hipogamaglobulinemiye ve uzun süreli tedavi ile hücre aracılığıyla bağışıklığın bozulmasına yol açabilir [55–57].

Lenfoma hastalarında rituksimab tedavisinin irdelendiği çeşitli meta-analizlerde erken dönemde enfeksiyonlarda bir artış gözlenmemiştir [58,59]. Bununla birlikte rituksimab tedavisi alan hastalarda viral enfeksiyon özellikle HBV reaktivasyon riskinde artış olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur [60]. Bu nedenle,

rituksimab tedavisi planlanan tüm hastalar tedavi öncesinde HBV reaktivasyonu açısından değerlendirilmelidir.

Monoklonal Antikor CD30 (Brentuksimab):

Anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi CD30 eksprese eden T hücreli lenfomalar, CD30'a karşı antikor ilaç konjugatı olan brentuksimab vedotin ile tedavi edilebilir. Brentuksimab vedotin, CD30 ekspresyonu nedeniyle Hodking lenfoma (HL) tedavisinde de sıklıkla kemoterapi ile kombinasyon halinde (brentuksimab, doksorubisin, vinblastin ve dakarbazin [AAVD]) ya da nüks ve otolog kök hücre nakli sonrasında idame tedavisinde monoterapi olarak kullanılmaktadır [35]. Daha önce tedavi görmemiş HL hastalarında AAVD ile tedavinin standart tedaviyle karşılaştırıldığı çalışmada AAVD alan hastalarda ciddi enfeksiyon (%18'e karşı %10) ve febril nötropeni (%19'a karşı %8) oranı daha yüksek saptanmıştır [63].

Monoklonal Antikor CD38 (Daratumumab):

CD38, ağırlıklı olarak lenfoid ve miyeloid hücrelerde eksprese edilen bir transmembran glikoproteindir. Lökosit aktivasyonu, farklılaşması ve proliferasyonunda yer alır. Plazma hücrelerinde yüksek CD38 ekspresyonu ve normal miyeloid ve lenfoid hücrelerde düşük ekspresyon nedeniyle, multiple myelom (MM) için hedeflenen bir tedavi haline gelmiştir [64]. Monoklonal CD38 antikorunu olan daratumumab ile bortezomib/deksametazon veya lenalidomid/deksametazon kombinasyon tedavisi alan hastaların daratumumab eklenmeden kombinasyon tedavisi alan hastalarla kıyaslandığı çalışmalarda enfeksiyon oranlarının benzer şekilde olduğu gözlenmiştir [65,66].

2.4.1.1.8. İmmünomodülatör İlaçlar ve Proteazom İnhibitörleri (Lenalidomid, Bortezomib)

İmmünomodülatör ilaçlar spesifik proteinlerin proteazomal bozulmasına neden olur ve proinflamatuvar sitokinler azalır ve IL-2 üretimi artar [67].

VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) ile indüksiyon tedavisi, standart riskli hastalık için en yaygın indüksiyon rejimidir ve RD (lenalidomid ve deksametazon) ile karşılaştırıldığında %13'e karşı %14'lük benzer ciddi enfeksiyon oranına sahiptir [68]. İmmünomodülatör ilaçların kullanımı, konvansiyonel melfalan bazlı rejimlere kıyasla MM hastalarında enfeksiyon riskinde bir artışa sebep olduğu,

immunomodölatör ilaç alan hastaların %7-20'si ciddi enfeksiyon geçirdiği gözlenmiştir [69,70].

Proteazom inhibitörleri (PI), T hücreleri üzerindeki etkileri nedeniyle viral enfeksiyon riskini, özellikle de VZV enfeksiyonunu artırabilir. PI ile tedavi edilen yeni tanı almış hastalarda VZV reaktivasyon insidansı %13 olarak bildirilmiştir [71]. Bortezomib ile artan VZV reaktivasyonu riski nedeniyle, VZV seropozitif hastalar tedavi sırasında asiklovir veya valasiklovir profilaksisi almalıdır. Bortezomib'e başlamadan önce, VZV-seronegatif hastalara canlı zayıflatılmış aşı yapılmalı; 50 yaşından büyük hastalar zoster aşısı için düşünülmelidir. PI tedavisi alan hastalara mevsimsel olarak uygunsa, tedaviye başlamadan önce influenza aşısı yapılması önerilir [71]. Hematolojik maligniteli hastalarda tedavi rejimine göre önerilen profilaksiler Tablo 2.2'de özetlenmiştir [35].

2.4.1.2. Febril Nötropeni

2.4.1.2.1. Febril Nötropeni Tanımı

Miyelopoezisi ve gastrointestinal mukozanın gelişimsel bütünlüğünü olumsuz yönde etkileyecek kadar sitotoksik antineoplastik tedavi alan hastalar, bakteri kolonizasyonu ve/veya bağırsak mukoza yüzeylerinde yer alan mantarlar nedeniyle invaziv enfeksiyon riski altındadır. Bu hastalarda ateş, enfeksiyonun en erken ve tek belirtisi olabilir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) nötropenik hastalarda ateşi, tek bir oral sıcaklığın $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) veya bir saatlik süre boyunca $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) olması olarak tanımlar.

Nötropeni genellikle MNS <1500 veya 1000 hücre/ mm^3 , şiddetli nötropeni MNS <500 hücre/ mm^3 veya 48 saat içinde <500 hücre/ mm^3 olması beklenen durum, derin nötropeni ise MNS <100 hücre/ mm^3 olması olarak tanımlanmaktadır.

Mutlak nötrofil sayısının 500 hücre/ mm^3 'nin altında olması ve/veya altına düşmesinin beklenmesi ve ateş tanımına uyan vücut sıcaklığı artışı saptanması febril nötropeni olarak tanımlanır [37].

Tabla 2.2. Tedavi rejimine göre profilaksi önerileri [35]

Hematolojik Malignite	Tedavi rejimi	Profilaksi önerisi				
		Bakteriyel	CMV	HSV/VZV	IFI	PCP
AML	AML indüksiyon, konsolidasyon					
	Azasitidin, desitabin					
	Venetoklaks + azasitidin					
ALL	ALL indüksiyon, konsolidasyon					
	ALL indüksiyon, konsolidasyon + TKI					
	İmatinib + steroid					
	Dasatinib + steroid					
	CD 19 CAR-T					
MDS	Azasitidin, desitabin					
KLL	Pürin analogları (FCR)					
	Klorambusil + Ritüksimab					
	Bendamustin + Ritüksimab					
	İbrutinib					
	Venetoklaks					
	İdelalisib		b			
	Alemtuzumab		b			
KML	İmatinib					
	Dasatinib					
Yüksek Grade NHL	R-CHOP/CHOP					
	R-DHAP, R-ICE					
	DA-R-EPOCH					
	R-HyperCVAD					
	CD19 CAR-T					
	İbrutinib					
HL	ABVD					
	A-AVD (Brentuximab + AVD)					
	Brentuximab		a			a
Düşük grade NHL	Ritüksimab monoterapi					
	R-CVP					
	Bendamustin+ritüksimab					
MM	RD					
	RVD/KRD					
	Lenalidomid		a			a
	Bortezomib		a			a
	Daratumumab					
Öneriliyor	Nötropeni dönemlerinde tekrarlayan hastalık veya duyarlı konak için düşünün	Önerilmiyor				

a: Seropozitif hastalarda otolog KİT sonrası profilaksi önerilir. b: Takip önerilir.

R-CHOP Ritüksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin veya Etoposid ve Prednizon, R-DHAP Ritüksimab, Deksametazon, Sitarabin, Sisplatin, R-ICE Ritüksimab, İfosfamid, Karboplatin, Etoposid, DA-R-EPOCH doz ayarlı Ritüksimab, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin, R-HyperCVAD Siklofosfamide, Vinkristine, Doksorubisin ve Deksametazon, CAR-T kimerik antijen reseptörü, ABVD doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin, A-AVD brentuksimab, doksorubisin, vinblastin, dakarbazin, R-CVP Ritüksimab, Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon, RD Lenalidomid, Deksametazon, RVD Lenalidomid, Bortezomib, Deksametazon, KRD Karfilzomib, Lenalidomid, Deksametazo

2.4.1.2.2. Febril Nötropeni Epidemiyolojisi

Febril nötropenik hastaların yaklaşık %20-30'unda enfeksiyöz bir kaynak tanımlanabilmektedir [37,74]. Genellikle enfeksiyonun tek kanıtı, hastaların %10-25'inde belgelenen bakteriyemidir [37]. Tanımlanan enfeksiyonların yaklaşık yüzde 80'inin hastanın endojen florasından kaynaklandığına inanılmaktadır [75].

Bakteriyemi etkenlerinde 1980'lere kadar gram negatif bakterilerin özellikle *Pseudomonas aeruginosa* üstünlüğü söz konusuysen, kalıcı kateterlerin kullanılmaya başlanması, ampirik tedavide antipsödomonal ajanların kullanılması ve değişen kemoterapi rejimleriyle Gram pozitif bakteriler üstünlük kazanmıştır. Antibiyotığe dirençli Gram negatif bakterilerin çıkması ile 2000'li yıllarda tekrar gram negatif üstünlüğü görülmeye başlanmıştır [76,77]. Tablo 2.3.'te febril nötropenide sık görülen bakteriyel etkenler listelenmiştir.

Tablo 2.3. Febril nötropenik hastalarda sık görülen bakteriyel etkenler [37]

Gram pozitif bakteriler	Gram negatif bakteriler
Koagülaz negatif stafilokoklar	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella</i> spp
<i>Enterococcus</i> spp	<i>Enterobacter</i> spp
Viridans grubu streptokoklar	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Citrobacter</i> spp
<i>Streptokok pyogenes</i>	<i>Acinetobacter</i> spp
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Fungal patojenler febril nötropenisi olan yüksek riskli hastalarda yaygın, düşük riskli hastalarda ise nadir gözlenmektedir. İnvaziv fungal enfeksiyon (IFI) riski nötropeni süresi ve şiddeti, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve kemoterapi döngülerinin sayısı ile artar. IFI febril nötropenin ilk sebebi olmaktan ziyade daha çok kalıcı ve tekrarlayan ateşlerde düşünülmelidir [78].

Febril nötropeni sırasında IFI'ye çoğunlukla *Candida* spp ve *Aspergillus* spp sebep olmaktadır. *Candida* spp gastrointestinal sistem kolonizasyonu ve hasarlı bağırsak epitel yüzeyinde translokasyon yoluyla enfeksiyona neden olurken *Aspergillus* spp, havadaki sporların üst ve alt solunum yollarına solunması ile enfeksiyona neden olur. *Candida* spp, santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonların yaygın fungal nedenidir ve dissemine kandidiyaza neden olabilir. *Aspergillus* spp ise lokalize cilt ülserleri, sinüzit veya invaziv pnömoniye sebep olabilir [79].

Viral enfeksiyonlardan özellikle Herpes simpleks virüs (HSV) 1 ve 2 kemoterapiye bağılı nütropenik hastalarda sık gözlenir. Genellikle seropozitif hastalarda latent enfeksiyonların reaktivasyonundan kaynaklanır. HSV; menenjit, ensefalit, pnömoni ve hepatit gibi klinik tablolara yol açabilir. Reaktivasyon, antiviral profilaksi yokluğunda AML için indüksiyon kemoterapisi uygulanan seropozitif hastaların üçte ikisinde ve kemik iliği transplantı (KİT) yapılanlarda ortaya çıkar [80].

VZV'nin neden olduğu herpes zoster, genellikle immün sistemi baskılanmış konakçılarda birden fazla dermatom veya yaygın cilt yayılımını içeren atipik bir yayılımla karşımıza çıkar. Yaygın VZV enfeksiyonu olan immün sistemi baskılanmış hastalarda pulmoner tutulum olabilir ve duyarlı bireylere bulaşmayı önlemek için solunum önlemleri alınmalıdır [81].

Toplum kaynaklı solunum virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar hematolojik maligniteli ve KİT yapılan hastalar için önemli bir tehdittir. Toplum kaynaklı solunum virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar artan sıklıktadır ve nütropenik hastalarda yaygın olarak görülür. Bunlar arasında influenza virüsü, parainfluenza virüsleri tip I ila IV, adenovirüs, rinovirüs, insan koronavirüsleri ve insan metapnömovirus yer alır [82]. Koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) etkeni olan şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirus 2 (SARS-CoV-2) hakkında kanser hastalarında ve organ nakli alıcılarında bilgiler sınırlı olsa da raporlar enfeksiyonun şiddetinin özellikle aktif komorbiditeleri olanlar arasında daha fazla olabileceğini göstermektedir [83,84].

2.4.1.2.3. Tedavi

Nütropenik ateşin erken tanınması ve sepsis sendromuna ve muhtemelen ölüme ilerlemeyi önlemek için ampirik sistemik antibakteriyel tedavinin derhal başlatılması kritik öneme sahiptir. Nütropenik ateş ile başvuran tüm kanser hastalarında, kan kültürleri alındıktan hemen sonra ve diğeri araştırmalar tamamlanmadan ampirik antibakteriyel tedavi başlatılmalıdır [85].

Uluslararası kılavuzlar, nütropenik ateş ile başvuran tüm hastalarda ilk 60 dakika içinde ampirik antibakteriyel tedavinin başlanmasını önermektedir [36,86] Ampirik tedavinin amacı, nütropenik hastalarda hızla ciddi veya hayatı tehdit eden enfeksiyona neden olabilecek en olası ve en virülan patojenleri kapsamaktır [37].

Tedavi seçimi hastanın öyküsü, alerjileri, semptomları, bulguları, antimikrobiyal ajan kullanım öyküsü ve eski kültür verileri, kurumsal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon etkeni patojenlerin duyarlılık paternleri ile yönlendirilmelidir [87].

Başlangıç rejimi ve ayaktan ya da yatarak tedavi almak hastanın düşük riskli ya da yüksek riskli olmasına bağlıdır. Buna karşın, düşük riskli olmak için bütün kriterleri karşılayan hastalara, kısa bir gözlem süresinden sonra ayaktan hasta olarak oral antibiyotik verilebilir. Ayaktan tedavinin tercih edildiği hastalar 7 gün 24 saat hastane bakımına erişebilecek, evde ateş takibi yapabilecek ve herhangi bir genel durumunda bozulma ya da yeni enfeksiyon bulgusu gözlenmesi halinde hastaneye başvurabilecek hastalar olmalıdır. Bu durumların gerçekleşmesi halinde derhal yatırılarak iv antibiyoterapi başlanmalıdır [36,37]

Florokinolon bazlı profilaksi almayan ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten gram negatif basil ile kolonize olduğu bilinmeyen düşük riskli hastalar için ampirik oral antibakteriyel rejim siprofloksasin ve amoksisilin klavulonat kombine olarak başlanılabilir. Penisilin alerjisi olan ve sefalosporin alamayan hastalarda levofloksasin veya moksifloksasin ile monoterapi tercih edilebilir [37].

Yüksek riskli hastalarda; başlangıç tedavisi sefepim, meropenem, imipenem-silastatin veya piperasilin-tazobaktam gibi antipsödomonal bir beta laktam ile monoterapidir [37].

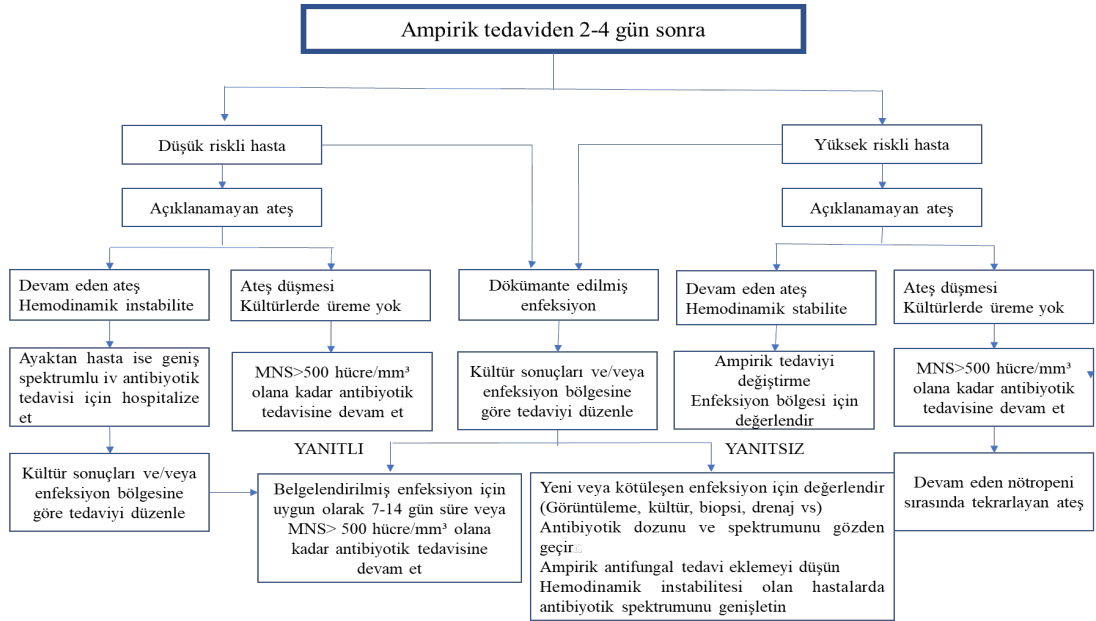
Gram pozitif etkinlik gösteren antibiyoterapilerin ampirik tedavi rejimine eklenmesi ile ilgili yapılmış çalışmalar doğrultusunda mortaliteye herhangi bir katkı sağlamadığı gösterilmiş, direnç kazanımı ve yan etkilerle ilgili olumsuz sonuçlara ulaşılmıştır [88,89]. IDSA kılavuzu aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığında gram pozitif etkinlik gösteren antibakteriyel ajanın tedaviye eklenmesini önermektedir [37].

- Hemodinamik instabilite veya diğer şiddetli sepsis belirtileri
- Pnömoni
- Gram pozitif bakteriler için pozitif kan kültürleri
- Santral venöz katater enfeksiyonu şüphesi olması
- Cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu

- Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) veya vankomisin dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu
- Streptokoklara karşı aktivitesi olmayan florokinolon ile profilaksi alan ve seftazidimi ampirik tedavi olarak kullanıldığı hastalarda şiddetli mukozit varlığı

Hastaların başlanan ampirik tedavileri süreç esnasında belirlenen kültür sonuçlarına göre, hemodinamik instabilite gelişen hastalarda dirençli gram negatif, gram pozitif ve anaerobik bakterileri kapsayacak şekilde, oral ülserasyonları olan hastalarda HSV veya *Candida spp* düşünerek asiklovir ve/veya flukonazol ilavesi, ishal karın ağrısı bulguları olan hastalarda sonuçlar beklenirken *C. difficile*'nin ampirik tedavisinin başlanması şeklinde değiştirilmelidir [37].

IDSa kılavuzuna göre nötropenik ateşi olan hastanın iki ila dört günlük ampirik tedaviden sonra yeniden değerlendirilmesi şekil 2.1'de şematize edilmiştir [37].

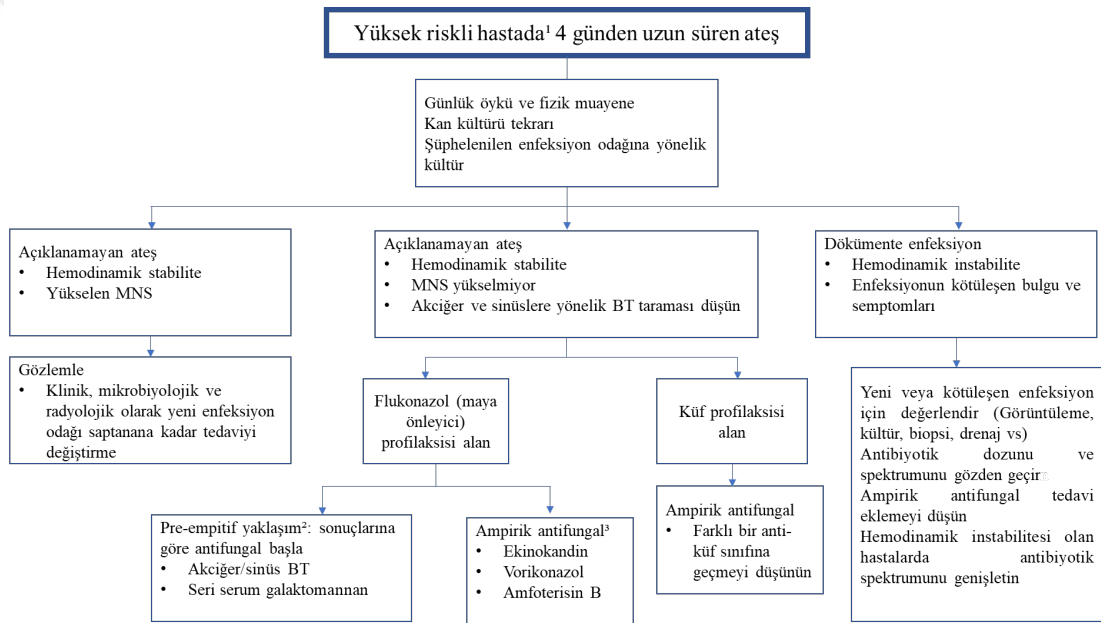


Şekil 2.1. Febril Nötropenik hastanın 2-4. gün değerlendirilmesi

Kalıcı ateş yüksekliği olan hastaların tedavisinde anahtar faktörler; hastanın klinik olarak stabil olup olmadığı, tanımlanmış bir enfeksiyon bölgesi olup olmadığı ve hastanın beklenen nötropeniden çıkış zamanıdır. Kalıcı veya tekrarlayan ateşi olan ve toplam nötropeni süresi >7 gün olması beklenen yüksek riskli nötropenik hastalarda dört ila yedi gün sonra ampirik bir antifungal ajan eklenmelidir [37]. Bu

yaklaşımın gerekçesi, uzun süreli nötropeni sırasında ölen birçok hastada erken çalışmalarda teşhis edilmemiş fungal enfeksiyonunun saptanmasıdır [90].

Ampirik antifungal tedavi için IDSA kılavuzu amfoterisin B, kaspofungin, vorikonazol veya itrakonazolü önermektedir [37]. IFI'de erken tanı ve tedavi prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Ancak ilaç yan etkileri, artan maliyet, serolojik test ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile mantar enfeksiyonu riski bulunan hastaların artık daha iyi belirlenebilmesi nedeniyle son yıllarda tedavinin olası etkene (preemptif) veya hedefe yönelik olması daha ön plandadır. [44]. IDSA kılavuzuna göre 4 günden uzun süren ateşi olan yüksek riskli hastalarda yönetim şekil 2.2'de şematize edilmiştir [37].



Şekil 2.2. Yüksek riskli febril nötropenik hastada devam eden ateşin yönetimi

Not: MNS: mutlak nötrofil sayısı, BT: bilgisayarlı tomografi

¹: Uzamış (> 7 gün) derin nötropeni (MNS <100 hücre/mm³) olan ve/veya hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı veya nörolojik değişiklikler gibi anlamlı tıbbi komorbid durumları olan hastalar yüksek riskli hastalar olarak kabul edilmektedir

²: Öneriyi desteklemek için sınırlı veri mevcut

³: Spektrum aktivitesi ve yan etki profilleri, antifungaller arasında farklılık gösterir. Olumlu olumsuz etki profili nedeniyle küf enfeksiyonu için özel bir endişesi olmayan hastalar için genellikle bir ekinokandin seçilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu uzmanlık tezi çalışması, Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 06.01.2021 tarih ve E.Kurul-E1-20-1431 sayılı kurul kararı ile etik onay almıştır (EK-1).

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, HASTA GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ

Kesitsel, gözlemsel olarak planlanan çalışma 1 Ocak 2021 ve 30 Haziran 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde yürütüldü. Bu hastane 3380 yatak kapasitesine sahip 3. basamak sevk zincirinde bulunan Ankara'nın en büyük yatak kapasitesine sahip, her türlü branşı içinde barındıran bir hastanedir. Toplam 7 büyük binadan oluşmaktadır. Çalışma, Onkoloji Hastanesi 2. kat A, B ve C kanadındaki Hematoloji Kliniği'ne ait servislerde yürütüldü. Bu servislerin ikisi hemotoloji servisi biri KİT ünitesi olarak kullanılmakta olup toplam yatak sayısı 58'dir.

Çalışmaya hematolojik malignite tanısı alan, 18 yaşından büyük, iki günden fazla yatarak takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden bütün hastalar dahil edildi. 18 yaşından küçük, hematolojik malignite dışı nedenlerle takip edilen, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve iki günden az yatarak takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, hasta numarası, tanı tarihi), hematolojik malignite tanısı (AML, akut lenfoblastik lösemi (ALL), HL, non Hodking lenfoma (NHL), myelodisplastik sendrom (MDS), kronik lenfositik lösemi (KLL), kronik miyeloid lösemi (KML), MM, diğer), laboratuvar bulguları [aspartat aminotransferaz testi (AST), alanin transaminaz(ALT), indirek bilirubin, direk bilirubin, gama glutamil transferaz (GGT), albümin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR)] kaydedildi. Ayrıca komorbid hastalıkları; hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, immunsupresyon, malignite, diabetes mellitus, nörolojik hastalıkları, koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler komorbiditeleri ve modifiye Charlson komorbidite indeksleri (CCI) [91] (EK-2), daha önce tanıya yönelik tedavi alıp almadığı, KİT öyküsü, hastaların hastane yatış nedeni ve toplam yatış süresi, hastanın sağ kalım durumu kaydedildi. Ek olarak hastaların performans durumları Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorlamasına göre belirlendi (EK-3).

3.2. ÇOKLU İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dahil edilme kriterlerini sağlayan hastaların kullandığı ilaçlar 3 kategoride incelendi.

1) Düzenli kullanılan ilaçlar: hastaların hastane yatışı öncesinde düzenli kullandığı ilaçlar sorgulandı, ilaçlar medulla eczane (<https://medeczane.sgk.gov.tr/eczane/login.jsp>) üzerinden teyit edildi. Hastalar; çoklu ilaç kullanan (düzenli kullandığı ilaç sayısı >4) hastalar ve çoklu ilaç kullanmayan (düzenli kullandığı ilaç sayısı ≤4) hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, hastanın hematolojik malignite tanısı, daha önceki kemoterapi ve KİT öyküsü, ECOG performans skoru, eşlik eden komorbidite sayısı ve modifiye CCI, bazal biyokimyasal laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Çoklu ilaç kullanımını etkileyen faktörlerin irdelenmesi amaçlandı.

2) Aynı günde alınan en fazla ilaç sayısı: Hastaların hospitalizasyonu boyunca her gün aldığı ilaçlar ve ilaç sayıları incelendi. Hastanın hastane yatışı boyunca aynı gün içinde aldığı en fazla ilaç sayısı ve bu ilaçları hangi gün aldığı (kemoterapi günü, enfeksiyon geliştiği gün, kit'den 2 gün önce vs.) kaydedildi.

3) Hospitalizasyon boyunca alınan bütün ilaçlar: hastaların hospitalizasyonu süresince aldığı toplam ilaç sayısı ve uygulanan bütün ilaçlar kaydedildi. Bitkisel tıbbi ürünler, bitkisel çaylar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar hospitalizasyon boyunca toplam aldığı ilaç sayısına göre; <20 farklı ilaç kullanan hastalar (1.grup), ≥20 farklı ilaç kullanan hastalar (2.grup) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 2 grup arasında yaş, eşlik eden komorbiditeler, modifiye CCI, ECOG performansı, enfeksiyon gelişimi, toplam yatış süresi karşılaştırılarak toplam ilaç sayısına etki eden faktörler analiz edildi.

Hastaların hem düzenli kullandığı hem de hospitalizasyonu boyunca kullandığı ilaçlar; ilaçları terapotik farmakolojik, kimyasal özelliklerine ve etki ettiği organ veya sistemlere göre gruplandırılan Anatomik, Terapötik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi'ne (ATC) göre sınıflandırıldı [92].

3.3. ANTİMİKROBİYAL KULLANIMI VE ENFEKSİYON GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların kullandığı antimikrobiyaller, antimikrobiyalın hangi sebeple (profilaksi, ampirik, preemptif, hedefe yönelik vs) başlanıldığı, hastalarda gelişen enfeksiyonlar, enfeksiyon odakları, kültür üremeleri kaydedildi.

Hastalar sepsis açısından ‘Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları (Sepsis-3)’nda bahsedilen SOFA kriterlerine göre değerlendirildi(EK-4) [93].

Mutlak nötrofil sayısının 500 hücre/mm³’nin altında olması ve/veya altına düşmesinin beklenmesi ve tek bir oral sıcaklığın $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) veya bir saatlik süre boyunca $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) olması febril nötropeni olarak tanımlandı. Febril nötropeni saptanan hastalar 3 gruba ayrıldı [94].

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik enfeksiyon odağı ve ilişkili patojenin saptanabildiği nötropenik ateş

Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik enfeksiyon odağının mevcut olduğu (örneğin, selülit, pnömoni) ancak ilişkili bir patojenin saptanamadığı nötropenik ateş

Nedeni açıklanamayan ateş: Ne klinik enfeksiyon odağı ne de tanımlanmış bir patojenin mevcut olduğu nötropenik ateş

3.4. ŞÜPHELİ ADVERS OLAYLAR

Hastaların takibi boyunca karşılaşılan non-hematolojik istenmeyen olaylar (bulantı-kusma, üre-kreatinin artışı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, döküntü, qt uzama vs.) “şüpheli advers olay olarak” kayıt altına alındı. Ulusal Kanser Enstitüsü, Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri’ne göre hastalarda gözlenen advers olaylar derecelendirildi [95].

Grade 1: hafif

Grade 2: orta

Grade 3: şiddetli

Grade 4: yaşamı tehdit edici

Grade 5: ölüm

Birden çok şüpheli advers olay gözlenen hastalar; gözlenen en yüksek grade şüpheli advers olaya göre değerlendirildi. Grade 3 ve üzerinde şüpheli advers olay gözlenen hastalar ‘Klinik olarak önemli advers olay gözlenen hastalar’ olarak isimlendirildi. Advers olay gözlenmeyen, grade 1 ve 2 advers olay gözlenen hastalar ise ‘Klinik olarak önemli advers olay gözlenmeyen hastalar’ olarak isimlendirildi. 2 hasta grubu birbiriyle karşılaştırıldı. Klinik olarak önemli advers olay görülme sıklığını etkileyen faktörlerin saptanması amaçlandı.

3.5. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN TESPİTİ

Daha önce yapılan ilaç etkileşim çalışmaları; ilaç etkileşimi veri tabanlarında farklılıklar olabileceği için en az iki farklı veri tabanı kullanımını önermektedir [26,28,96]. Bu sebeple hastaların aynı gün içinde aldığı ilaçlar arasındaki potansiyel ilaç etkileşimlerine UptoDate (<https://www.uptodate.com/drug-interactions/>), MedScape (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>) ve Drugs.com (https://www.drugs.com/drug_interactions.html) veri tabanlarında bakıldı. Potansiyel ilaç etkileşimleri; klinik yansıma dercesine göre veri tabanının önerdiği doğrultuda sınıflandırıldı.

- UptoDate sınıflandırması; X, D, C, B, A
- MedScape sınıflandırması; kontrendike, ciddi alternatif kullanın, yakından izlem ve önemsiz
- Drugs.com sınıflandırması; major, orta, minör

UptoDate sınıflandırmasında X, MedScape sınıflandırmasında kontrendike ve ciddi alternatif kullanın, Drugs.com sınıflandırmasında major kategoride bulunan etkileşimler “major etkileşim” olarak adlandırıldı.

UptoDate sınıflandırmasında D ve C, MedScape sınıflandırmasında yakından izlem, Drugs.com sınıflandırmasında orta kategoride bulunan etkileşimler “orta etkileşim” olarak adlandırıldı.

UptoDate sınıflandırmasında B ve A, MedScape sınıflandırmasında önemsiz, Drugs.com sınıflandırmasında minör kategoride bulunan etkileşimler “minör etkileşim” olarak adlandırıldı.

Hastalarda saptanan antimikrobiyal ilişkili potansiyel ilaç etkileşimleri ayrıntılı olarak incelendi. Potansiyel etkileşimin beklenen sonucu (etkileşilen ilaç

konsantrasyonunda artış, qt mesafesinde uzama, hipopotasemi, hiperglisemi vs.) ve yönetimi (kontrendike, yakın takip, dozu ayarla, hastayı monitörize et vs.) kaydedildi. Hastalarda saptanan antimikrobiyal ilişkili major potansiyel ilaç etkileşimlerinin beklenen sonuçlarının hastada klinik yansımalarının olup olmadığı kaydedildi.

Üç etkileşim sisteminin antimikrobiyallere bağlı etkileşimleri saptama konusunda ne kadar uyumlu olduklarına bakıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (n, %), sürekli değişkenlerse ortanca (%25-%75.persentil) ya da ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Normal dağılım varlığına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Kategorik değişkenler pearson ki-kare testi ile ya da Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında normal dağılım olup olmamasına göre student t testi ya da Mann-Whitney U (wilcoxon rank-sum) testi kullanıldı. İki etkileşim sistemi arasındaki uyuma kappa testine göre karar verildi. Sürekli değişkenler arasındaki koreleasyona Spearman koreleasyon katsayısı ile bakıldı ve koreleasyon katsayısı 0 ile 0.3 arasında ise ilişki yok, 0.3-0.5 arasında ise pozitif yönde zayıf ilişki, 0.5 ile 0.7 arasında ise pozitif yönde orta düzeyde ilişki, >0.7 ise güçlü düzeyde ilişki olduğu kabul edildi. Veriler R version 4.0.2 (<https://www.r-project.org/>) ile analiz edildi. İki yönlü p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'ne bağlı servislerde hematolojik malignite tanılı, iki günden fazla yatarak tedavi görmüş toplam 233 hasta dahil edildi. 1 Ocak 2021 ile 30 Haziran 2021 tarihleri arasında elde edilen veriler değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastaların %38.6'sı (90/233) kadın, %61.4'ü (143/233) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 56.7 ± 16.5 (minimum 18, maximum 90) yıl idi. Hastaların %26.6'sı (48/233) NHL, %25.3'ü (59/233) MM, %18'i (42/233) AML, %9.01'i (21/233) HL, %7.7'si (18/233) MDS, %7.3'ü (17/233) KLL, %6.44'ü ALL, %5.58'i (13/233) diğer hematolojik maligniteler nedeniyle takip edildi. Hastaların %37.3'ü (87/233) çalışma tarihleri arasında tanı alırken %48.9'unun (114/233) daha önceden kemoterapi alma öyküsü, %2.58'in (6/233) allojenik KİT, %6.87'sinin (16/233) ise otolog KİT öyküsü mevcuttu.

Eşlik eden komorbiditeler incelendiğinde hastaların %59.2'sinde (138/233) en az bir tane komorbidite saptandı. En sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla; hipertansiyon %32.6 (74/233), diyabetes mellitus %18.4 (43/233), koroner arter hastalığı %8.5 (20/233), hipotiroidi %8.5 (20/233) olarak gözlemlendi. Hastaların ortanca modifiye CCI ise 4.00 [2.00;5.00] idi.

4.1. ÇOKLU İLAÇ KULLANIMI

Çalışma popülasyonunda 5 ve üzerinde ilaç kullanım prevalansı %22.7 saptandı. Çalışmaya dahil edilen ≥ 65 yaş hastalar incelendiğinde ise 5 ve üzerinde ilaç kullanım prevalansı %38.2 saptandı.

Hastalar hastane yatışı öncesinde düzenli kullandığı ilaçlara göre çoklu ilaç kullananlar (düzenli kullandığı ilaç sayısı >4) ve çoklu ilaç kullanmayanlar (düzenli kullandığı ilaç sayısı ≤ 4) olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Çoklu ilaç kullanan hastaların yaş ortalaması 65.2 ± 13.8 , çoklu ilaç kullanmayan hastaların yaş ortalaması ise 54.2 ± 16.5 saptandı. İki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Kadın ve erkek cinsiyetler arasında çoklu ilaç kullanımını açısından farklılık saptanmadı ($p = 1.00$).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri, n=233

	Bütün Hastalar n=233	Çoklu İlaç Kullanmayan Hastalar 0-4, n=180	Çoklu İlaç Kullanan Hastalar (Polifarmasi) >4, n=53	p
Yaş (±SD)	56.7 (±16.5)	54.2 (±16.4)	65.2 (±13.8)	<0.001*
Cinsiyet n (%):				1.000
Kadın	90 (38.6)	70 (77.8)	20 (22.2)	
Erkek	143 (61.4)	110 (76.9)	33 (23.1)	
HM tanısı n (%):				0.593
Akut Lösemi	55 (23.6)	46 (80.7)	11 (19.3)	
Lenfoma	69 (29.6)	55 (79.7)	14 (20.3)	
MDS	18 (7.7)	15 (83.3)	3 (16.7)	
MM	59 (25.3)	41 (69.5)	18 (30.5)	
Diğer	30 (12.8)	23 (76.7)	7 (23.3)	
KT öyküsü n (%):				0.018*
Yok	119 (51.1)	100 (84.0)	19 (16.0)	
Var	114 (48.9)	80 (70.2)	34 (29.8)	
KİT öyküsü n (%):				0.086
0	211 (90.6)	167 (79.1)	44 (20.9)	
AKİT	6 (2.58)	4 (66.7)	2 (33.3)	
OKİT	16 (6.87)	9 (56.2)	7 (43.8)	
Komorbidite n (%):				<0.001*
Yok	95 (40.8)	87 (91.6)	8 (8.42)	
Var	138 (59.2)	93 (67.4)	45 (32.6)	
Komorbidite sayısı, ortanca [%25-%75]	1.00 [0.00;2.00]	1.00 [0.00;1.00]	2.00 [2.00;3.00]	<0.001*
Modifiye CCI, ortanca [%25- %75]	4.00 [2.00;5.00]	3.00 [2.00;5.00]	6.00 [4.00;7.00]	<0.001*
ECOG performans skoru n (%):				0.643
aktif	15 (6.44)	13 (86.7)	2 (13.3)	
1	67 (28.8)	50 (74.6)	17 (25.4)	
2	85 (36.5)	69 (81.2)	16 (18.8)	
3	54 (23.2)	39 (72.2)	15 (27.8)	
4	12 (5.15)	9 (75.0)	3 (25.0)	

*p değeri <0,05

CCI: Charlsson Komorbidite İndeksi KT: kemoterapi

Çalışma sürecinden önce kemoterapi öyküsü olanların %29.8'inde (34/114) çoklu ilaç kullanımı saptanırken, kemoterapi öyküsü olmayanların sadece %16'sında (19/119) çoklu ilaç kullanımı saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulundu (p=0.018). KİT öyküsü ile çoklu ilaç kullanımı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı(p=0.086).

Eşlik eden komorbiditesi olmayan hastaların %8.4'ünde (8/95), komorbiditesi olan hastaların ise %32.6 'sında (45/138) çoklu ilaç kullanımı saptandı. Komorbidite varlığı ile çoklu ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu (p<0.001). Çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda ortalama komorbidite sayısı ve modifiye CCI çoklu ilaç kullanmayan hastalara göre daha yüksek bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).

ECOG performans skoru ile çoklu ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.643).

Hastaların biyokimyasal laboratuvar değerleri Tablo 4.2.'de verilmiştir ve bakıldığında; GFR dışında çoklu ilaç kullanan ve kullanmayan hastalarda benzer saptanmıştır. Ortanca GFR: 91 ml/dk/1.73 m², ortalama AST: 23 U/L, ortalama albumin: 40 g/L, ortalama indirek bilirubin: 0.3 mg/dL, ortalama direk bilirubin: 0.2 mg/dL olarak sonuçlandı. Çoklu ilaç kullanmayan ve çoklu ilaç kullanan hastaların GFR değerleri (sırasıyla 94.0 [72.0;111] ve 67.0 [44.0;90.0]) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p≤0.001).

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar değerleri, n=233

	Bütün hastalar n=233	Çoklu İlaç Kullanmayan Hastalar 0-4, n=180	Çoklu İlaç Kullanan Hastalar (Polifarmasi) >4, n=53	P
GFR, ortalama [%25-%75]	91.0 [65.0;107]	94.0 [72.0;111]	67.0 [44.0;90.0]	<0.001*
AST, ortalama [%25-%75]	23.0 [16.0;36.0]	23.0 [16.0;38.5]	21.0 [16.0;30.0]	0.212
GGT, ortalama [%25-%75]	17.0 [8.0;22.0]	17.0 [8.0;24.0]	16.0 [7.0;21.0]	0.314
ALT, ortalama [%25-%75]	23.0 [14.0;36.0]	24.0 [14.0;36.2]	20.0 [14.0;33.0]	0.321
Albumin, ortalama [%25-%75]	40.0 [35.0;43.0]	40.0 [35.0;43.0]	39.0 [34.0;42.0]	0.366
İndirek Bilirubin,, ortalama [%25-%75]	0.30 [0.20;0.50]	0.30 [0.20;0.50]	0.30 [0.20;0.50]	0.821
Direk Bilirubin,, ortalama [%25-%75]	0.20 [0.10;0.40]	0.20 [0.10;0.30]	0.20 [0.10;0.40]	0.731

*p değeri <0,05

Tablo 4.3. Hastaların ATC sınıflandırılmasına göre kullandığı ilaçlar, n=233

	Bütün hastalar n=233	Çoklu İlaç Kullanmayan Hastalar 0-4, n=180	Çoklu İlaç Kullanan Hastalar (Polifarmasi) >4, n=53	P
Sindirim Sistemi ve Metabolizma, n (%):				<0.001*
Yok	146 (62.7)	141 (96.6)	5 (3.42)	
Var	87 (37.3)	39 (44.8)	48 (55.2)	
Kan ve Kan Yapıcı Organlar, n (%):				<0.001*
Yok	191 (82.0)	163 (85.3)	28 (14.7)	
Var	42 (18.0)	17 (40.5)	25 (59.5)	
Kalp Damar Sistemi, n (%):				<0.001*
Yok	151 (64.8)	139 (92.1)	12 (7.95)	
Var	82 (35.2)	41 (50.0)	41 (50.0)	
Ürogenital Sistem, n (%):				0.018*
Yok	214 (91.8)	170 (79.4)	44 (20.6)	
Var	19 (8.15)	10 (52.6)	9 (47.4)	
Endokrin Sistem, n (%):				0.306
Yok	205 (88.0)	161 (78.5)	44 (21.5)	
Var	28 (12.0)	19 (67.9)	9 (32.1)	
Antimikrobiyaller, n (%):				<0.001*
Yok	194 (83.3)	161 (83.0)	33 (17.0)	
Var	39 (16.7)	19 (48.7)	20 (51.3)	
Antineoplastik Ve İmmunmodulör, n (%):				0.001*
Yok	219 (94.0)	175 (79.9)	44 (20.1)	
Var	14 (6.01)	5 (35.7)	9 (64.3)	
Kas İskelet Sistemi,, n (%):				0.080
Yok	220 (94.4)	173 (78.6)	47 (21.4)	
Var	13 (5.58)	7 (53.8)	6 (46.2)	
Sinir Sistemi, n (%):				<0.001*
Yok	179 (76.8)	150 (83.8)	29 (16.2)	
Var	54 (23.2)	30 (55.6)	24 (44.4)	
Solunum Sistemi, n (%):				0.012*
Yok	217 (93.1)	172 (79.3)	45 (20.7)	
Var	16 (6.87)	8 (50.0)	8 (50.0)	
Diğer, n (%):				0.038*
Yok	229 (98.3)	179 (78.2)	50 (21.8)	
Var	4 (1.72)	1 (25.0)	3 (75.0)	

*p değeri <0,05

Çoklu ilaç kullanan hastaların düzenli olarak kullandığı ortalama ilaç sayısı 7.00 [6.00;8.00] saptandı. ATC sınıflandırılmasına göre en çok kullanılan ilaçlar; hastaların %37.3'ünün (87/233) kullandığı sindirim sistemi ve metabolizmaya yönelik ilaçlar ve hastaların %35.2'sinin (82/233) kullandığı kalp damar sistemine yönelik ilaçlar oldu. İlaçlar tek tek irdelendiğinde en sık kullanılan 5 ilacın sırasıyla;

proton pompa inhibitörleri (%51), metoprolol (%12), metformin (%10.3), asetil salisilik asit (%9.4) ve amlodipin (%9.4) olduğu görüldü.

Hastaların %16.7'si (39/233) düzenli olarak en az bir antimikrobiyal ilaç kullanmaktaydı. En sık kullanılan antimikrobiyaller sırasıyla; entekavir (%6.44), trimetoprim sülfametoksazol (%6.01), valasiklovir (%4.72), flukonazol (%4.72) ve asiklovirdi (%3.43). Antimikrobiyallerin %91.1 profilaksi amaçlı kullanılırken, sadece %8.1'i hedefe yönelik tedavi olarak kullanılmaktaydı. Hedefe yönelik tedavi alan hastaların tamamı kronik hepatit B tanılıydı.

Çoklu ilaç kullanan hastalarda; sindirim sistemi ve metabolizmaya ($p<0.001$), kan ve kan yapıcı organlara ($p<0.001$), kalp damar sistemine ($p<0.001$), ürogenital sisteme ($p=0.018$), sinir sistemine ($p<0.001$) ve solunum sistemine ($p=0.012$) yönelik ilaç kullanımı, antimikrobiyal kullanımı ($p<0.001$), antineoplastik ve immunomodülatör ilaç kullanımı ($p=0.001$) istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastaların düzenli kullandığı ilaçlar Tablo 4.3'de ATC'ye göre sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya katılan 65 yaş ve üzerindeki 81 hastada çoklu ilaç kullanımı ayrıca incelendi. Bu yaş grubunda komorbidite varlığı ile çoklu ilaç kullanımı arasında istatistiksel bir ilişki saptanmazken ($p=0.242$), ortanca komorbidite sayısı ve modifiye CCI çoklu ilaç kullanan hastalarda, çoklu ilaç kullanmayan hastalara göre yüksek saptandı. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

65 yaş ve üzeri hastalarda ATC sınıflandırmasına göre en çok kullanılan ilaçlar; hastaların %59.3'ünün (48/82) kullandığı kalp damar sistemine yönelik ilaçlar ve hastaların %51.9'unun (42/81) kullandığı sindirim sistemi ve metabolizmaya yönelik ilaçlar oldu. Bu yaş grubundaki hastalarda antimikrobiyal ilaç kullanımı ile çoklu ilaç kullanımı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı($p=0.10$).

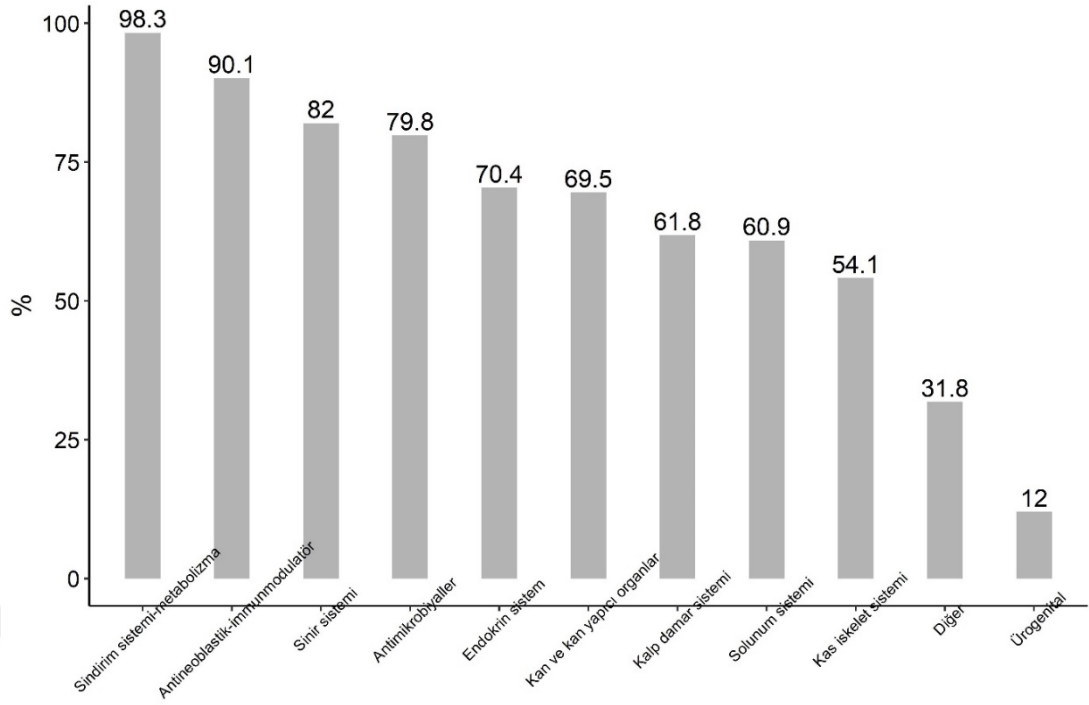
Hastaların çalışma süresince aynı gün içinde aldığı en fazla ilaç sayısının ortanca değeri $11.1(\pm 4.3)$ saptanırken, %61.3 (143/233) hastada kemoterapi alınan gün, %22.3 (52/233) hastada yeni bir enfeksiyon gelişimi gözlemlendiği gün, %7.2 (17/233) hastada ise kemik iliği naklinden 2 gün önce en fazla sayıda ilaç alındığı gözlemlendi.



Şekil 4.1. Hastaların en fazla ilacı aldığı günler

Hastaların hastane yatışı boyunca kullandığı ortalama ilaç sayısı 17 [12.0;26.0], ortalama ilaç sayısı ise 20(\pm 10.8) saptandı. Hastaların %97.8'i hastane yatışı boyunca 5 ve üzerinde ilaç kullandı. Hastaların hastane yatışı boyunca aldıkları ilaçlar ATC sınıflandırmasına göre incelendiğinde en sık kullanılan ilaç gruplarının sırasıyla; sindirim sistemi ve metabolizmaya yönelik ilaçlar, antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar, sinir sistemine yönelik ilaçlar, antimikrobiyaller ve endokrin sisteme yönelik ilaçlar olduğu gözlemlendi. Şekil 4.2'de ATC sınıflandırılmasına göre hastaların hastane yatışları boyunca aldıkları ilaçlar gösterilmiştir.

İlaçlar tek tek irdelendiğinde en sık kullanılan 10 ilacın sırasıyla; proton pompa inhibitörleri (%93.5), ondansetron (%64.8), nistatin (%58.3), allopürinol (%50.2), enoksaparin sodyum (%45.4), feniramin (%45), potasyum desteği (%44.6), tramadol (%42.9), trimetoprim sülfametoksazol (%42), piperasilin tazobaktam (%39.4) olduğu görüldü.



Şekil 4.2. ATC sınıflandırılmasına göre hastaların hastane yatışları boyunca aldıkları ilaçlar

Hastaların hastane yatışı boyunca aldıkları toplam ilaç sayısına etki eden faktörler incelendi (Tablo 4.4). Komorbidite varlığı ile hastane yatışı boyunca ≥ 20 ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.022$). Bunun aksine yaş, cinsiyet, hastaya eşlik eden komorbiditelerin sayısı, modifiye CCI, hastanın düzenli olarak çoklu ilaç kullanım öyküsü, ECOG performans skoru ile hastane yatışı boyunca ≥ 20 ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.188$, $p=0.205$, $p=0.069$, $p=0.375$, $p=0.099$, $p=0.486$).

Grup 1 (toplam < 20 ilaç kullanan hastalar) ve 2'nin (toplam ≥ 20 ilaç kullanan hastalar) ortanca hastane yatış süreleri sırasıyla 11.0 [7.00;18.0] gün ve 46.5 [26.2;70.5] gün saptandı. Hastane yatışı boyunca ≥ 20 ilaç kullanımı olan hastaların hastane yatış sürelerinin daha uzun olduğu görüldü. 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı ($p<0.001$). Akut lösemi veya MM nedeniyle takip edilen hastalarda daha fazla ilaç kullanımı olduğu gözlemlendi. Akut lösemi veya MM tanılı olmak diğer HM alt tanılarına göre hastane yatışı boyunca ≥ 20 ilaç kullanımı için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Tablo 4.4. Hastane yatışı boyunca toplam kullanılan ilaç sayısına göre hastaların karşılaştırılması, n=233

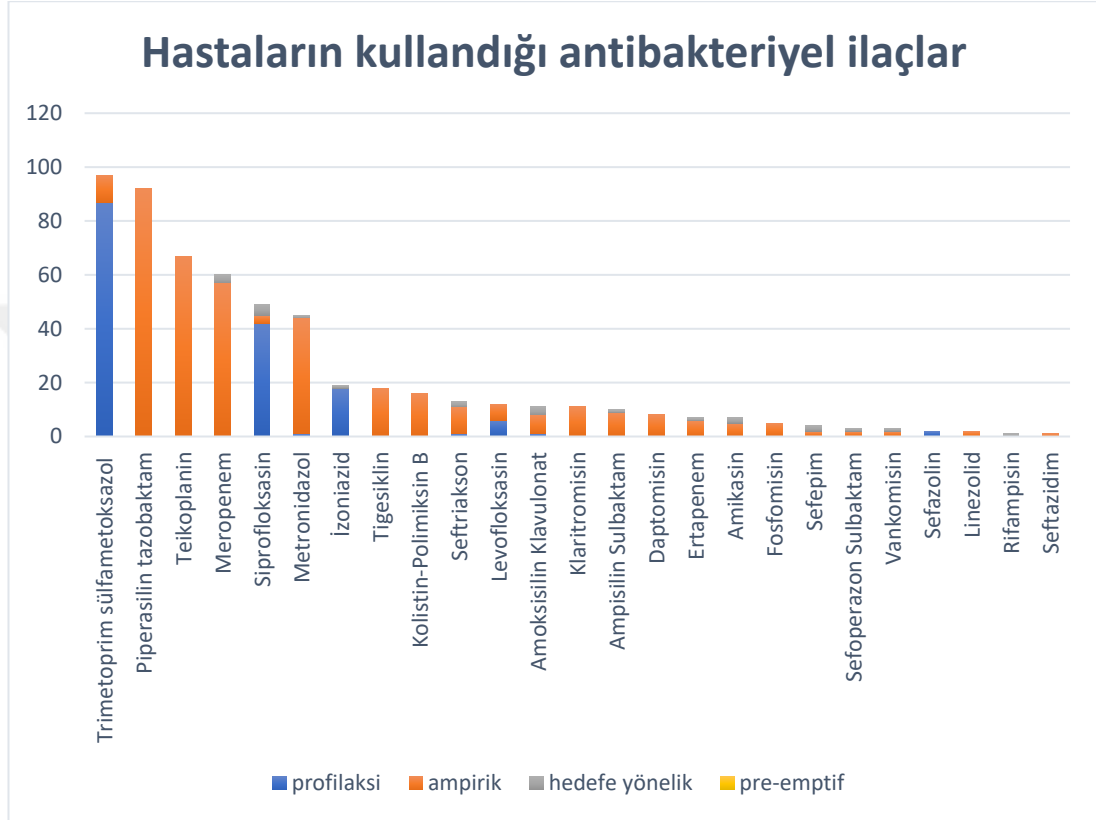
	GRUP 1 n=135	GRUP 2 n=98	p
Yaş (±SD)	55.5 (17.2)	58.4 (15.3)	0.188
Yaş, n (%):			0.339
<65 yaş	92 (60.5)	60 (39.5)	
≥65 yaş	43 (53.1)	38 (46.9)	
Cinsiyet, n (%):			0.205
Kadın	47 (52.2)	43 (47.8)	
Erkek	88 (61.5)	55 (38.5)	
HM tanısı, n (%):			<0.001*
Akut Lösemi	20 (35.1%)	37 (64.9%)	
Lenfoma	46 (66.7%)	23 (33.3%)	
MDS	14 (77.8%)	4 (22.2%)	
MM	28 (47.5%)	31 (52.5%)	
Diğer	27 (90.0%)	3 (10.0%)	
Komorbidite, n (%):			0.022*
Yok	64 (67.4)	31 (32.6)	
Var	71 (51.4)	67 (48.6)	
Komorbidite sayısı, ortanca [%25-%75]	1.00 [0.00;2.00]	1.00 [0.00;2.00]	0.069
CCI, ortanca [%25-%75]	4.00 [2.50;5.00]	4.00 [2.25;5.75]	0.375
Düzenli kullanılan ilaçlar, n (%):			0.099
0-4	110 (61.1)	70 (38.9)	
>4	25 (47.2)	28 (52.8)	
ECOG performans skoru, n (%):			0.486
Aktif	9 (60.0)	6 (40.0)	
1	42 (62.7)	25 (37.3)	
2	52 (61.2)	33 (38.8)	
3	26 (48.1)	28 (51.9)	
4	6 (50.0)	6 (50.0)	
Toplam yatış süresi, ortanca [%25-%75]	11.0 [7.00;18.0]	46.5 [26.2;70.5]	<0.001*
Toplam yatış süresi, n (%):			<0.001*
≤30 gün	123 (80.4)	30 (19.6)	
>30 gün	12 (15.0)	68 (85.0)	

*p değeri <0,05 GRUP 1: Toplam <20 ilaç kullanan hastalar GRUP 2: Toplam ≥20 ilaç kullanan hastalar

4.2. ANTİMİKROBİYAL KULLANIMI VE ENFEKSİYON GELİŞİMİ

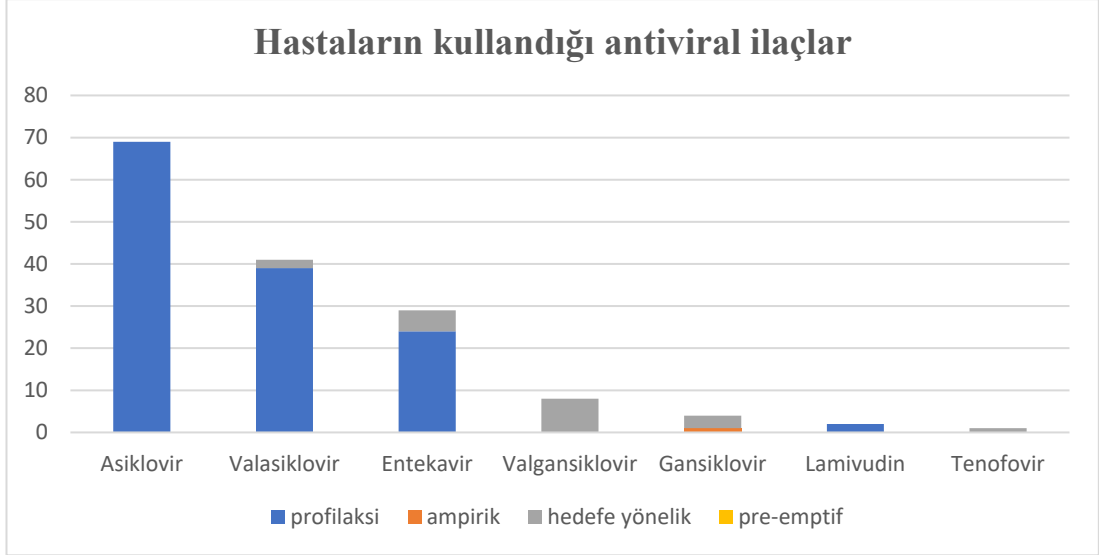
Çalışma süresince katılımcıların %79.8'i (186/233) herhangi bir nedenden dolayı en az bir antimikrobiyal ilaç kullandı. Hastaların kullandığı antibakteriyel, antiviral ve antifungal ilaçlar ve hastalara ilaçların başlanma amaçları sırasıyla Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te verilmiştir. En sık kullanılan antimikrobiyal ilaç;

hastaların %42'sinin (97/233) kullandığı trimetoprim sülfametoksazol oldu. Trimetoprim sülfametoksazol kullanan hastaların %89'una (87/97) bu ilaç profilaksi amaçlı başlanmıştır. İkinci sıklıkla kullanılan antimikrobiyal ilaç; %39.4 (92/233) hastanın tamamına ampirik tedavi amacıyla başlanılan piperasilin tazobaktamıdır.



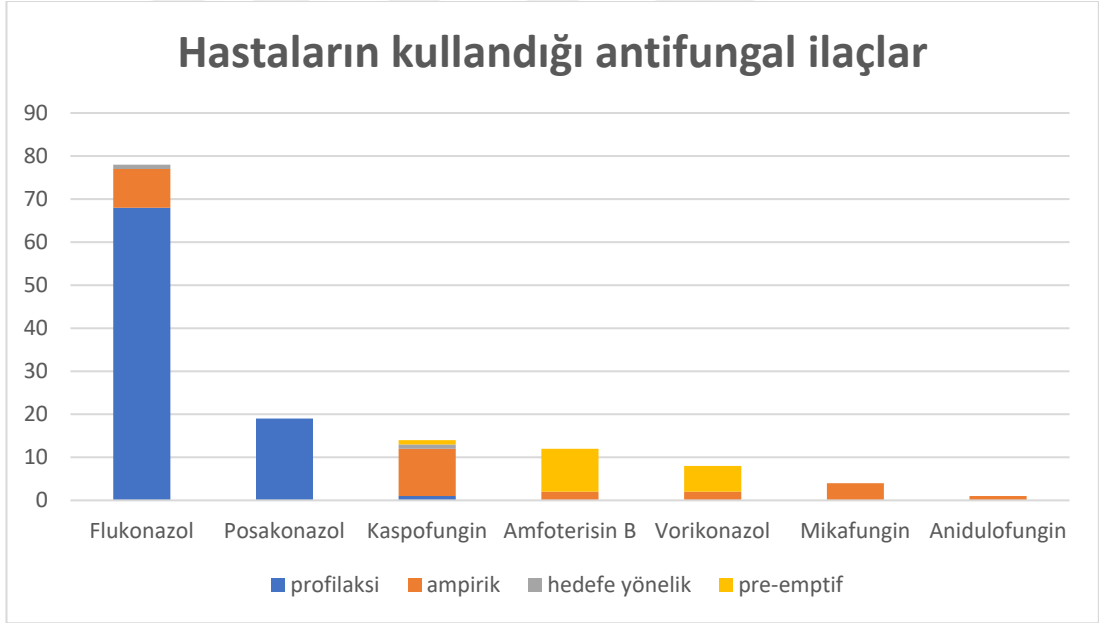
Şekil 4.3. Hastaların kullandığı antibakteriyel ilaçlar

En sık kullanılan üçüncü ilaç bir antifungal olan flukonazoldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların %33.3'ü (78/233) flukonazol kullandı. Flukonazol alan hastaların %87.1'inde (68/78) amaç antifungal profilaksiydi.



Şekil 4.4. Hastaların kullandığı antiviral ilaçlar

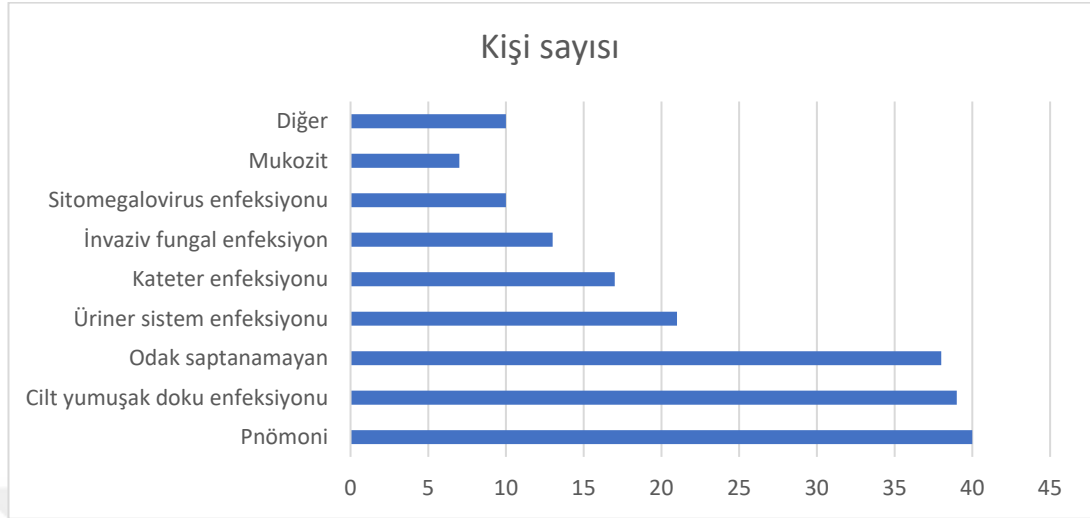
Dördüncü sırada kullanılan antimikrobiyal ilaç; hastaların tamamının profilaksi amacıyla kullandığı asiklovir oldu (%29.6).



Şekil 4.5. Hastaların kullandığı antifungal ilaçlar

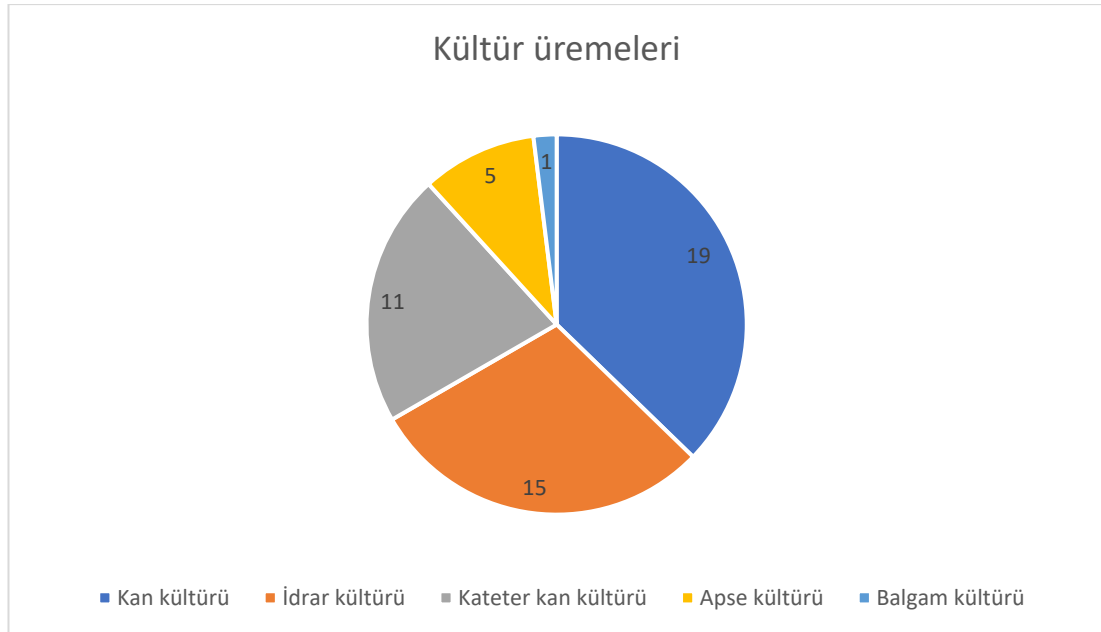
Çalışma süresince 130 hastada (%55.7) toplam 196 enfeksiyon atağı gözlemlendi. En sık gözlenen enfeksiyonlar sırasıyla; pnömoni, cilt yumuşak doku enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu oldu. Atakların %19.3'ünde (38/196) enfeksiyon gelişimini düşündürecek non-spesifik klinik ve laboratuvar bulguları olmasına rağmen enfeksiyon odağı saptanamadı. Atakların %8.6'sında (17/196) hastalarda sepsis bulguları mevcuttu. 8 hastaya olasılıklı (possible), 5 hastaya ise

muhtemel (probable) IFI tanısı konuldu. Hastalarda gözlenen enfeksiyonlar Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Hastalarda gözlenen enfeksiyonlar

Çalışma süresince %18.8 (37/196) enfeksiyon atağında etken mikroorganizmanın saptandığı kültür üremeleri gözlemlendi. Atakların %9.6'sında (19/196) kan kültüründe üreme saptandı. Şekil 4.7'de etken mikroorganizmanın saptandığı kültür üremeleri gösterilmiştir. Tablo 4.5'de ise etken saptanan mikroorganizmalar listelenmiştir.



Şekil 4.7. Etken mikroorganizmanın saptandığı kültür üremeleri

Tablo 4.5. Enfeksiyon etkeni saptanan 37 ataktaki etken mikroorganizmalar, n=37

Mikroorganizmalar n (%)	Atak sayısı n=37	Kan Kültürü	İdrar Kültürü	Kateter Kan Kültürü	Apse Kültürü	Balgam Kültürü
Gram negatif	24 (64.8)	9 (24.3)	15 (40.5)	4 (10.8)	3 (8.1)	1 (2.7)
<i>E. coli</i>	10 (27.0) ¹	3 (8.1)	9 (24.3)			1 (2.7)
<i>K. pneumoniae</i>	5 (13.5) ^{2, 3}	2 (5.4)	4 (10.8)	1 (2.7)		
<i>P. aeruginosa</i>	4 (10.8) ³	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (5.4)	
<i>E. cloacae</i>	2 (5.4)		1 (2.7)		1 (2.7)	
<i>B. cepaciae</i>	1 (2.7) ³	1 (2.7)		1 (2.7)		
<i>E. aerogenes</i>	1 (2.7) ³	1 (2.7)		1 (2.7)		
<i>P. mirabilis</i>	1 (2.7)	1 (2.7)				
Gram pozitif	13 (35.1)	10 (27.0)		6 (16.2)	2 (5.4)	
<i>S. epidermidis</i>	4 (10.8) ⁴	3 (8.1)		4 (10.8)		
<i>E. faecalis</i>	3 (8.1)	2 (5.4)			1 (2.7)	
<i>S. aureus</i>	2 (5.4) ³	1 (2.7)		1 (2.7)	1 (2.7)	
<i>S. hominis</i>	2 (5.4) ³	2 (5.4)		1 (2.7)		
<i>S. pneumoniae</i>	1 (2.7)	1 (2.7)				
<i>E. faecium</i>	1 (2.7)	1 (2.7)				

¹: 3 hastanın kan ve idrar kültüründe üreme saptanmıştır

²: 1 hastada kan ve idrar kültüründe üreme saptanmıştır

³: 1 hastada kan ve kateter kan kültüründe saptanmıştır

⁴: 3 hastada kan ve kateter kan kültüründe üreme saptanmıştır

Hastaların %26.6'sında (62/233) toplam 74 febril nötropeni atağı gözlemlendi. Febril nötropenik atakların %18.9'unda (14/74) hastalara sepsis bulguları eşlik etmekteydi. Atakların %48.6'sında (36/74) ateş odağı saptanamazken, %32.4'ünde (24/74) klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %18.9'unda (14/74) mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon gözlemlendi. Febril nötropeni ataklarında bakteriyemi oranı %15.2 (11/72) saptandı. Bakteriyemik hastaların %45.4'ünde (5/11) etken gram pozitif, %54.5'ünde (6/11) ise gram negatifti. Hastalardan birinde febril nötropenik atak nedeni COVID-19'du. Hastalarda en sık gözlenen enfeksiyon odağı cilt, yumuşak doku ve akciğerler oldu. Hastalarda gözlenen febril nötropeni atakları Tablo 4.6'da sınıflandırılmıştır.

Tablo 4.6. Febril nötropeni ataklarının sınıflandırılması, n=74

Febril Nötropeni, n(%)	n = 74
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon (MTİ)	14(18.9)
Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon (KTİ)	24(32.4)
Nedeni açıklanamayan ateş (FUO)	36(48.6)

Hastalarda enfeksiyon veya febril nötropeni gelişimi ya da kültür üreme varlığı ile toplam kullanılan ilaç sayısı arasındaki ilişki incelendi. Enfeksiyon gelişimi ile hastane yatışı boyunca ≥ 20 ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.001$). Febril nötropeni gözlenen hastaların %72.6'sı ≥ 20 ilaç kullanırken febril nötropeni gözlenmeyen hastaların sadece %31'i ≥ 20 ilaç kullandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Enfeksiyon gelişimi ve toplam kullanılan ilaç sayısına ilişkin bulgular Tablo 4.7'de verilmiştir.

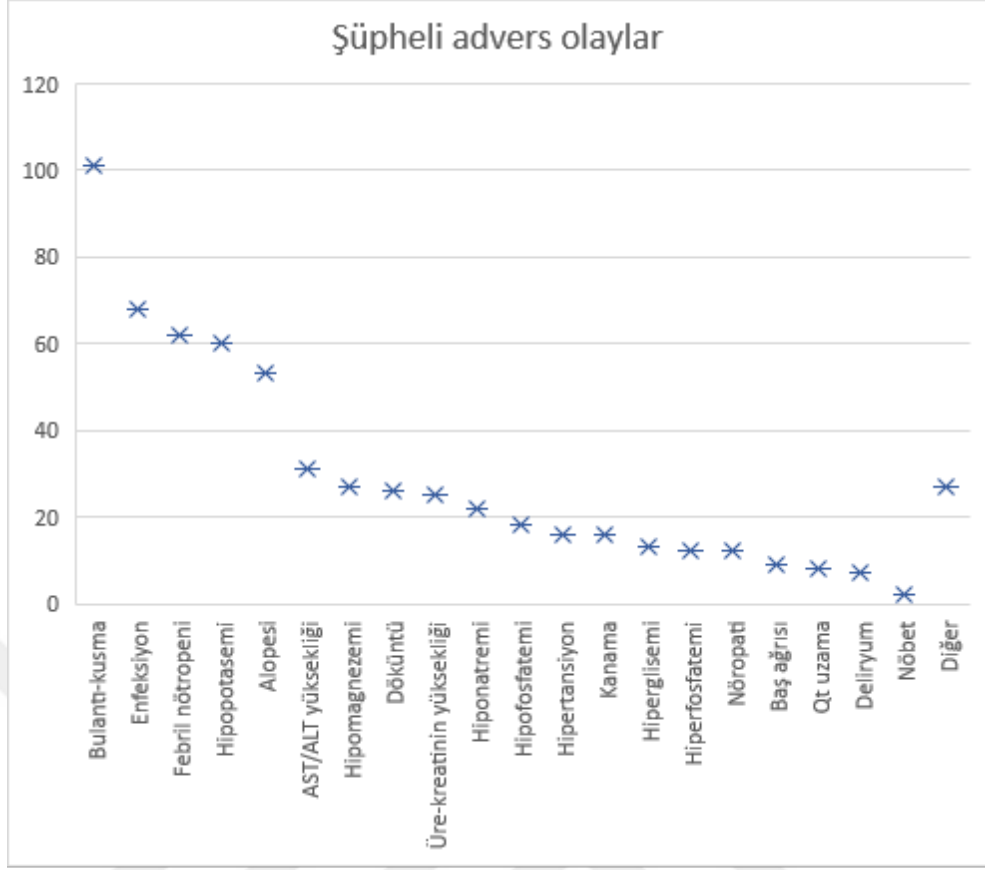
Tablo 4.7. Hastane yatışı boyunca toplam kullanılan ilaç sayısı ve enfeksiyon gelişimi, n=233

	GRUP 1 n=135	GRUP 2 n=98	p
Enfeksiyon gelişimi, n (%):			<0.001*
Yok	85 (88.5)	11 (11.5)	
Var	50 (36.5)	87 (63.5)	
Febril nötropeni, n (%):			<0.001*
Yok	118 (69.0)	53 (31.0)	
Var	17 (27.4)	45 (72.6)	
Kültür üremesi, n (%):			0.007*
Yok	122 (61.9)	75 (38.1)	
Var	13 (36.1)	23 (63.9)	

*p değeri <0,05 GRUP 1: Toplam <20 ilaç kullanan hastalar GRUP 2: Toplam ≥ 20 ilaç kullanan hastalar

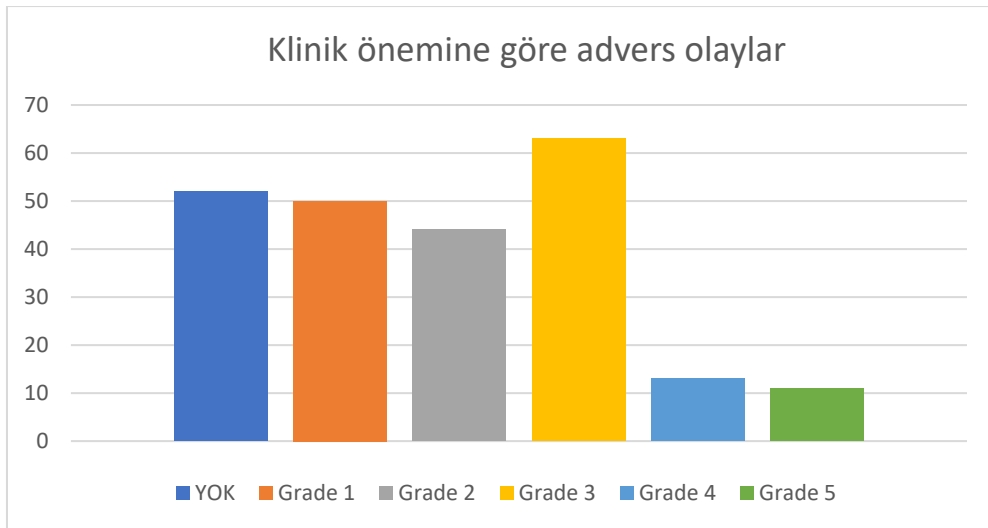
4.3. ŞÜPHELİ ADVERS OLAYLAR

Çalışma süresince hastaların %78.1'inde (182/233) değişik derecelerde en az bir tane şüpheli advers olay gelişimi gözlemlendi. En sık gözlenen şüpheli advers olay; çalışmaya dahil edilen hastaların %43.3'ünde (101/233) gözlenen bulantı-kusma oldu. İkinci sıklıkla enfektif komplikasyonlar gözlemlendi. Gözlenen şüpheli advers olaylar Şekil 4.8'de görülmektedir.



Şekil 4.8. Hastalarda gözlenen şüpheli advers olaylar

Her hasta için gözlenen en yüksek grade şüpheli advers olay değerlendirildiğinde; %27 (63/233) hastada grade 3 advers olay, %21.4 (50/233) hastada grade 1 advers olay, %18.8 (44/233) hastada ise grade 2 advers olay gözleendiği görüldü. Grade 4 ve 5 düzeyde şüpheli advers olay ise sırasıyla; %5.5 (13/233) ve %4.7 (11/233) olmak üzere daha az sıklıkla gözleendi.



Şekil 4.9. Hastalarda gözlenen en yüksek klinik öneme sahip advers olaylar

Klinik olarak önemli advers olay gözlenmeyen ve gözlenen hastaların karşılaştırılması Tablo 4.8’de verilmiştir. Grade 3 ve üzerinde advers olay gözlenen hastaların ortalama yaşı 62.0 [49.0;72.0], klinik olarak önemli advers olay gözlenmeyen hastaların ortalama yaşı ise 56.0 [45.2;66.8] saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.017). Klinik olarak önemli advers olay gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında kadın, erkek cinsiyet oranı benzerdi. Komorbidite varlığı ile klinik olarak önemli advers olay gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.002). Ayrıca klinik olarak önemli advers olay gözlenen hastalarda komorbidite sayısı ve modifiye CCI gözlenmeyen hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0.001, p=0.004).

Tablo 4.8. Klinik olarak önemli advers olay gözlenmeyen ve gözlenen hastaların karşılaştırılması, n=233

	Klinik olarak önemli advers olay ¹ gözlenmeyen hastalar n=146	Klinik olarak önemli advers olay gözlenen hastalar n=87	P
Yaş, ortalama [%25-%75]	56.0 [45.2;66.8]	62.0 [49.0;72.0]	0.017*
Cinsiyet, n (%):			0.101
Kadın	50 (55.6)	40 (44.4)	
Erkek	96 (67.1)	47 (32.9)	
HM tanısı, n (%):			0.203
Akut Lösemi	33 (57.9)	24 (42.1)	
Lenfoma	47 (68.1)	22 (31.9)	
MDS	15 (83.3)	3 (16.7)	
MM	33 (55.9)	26 (44.1)	
Diğer	18 (60.0)	12 (40.0)	
Komorbidite, n (%):			0.002*
Yok	71 (74.7)	24 (25.3)	
Var	75 (54.3)	63 (45.7)	
Komorbidite sayısı, ortalama [%25-%75]	1.00 [0.00;2.00]	1.00 [0.00;2.00]	0.001*
CCI, ortalama [%25-%75]	3.50 [2.00;5.00]	4.00 [3.00;6.00]	0.004*
Çoklu İlaç Kullanımı, n (%):			0.002*
0-4	123 (68.3)	57 (31.7)	
>4	23 (43.4)	30 (56.6)	
ECOG performans skoru n (%):			0.003*
aktif	10 (66.7)	5 (33.3)	
1	50 (74.6)	17 (25.4)	
2	57 (67.1)	28 (32.9)	
3	22 (40.7)	32 (59.3)	
4	7 (58.3)	5 (41.7)	
Toplam yatış süresi, ortalama [%25-%75]	15.0 [9.00;30.5]	29.0 [14.0;64.5]	<0.001*
Toplam yatış süresi, n (%):			<0.001*
≤30 gün	109 (71.2)	44 (28.8)	
>30 gün	37 (46.2)	43 (53.8)	
Toplam ilaç sayısı, ortalama [%25-%75]	15.0 [10.0;22.0]	24.0 [16.0;31.0]	<0.001*
Toplam ilaç sayısı, n (%):			<0.001*
<20 ilaç	104 (77.0)	31 (23.0)	
≥20 ilaç	42 (42.9)	56 (57.1)	
Aynı anda alınan en fazla ilaç sayısı, ortalama [%25-%75]	10.0 [8.00;12.0]	13.0 [10.0;16.5]	<0.001*

*p değeri <0,05 ¹: Grade 3, 4 ve 5 advers olaylar

Grade 3 ve üzerinde advers olay gözlenen hastaların düzenli kullandığı ortalanca ilaç sayısı 3.00 [1.00;6.00], klinik olarak önemli advers olay gözlenmeyen hastaların düzenli kullandığı ortalanca ilaç sayısı 1.50 [0.00;3.00] saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$)

Klinik olarak anlamlı advers olay gözlenmesi ile ECOG performans skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.003$)

Ortanca toplam hastane yatış süresi; klinik olarak önemli advers olay gözlenen hastalarda 29.0 [14.0;64.5] gün, klinik olarak önemli advers olay gözlenmeyen hastalarda ise 15.0 [9.00;30.5] gün saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Klinik olarak önemli advers olay gözlenen hastalarda toplam alınan ilaç sayısı ortalanca değeri 24.0 [16.0;31.0], aynı anda alınan en fazla ilaç sayısı ortalanca değeri 13.0 [10.0;16.5] saptandı. Klinik olarak önemli advers olay gözlenmeyen hastalara göre iki değerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$).

Hastaların ATC sınıflandırmasına göre kullandığı ilaçlar ile klinik olarak önemli advers olaylar arasındaki ilişki incelendi (Tablo 4.9). Antimikrobiyal kullanan hastaların %43.5'inde klinik olarak anlamlı advers olay gözlenirken, antimikrobiyal kullanmayan hastaların sadece %12.8'inde klinik olarak anlamlı advers olay gözlendi. Antimikrobiyal kullanımı ile klinik olarak anlamlı advers olay arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.001$).

Bunun yanı sıra sinir sistemine yönelik ilaç kullanımı ($p=0.004$), kas iskelet sistemine yönelik ilaç kullanımı ($p=0.002$), endokrin sisteme yönelik ilaç kullanımı ($p=0.006$), kalp damar sistemine yönelik ilaç kullanımı ($p<0.001$), kan ve kan yapıcı organlara yönelik ilaç kullanımı ($p=0.001$) ile klinik olarak anlamlı advers olay arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulundu.

Tablo 4.9. Klinik olarak önemli advers olay gözlenmeyen ve gözlenen hastalarda kullanılan ilaçların ATC'ye göre sınıflandırılması, n=233

	Klinik olarak önemli advers olay gözlenmeyen hastalar n=146	Klinik olarak önemli advers olay gözlenen hastalar n=87	P
Sindirim Sistemi ve Metabolizma, n (%):			0.631
Yok	2 (50.0)	2 (50.0)	
Var	144 (62.9)	85 (37.1)	
Kan ve Kan Yapıcı Organlar, n (%):			0.001*
Yok	56 (78.9)	15 (21.1)	
Var	90 (55.6)	72 (44.4)	
Kalp Damar Sistemi, n (%):			<0.001*
Yok	74 (83.1)	15 (16.9)	
Var	72 (50.0)	72 (50.0)	
Ürogenital Sistem, n (%):			>0.99
Yok	128 (62.4)	77 (37.6)	
Var	18 (64.3)	10 (35.7)	
Endokrin Sistem, n (%):			0.006*
Yok	53 (76.8)	16 (23.2)	
Var	93 (56.7)	71 (43.3)	
Antimikrobiyaller, n (%):			<0.001*
Yok	41 (87.2)	6 (12.8)	
Var	105 (56.5)	81 (43.5)	
Antineoplastik Ve Immunmodulator, n (%):			0.063
Yok	19 (82.6)	4 (17.4)	
Var	127 (60.5)	83 (39.5)	
Kas İskelet Sistemi, n (%):			0.002*
Yok	79 (73.8)	28 (26.2)	
Var	67 (53.2)	59 (46.8)	
Sinir Sistemi, n (%):			0.004*
Yok	35 (83.3%)	7 (16.7%)	
Var	111 (58.1%)	80 (41.9%)	
Solunum Sistemi, n (%):			0.072
Yok	64 (70.3%)	27 (29.7%)	
Var	82 (57.7%)	60 (42.3%)	
Diğer, n (%):			0.260
Yok	104 (65.4%)	55 (34.6%)	
Var	42 (56.8%)	32 (43.2%)	

*p değeri <0,05

4.4. POTANSİYEL İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Hastaların kullandıkları ilaçlar arasındaki potansiyel ilaç etkileşimlerine üç farklı etkileşim sisteminden bakıldığında UptoDate'de 3722, Drugs.com'da 4894, MedScape'de 3336 farklı etkileşim saptandı. Antimikrobiyal ilişkili potansiyel etkileşimler ise UptoDate'de 1277, Drugs.com'da 2054, MedScape'de ise 1476 tane saptandı. Üç etkileşim sisteminde toplam 2607 farklı antimikrobiyal ilişkili etkileşim bulundu ve bu etkileşimler ayrıntılı olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %57 'sinde (133/233) UptoDate etkileşim sistemine göre kullandığı antimikrobiyaller ile diğer ilaçlar arasında en az bir tane potansiyel ilaç etkileşimi bulundu. Saptanan antimikrobiyal ilişkili potansiyel etkileşimlerin %6.2'si (80/1277) X kategorisiydi. UptoDate göre potansiyel ilaç etkileşimlerin sınıflandırılması Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. Potansiyel ilaç etkileşimi sınıflandırılması- UptoDate

Potansiyel ilaç etkileşimi sınıflandırılması UptoDate	Etkileşim sayısı (n=3722) n(% ¹)	Etkilenen hasta sayısı (n=220) n(% ²)	Antimikrobiyal ilişkili etkileşim sayısı (n=1277) n(% ¹)	Etkilenen hasta sayısı (n=133) n(% ²)
X	164(4.4)	89(38.1)	80(6.2)	52(22.3)
D	426(11.4)	132(56.6)	119(9.3)	63(27)
C	2335(62.7)	207(88.8)	835(65.3)	130(55.7)
B	723(19.4)	196(84.1)	207(16.2)	79(33.9)
A	74(1.9)	44(18.8)	34(2.6)	29(12.4)

¹: Potansiyel ilaç etkileşimlerinin toplam sayısının yüzdesini temsil eder

²: Örneklemdaki toplam hastaların yüzdesini temsil eder (n = 233)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %66.5 'inde (155/233) Drugs.com etkileşim sistemine göre kullandığı antimikrobiyaller ile diğer ilaçlar arasında en az bir tane potansiyel ilaç etkileşimi bulundu. Antimikrobiyal ilişkili potansiyel ilaç etkileşimlerinin %14.9'u (308/2054) major kategorisindeydi. Drugs.com'da saptanan potansiyel ilaç etkileşimlerin sınıflandırılması Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Potansiyel ilaç etkileşimi sınıflandırılması- Drugs.com

Potansiyel ilaç etkileşim sınıflandırılması Drugs.com	Etkileşim sayısı (n=4894) n(% ¹)	Etkilenen hasta sayısı (n=224) n(% ²)	Antimikrobiyal ilişkili etkileşim sayısı (n=2054) n(% ¹)	Etkilenen hasta sayısı (n=155) n(% ²)
Major	617(12.6)	151(64.8)	308(14.9)	108(46.3)
Orta	3205(65.4)	221(94.8)	1145(55.7)	134(57.5)
Minör	1072(21.9)	196(84.1)	601(29.2)	118(50.6)

¹: Potansiyel ilaç etkileşimlerinin toplam sayısının yüzdesini temsil eder

²: Örneklemdaki toplam hastaların yüzdesini temsil eder (N = 233)

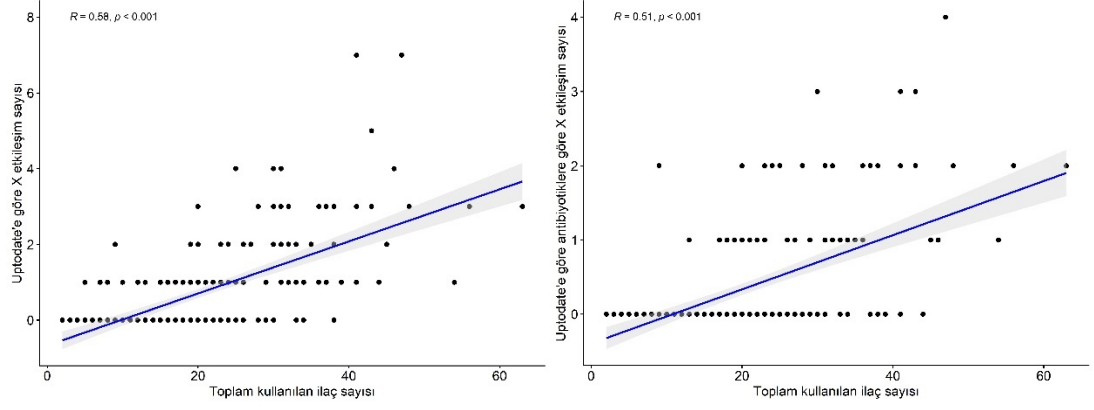
MedScape etkileşim sisteminde ise çalışmaya dahil edilen hastaların %66.9'unda (156/233) kullandığı antimikrobiyaller ile diğer ilaçlar arasında en az bir tane potansiyel ilaç etkileşimi bulundu. Antimikrobiyal ilişkili potansiyel ilaç etkileşimlerinin %1.2'si (19/1476) kontrendike, %26.4'ü (391/1476) ise ciddi alternatif kullan kategorisindeydi. MedScape'de saptanan potansiyel ilaç etkileşimlerin sınıflandırılması Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12. Potansiyel ilaç etkileşimi sınıflandırılması- MedScape

Potansiyel ilaç etkileşimi sınıflandırılması MedScape	Etkileşim sayısı (n=3336) n(% ¹)	Etkilenen hasta sayısı (n=214) n(% ²)	Antimikrobiyal ilişkili etkileşim sayısı (n=1476) n(% ¹)	Etkilenen hasta sayısı (n=156) n(% ²)
Kontrendike	23(0.6)	20(8.5)	19(1.2)	17(7.2)
Ciddi alternatif kullan	584(17.5)	159(68.2)	391(26.4)	135(57.9)
Yakından izlem	1953(58.5)	206(88.4)	836(56.6)	130(55.7)
Önemsiz	776(23.2)	180(77.2)	230(15.5)	118(50.6)

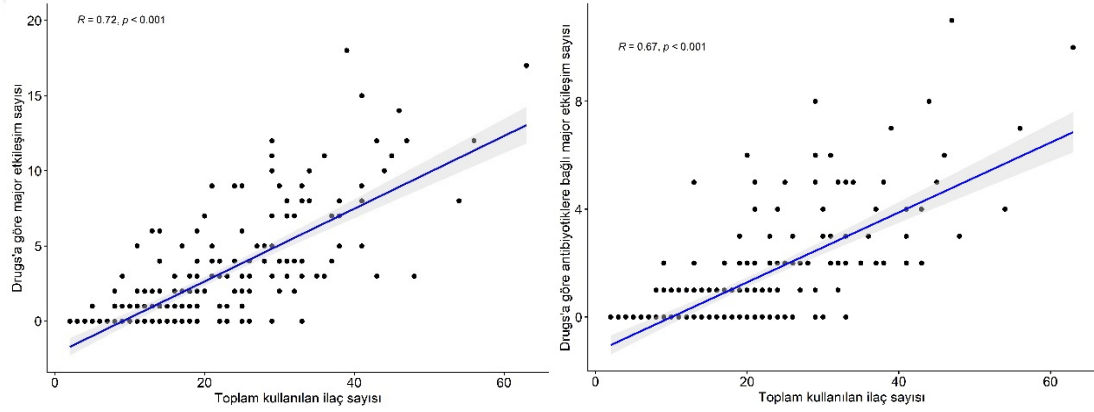
¹: Potansiyel ilaç etkileşimlerinin toplam sayısının yüzdesini temsil eder

²: Örneklemdaki toplam hastaların yüzdesini temsil eder (N = 233)



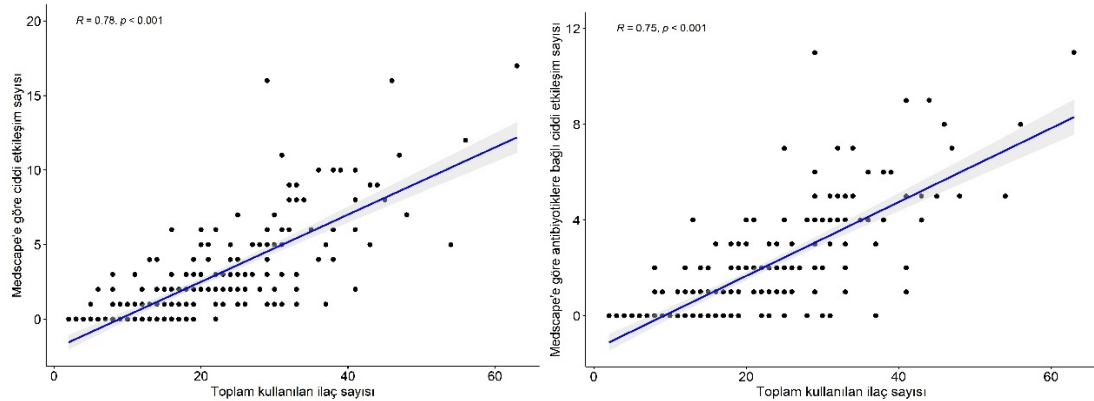
Şekil 4.10. UptoDate X kategori etkileşim ve antimikrobiyal ilişkili X kategori etkileşim

Toplam kullanılan ilaç sayısı ile X kategori etkileşim sayısı arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon vardır ($R=0.58$, $p<0.001$). Aynı ilişki antimikrobiyal ilişkili X kategori etkileşim ile toplam kullanılan ilaç sayısı arasında da mevcuttur ($R=0.51$, $p<0.001$).



Şekil 4.11. Drugs.com major etkileşim ve antimikrobiyal ilişkili major etkileşim

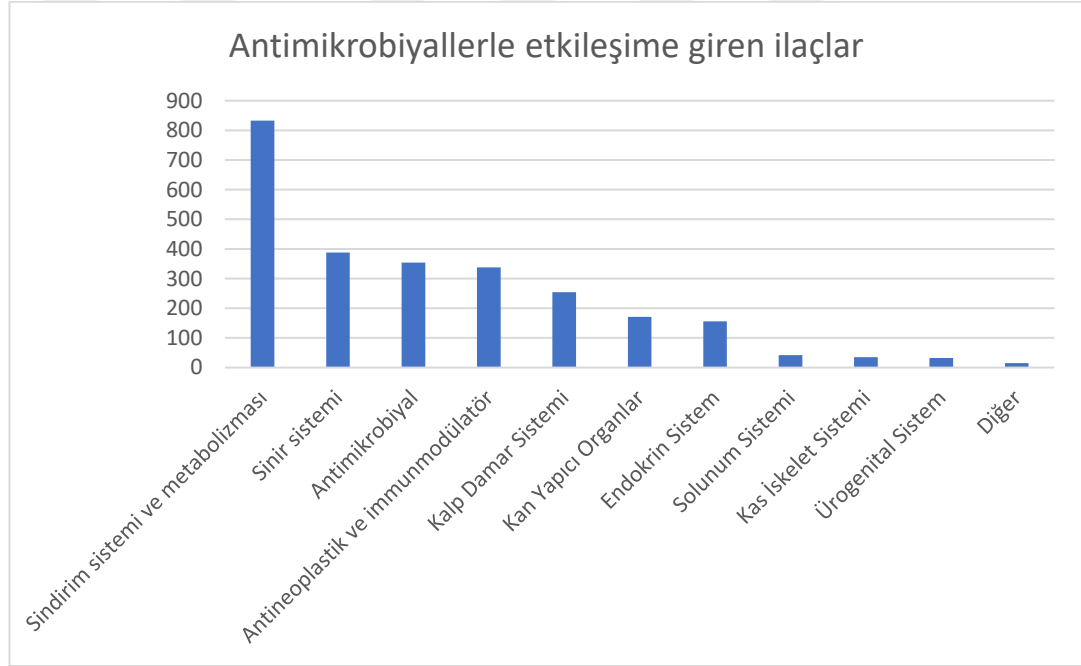
Toplam kullanılan ilaç sayısı ile major kategori etkileşim sayısı arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon vardır ($R=0.72$, $p<0.001$). Antimikrobiyal ilişkili major kategori etkileşim ile toplam kullanılan ilaç sayısı arasında ise pozitif yönde orta düzey bir korelasyon mevcuttur ($R=0.67$, $p<0.001$).



Şekil 4.12. Medscape ciddi etkileşim ve antimikrobiyal ilişkili ciddi etkileşim

Toplam kullanılan ilaç sayısı ile ciddi kategori etkileşim sayısı arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon vardır ($R=0.78$, $p<0.001$). Aynı ilişki antimikrobiyal ilişkili ciddi kategori etkileşim ile toplam kullanılan ilaç sayısı arasında da mevcuttur ($R=0.75$, $p<0.001$).

Üç etkileşim sisteminde de kullanılan ilaç sayısı ile hem major kategori toplam potansiyel ilaç etkileşim sayısı hem de antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasındaki major kategori potansiyel ilaç etkileşim sayısı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12). Üç etkileşim sisteminde saptanan 2607 farklı antimikrobiyal ilişkili potansiyel ilaç etkileşimlerinin %25.1'inde flukonazol (656/2607), %22'sinde trimetoprim sülfametoksazol (575/2607), %18.2'sinde siprofloksasin (477/2607), %6.4'ünde metronidazol (168/2607), %5.4'ünde izoniazid (141/2607) etkileşime giren antimikrobiyal olarak saptandı. Antimikrobiyaller ile en sık etkileşime giren üç ilaç ise; ondansetron (%9.5), proton pompa inhibitörleri (%7.7), tramadol (%7.7) olarak saptandı. Antimikrobiyaller ile etkileşime giren ilaçlar ATC sınıflandırmasına göre Şekil 4.13'te verilmiştir.



Şekil 4.13. Antimikrobiyallerle etkileşime giren ilaçların ATC'ye göre sınıflandırılması

En sık gözlenen antimikrobiyal ilişkili etkileşim çiftleri, sonuçları ve üç etkileşim sisteminde etkileşimin hangi kategoride olduğu Tablo 4.13'de verilmiştir. Hastalarda saptanan antimikrobiyal ilişkili etkileşimlerin %27.5'inin (718/2607) QT mesafesinde uzamaya, %26.4'ünün (690/2607) ise etkileşilen ilacın konsantrasyonunda artışa neden olabileceği saptanmıştır.

Tablo 4.13. Hastalarda en sık saptanan antimikrobiyal ilişkili etkileşimler, n=233

Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimi	Etkilenen Hasta n ¹ (%)	Etkileşim sonucu	UptoDate Kategori	Drugs.com Kategori	MedScape Kategori
Flukonazol-Ondansetron	65 (27.8)	QT mesafesinde uzama	Orta	Orta	Major
Trimetoprim sülfametoksazol-Ondansetron	60 (25.7)	QT mesafesinde uzama	Etkileşim yok	Minör	Etkileşim yok
Trimetoprim sülfametoksazol-Enoksaparin	60 (25.7)	Etkileşilen ilacın konsantrasyonunu artırır	Etkileşim yok	Etkileşim yok	Major
Flukonazol-Trimetoprim sülfametoksazol	54 (23.1)	QT mesafesinde uzama	Minör	Minör	Orta
Piperasilin tazobaktam-Enoksaparin	47 (20.1)	Kanama riski	Etkileşim yok	Etkileşim yok	Major
Flukonazol-pantoprazol	46 (19.7)	Etkileşilen ilacın konsantrasyonunu artırır	Etkileşim yok	Orta	Minör
Flukonazol-Tramadol	44 (18.8)	QT mesafesinde uzama	Orta	Orta	Etkileşim yok
Trimetoprim sülfametoksazol-Potasyum klorür	43 (18.4)	Hiperkalemi	Etkileşim yok	Major	Orta
Flukonazol-Siprofloksasin	39 (16.7)	QT mesafesinde uzama	Minör	Orta	Etkileşim yok
Flukonazol-Deksametazon	38 (16.3)	Etkileşilen ilacın konsantrasyonunu artırır	Orta	Orta	Orta

¹: Örneklemdeki toplam hastaların yüzdesini temsil eder (n = 233)

4.4.1. Antimikrobiyaller ve Diğer İlaçlar Arasındaki Major Etkileşimler

Üç veri tabanından en az birinde major kategoride olan toplam 758 antimikrobiyal ilişkili potansiyel ilaç etkileşimi katılımcıların %72.5'inde (169/233) saptandı. Antimikrobiyal ilişkili major etkileşim saptanan hastalar, antimikrobiyal ilişkili major etkileşim saptanmayan hastalarla karşılaştırıldı (Tablo 4.14). Akut lösemi ve MM nedenli takip edilen hastalarda antimikrobiyal ilişkili major etkileşimlere istatistiksel anlamlı olarak daha sık rastlandı (p<0.001). Komorbidite varlığı, eşlik eden komorbidite sayısı ve modifiye CCI ile antimikrobiyal ilişkili major etkileşim varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. Klinik olarak önemli advers olay gözlenen hastaların %12.6'sında antimikrobiyal ilişkili major etkileşim saptanmazken, %87.42'sinde antimikrobiyal ilişkili major etkileşim saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Antimikrobiyal

ilişkili major etkileşim saptanan hastaların istatistiksel anlamlı olarak toplam yatış süresinin daha uzun olduğu, toplam alınan ilaç sayısının daha fazla olduğu, aynı anda alınan en fazla ilaç sayısının daha fazla olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0,001$).

Tablo 4.14. Antimikrobiyal ilişkili major etkileşim saptanan hastalarla antimikrobiyal ilişkili major etkileşim saptanmayan hastaların karşılaştırılması, n=233

	Antimikrobiyal ilişkili major etkileşim yok n=64	Antimikrobiyal ilişkili major etkileşim var n=169	p
Yaş (±SD)	55.6 (18.0)	57.2 (15.9)	0.570
Cinsiyet, n (%):			0.061
Kadın	18 (20.0)	72 (80.0)	
Erkek	46 (32.2)	97 (67.8)	
HM tanısı, n (%):			<0.001
Akut Lösemi	6 (10.5)	51 (89.5)	
Diğer	13 (43.3)	17 (56.7)	
Lenfoma	33 (47.8)	36 (52.2)	
MDS	6 (33.3)	12 (66.7)	
MM	6 (10.2)	53 (89.8)	
Komorbidite, n (%):			0.309
Yok	30 (31.6)	65 (68.4)	
Var	34 (24.6)	104 (75.4)	
Komorbidite sayısı, ortanca [%25-%75]	1.00 [0.00;2.00]	1.00 [0.00;2.00]	0.582
Modifiye CCI, ortanca [%25-%75]	4.00 [2.00;6.00]	4.00 [3.00;5.00]	0.886
ECOG performans skoru n (%):			0.487
Aktif	7 (46.7)	8 (53.3)	
1	18 (26.9)	49 (73.1)	
2	22 (25.9)	63 (74.1)	
3	13 (24.1)	41 (75.9)	
4	4 (33.3)	8 (66.7)	
Toplam yatış süresi, ortanca [%25-%75]	9.00 [5.00;18.0]	26.0 [13.0;52.0]	<0.001
Toplam yatış süresi, n (%):			<0.001
≤30	57 (37.3)	96 (62.7)	
>30	7 (8.75)	73 (91.2)	
Toplam ilaç sayısı, ortanca [%25-%75]	11.0 [8.00;15.0]	22.0 [15.0;30.0]	<0.001
Toplam ilaç sayısı, n (%):			<0.001
<20 ilaç	61 (45.2)	74 (54.8)	
≥20 ilaç	3 (3.06)	95 (96.9)	
Aynı anda alınan en fazla ilaç sayısı, ortanca [%25-%75]	8.00 [5.75;10.0]	11.0 [9.00;14.0]	<0.001
Çoklu İlaç Kullanımı, n (%):			0.034
0-4	56 (31.1)	124 (68.9)	
>4	8 (15.1)	45 (84.9)	
Klinik olarak önemli advers olay, n (%):			<0.001
Yok	53 (36.3)	93 (63.7)	
Var	11 (12.6)	76 (87.4)	

*p değeri <0,05

UptoDate veri tabanına göre en sık major etkileşime giren antimikrobiyaller; flukonazol (%42.5), metronidazol (%33.75), trimetoprim sülfametoksazol (%18.75), klaritromisin (%7.5), en sık etkileşime girilen ilaçlar ise; aprepitant (%30), lorazepam (%12.5), doxorubusin (%11.25), kladribin (%5) olarak saptandı. UptoDate veri tabanına göre en sık görülen major (X kategorisi) antimikrobiyal ilişkili etkileşimler ve sonuçları Tablo 4.15’de verilmiştir.

Tablo 4.15. UptoDate veri tabanında en sık saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimler

Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimi	Etkilenen Hasta n¹(%)	Etkileşim sonucu	Drugs.com Kategori	MedScape Kategori
Flukanozol-Aprepitant	24 (10.3)	Etkileşilen ilacın konsantrasyonunu artırır	Orta	Orta
Metronidazol-Trimetoprim sülfametoksazol	15 (6.4)	Disülfiram benzeri reaksiyon	Minör	Orta
Metronidazol-Lorazepam	10 (4.2)	Disülfiram benzeri reaksiyon	Etkileşim yok	Etkileşim yok
Flukanozol-Doxorubusin	8 (3.4)	Etkileşilen ilacın konsantrasyonunu artırır	Orta	Orta
Asiklovir-Kladribin	3 (1.2)	Etkileşilen ilacın etkinliği azalır	Orta	Etkileşim yok

¹: Örneklemdaki toplam hastaların yüzdesini temsil eder (n = 233)

Drugs.com veri tabanına göre en sık major etkileşime giren antimikrobiyaller; siprofloksasin (%25.65), trimetoprim sülfametoksazol (%21.1), flukanozol (%11.69), meropenem (%10.39), klaritromisin (%6.17), en sık etkileşime girilen ilaçlar ise; tramadol (%21.75), potasyum klorür (%13.96), deksametazon (%10.06), essitalopram (%6.8) olarak saptandı. Drugs.com veri tabanına göre en sık görülen major antimikrobiyal ilişkili etkileşimler ve sonuçları Tablo 4.16’da verilmiştir.

Tablo 4.16. Drugs.com veri tabanında en sık saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimler

Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimi	Etkilenen Hasta n¹(%)	Etkileşim sonucu	UptoDate Kategori	MedScape Kategori
Trimetoprim sülfametoksazol-Potasyum klorür	43 (18.4)	Hiperkalemi	Etkileşim yok	Orta
Meropenem-Tramadol	30 (12.8)	Nöbet riski artar	Etkileşim yok	Etkileşim yok
Siprofloksasin-Deksametazon	26 (11.1)	Tendinit	Orta	Orta
Siprofloksasin-Tramadol	26 (11.1)	Nöbet riski artar	Orta	Etkileşim yok
Flukonazol-Essitalopram	8 (3.4)	QT mesafesinde uzama	Orta	Orta

¹: Örneklemdaki toplam hastaların yüzdesini temsil eder (N = 233)

MedScape veri tabanına göre en sık major etkileşime giren antimikrobiyaller; flukonazol (%23.66), trimetoprim sülfametoksazol (%20.24), piperasilin tazobaktam (%13.41), siprofloksasin (%10.73), klaritromisin (%9.76), en sık etkileşime girilen ilaçlar ise; ondansetron (%35.12), enoksaparin (%29.51), heparin (%7.07), omeprazol (%2.44) olarak saptandı. MedScape veri tabanına göre en sık görülen major (kontrendike, ciddi alternatif kullan) antimikrobiyal ilişkili etkileşimler ve sonuçları Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17. MedScape veri tabanında en sık saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimler

Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimi	Etkilenen Hasta n¹(%)	Etkileşim sonucu	UptoDate Kategori	Drugs.com Kategori
Flukonazol-Ondansetron	65 (27.8)	QT mesafesinde uzama	Orta	Orta
Trimetoprim sülfametaksazol-Enoksaparin	60 (25.7)	Etkileşilen ilacın konsantrasyonunu artırır	Etkileşim yok	Etkileşim yok
Piperasilin tazobaktam-Enoksaparin	47 (20.1)	Kanama riski	Etkileşim yok	Etkileşim yok
Siprofloksasin-Ondansetron	35 (15)	QT mesafesinde uzama	Minör	Orta
Trimetoprim sülfametaksazol - Heparin	18 (7.7)	Etkileşilen ilacın konsantrasyonunu artırır	Etkileşim yok	Etkileşim yok

¹: Örneklemdeki toplam hastaların yüzdesini temsil eder (N = 233)

4.4.2. Üç Veri Tabanının Karşılaştırılması

Hastalarda saptanan 2607 antimikrobiyal ilişkili etkileşimin 758’i üç etkileşim sisteminde de mevcuttu. Antimikrobiyal ilişkili bütün etkileşimlerin dağılımı Şekil 4.14’de verilmiştir. Üç veri tabanında 735 farklı antimikrobiyal ilişkili major etkileşim saptandı. Şekil 4.15’te dağılımları verilen etkileşimlerin sadece 10 tanesi üç veri tabanında da major kategoride saptandı. Uptodate bu etkileşimlerin 80’ini (68+10+1+1), Drugs.com 308’ini (256+41+10+1), MedScape 410’unu (358+10+41+10) bildirdi.

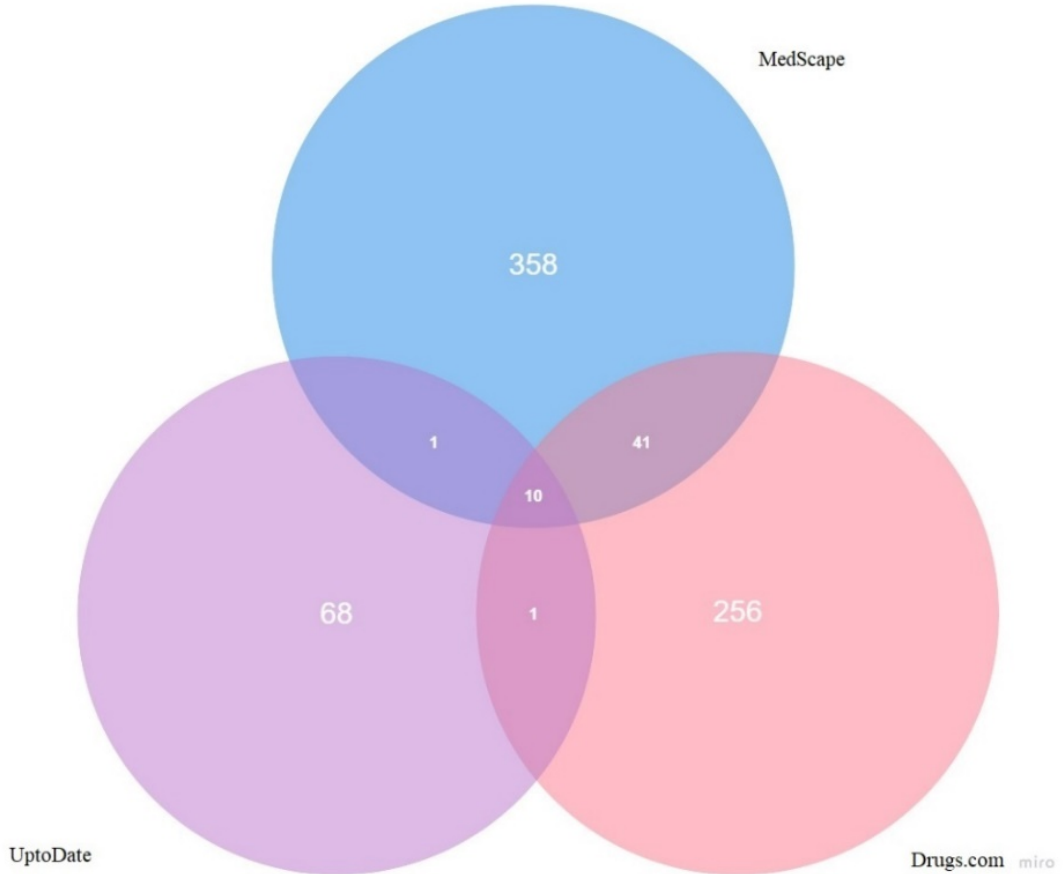


Şekil 4.14. UptoDate, Drugs ve Medscape veri tabanında saptanan antimikrobiyal ilişkili etkileşimlerin Venn şemasında dağılımı

Major etkileşim açısından üç sınıflandırma arasındaki uyum kappa testi ile karşılaştırıldı (Tablo 4.18). UptoDate ile Dugs.com arasında ve Drugs.com ile MedScape arasında önemsiz düzeyde uyum (ikisinde de kappa:0.008) vardı. Uptodate ile MedScape arasında ise uyum yoktu (kappa<0).

Tablo 4.18. UptoDate, Drugs.com ve MedScape'e göre major etkileşim için uyumun değerlendirilmesi, n=2607 etkileşim

Sınıflama	İki sınıflama arası tutarlı gözlerin yüzdesi		Kappa	P
	Major etkileşim var, n (%)	Major etkileşim yok n (%)		
Drugs ve UptoDate	11 (0.4)	2230 (88.5)	0.008	0.43
Drugs ve MedScape	51 (2)	1940 (74.4)	0.008	0.4
Uptodate ve MedScape	11 (0.4)	2128 (81.6)	<0	0.56



Şekil 4.15. UptoDate, Drugs ve Medscape veri tabanında saptanan major antimikrobiyal ilişkili etkileşimlerin Venn şemasında dağılımı

4.5. ANTİMİKROBİYAL İLİŞKİLİ MAJOR KATEGORİ POTANSİYEL İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN KLİNİK YANSIMASI

Çalışmamızda antimikrobiyal ilişkili major potansiyel etkileşimlerin klinik yansımaları takip edildi. Üç etkileşim sisteminde saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimlerin %9.2'si (70/758) çalışmaya katılan hastaların %18'inde (42/233) klinik yansıma olarak gözlemlendi. Klinik yansıma gözlenen hastaların istatistiksel anlamı olarak daha uzun süre hastanede yattığı, toplam kullanılan ilaç sayısının ve aynı anda alınan ilaç sayısının daha fazla olduğu saptandı (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Antimikrobiyal ilişkili major kategori potansiyel etkileşimlerin klinik yansımaları gözlenen ve gözlenmeyen hastaların karşılaştırılması, n=169

	Antimikrobiyal ilişkili major etkileşimin klinik yansıması yok n=127	Antimikrobiyal ilişkili major etkileşimin klinik yansıması var n=42	P
Yaş (±SD)	57.2 (16.1)	57.1 (15.4)	0.821
Cinsiyet, n (%):			>0.99
Kadın	54 (75.0)	18 (25.0)	
Erkek	73 (75.3)	24 (24.7)	
HM tanısı, n (%):			0.086
Akut Lösemi	35 (68.6)	16 (31.4)	
Lenfoma	29 (80.6)	7 (19.4)	
MDS	11 (91.7)	1 (8.33)	
MM	36 (67.9)	17 (32.1)	
Diğer	16 (94.1)	1 (5.88)	
Komorbidite, n (%):			0.811
Yok	50 (76.9)	15 (23.1)	
Var	77 (74.0)	27 (26.0)	
Komorbidite sayısı, ortanca [%25-%75]	1.00 [0.00;2.00]	1.00 [0.00;2.00]	0.649
Modifiye CCI, ortanca [%25-%75]	4.00 [3.00;5.00]	4.00 [3.00;5.00]	0.979
ECOG performans skoru n (%):			>0.99
Aktif	6 (75.0)	2 (25.0)	
1	37 (75.5)	12 (24.5)	
2	47 (74.6)	16 (25.4)	
3	31 (75.6)	10 (24.4)	
4	6 (75.0)	2 (25.0)	
Toplam yatış süresi, ortanca [%25-%75]	22.0 [12.0;42.5]	52.5 [24.5;82.0]	<0.001*
Toplam yatış süresi, n (%):			<0.001*
≤30	83 (86.5)	13 (13.5)	
>30	44 (60.3)	29 (39.7)	
Toplam ilaç sayısı, ortanca [%25-%75]	19.0 [14.0;26.0]	30.0 [22.0;37.5]	<0.001*
Toplam ilaç sayısı, n (%):			<0.001*
<20 ilaç	66 (89.2)	8 (10.8)	
≥20 ilaç	61 (64.2)	34 (35.8)	
Aynı anda alınan en fazla ilaç sayısı, ortanca [%25-%75]	11.0 [9.00;13.0]	14.0 [11.2;17.0]	<0.001*
Çoklu İlaç Kullanımı, n (%):			0.351
0-4	96 (77.4)	28 (22.6)	
>4	31 (68.9)	14 (31.1)	
Klinik olarak önemli advers olay, n (%):			0.018*
Yok	77 (82.8)	16 (17.2)	
Var	50 (65.8)	26 (34.2)	

*p değeri <0,05

UptoDate etkileşim sisteminde major kategoride olan etkileşimlerden %8.7'si (7/80), Drugs.com veri tabanında saptanan major etkileşimlerin %8.7'si (27/308), MedScape veri tabanında saptanan major etkileşimlerin ise %10.7'si (44/409) klinik olarak gözlemlendi. Üç etkileşim sistemi klinik yansıma açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.67).

Tablo 4.20’de antimikrobiyal ilişkili major etkileşim saptanan hastalarda gözlenen klinik yansımalar listelenmiştir. En sık klinik yansıması gözlenen etkileşim flukonazol ve ondansetron (6/70) arasında gerçekleşmiş olup sonucunda hastalarda elektrokardiyografide qt mesafesinde uzama görülmüştür.

Tablo 4.20. Antimikrobiyal ilişkili major etkileşimlerin klinik yansıması, n=70

Klinik yansıma, n (%):	n=70
Qt mesafesinde uzama	16 (22.8)
Kanama	16 (22.8)
Üre-kreatinin artışı	13 (18.5)
Nörotoxite	6 (8.5)
Hipo/hiperglisemi	5 (7.1)
Hematoksite	2 (2.8)
Hipertansiyon	2 (2.8)
Karaciğer fonksiyonlarında bozulma	1 (1.4)

Potansiyel major etkileşimlerin klinik yansıması ile etkileşime sebep olan antimikrobiyal arasındaki ilişki incelendiğinde amikasin, siprofloksasin, klaritromisin ve linezolid kullanan hastalarda saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimlerin daha yüksek oranda klinik yansıması olduğu görüldü (Tablo 4.21). Dört ilaç içinde saptanan yüksek oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.004$, $p=0.021$, $p=0.012$).

Tablo 4.21. Potansiyel major etkileşimlerin klinik yansıması ile etkileşime sebep olan antimikrobiyal arasındaki ilişki

Antimikrobiyal, n(%)	Major Etkileşimin Klinik Yansıması Yok	Major Etkileşimin Klinik Yansıması Var	P
Amikasin	2 (22.2)	7 (77.7)	<0.001*
Siprofloksasin	10 (66.6)	5 (33.3)	0.004*
Asiklovir	8 (88.8)	1 (11.1)	0.391
Flukonazol	134 (90.5)	14 (9.4)	0.448
İzoniazid	12 (92.3)	1 (7.6)	0.469
Klaritromisin	34 (80.9)	8 (19.0)	0.021*
Levofloksasin	27 (90.0)	3 (10.0)	0.416
Linezolid	1 (33.3)	2 (66.6)	0.012*
Meropenem	29 (90.6)	3 (9.3)	0.461
Metronidazol	26 (86.6)	4 (13.3)	0.215
Piperasilin tazobaktam	54 (90.0)	6 (10.0)	0.399
Posakonazol	32 (94.1)	2 (5.8)	0.267
Seftriakson	9 (90)	1 (10)	0.428
Trimetoprim sülfametaksazol	135 (91.8)	12 (8.1)	0.317

Vorikonazol	20 (95.2)	1 (4.7)	0.266
-------------	-----------	---------	-------

*p değeri <0,05

4.6. MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamız süresince katılımcıların %14.1'inde (33/233) ölüm meydana geldi. Ölen hastaların %54.5'inde (18/33) enfeksiyon gelişimi başlıca ölüm nedeniydi. Sağ kalan hastalar ve ölen hastalar karşılaştırıldığında, ölen hastaların ortalama yaşı sağ kalan hastaların ortalama yaşına göre yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Tablo 4.22'de sağ kalan hastalar ve ölen hastaların demografik verileri karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.22. Sağ kalan hastalar ve ölen hastaların demografik verileri, n=233

	SAĞ KALAN n=200	ÖLEN n=33	p
Yaş, ortalama [%25-%75]	57.0 [46.0;67.0]	69.0 [52.0;79.0]	0.001*
Cinsiyet, n (%):			0.771
Kadın	76 (84.4)	14 (15.6)	
Erkek	124 (86.7)	19 (13.3)	
HM tanısı, n (%):			0.115
Akut Lösemi	43 (75.4)	14 (24.6)	
Lenfoma	59 (85.5)	10 (14.5)	
MM	53 (89.8)	6 (10.2)	
MDS	17 (94.4)	1 (5.56)	
Diğer	28 (93.3)	2 (6.67)	
Komorbidite, n (%):			0.259
Yok	85 (89.5)	10 (10.5)	
Var	115 (83.3)	23 (16.7)	
Komorbidite sayısı, ortalama [%25-%75]	1.00 [0.00;2.00]	1.00 [0.00;2.00]	0.400
Modifiye CCI, ortalama [%25-%75]	4.00 [2.00;5.00]	5.00 [4.00;7.00]	0.001*
ECOG performans skoru, n (%):			<0.001*
Aktif	15 (100)	0 (0.00)	
1	65 (97.0)	2 (2.99)	
2	79 (92.9)	6 (7.06)	
3	33 (61.1)	21 (38.9)	
4	8 (66.7)	4 (33.3)	
Düzenli kullanılan ilaç sayısı, ortalama [%25-%75]	2.00 [0.00;4.00]	2.00 [0.00;5.00]	0.418
Toplam yatış süresi, ortalama [%25-%75]	19.5 [10.0;44.2]	20.0 [9.00;46.0]	0.825
Toplam yatış süresi, n (%):			>0.99
≤30 gün	131 (85.6)	22 (14.4)	
>30 gün	69 (86.2)	11 (13.8)	
Hastane yatışı boyunca toplam aldığı ilaç sayısı, ortalama [%25-%75]	17.0 [12.0;25.0]	21.0 [14.0;29.0]	0.098
Hastane yatışı boyunca toplam aldığı ilaç sayısı, n (%):			0.079

<20	121 (89.6)	14 (10.4)	
≥20	79 (80.6)	19 (19.4)	
Aynı anda alınan en fazla ilaç sayısı, ortanca [%25-%75]	10.5 [8.00;13.0]	11.0 [9.00;14.0]	0.259

*p değeri <0,05

Cinsiyet, altta yatan hematolojik malignite tanısı, komorbidite varlığı, komorbidite sayısı, çoklu ilaç kullanım öyküsü, hastane yatış süresi, hastane yatışı boyunca toplam kullandığı ilaç sayısı ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun aksine modifiye CCI ölen hastalarda istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.001). ECOG performans skorunun yüksek olması da mortalite ile ilişkili bulundu (p<0.001).

ATC sınıflandırmasına göre hastaların aldıkları ilaçlar karşılaştırıldığında antimikrobiyal kullanımı ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0.004) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Sağ kalan hastalar ve ölen hastaların ATC sınıflandırmasına göre kullandığı ilaçlar, n=233

	SAĞKALAN n=200	ÖLEN n=33	p
Sindirim Sistemi ve Metabolizma, n (%):			>0.99
Yok	4 (100)	0 (0.00)	
Var	196 (85.6)	33 (14.4)	
Kan ve Kan Yapıcı Organlar, n (%):			0.063
Yok	66 (93.0)	5 (7.04)	
Var	134 (82.7)	28 (17.3)	
Kalp Damar Sistemi, n (%):			0.230
Yok	80 (89.9)	9 (10.1)	
Var	120 (83.3)	24 (16.7)	
Ürogenital Sistem, n (%):			0.775
Yok	175 (85.4)	30 (14.6)	
Var	25 (89.3)	3 (10.7)	
Endokrin Sistem, n (%):			0.911
Yok	60 (87.0)	9 (13.0)	
Var	140 (85.4)	24 (14.6)	
Antimikrobiyaller, n (%):			0.004 *
Yok	47 (100)	0 (0.00)	
Var	153 (82.3)	33 (17.7)	
Antineoplastik Ve Immunmodulatör, n (%):			0.339
Yok	18 (78.3)	5 (21.7)	
Var	182 (86.7)	28 (13.3)	
Kas İskelet Sistemi, n (%):			0.805
Yok	93 (86.9)	14 (13.1)	
Var	107 (84.9)	19 (15.1)	
Sinir Sistemi, n (%):			>0.99
Yok	36 (85.7)	6 (14.3)	
Var	164 (85.9)	27 (14.1)	
Solunum Sistemi, n (%):			>0.99
Yok	78 (85.7)	13 (14.3)	

Var	122 (85.9)	20 (14.1)	
Diğer, n (%):			0.692
Yok	135 (84.9)	24 (15.1)	
Var	65 (87.8)	9 (12.2)	

*p değeri <0,05

Ölen hastaların %93.9'unda (31/33) enfeksiyon gelişimi gözlenirken bu oran sağ kalan hastalarda %53 (106/200) saptandı. Enfeksiyon gelişimi ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.001$). Benzer durum febril nötropenide de gözlenmiş, febril nötropeni ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.001$). Sağ kalan hastalar ve ölen hastalarda enfeksiyon gelişimi ile ilgili veriler Tablo 4.24'de verilmiştir.

Tablo 4.24. Sağ kalan hastalar ve ölen hastalarda enfeksiyon gelişimi, n=233

	SAĞKALAN n=200	ÖLEN n=33	p
Enfeksiyon gelişimi, n (%):			<0.001*
Yok	94 (97.9)	2 (2)	
Var	106 (77.3)	31 (22.6)	
Febril nötropeni gelişimi, n (%):			<0.001*
Yok	154 (90)	17 (10)	
Var	46 (74.1)	16 (25.8)	

*p değeri <0,05

5. TARTIŞMA

Antimikrobiyal tedavi hipertansiyon, diyabet, depresyon gibi diğer hastalıkların tedavisine benzer şekilde; tedaviye başlanırken, tedavi sürerken ve tedavi sonrasında yakın izlem gerektiren bir konudur. Yine diğer ilaçlara benzer şekilde antimikrobiyalleri kullanırken hastanın ve ilacın özelliklerini çok iyi bilmek ve ona göre davranmak gerekir. Ancak diğer ilaçlardan farklı olarak antimikrobiyal tedavide bir de enfeksiyon etkeni olan mikroorganizma olayda yer almaktadır. Dolayısıyla antimikrobiyal tedavi; hasta, ilaç, mikroorganizma dikkate alınarak yönlendirilmelidir. Dikkat edilmesi gereken konulardan biri de antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasında meydana gelen etkileşimlerdir. Birçok antimikrobiyalın ilaçlarla etkileşime girerek, ilaçların serum düzeyini etkilediği bilinmektedir. Bu durum genellikle sitokrom P450(CYP) enzimi ile etkileşen veya metabolize edilen ilaçlarla olmaktadır [97].

Yeni tanı konulan malignitelerin %7'sini temsil eden hematolojik maligniteler; kendisi veya tedavi amacıyla uygulanan kemoterapiler nedeniyle bağışıklık sistemini baskılamakta ve hastalarda çok çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar gelişebilmektedir [4]. Hematolojik maligniteli hastalar sıklıkla antimikrobiyallere maruz kalmakta, antimikrobiyallerin çoklu ilaç kullanımına katkısı ve beraberinde ortaya çıkabilecek ilaç etkileşimleri endişe uyandırmaktadır. Literatürde hematolojik maligniteli hastalarda çoklu ilaç kullanımını araştıran az sayıda çalışma gözlenmiş, aynı hasta grubunda antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşimlere odaklanan çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji günlük pratiğinde hassas popülasyon olarak karşımıza çıkan hematolojik maligniteli hastalarda çoklu ilaç kullanımı, antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşimlere dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Biyolojileri ve davranış modelleri ile oldukça değişken bir kanser grubu olan hematolojik maligniteler ileri yaş bireyleri etkiledikleri gibi genç bireylerde de gözlenmektedir [32]. Bu sebeple literatürde ileri yaş hematolojik maligniteli hastalar ve çoklu ilaç kullanımına yönelik yapılan çalışmaların aksine çalışmamıza 18 yaş üzerindeki tüm hastalar dahil edilerek bütün yaş gruplarında çoklu ilaç kullanımı ve antimikrobiyaller ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşimler incelendi.

Çoklu ilaç kullanımı farklı şekillerde tanımlanmaktadır. Genel tanımıyla 5 ve üzerinde ilaç kullanımını çoklu ilaç kullanımı olarak değerlendirdik [8]. Çalışmamızda tüm yaş gruplarında çoklu ilaç kullanım prevalansı %22.7, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda ise %38.2 saptandı. AML’li hastalarda çoklu ilaç kullanımını araştıran bir çalışmada tüm yaş gruplarında çoklu ilaç kullanım prevalansı %49 ile çalışmamızdan çok daha yüksek saptanmıştır. Çalışma alt verileri incelendiğinde dahil edilen hastaların %58’inin 60 yaş üzerinde olduğu gözlemlendi [12]. Bizim çalışmamızda ise 60 yaş ve üzerinde hastalar çalışma popülasyonunun %48’ini oluşturdu, çalışmalar arasındaki prevalans farkının genç ve yaşlı hastaların oranına bağlı olduğu düşünüldü. Yaş ortalaması 81.5(±4.4) yıl olan 122 ileri yaş hematolojik maligniteli hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise çoklu ilaç kullanım prevalansı %75.4 saptanmıştır [6]. Çalışmamızda yaşlı hastalar için çoklu ilaç kullanım prevalansı her tür kanserli yaşlı hasta için %13-92 arasında değiştiği meta-analizlerden elde edilen verilerle tutarlıdır [98,99].

Çalışmamızda yaş ve çoklu ilaç kullanımı arasında beklenildiği üzere istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Dhakal ve arkadaşları AML’li 399 hastada çoklu ilaç kullanımı yaygınlığı ve genel sağkalıma etkilerini araştırdıkları ve 18 yaş üzeri tüm hastaları dahil ettikleri çalışmalarında çoklu ilaç kullanan hastaların yaş ortalamalarını çoklu ilaç kullanmayan hastalara kıyasla yüksek bulmuştur [12]. Yaş ile çoklu ilaç kullanımında artış gözlenmesinin ana nedeni hastalara eşlik eden komorbiditeler olarak görülmektedir [9]. Çalışmamızda tüm yaş gruplarında komorbidite varlığı ve komorbidite sayısı, 65 yaş ve üzerinde hastalarda ise komorbidite sayısı ile çoklu ilaç kullanımını arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yakın zamanda Çin’de yapılan orta ve ileri yaş hastalarda çoklu ilaç kullanımı ve komorbiditenin analiz edildiği çalışmada çok değişkenli analiz, yaşın ve komorbidite sayısının çoklu ilaç kullanımı için bağımsız faktörler olduğunu göstermiştir [100].

CCI, komorbid hastalıktan ölüm riskini tahmin etmek için doğrulanmış, basit ve kolayca uygulanabilen bir yöntemdir ve uzun vadeli prognoz ve sağkalımın bir öngörücüsü olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [101,102]. Çalışmamızda çoklu ilaç kullanan hastalarda ortanca modifiye CCI 6 [4.00;7.00], çoklu ilaç kullanmayan hastalarda ise 3 [2.00;5.00] bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır. Arabyat ve arkadaşları, CCI ve çoklu ilaç kullanımı arasındaki

ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında çoklu ilaç kullanımının en önemli belirleyicilerinden birini CCI olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada erkek cinsiyet de çoklu ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmiştir [103]. Bizim çalışmamızda tüm yaş gruplarında ve 65 yaş üstü hastalarda cinsiyet ve çoklu ilaç kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürde çalışmamızla benzer olarak çoklu ilaç kullanımı ile cinsiyet arasında ilişki saptanmayan çalışmalar mevcuttur [6,7,12].

40 yıl önce 70 yaşındaki Karnofsky performans puanının bir uyarlaması olarak geliştirilen ECOG performans skoru kısa, kolay anlaşılır ve küresel onkoloji dilinin bir parçasıdır [104]. İlerlemiş kanser nedeniyle ölen 100 hastanın çoklu ilaç kullanımı yönünden incelendiği retrospektif bir çalışmada ECOG performans skoru ile çoklu ilaç kullanımı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur [105]. Ülkemizde yapılan yaşlı kanser hastalarında şiddetli ilaç etkileşimleri ve potansiyel olarak uygun olmayan ilaç kullanımının incelendiği çalışmada yine ECOG performans skoru ile çoklu ilaç kullanımı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur [106]. Çalışmamızda iki çalışmanın aksine ECOG performans skoru ile çoklu ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış, ECOG performans skorunun öznel bir skorlama sistemi olması sonuçlardaki farklılıkların sebebi olarak değerlendirilmiştir.

Hong Kong'daki bir pediatrik onkoloji kliniğinde yürütülen uzun süreli retrospektif bir çalışmada KİT öyküsü ile çoklu ilaç kullanımı ilişkilendirilmiş, KİT öyküsü olan hastalarda daha yüksek ilaç yükü (RR = 3.53; %95 CI = 1.59-7.83) saptanmış ve bu hastalara özel dikkat gösterilmeli sonucuna varılmıştır [107]. Bu çalışmanın aksine çalışmamız popülasyonunda nispeten düşük oranda (%9.4) gözlenen KİT öyküsü çoklu ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmedi. Kathleen ve arkadaşları AML için indüksiyon kemoterapisi alan 60 yaş üstü 150 hastada çoklu ilaç kullanımı ve uygunsuz ilaç kullanımının prognostik önemini retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, indüksiyon kemoterapisi için başvuru sırasında hastaların %38'inde çoklu ilaç kullanımı kaydetmiş ve indüksiyondan sağ kurtulup hastaneden taburcu olan hastalarda çoklu ilaç kullanımının %68'e yükseldiğini gözlemiştir [108]. Kathleen ve arkadaşlarını destekler nitelikte çalışmamızda daha önceden kemoterapi alma öyküsü olan hastalarda çoklu ilaç kullanımı anlamlı olarak yüksek bulundu.

Noemi ve arkadaşları Catalonia’da yaşayan 65 yaş üstü 916.619 kişide çoklu komorbidite paternleri, çoklu ilaç kullanımı ve bunların karaciğer ve böbrek anormallikleri ile ilişkisi üzerine yaptıkları uzun soluklu çalışmada çoklu ilaç tedavisi alan çoklu komorbiditeli hastaların çoğunda anormal böbrek ve karaciğer fonksiyonu olduğunu göstermişlerdir. Gözlemlenen anormal böbrek ve karaciğer fonksiyonunun nedenlerini açıklayamazlar da bunların muhtemelen hastaların temel bozukluklarından, ilaçların yan etkilerinden, uygun olmayan reçetelemeden kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Çalışma özellikle böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında anormallik olabilecek hastalarda reçetelerin sıkı bir şekilde izlenmesinin önemini vurgulamaktadır [109]. Çalışmamızda benzer şekilde çoklu ilaç kullanan hastalarda GFR değerlerinde belirgin düşüklük gözlenmiş ancak karaciğer fonksiyon testlerinde çoklu ilaç alanlar ve almayanlar arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda tüm yaş gruplarında düzenli kullanılan ortalama ilaç sayısı 2 saptandı. 65 yaş ve üstü hastalarda ise 4 saptanarak benzer popülasyonlarda 3 ila 10 ilaç arasında değişen literatür bildiriyle tutarlı bulundu [6,158,159]. Çoklu ilaç kullanan hastalarda ise ortalama ilaç sayısı 7’ye yükseldi. Dhakal ve arkadaşları çalışmalarında AML’li çoklu ilaç kullanan hastalarda ortalama ilaç sayısını 8 gözlemlemiştir [12]. Tüm yaş gruplarında en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla sindirim ve kalp damar sistemine yönelik ilaçlar oldu. 65 yaş üstü hastalarda ise kalp damar sistemine yönelik ilaçlar daha sık kullanılmaktaydı. Iurlo ve arkadaşları KML’li çok yaşlı hastalarda imatinib ve çoklu ilaç kullanımını inceledikleri çalışmalarında benzer şekilde en sık kullanılan ilaç gruplarını sırasıyla kalp damar ve sindirim sistemine yönelik ilaçlar olarak saptamışlardır [7]. 65 yaş üstünde kalp damar sistemine ait ilaçların daha sık kullanımının nedeni kardiyovasküler hastalık insidans ve prevalansının yaş ile artmasıdır.

Proton pompa inhibitörleri mide asidi ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılan hem dünyada hem de ülkemizde en çok reçete edilen ilaçlardan biridir. Peptik ülser hastalığı ve gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde son derece etkili, *Helicobacter pylori* eradikasyonu tedavisinde üçlü tedavinin de kritik bir unsurudur. Ancak bu ilaçlar gereğinden fazla kullanılmakta, bu ilaçların kısa dönem ve özellikle de uzun dönem kullanımlarında ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda endişe duyulmaktadır [113]. Farklı popülasyonlarda yapılan birçok çoklu ilaç

kullanımı çalışmasında proton pompa inhibitörleri en sık kullanılan ilaç olarak saptanmıştır [26,109,114]. Çalışmamızda da tüm yaş gruplarında en sık kullanılan ilaç proton pompa inhibitörleri oldu.

Çalışma sürecinde hastaların günlük kullandığı ilaçlar incelendi. Hastane yatışı boyunca toplam alınan ilaç sayısı ve ilaç sayısını etkileyen faktörlere bakıldığında komorbidite varlığı, AML tanısı ve yatış süresi hastane yatışı boyunca daha çok ilaç kullanımı ile ilişkili bulundu. Hastaların %98.3'ü sindirim sistemine yönelik, %90.1'i ise antineoplastik-immunmodülatör ilaç kullanmaktaydı. Leger ve arkadaşları 122 hematolojik maligniteli kemoterapi ünitesinde tedavi alan ileri yaş hastada çoklu ilaç kullanımı ve ilaç etkileşimlerini araştırmış, çalışmaya dahil edilen hastaların %80'inde sindirim sistemine yönelik ilaç kullanımı saptamıştır [6]. Çalışmamızda düzenli kullanılan ilaçlarda olduğu gibi hastane yatışı süresince en sık kullanılan ilaç proton pompa inhibitörleri oldu. Hastaların %51'i hastane yatışı öncesi düzenli olarak proton pompa inhibitörü kullanırken, hastane yatışında oran %93.5'e yükselmiştir. Çalışmamız ilaçların gerekliliğini sorgulamamıştır ancak neredeyse hastaların tamamının proton pompa inhibitörü kullanmış olması gereklilik konusunda şüphe uyandırmıştır. Çoklu ilaç kullanımı ve ilaç etkileşimi için potansiyel riskli bir grup olan hematolojik maligniteli hastalarda gereksiz ilaç kullanımının yaygınlığı ve nedenlerine ilişkin çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Proton pompa inhibitörlerinden sonra sırasıyla en çok kullanılan ilaçların; ondansetron, nistatin, allopürinol, enoksaparin sodyum, feniramin, potasyum desteği, tramadol, trimetoprim sülfametaksazol, piperasilin tazobaktam olduğunu saptadık. Bu ilaçlar genellikle destekleyici bakım amacıyla hastaların kullandığı tedavilerdir. Destekleyici bakım, kemoterapinin olumsuz etkilerini iyileştirmeyi, kemoterapi dozunda azalma ve programdaki gecikmeleri önlemeyi amaçlar. Bu olumsuz etkiler bulantı/kusma, ishal, kabızlık, ağrı, sitopeni, ağır enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, mukozit, osteoporoz ve nöropatiyi içerir. Destekleyici bakım ile kanser hastalarının yaşam kalitesi ve hastaların tedaviye uyumu artmaktadır [33].

Hadjibabaie ve arkadaşlarının İran'da 6 aylık bir süreçte hematoloji servisinde takip edilen hastalarda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini inceledikleri kesitsel çalışmalarında 132 hastanın en sık kullandığı ilaçlar sırasıyla flukonazol, trimetoprim sülfametoksazol, allopürinol, imipenem ve vankomisin olarak görülmüştür [115]. Bu

çalışmada en sık kullanılan 5 ilacın neredeyse tamamının antimikrobiyal olması dikkat çekmektedir. Leger ve arkadaşlarının çalışmasında, kemoterapi ünitesinde takip edilen hematolojik maligniteli ileri yaşlı hastaların %80'i antimikrobiyal ilaç kullanmaktaydı [6]. Çalışma hastaların hangi antimikrobiyal tedaviyi hangi amaçla aldığı belirtilmemekle beraber hastaların ayaktan takip edilen hastalar olması daha çok profilaksi amacıyla antimikrobiyallerin kullanıldığını düşündürmektedir. Leger ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde çalışmamız süresince hastaların %80'nine yakını herhangi bir nedenden dolayı en az bir antimikrobiyal ilaç kullandı.

En sık kullanılan antimikrobiyal ilaç; hastaların %42'sinin kullandığı trimetoprim sülfametaksazol oldu. Trimetoprim sülfametoksazol, özellikle PCP'nin birincil profilaksisi için tercih edilen ilaçtır. Bir Cochrane meta-analizinde (akut lösemili 1155 yetişkin hasta ve KİT, solid organ transplantasyon alıcıları dahil), PCP insidansının trimetoprim sülfametoksazol profilaksisi alan hastalarda plasebo, *P. jirovecii*'ye karşı aktivite göstermeyen antimikrobiyal ajanlarla tedavi veya tedavi uygulanmamasına kıyasla %91 [RR= 0.09] azaldığı saptanmıştır, ancak trimetoprim sülfametoksazol profilaksisi hematoloji popülasyonlarında tüm nedenlere bağlı mortaliteyi belirgin şekilde azaltmamıştır [116]. 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5) ALL hastalarında, allojenik KİT yapılan hastalarda, alemtuzumab tedavisi alan hastalarda, fludarabin/ siklofosfamid/ rituksimab tedavisi alan hastalarda ve en az 4 hafta boyunca >20 mg/gün prednizon tedavisi alan hastalarda PCP profilaksisi önermektedir [39]. Çalışmamızda trimetoprim sülfametaksazol kullanan hastaların %89'u profilaksi amaçlı bu ilacı almaktaydı. Hadjibabaie ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %71.9'u trimetoprim sülfametaksazol almıştı, çalışmada hastaların hangi amaçla bu antimikrobiyali aldığı belirtilmemiştir. Hadjibabaie ve arkadaşları bizim çalışmamızda olduğu gibi heterojen bir hasta popülasyonunu çalışmaya dahil etmiş belli bir hematolojik malignite alt grubu seçmemiştir [115].

Hadjibabaie ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %55.3'ü imipenem kullanmaktaydı [115]. Çalışmamızda ise hastaların %27'si meropenem, %3'ü ise ertapenem kullandı, imipenem alan hiç hastamız olmadı. Hadjibabaie ve arkadaşlarının çalışmasının aksine çalışmamızda ikinci sıklıkla kullanılan antimikrobiyal ilaç; %39.4 hastaya ampirik tedavi amacıyla başlanılan piperasilin tazobaktamdı. Piperasilin tazobaktam, geniş spektrumlu yarı sentetik bir

antibiyotiktir. Diğer penisilinlerle karşılaştırıldığında *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkinliği artmıştır. Hastane enfeksiyonlarında ve febril nütropeni gibi geniş spektrumlu antibiyotik gerektiren diğer birçok durumda yaygın olarak kullanılmaktadır [117]. IDSA rehberi yüksek riskli febril nütropenik hastalarda ampirik tedavide sefepim, meropenem, imipenem veya piperasilin tazobaktam gibi bir antipsödomonal beta-laktam ajan ile monoterapinin başlatılmasını önermektedir [37]. Çalışmamız verisinin de gösterdiği üzere kurumuzda hematolojik maligniteli hastalarda ampirik tedavide en sık piperasilin tazobaktam kullanılmaktadır.

Yine Hadjibabaie ve arkadaşlarının çalışmasında flukonazol %90.91'lik kullanım oranıyla en sık kullanılan ilaçtı. Flukonazol alan 120 hasta arasında, 116 (%96.7) vakada başlıca endikasyon *Candida* spp. enfeksiyonlarına karşı profilaksiyken kalan 4 (%3.33) hasta mantar enfeksiyonlarının ampirik tedavisi için flukonazol almıştı [115]. Çalışmamızda ise flukonazol üçüncü sıklıkla kullanılan antimikrobiyal ilaçtı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %33.3'ü flukonazol kullandı. Büyük çoğunluğunda amaç antifungal profilaksiydi. Çalışmamız ile Hadjibabaie ve arkadaşlarının çalışması arasında antimikrobiyallerin bu denli farklı oranlarda saptanması, altta yatan hematolojik malignite tanısına, farklı tedavi protokollerinin uygulanmasına, mikroorganizmaların lokal direnç oranlarına ve hasta yönetimindeki farklılıklara bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hacettepe Üniversitesinde yapılan 641 hematolojik maligniteli hastada 5 yıllık bir süre içinde toplam 1.132 enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunun incelendiği çalışmada tespit edilen enfeksiyonların %43.4'ü klinik olarak ve %38.1'i ise mikrobiyolojik olarak belgelenmiştir. Pnömoni, klinik olarak belgelenmiş en yaygın enfeksiyon olarak saptanmıştır. İkinci sıklıkla cilt yumuşak doku enfeksiyonu gözlenmiştir [118]. Çalışmamız daha az hasta katılımlı bir çalışma olmasına rağmen Güven ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer olarak hastalarda en sık pnömoni, cilt yumuşak doku enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu saptanmıştır. İki çalışmada da enfeksiyon odağı saptanamayan ataklar %20'yi geçmemiştir. Güven ve arkadaşlarının çalışmasında 134 hematolojik maligniteli hastanın kan kültüründe üreme gözlenmiş, %51.4 gram negatif bakteriler, %39.5 gram pozitif bakteriler, %8.9 fungemi saptanmıştır. En sık etken *S. aureus*, ikinci sık etken *E.coli* olmuştur [118]. Çalışmamızda ise bakteriyeminin eşlik ettiği enfeksiyon ataklarının

%47.3'ünde gram negatif bakteriler, %52.6'sında gram pozitif bakteriler etken olarak saptanmıştır. *E.coli* ve *S. epidermidis* en sık gözlenen mikroorganizmalar olmuştur.

Febril nötropeni tıbbi bir acil durumdur. Hastane yatış süresinin uzamasına neden olur, tedavi maliyetini, morbidite ve mortaliteyi artırır. Ampirik antibiyotik kullanımıyla birlikte, kanser hastalarında febril nötropeniye bağlı ölüm oranı kademeli olarak %75'lerden %10'ların altına düşmüştür [119,120]. Febril nötropeni insidansı, hematolojik malignitenin tipine ve özellikle indüksiyon sırasında hastalığın tedavisi için gereken tedavinin agresifliğine bağlıdır [121]. Hematolojik malignitelerde özellikle akut lösemide febril nötropeni gelişme riski yüksektir [122]. Lösemik olmayan hematolojik malignite hastalarının % 20-25'inde ve lösemik hastaların %85-95'inde febril nötropeni gözlenmektedir [42]. Yıldız ve arkadaşları 2009-2017 yılları arasında lenfoma nedenli takip edilen 200 hastada gelişen enfeksiyonları retrospektif inceledikleri çalışmalarında, 65 lenfoma hastasında 93 enfeksiyon atağı gözlemiş, febril nötropeni insidansı %18.5 saptamışlardır. Çalışmada primer santral sinir sistemi lenfoması teşhisi konması, santral kateter varlığı ve serum laktat dehidrogenaz yüksekliğinin enfeksiyon riskini arttırdığı bulunmuştur. Bu çalışmada hastalarda gözlenen enfeksiyonların lokalizasyonu belirtilmemiştir [123]. Çalışmamızda febril nötropeni bütün hastaların %26.6'sında, lenfomalı hastaların %13'ünde saptanmış, lösemili hastalarda ise gözlenme oranı %54'e yükselmiştir. Lenfomalı hastalarda düşük oranda, lösemili hastalarda daha yüksek oranda febril nötropeni gözlenmiş olması literatür ile uyumludur.

Literatüre göre febril nötropeni ataklarının %20-30'unda enfeksiyöz bir kaynak tanımlanmaktadır [37,124]. Genellikle enfeksiyonun tek kanıtı, hastaların %10-25'inde belgelenen bakteriyemidir [37]. AML'li 95 hastada 382 febril nötropenik epizodun retrospektif incelenmesinde febril nötropeni ataklarının %64'ünde klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik enfeksiyon kanıtı tespit edilebilmiş, pulmoner enfeksiyonlar hem indüksiyon hem de konsolidasyon fazında en yaygın saptanan enfeksiyonlar olmuştur [125]. Demirel ve arkadaşlarının Ocak 2000 ile Aralık 2006 tarihleri arasında 73 hastada 750 febril nötropenik atağı retrospektif olarak inceledikleri çalışmada atakların %26'sında mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %21'inde klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %49'unda ise nedeni bulunamayan ateş saptanmıştır [126]. Çalışmamızda febril nötropeni ataklarında saptanan bakteriyemi oranı literatür ile uyumluymken mikrobiyolojik

olarak kanıtlı enfeksiyon oranı %20'nin altında bulunmuştur. Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda klinik ipuçlarının az olabilmesi mikrobiyolojik dökümantasyonun önemini artırmaktadır. COVID-19 pandemisiyle mücadele ettiğimiz bu dönemde bronkoskopi gibi tanısal işlemlerden kaçınılması, laboratuvarımızda bu dönemde PCP'ye yönelik tetkiklerde olduğu gibi spesifik tetkiklerin yapılmıyor oluşu, hastalardan uygun örneklerin, uygun zamanda ve uygun taşıma yöntemiyle laboratuvara ulaştırılamıyor oluşu mikrobiyolojik kanıt oranlarımızı düşürmüştür.

Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen enfeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirildiği ülkemizde yapılan bir çalışmada klinik olarak en sık alt solunum yolu ve üst solunum yolu enfeksiyonu gözlenmiştir [127]. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 59 hastada 90 febril nötropenik atak incelenmiş en sık kan dolaşım enfeksiyonları ve pnömoni gözlenmiştir [128]. Literatürle benzer olarak çalışmamızda febril nötropeni ataklarında sıklıkla akciğer enfeksiyonları gözlemlendi.

Gram negatif basiller, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, 1980'lere kadar nötropenik hastalarda en sık tanımlanan patojenler olurken [129] ilerleyen yıllarda gram pozitif mikroorganizmalara bağlı enfeksiyon sıklığı giderek artış göstermiştir [77]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 49 hastanede toplam 2340 hasta ile Mart 1995-Şubat 2001 yılları arasında yapılan çalışmada gram pozitif mikroorganizmaların oranı %62'den %76'ye yükselirken gram negatif mikroorganizmaların oranı %22'den %14'e düşmüştür [76]. Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda artışın sebebi net olarak bilinmemekle birlikte neden olan faktörler arasında santral venöz kataterlerin rutinde kullanılması, anti-psödomonal profilaksi rejimlerinin kullanılması, proton pompa inhibitörlerinin artan kullanımı, yüksek doz sitarabin içeren kemoterapötik rejimlerin kullanımı sayılabilir [130]. Bununla birlikte, yakın zamanlarda elde edilen veriler, 2000 öncesi dönemde gözlemlenen belgelenmiş enfeksiyonlarda gram-negatif bakterilerden gram-pozitif bakterilere geçişin yerini, antibiyotiğe dirençli gram-negatiflerin ortaya çıkmasıyla tekrar gram-negatif bakterilere doğru bir eğilim olduğunu göstermektedir [131–133]. Cömert ve arkadaşları 2014 yılındaki 236 febril nötropeni atağını inceledikleri çalışmalarında üremelerin %51.1'ini gram-pozitif bakteriler, %40.4'ünü gram-negatif bakterilerin oluşturduğunu saptamışlardır [134]. Celkan ve arkadaşları 2000- 2004 yılları

arasında yaptıkları çalışmada %62 oranında gram pozitif bakteri, %34 oranında gram negatif bakteri üremesi saptanmışlardır [135]. Velasco ve arkadaşlarının 719 hasta ile yaptıkları bir çalışmada %56 ile gram negatif basillerin üstünlüğü saptanmıştır [136]. Ahmad ve arkadaşlarının 2013 yılında 89 akut lösemi hastası ile yaptıkları bir çalışmada tüm kültürlerin içinde %85,4'ünün gram-negatif bakteriler olduğu görülmüştür [137]. Çalışmamızda bakteriyemik seyreden febril nötropeni ataklarında %45.4 gram pozitif etken, %54.5 gram negatif etken saptanmıştır. Gram pozitif ya da gram negatif bakterilerin üstünlüğü yıllara, kliniklere ve tedavi rejimlerine göre değişiklik göstermektedir. Literatürde her ikisini de destekleyen çalışmalar mevcuttur. Belirtmek isteriz ki çalışmamız tek merkezli, kısa süreli bir çalışma olup az sayıda hasta ile yapılmıştır, hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon gelişim hakkında genel bir sonuç elde etmek için yeterli değildir. Buna rağmen çalışmamızın kayda değer sonuçlarından biri enfeksiyon veya febril nötropeni gelişimi ile hastane yatışı boyunca 20'den fazla ilaç kullanımı arasında saptadığımız ilişkidir.

İlaçlarla ilişkili ciddi advers reaksiyonlar ve ciddi advers olaylar hakkındaki bilgilerin belirlenmesi, değerlendirilmesi ve raporlanması hasta güvenliği açısından önemlidir. Yapılan bir meta-analizde advers olayların yılda 100.000 ölümden sorumlu olduğu saptanmıştır [138]. Hematolojik maligniteli hastalar trombositleri, endotel hücrelerini ve hemostatik kan faktörlerini doğrudan etkileyebilecek kemoterapi ilaçları almaktadır. Bu nedenle hematolojik maligniteli hastalarda advers reaksiyonları ve olayları tespit etmek çok zordur [139]. Onkolojik hastalarda hastaneye yatış nedenleri olarak advers ilaç reaksiyonları ve ilaç etkileşimlerini inceleyen bir çalışmada hematolojik malignitesi olan hastaların, solid tümörleri olanlara göre advers olay sonrası hastane yatış olasılıkları 12 kat daha fazla bulunmuştur (OR: 12,1, %95 GA 5,9–25,0; $P < 0.0001$) [140]. Rout ve arkadaşları 126 onkolojik hastayı prospektif olarak inceledikleri çalışmalarında %88.4 advers olay gözlenmiş, en sık gözlenen advers olay bulantı ve kusma olarak saptanmıştır [141]. Prasad ve arkadaşları, Swathi ve arkadaşları da çalışmalarında advers olay olarak en sık bulantı-kusma saptanmışlardır [142,143]. Çalışmamızda %78.1 advers olay gözlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak en sık gözlenen advers olay bulantı kusma olmuştur. Çalışmamızda enfektif komplikasyonlar Rout ve arkadaşlarının çalışmasına kıyasla daha sık gözlenmiştir. Farklılığın ana nedeni Rout ve arkadaşlarının çalışmasında hematolojik maligniteli hastaların yanı sıra solid tümörlü

hastalarında dahil edilmesidir. Rout ve arkadaşları çalışmalarında şiddet değerlendirmesine göre advers olayların çoğunluğunun (%69.31) orta düzeyde olduğunu, ardından hafif (%20.36) ve şiddetli (%10.33) olaylar gözleendiğini saptamıştır [141]. Bizim çalışmamızda ise en sık hafif olaylar, en seyrek ise şiddetli olaylar gözlenmiştir.

İlerleyen yaşın kendi başına advers olay riskinin artmasının bir nedeni olup olmadığı konusunda çok fazla tartışma olmuştur. Gurwitz ve Avorn, “hastaya özgü fizyolojik ve fonksiyonel özelliklerin, spesifik ilaç tedavileriyle ilişkili hem olumsuz hem de faydalı sonuçların tahmin edilmesinde muhtemelen herhangi bir kronolojik ölçümden daha önemli olduğu” sonucuna varmıştır [144]. Huzurevindeki hastalar özellikle advers olaylara karşı savunmasız görünmektedir. Gürcistan'daki iki huzurevinde yapılan 5 yıllık prospektif bir çalışma, 332 sakinin %67'sinde olası advers olay yaşandığını bulmuştur [145]. Dünyanın dört bir yanından birçok çalışma, en azından bazı tıbbi durumlar için artan yaş ile advers olay görülme oranı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir [146–148]. Lavan ve arkadaşlarının kanserli çoklu morbidite ve çoklu ilaç kullanımı ile advers ilaç reaksiyonları arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada ise advers olaylarla yaş, cinsiyet, günlük ilaç sayısı, hastane kalış süresi veya ölüm arasında bir ilişki tespit edilmemiştir [149]. Lavan ve arkadaşlarının çalışmasının aksine advers olaylar ile çoklu ilaç kullanımını ilişkilendiren birçok çalışma mevcuttur [145,150,151]. Zhang ve arkadaşlarının 28 548 katılımcılı retrospektif çalışmasında hastane kalış süresi ve CCI ile advers olay arasında ilişki bulunmuştur [152].

Çalışmamızda advers olay gelişimini etkileyen faktörler; yaş, komorbidite varlığı, komorbidite sayısı, modifiye CCI, çoklu ilaç kullanımı, ECOG performans skoru, hastane yatış süresi, hastane yatışı boyunca toplam kullanılan ilaç sayısı olarak bulunmuştur. Çalışmamızda gözlenen advers olaylar herhangi bir ilaca atfedilmemiştir ancak enfeksiyon dışı klinik olarak önemli advers olaylar antimikrobiyal kullanan hastalarda, antimikrobiyal kullanmayan hastalara göre daha sık rastlanmıştır. Antimikrobiyal kullanımı ile klinik olarak önemli advers olaylar arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Tamma ve arkadaşları hastanede yatan ve antibiyotik tedavisi gören hastalarda antibiyotiğe bağlı advers olay gelişme olasılığını inceledikleri çalışmalarında en az 24 saat antibiyotik tedavisi alan hastanede yatan hastaların %20'sinde antibiyotikle ilişkili advers olay

geliştiğini ve her 10 günlük ek antibiyotik tedavisinin advers olay riskini %3 artırdığını bulmuştur [153].

Onkolojik hastalarda potansiyel ilaç ilaç etkileşimi insidansı %27 ile %63 arasında değişmektedir [140,154,155]. Bazı alışmalar hematolojik maligniteli hastalarda onkolojik hastalardan daha yüksek potansiyel ilaç ilaç etkileşim sıklığı bildirmiştir. Tavakoli-Ardakani ve arkadaşları Drug Interaction Facts™ veri tabanını kullandıkları çalışmalarında antineoplastik tedavi alan hastanede yatan 224 onko-hematolojik hastada (%72.8 onkolojik ve %27.2 hematolojik hasta) potansiyel ilaç ilaç etkileşim prevalansını %37.5, hematolojik maligniteli hastalarda ise %54.1 bulmuşlardır [156]. Hadjibabaie ve arkadaşları 132 hematolojik maligniteli hastada ilaç etkileşimlerine Lexi-Interact On Desktop (UptoDate) yazılımı ile bakmış majör ve orta düzey ilaç etkileşim sıklığını %62,9 bulmuştur [115]. KİT yapılan 70 erişkin hastada nakilden 1 gün önce kullanılan ilaçlar arasındaki ilaç ilaç etkileşim prevalansı Micromedex veri tabanı kullanılarak belirlenmiş, %60'lık bir prevalans elde edilmiştir. Hastaların %21.4'ünde ise en az bir major ilaç ilaç etkileşimi saptanmıştır [157]. Leger ve arkadaşları 70 yaş üstü hematolojik maligniteli 122 hastada Drug Interactions Facts™ veri tabanıyla potansiyel ilaç etkileşimlerini inceledikleri çalışmalarında ilaç ilaç etkileşim prevalansını %71.3 saptamıştır [6]. Ataei ve arkadaşları hematolojik malignite nedenli yatarak takip edilen hastalarda potansiyel ilaç ilaç etkileşimlerin UptoDate ve Drug Interaction Facts™ veri tabanında incelemiş, ilaç etkileşim prevalansını %90'a yakın bulmuştur [158]. Bununla birlikte, bu konuda kullanılan metodolojilerle ilgili olarak veri tabanları, çalışma tasarımları ve tanımlar açısından çok sayıda farklılık vardır, bu nedenle bir karşılaştırma yapmak zordur. Tablo 5.1'de hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bazı etkileşim çalışmaları ve saptanan ilaç etkileşim prevalansları özetlenmiştir.

Tablo 5.1. Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bazı ilaç etkileşim çalışmaları

Çalışma Adı	-Çalışma yaş aralığı -Malignite türü -Toplam çalışma süresi -Hasta sayısı -Ayaktan hasta/yatan hasta	-Kullanılan veri tabanı	Potansiyel ilaç etkileşim prevalansı
Tavakoli-Ardakani ve arkadaşları	-14-90 yaş -Bütün onkolojik maligniteler -Haziran 2009-Haziran 2010 -224 hasta (61'i HM) -Yatan hasta	Drug Interaction Facts™	%54.1 (HM'li hastalarda)
Hadjibabaie ve arkadaşları	-5-65 yaş -Hematolojik malignite -Ekim 2011-Mart 2012 -132 hasta -Ayaktan hasta	UptoDate	%62.9 (major ve orta düzey etkileşim prevalansı)
Guastaldi ve arkadaşları	-19-66 yaş -KİT yapılan hastalar -7 ay -70 hasta -Yatan hasta	Micromedex	%60(Bütün hastalar, KİT'den bir gün önce)
Leger ve arkadaşları	-70 yaş üstü -Hematolojik malignite -Nisan 2015-Temmuz 2015 -122 hasta -Ayaktan hasta	Drug Interaction Facts™	%71.3
Ataei ve arkadaşları	-18 yaş üstü -Hematolojik malignite -2011-2015 -76 hasta -Yatan hasta	Drug Interaction Facts™ UptoDate	%87
Espinoza ve arkadaşları	-18 yaş üstü -Hematolojik malignite -Kasım 2012-Şubat 2013 -58 hasta -Yatan hasta	Drug Interaction Facts™ Micromedex	%60
Çalışmamız	-18 yaş üstü -Hematolojik malignite -Ocak 2021-Temmuz 2021 -233 hasta -Yatan Hasta	UptoDate Drugs.com MedScape	%94 %96 %91

Çalışmamızda 3 farklı etkileşim sisteminde ilaç etkileşimlerine bakılmış, 3 etkileşim sisteminde de ilaç ilaç etkileşim prevalansı %90 üzerinde saptanarak çok yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek oranda etkileşim saptanmasının nedeni hastaların aldığı ilaçların her gün tek tek incelenmesi ve etkileşimlere günlük bakılarak kayıt altına alınmış olmasıdır. Major ilaç etkileşim

prevalansı ise; Uptodate'de (X kategorisi) %38.1, Drugs.com'da %64.8 ve MedScape'de (kontrendike ve ciddi alternatif kullan) %76.7 saptanmıştır. 3 sistemde saptanan major etkileşim prevalansı birbirinden bir hayli farklıdır. Bu farklılığın ana nedeni veritabanlarının etkileşimleri saptamak için kullandığı kaynakların farklı oluşudur.

Çalışmamız literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşimlere odaklanmıştır. Üç etkileşim sisteminde saptanan potansiyel ilaç ilaç etkileşimlerinin %34.3-44'ü antimikrobiyal ilişkili bulunmuş, UptoDate'de %57, Drugs.com' da %66, MedScape'de %66 antimikrobiyal ve diğer ilaçlar arasında etkileşim prevalansı saptanmıştır. Antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasındaki major etkileşim prevalansları ise; UptoDate'de %22.3, Drugs.com'da %46.3, MedScape'de %65.2 saptanmıştır.

Tavakoli-Ardakani ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların kullandığı ilaç sayısı ve daha uzun hastanede kalış süresi ile potansiyel ilaç etkileşimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki ($p < 0,001$, $p < 0,001$) saptanmıştır [156]. Hadjibabaie ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların incelenen farklı demografik, klinik ve paraklinik özellikleri arasında, yalnızca hematoloji-onkoloji servisinde kalış sırasında uygulanan ilaç sayısı potansiyel ilaç etkileşim gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili saptanmıştır [115]. Farklı hasta popülasyonlarında yapılan birçok çalışmada ilaç sayısı ve potansiyel ilaç etkileşim sayısı arasında korelasyon bulunmuştur [155,159–162]. Çalışmamızda da hastane yatışı boyunca kullanılan ilaç sayısı arttıkça hem bütün ilaçlar arasında meydana gelebilecek hem de antimikrobiyal ilişkili ilaç etkileşim sayısında artış gözlenmiştir.

Hadjibabaie ve arkadaşlarının UptoDate veri tabanını kullandıkları çalışmasında en sık etkileşime giren ilaç flukonazol (%25.95), en sık gözlenen etkileşim ise trimetoprim sülfametoksazol ve flukonazol arasında olmuştur [115]. Espinoza ve arkadaşları yatarak takip edilen 58 hematolojik maligniteli hastada potansiyel ilaç etkileşimlerini araştırdıkları çalışmalarında ilaç etkileşimlerinin çoğunun antineoplastik olmayan ilaçlar arasında olduğunu gözlemiştir. Çalışmada en sık etkileşime giren ilaçlar azol antifungaller, immünosupresif ilaçlar, antiemetikler, diüretikler, analjezikler, antidepresanlar (seçici serotonin geri alım inhibitörleri), proton pompa inhibitörleri, benzodiazepinler, statinler ve kortikosteroidler olarak saptanmıştır. Espinoza ve arkadaşları çalışmalarında Micromedex ve Drug

Interaction Facts™ veri tabanlarını kullanmıştır [163]. Leger ve arkadaşlarının çalışmasında belirlenen majör ve orta kategoride potansiyel ilaç ilaç etkileşimlerinde, en sık merkezi etkili antiadrenerjik ajanlar ve beta bloke edici ajanlar, K vitamini antagonistleri ve trimetoprim sülfametaksazolün yer aldığı gözlenmiştir [6]. Guastaldi ve arkadaşlarının çalışmasında potansiyel ilaç etkileşimlerine en sık dahil olan ilaçlar siklosporin, fenitoin ve flukonazol olarak saptanmıştır [157]. Bahsedilen çalışmalarda ilaçlar arasındaki bütün etkileşimler incelenmiş olmasına rağmen sık görülen etkileşim çiftlerinde flukonazol ve trimetoprim sülfametoksazolün yer alması ilgi çekicidir. Bizim çalışmamızda antimikrobiyal ilişkili etkileşimlerde en sık etkileşime giren antimikrobiyaller; flukonazol, trimetoprim sülfametoksazol, siprofloksasin, metronidazol, izoniazid olarak saptanmıştır. Antimikrobiyaller ile en sık etkileşime giren üç ilaç ise; ondansetron, proton pompa inhibitörleri, tramadol olarak saptanmıştır. Destek tedavisi amacıyla verilen bu ilaçları kullanırken özellikle dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamak isteriz.

Çalışmamızda gözlenen antimikrobiyal ilişkili etkileşimlerin çoğunluğunda etkileşim sonucunda QT mesafesinde uzama olabileceği saptanmıştır. QT aralığı uzaması, belirli ilaç gruplarının kombinasyonu ile oluşabilen ve/veya artabilen ciddi bir yan etkidir. Malign hastalığı olan veya KİT uygulanan hastalar, çok sayıda ilaç aldıkları ve elektrolit anormalliklerinin yüksek prevalansı (hipokalemi, hipomagnezemi) bulunduğundan, bu kardiyak aritmiler açısından özellikle yüksek risk altındadır [115]. Bu etkiye sahip ilaçların eşzamanlı kullanımından kaçınılamazsa, elektrokardiyogramın izlenmesi ve plazma potasyum ve magnezyum seviyelerinin ayarlanması önerilir [163].

Potansiyel ilaç etkileşimleri yaygınlığını değerlendiren ticari olarak mevcut elektronik veri tabanlarının kullanılabilirliğini ve uygunluğunu değerlendirme amacıyla Roblex ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde veri tabanlarınca tespit edilen potansiyel ilaç etkileşimlerinde büyük farklılıklar olduğu gözlenmiştir [22]. Vonbach ve arkadaşları Drug Interaction Facts, Drug-Reax, UptoDate ve Pharmavista veri tabanlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında UptoDate veri tabanının en iyi duyarlılığı gösterdiğini, hiçbir programın toplam etkileşim sayısının %50'sinden fazlasını bulamadığını, test edilen dört veri tabanının hiçbirinin ideal olmadığını bulmuşlardır [164]. Akdemir Kalkan ve arkadaşlarının yaptığı antimikrobiyal kullanan 907 hastanın incelendiği nokta prevalans çalışmasında iki

parametre kullanılmış; “1. Diğer veritabanları tarafından bildirilen etkileşimleri bildirmek için bir veritabanı ne kadar verimli? 2. Başka veritabanları tarafından bildirilen en yüksek etkileşim seviyesini bildirmek için bir veritabanı ne kadar verimlidir?” sorularının yanıtı aranmıştır. Bu çalışmada UptoDate olası ilaç etkileşimlerini bildirmede MedScape ve Drugs.com veri tabanlarına göre biraz daha güçlü bulunmuştur [26]. Micromedex, Drugs.com, UptoDate veri tabanlarının karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada Micromedex’in ilaç etkileşimiyle ilgili advers olay için en iyi duyarlılığa sahip olduğu (0.76), bunu UptoDate (0.50) ve Drugs.com’un (0.40) izlediği bulunmuştur. Bu çalışmada veri tabanları arasında özgülük ve negatif prediktif değerler açısından fark bulunmamıştır [165]. Kara ve arkadaşları yoğun bakım hastalarında antibiyotiklerin diğer ilaçlarla etkileşimini inceledikleri çalışmalarında ilaç etkileşimlerine Micromedex, MedScape ve Drugs.com veri tabanlarından bakmış, en fazla MedScape veri tabanı ile saptanan ilaç etkileşimlerini klinik olarak anlamlı bulmuşlardır [166]. Çalışmamızda da üç etkileşim sistemi arasında uyum saptanmamıştır. Kalkan ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi antimikrobiyal ilişkili hem major etkileşimleri hem de bütün etkileşimleri saptamada UptoDate (10/80, 758/1277) veri tabanının Drugs.com (10/308, 758/2054) ve MedScape (10/409, 758/1476) veri tabanlarına göre biraz daha güçlü olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızın ve diğer çalışmaların ortak sonucu; klinisyenler potansiyel olarak ciddi bir ilaç etkileşimini saptama potansiyelini en üst düzeye çıkarmak için birden fazla ilaç etkileşim veri tabanına başvurmalıdır.

Potansiyel ilaç etkileşimlerinin klinik yansımaları irdeleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Das ve arkadaşları tıp departmanında yatırılarak takip edilen 155 hastanın yatışının ikinci gününde aldığı ilaçları inceleyerek ilaçlar arasındaki etkileşimlere MedScape veri tabanında baktıkları çalışmalarında saptanan etkileşimlerin klinik yansımaları gözlemlenmemiş, farklı yazılımlar tarafından bildirilen potansiyel ilaç etkileşimleri nedeniyle reçeteyi değiştirmeden önce klinik sağduyu gerekliliğini vurgulamışlardır [167]. Bizim çalışmamızda ise üç etkileşim sisteminde de saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimlerin yaklaşık %9’u klinik olarak gözlenmiş, üç etkileşim sistemi arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Das ve arkadaşlarının çalışması ile çalışmamız arasında metodolojik olarak bir hayli farklılık vardır. Das ve arkadaşlarının çalışması 30 günlük bir

çalışmayken çalışmamız altı aylık bir süreci kapsamaktadır. Çalışmamızda hastaların tek günlük ilaç kullanımını değil hastane yatışı boyunca her gün aldığı ilaçlar ve etkileşimler incelenmiştir. Ayrıca maligniteli hastaların advers olaylar için riskli bir grup oluşu çalışmalar arasındaki farklılığın temel sebebi olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz kayda değer sonuçlardan biri amikasin, siprofloksasin ve klaritromisin ile saptanan major etkileşimlerin diğer antimikrobiyal ilişkili major etkileşimlere kıyasla klinik yansımasının daha yüksek oranda gözlenmesidir. Literatürde az sayıda çalışma olması nedeniyle veri tabanlarında saptanan potansiyel etkileşimlerin klinik yansımasını inceleyen büyük çaplı, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda katılımcı sayısının az olması nedeniyle mortalite risk faktörleri hesaplanmamıştır. Buna rağmen bazı durumlar mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bunlardan bir tanesi yaştır. Çalışmamızda ölen hastaların yaş ortalaması sağ kalan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Monnereau ve arkadaşlarının 37.549 hematolojik maligniteli hastada uzun dönemde sağkalıma etki eden faktörleri inceledikleri çalışmada yaşlı hastalarda (>75 yaş) tanıdan kısa bir süre sonra net ölüm oranı genç hastalardan (15-45 yaş) üç ila on kat daha yüksek saptanmıştır [168].

Performans değerlendirmesinin birçok kanser türünde sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [169,170]. Örneğin, 5-florourasil alan metastatik kolorektal kanserli 3825 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ECOG performans skorunun 0 ve 1 olması, ECOG performans skoru >1'e kıyasla daha uzun bir sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir [171]. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli 1207 hastayla yapılan bir çalışmada ECOG performans skoru 2 olan hastalar, ECOG performans skoru 0 veya 1 olan hastalardan önemli ölçüde daha kötü sağkalım sonucu göstermiştir [172]. Çalışmamızda da ECOG performans skoru ölen hastalarda istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. Ancak bahsedilen çalışmalardan farklı olarak ECOG performans skoru 3 ve üzerinde puan almak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızın katılımcı sayısı diğer çalışmalara kıyasla bir hayli azdır ve eşlik eden maligniteler çok farklıdır. Genel bir sonuca varmak için yüksek katılımcılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önceden bahsettiğimiz gibi CCI prognoz ve sağkalımın bir öngörücüsü olarak yaygın şekilde kullanılan bir yöntemdir [101,102]. Çalışmamızda da modifiye CCI ölen hastalarda istatistiksel anlamli olarak yüksek bulunmuştur.

Hematolojik malignitesi olan hastalardaki enfeksiyöz komplikasyonlar, tanı teknikleri ve antimikrobiyal tedavideki önemli ilerlemelere rağmen hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. 2010 ve 2016 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kanser hastalarında enfeksiyonun ölüm nedeni olarak ne kadar tanımlandığını belirlemek için Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar Programından (SEER) elde edilen veriler araştırılmıştır. 1.012.769 vakanın dahil edildiği çalışmada enfeksiyon, vakaların %1,89'unda (n = 19,155) ölüm nedeni olarak belirlenmiş, hematolojik malignite tanısı alan hastalarda ise enfeksiyona bağlı mortalite (%3.6, n = 3.472), hematolojik olmayan malign hastalıklara (%1.7, n = 15683) kıyasla çok daha yüksek saptanmıştır [173]. Çalışmamız popülasyonu sadece yatan hastaları içermesi nedeniyle enfeksiyona bağlı mortalite %7.7 ile daha yüksek saptandı. Atak başı mortalite oranı ise %9.1 saptandı. Literatürde hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon atağı başına ölüm oranını daha düşük [134] ve daha yüksek [118,174,175] bildiren çalışmalar mevcuttur.

Çalışma Kısıtlılığı:

Çalışmamız, heterojen hasta özellikleri, çok sayıda farklı kemoterapi rejimleri alan farklı hematolojik malignite alt türüne ait hastalar içermesi, çalışma süresinin kısa (6 aylık) olması, randomizasyon gibi tercih edilen yöntemlerin tercih edilmemesi, tek merkezli kesitsel tasarımı nedeniyle sınırlıdır. COVID 19 pandemisinin neden olduğu yoğunluk dolayısıyla verilerin retrospektif olarak toplanması ilaç etkileşimlerine müdahale edilememesi. Verilerin reçeteli ilaçları içeriyor oluşu ve reçetesiz satılan ilaçlar, şifalı bitkiler veya hastalar tarafından kolayca ifşa edilmeyen diğer takviyeleri içermemesi. Çalışmamızın bu grup ilaçların neden olduğu etkileşimler ve sonuçlarını yansıtmaması.

Çalışmamızın diğer kısıtlılıkları advers olaylar değerlendirilirken tanımlaması daha zor olan ilaca bağlı nötropeni, trombositopeni, anemi gibi hematolojik advers olayların kayıt altına alınmamış olması, çalışmamız ekibinde klinik eczacının olmaması bu sebeple advers olayların ve ilaç etkileşimlerinin yeterince objektif değerlendirilememiş olmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hematolojik malignite nedenli yatarak tedavi alan hastalarda çoklu ilaç kullanımı, antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşimlerin yaygınlığını araştırmayı amaçladığımız kesitsel gözlemsel çalışmamızda klinisyenlere yol gösterecek bazı sonuçlar elde ettik.

- Artan yaş ve komorbiditelerin yanı sıra kemoterapi öyküsü çoklu ilaç kullanımını artırmaktadır.
- Çoklu ilaç kullanan hastalarda daha düşük GFR değerleri gözlenmektedir. Asıl sebep ilaçlar mı yoksa eşlik eden komorbiditeler mi tam olarak anlaşılmasa da hastalara özellikle nefrotoksik ilaçlar başlanırken çoklu ilaç kullanımı gözden geçirilmelidir.
- Hastalar aynı zamanda en fazla ilacı genellikle kemoterapi alırken veya enfeksiyon gelişimi gözlemlendiğinde almaktadır. Aynı anda fazla miktarda ilaç alımı advers olay gelişimi, antimikrobiyal ilişkili major potansiyel ilaç etkileşimi ve bu etkileşimlerin klinik yansımasıyla ilişkili bulunmuştur.
- Hastane yatış süresi (özellikle >30 gün), Akut lösemi veya MM tanısı, komorbidite varlığı, enfeksiyon ve febril nötropeni gelişimi toplam kullanılan ilaç sayısını artırmaktadır.
- Hastalar antimikrobiyalleri sıklıkla profilaksi amacıyla almaktadır.
- Hematolojik maligniteli hastalarda gözlenen enfeksiyonlarda mikrobiyolojik tanı oranımız nispeten düşüktür, tanı için daha özverili olmalı, uygun materyallerin laboratuvara uygun şekilde taşınması sağlanmalıdır.
- İleri yaş, komorbidite varlığı, modifiye CCI'nin yüksek olması, yüksek ECOG performans skoru, çoklu ilaç kullanımı, toplam alınan ilaç sayısının artışı, aynı anda daha fazla ilaç almak, antimikrobiyal kullanımı advers olay gelişimini etkilemektedir. Advers olay gelişen hastalarda daha uzun yatış süresi saptanmıştır. Bu özellikleri sağlayan hastalarda advers olaylar daha dikkatli takip edilmeli, mümkünse kullanılan ilaçlarda sadeleştirmeye gidilmelidir.

- Üç etkileşim sistemi birbirinden çok farklı saptanmıştır. Veri tabanlarının birbiriyle uyumu çok azdır. İlaçlar arasında etkileşime bakılırken farklı veri tabanlarını aynı anda kullanmak gerekmektedir.
- Veri tabanlarında saptanan potansiyel ilaç etkileşimlerinin klinik yansımalarını inceleyen az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimlerin %9'luk kısmının kliniğe yansıdığı bulunmuştur. Hasta popülasyonumuzun hematolojik maligniteli hastalar olması, yüksek oranda kemoterapi kullanımı diğer popülasyonlara göre daha yüksek oranda klinik yansımaya karşışmamıza neden olmuş olabilir. Veri tabanlarında saptanan potansiyel etkileşimlerin klinik yansımalarını inceleyen büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Hastaların kullandığı ilaçlar arasında etkileşim saptansa dahi ilaçların birlikte verilmesi gerekebilmektedir. Antimikrobiyal ilişkili etkileşimlerin çoğunda klinik yansıma olarak QT mesafesinin uzadığını göz önünde bulundurduğumuzda hastaların advers olaylar açısından yakın takibi, semptomların sorgulanması, elektrokardiyografi ve elektrolit takibi önem kazanmaktadır.
- Sıklıkla etkileşime giren antimikrobiyaller flukonazol, trimetoprim sülfametaksazol, siprofloksasin, metronidazol, izoniazid; sık etkileşime girilen ilaçlar destek tedavisi amacıyla verilen ilaçlar olarak saptanmıştır. Bahsedilen antimikrobiyallerin çoğu profilaksi amacıyla kullanılmakta, ilaçların yönetimi genellikle hematologlar tarafından yapılmaktadır. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji konsültan hekimi için ise sık gözlenen major etkileşimler arasında olmaları nedeniyle meropenem ve tramadolün etkileşimi sonucu nöbet eşiğinin düşebileceği, piperasilin tazobaktam ve enoksaparinin etkileşimi sonucunda antikoagülasyonun artabileceği akılda tutulmalıdır.
- Potansiyel major etkileşimlerin klinik yansıması ile etkileşime sebep olan antimikrobiyal arasındaki ilişki incelendiğinde amikasin, siprofloksasin, klaritromisin ve linezolid kullanan hastalarda saptanan antimikrobiyal ilişkili major etkileşimlerin daha yüksek oranda klinik yansıması olduğu görüldü. Bu sonuca istinaden diyebiliriz ki özellikle bu antimikrobiyallerin

kullanımında ilaç etkileşimlerinden mümkün olduğu kadar kaçınılarak, alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

- İleri yaş, yüksek modifiye CCI, yüksek ECOG performans skoru, enfeksiyon ve febril nütropeni gelişimi mortalite ile ilişkili bulunmuştur.



7. KAYNAKÇA

1. Swerdlow, S.H., Campo, E., Pileri, S.A., Lee Harris, N., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G.A., Zelenetz, A.D., *vd.* (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127, 2375–2390.
2. Ehooman, F., Biard, L., Lemiale, V., Contou, D., de Prost, N., Mokart, D., Pène, F., Kouatchet, A., Mayaux, J., Demoule, A., *vd.* (2019). Long-term health-related quality of life of critically ill patients with haematological malignancies: a prospective observational multicenter study. *Ann. Intensive Care* 9. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0478-3>.
3. Wiernik, P.H., Dutcher, J.P., ve Gertz, M.A. (2018). Neoplastic diseases of the blood. *Neoplast. Dis. Blood*, 1–1338.
4. Safdar, A., ve Armstrong, D. (2011). Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: Neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin. Infect. Dis.* 53, 798–806.
5. O'Brien, S.N., Blijlevens, N.M.A., Mahfouz, T.H., ve Anaissie, E.J. (2003). Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 438–472.
6. Leger, D.Y., Moreau, S., Signol, N., Fargeas, J.B., Picat, M.A., Penot, A., Abraham, J., Laroche, M.L., ve Bordessoule, D. (2018). Polypharmacy, potentially inappropriate medications and drug-drug interactions in geriatric patients with hematologic malignancy: Observational single-center study of 122 patients. *J. Geriatr. Oncol.* 9, 60–67.
7. Iurlo, A., Nobili, A., Latagliata, R., Bucelli, C., Castagnetti, F., Breccia, M., Abruzzese, E., Cattaneo, D., Fava, C., Ferrero, D., *vd.* (2016). Imatinib and polypharmacy in very old patients with chronic myeloid leukemia: Effects on response rate, toxicity and outcome. *Oncotarget* 7, 80083–80090.
8. Aronson, J.K. (2007). Communicating information about drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 63, 637–639.
9. Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., ve Caughey, G.E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 17, 230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29017448> [Erişim Haziran 26, 2019].
10. The prognostic importance of polypharmacy in older adults treated for acute myelogenous leukemia (AML) (2008). *Bone* 23, 1–7.
11. Sokol, K.C., Knudsen, J.F., ve Li, M.M. (2007). Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J. Clin. Pharm. Ther.* 32, 169–175.
12. Dhakal, P., Lyden, E., Muir, K.L.E., Al-Kadhimi, Z.S., Koll, T., Maness, L.J., Gundabolu, K., ve Bhatt, V.R. (2020). Prevalence and effects of polypharmacy on overall survival in acute myeloid leukemia. *Leuk.*

Lymphoma 61, 1702–1708. Available at:
<https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1737687>.

13. Puts, M.T.E., Costa-Lima, B., Monette, J., Girre, V., Wolfson, C., Batist, G., ve Bergman, H. (2009). Medication problems in older, newly diagnosed cancer patients in canada: How common are they?: A prospective pilot study. *Drugs and Aging* 26, 519–536.
14. Ponte, M.L., Wachs, L., Wachs, A., ve Serra, H.A. (2017). Prescribing cascade. A proposed new way to evaluate it. *Medicina (B. Aires)*. 77, 13–16.
15. Arslan, Ş. (2000). Drug use in older people. *J Am Geriatr Soc.* 3, 56–60. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12110084/>.
16. AKINCI, A. (2006). PRESCRIBING IN ELDERLY ACCORDING TO THE PRINCIPLES OF RATIONAL DRUG USE AND THE DIMENTIONS OF DRUG UTILIZATION IN ELDERLY IN TURKEY. *TURKISH J. Geriatr.*, 19–27. Available at: http://geriatri.dergisi.org/uploads/pdf/pdf_TJG_323.pdf.
17. Hanlon, J.T., Lindblad, C.I., Hajjar, E.R., ve McCarthy, T.C. (2003). Update on drug-related problems in the elderly. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 1, 38–43.
18. Field, T.S., Gurwitz, J.H., Avorn, J., McCormick, D., Jain, S., Eckler, M., Benser, M., ve Bates, D.W. (2001). Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch. Intern. Med.* 161, 1629–1634.
19. Wimmer, B.C., Cross, A.J., Jokanovic, N., Wiese, M.D., George, J., Johnell, K., Diug, B., ve Bell, J.S. (2017). Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 65, 747–753.
20. Rawle, M.J., Cooper, R., Kuh, D., ve Richards, M. (2018). Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 66, 916–923.
21. Caterina, P., Antonello, D.P., Chiara, G., Chiara, C., Giacomo, L., ve Antonio, S. (2013). Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in MexicoPotential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency. 4, 1–14.
22. Roblek, T., Vaupotic, T., Mrhar, A., ve Lainscak, M. (2015). Drug-drug interaction software in clinical practice: A systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 71, 131–142.
23. Corrie, K., ve Hardman, J.G. (2017). Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesth. Intensive Care Med.* 18, 331–334. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.04.006>.
24. Katzung, B., Masters, S., ve Trevor, A. (2018). *Basic & clinical pharmacology / by Betram G. Katzung. 14th edition ed.* New York: Lange Medical Publications Available at: [http://dl.mehrsys.ir/pdf-books/Basic and Clinical Pharmacology 14th Edition \(www.myuptodate.com\).pdf](http://dl.mehrsys.ir/pdf-books/Basic and Clinical Pharmacology 14th Edition (www.myuptodate.com).pdf).
25. Scott, A., ve Scott, G. (2013). *Mechanisms of Drug Interactions.* Pharm. Tech

Top. *VOLUME 18*. Available at:

https://www.ichpnet.org/publications_resources/member_resources_and_toolkits/ptt/Interactions.pdf.

26. Akdemir Kalkan, İ., Çınar, G., Pehlivanlı, A., Ürkmez, F., Topaloğlu, İ.E., Akyol, B., Onay Beşikçi, A., Azap, A., ve Memikoğlu, K.O. (2021). Pattern of systemic antibiotic use and potential drug interactions: Evaluations through a point prevalence study in Ankara university hospitals. *Turkish J. Med. Sci.* 51, 523–529.
27. Vanham, D., Spinewine, A., Hantson, P., Wittebole, X., Wouters, D., ve Sneyers, B. (2017). Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *J. Crit. Care* 38, 97–103. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.09.014>.
28. Patel, D., Bertz, R., Ren, S., Boulton, D.W., ve Någård, M. (2020). A Systematic Review of Gastric Acid-Reducing Agent-Mediated Drug–Drug Interactions with Orally Administered Medications. *Clin. Pharmacokinet.* 59, 447–462. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00844-3>.
29. De Arruda Monteiro, C.R., Schoueri, J.H.M., Cardial, D.T., De Castro Linhares, L., Turke, K.C., Steuer, L.V., De Almeida Menezes, L.W., Argani, I.L., Sette, C., De Iracema Gomes Cubero, D., *vd.* (2019). Evaluation of the systemic and therapeutic repercussions caused by drug interactions in oncology patients. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 65, 611–617.
30. Olsen, M. (2008). Overview of Hematologic Malignancies Lymphomas. *Hematol. Malig. Adults Fig.*, 1–17.
31. Loda, M., Mucci, L.A., Mittelstadt, M.L., Van Hemelrijck, M., ve Cotter, M.B. (2016). Pathology and epidemiology of cancer. *Pathol. Epidemiol. Cancer*, 1–670.
32. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., ve Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* 71, 209–249.
33. Gündüz, E., ve Gülbaş, Z. (2012). Supportive care in hemato-oncology: A review in light of the latest guidelines. *Turkish J. Hematol.* 29, 1–9.
34. Balducci, L., Goetz-Parten, D., ve Steinman, M.A. (2013). Polypharmacy and the management of the older cancer patient. *Ann. Oncol.* 24, 40–44.
35. Atkins, S., ve He, F. (2019). Chemotherapy and Beyond: Infections in the Era of Old and New Treatments for Hematologic Malignancies. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 33, 289–309.
36. Taplitz, R.A., Kennedy, E.B., Bow, E.J., Crews, J., Gleason, C., Hawley, D.K., Langston, A.A., Nastoupil, L.J., Rajotte, M., Rolston, K., *vd.* (2018). Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 36, 1443–1453.

37. Freifeld, A.G., Bow, E.J., Sepkowitz, K.A., Boeckh, M.J., Ito, J.I., Mullen, C.A., Raad, I.I., Rolston, K. V., Young, J.A.H., ve Wingard, J.R. (2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 52.
38. Maschmeyer, G., De Greef, J., Mellinshoff, S.C., Nosari, A., Thiebaut-Bertrand, A., Bergeron, A., Franquet, T., Blijlevens, N.M.A., ve Maertens, J.A. (2019). Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia* 33, 844–862. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-019-0388-x>.
39. Maschmeyer, G., Helweg-Larsen, J., Pagano, L., Robin, C., Cordonnier, C., Schellongowski, P., Akova, M., Aljurf, M., Averbuch, D., Barnes, R., *vd.* (2016). ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 2405–2413.
40. Tissot, F., Agrawal, S., Pagano, L., Petrikos, G., Groll, A.H., Skiada, A., Lass-Flörl, C., Calandra, T., Viscoli, C., ve Herbrecht, R. (2017). ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 102, 433–444.
41. Ljungman, P., de la Camara, R., Robin, C., Crocchiolo, R., Einsele, H., Hill, J.A., Hubacek, P., Navarro, D., Cordonnier, C., ve Ward, K.N. (2019). Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect. Dis.* 19, e260–e272. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0).
42. Taplitz, R.A., Kennedy, E.B., Bow, E.J., Crews, J., Gleason, C., Langston, A.A., Flowers, C.R., Hawley, D.K., Nastoupil, L.J., Rolston, K. V., *vd.* (2018). Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 36, 3043–3054.
43. Patterson, T.F., Thompson, G.R., Denning, D.W., Fishman, J.A., Hadley, S., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D.P., Marr, K.A., Morrison, V.A., Nguyen, M.H., *vd.* (2016). Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 63, e1–e60.
44. Cordonnier, C., Pautas, C., Maury, S., Vekhoff, A., Farhat, H., Suarez, F., Dhédin, N., Isnard, F., Ades, L., Kuhnowski, F., *vd.* (2009). Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 48, 1042–1052.
45. Maeda, T., Babazono, A., Nishi, T., ve Matsuda, S. (2015). Quantification of the effect of chemotherapy and steroids on risk of *Pneumocystis jirovecii* among hospitalized patients with adult T-cell leukaemia. 501–506.

46. Teh, B.W., Simon, J., Worth, L.J., Thursky, K.A., ve Slavin, M.A. (2015). Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma : a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. 100–108.
47. Saven, B.A., Burian, C., Koziol, J.A., ve Piro, L.D. (1998). Long-Term Follow-Up of Patients With Hairy Cell Leukemia After Cladribine Treatment. *Blood* 92, 1918–1926. Available at: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V92.6.1918>.
48. Reinwald, M., Boch, T., Hofmann, W., ve Buchheidt, D. (2015). Risk of Infectious Complications in Hemato-Oncological Patients Treated with Kinase Inhibitors. *10*, 55–68.
49. Breccia, M., Girmenia, C., Latagliata, R., Loglisci, G., Santopietro, M., Petrucci, L., Salaroli, A., ve Alimena, G. (2011). Low Incidence Rate of f Opportunistic and nd Viral Infections During Imatinib Treatment in n Chronic Myeloid Leukemia Patients in Early and nd Late Chronic Phase Phase.
50. Mattiuzzi, G.N., Cortes, J.E., Talpaz, M., Reuben, J., Rios, M.B., Shan, J., Kontoyiannis, D., Giles, F.J., Raad, I., Verstovsek, S., *vd.* (2003). Development of Varicella-Zoster Virus Infection in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia Treated with Imatinib Mesylate. *9*, 976–980.
51. Management, C.R. (2017). Ruxolitinib in myelofibrosis : to be or not to be an immune disruptor. 169–177.
52. Lussana, F., ve Squizzato, A. (2018). Ruxolitinib-associated infections : A systematic review and. 339–347.
53. Tillman, B.F., Pauff, J.M., Satyanarayana, G., Talbott, M., ve Warner, J.L. (2018). Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies. *Eur. J. Haematol.* 100, 325–334.
54. Reinwald, M., Silva, J.T., Mueller, N.J., Fortún, J., Garzoni, C., de Fijter, J.W., Fernández-Ruiz, M., Grossi, P., ve Aguado, J.M. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin. Microbiol. Infect.* 24, S53–S70.
55. Cooper, N., ve Arnold, D.M. (2010). The effect of rituximab on humoral and cell mediated immunity and infection in the treatment of autoimmune diseases. *Br. J. Haematol.* 149, 3–13.
56. Mikulska, M., Lanini, S., Gudiol, C., Drgona, L., Ippolito, G., Fernández-Ruiz, M., ve Salzberger, B. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin. Microbiol. Infect.* 24, S71–S82.
57. Schuh, E., Berer, K., Mulazzani, M., Feil, K., Meinel, I., Lahm, H., Krane, M., Lange, R., Pfannes, K., Subklewe, M., *vd.* (2016). Features of Human CD3 +

CD20 + T Cells. *J. Immunol.* 197, 1111–1117.

58. Hua, Q., Zhu, Y., ve Liu, H. (2015). Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to b-cell non-hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: A meta-analysis. *J. Chemother.* 27, 365–370.
59. Coiffier, B. (2002). Coiffier B, Lepade E et al.: CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1993, 329:987-994. *N Engl J Med* 346, 235–242.
60. Gentile, G., Andreoni, M., Antonelli, G., ve Sarmati, L. (2017). Screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy for hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation: a systematic review (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.024>.
61. Jiang, X., Mei, X., Feng, D., ve Wang, X. (2015). Prophylaxis and treatment of Pneumocystis jiroveci pneumonia in lymphoma patients subjected to rituximab-contained therapy: A systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 10, 1–15.
62. Barreto, J.N., Ice, L.L., Thompson, C.A., Tosh, P.K., Osmon, D.R., Dierkhising, R.A., Plevak, M.F., ve Limper, A.H. (2016). Low incidence of pneumocystis pneumonia utilizing PCR-based diagnosis in patients with B-cell lymphoma receiving rituximab-containing combination chemotherapy. *Am. J. Hematol.* 91, 1113–1117.
63. Connors, J.M., Jurczak, W., Straus, D.J., Ansell, S.M., Kim, W.S., Gallamini, A., Younes, A., Alekseev, S., Illés, Á., Picardi, M., *vd.* (2018). Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 378, 331–344.
64. Drgona, L., Gudiol, C., Lanini, S., Salzberger, B., Ippolito, G., ve Mikulska, M. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33,. *Clin. Microbiol. Infect.* 24, S83–S94. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.022>.
65. Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A.K., Masszi, T., Beksac, M., Spicka, I., Hungria, V., Munder, M., Mateos, M. V., *vd.* (2016). Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 375, 754–766.
66. Dimopoulos, M.A., Oriol, A., Nahi, H., San-Miguel, J., Bahlis, N.J., Usmani, S.Z., Rabin, N., Orłowski, R.Z., Komarnicki, M., Suzuki, K., *vd.* (2016). Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 375, 1319–1331.
67. Fink, E.C., ve Ebert, B.L. (2015). The novel mechanism of lenalidomide activity. *Blood* 126, 2366–2369.
68. Durie, B.G.M., Hoering, A., Abidi, M.H., Rajkumar, S.V., Epstein, J.,

- Kahanic, S.P., Thakuri, M., Reu, F., Reynolds, C.M., Sexton, R., *vd.* (2017). Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 389, 519–527. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X).
69. Chen, M., Zhao, Y., Xu, C., Wang, X., Zhang, X., ve Mao, B. (2018). Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *Ann. Hematol.* 97, 925–944.
 70. Teh, B.W., Harrison, S.J., Worth, L.J., Thursky, K.A., ve Slavin, M.A. (2016). Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 67, 21–37. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.07.025>.
 71. Redelman-Sidi, G., Michielin, O., Cervera, C., Ribi, C., Aguado, J.M., Fernández-Ruiz, M., ve Manuel, O. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate rece. *Clin. Microbiol. Infect.* 24, S95–S107.
 72. Dimopoulos, M.A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W.J., Oriol, A., Orlowski, R.Z., Ludwig, H., Facon, T., Hajek, R., *vd.* (2017). Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18, 1327–1337. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8).
 73. Bircan, K. (2016). Febril nötropenik hasta takibinde kılavuzlar: IDSA ve ECIL karşılaştırması. *Flora* 21, 1–9.
 74. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al (1993). The New England Journal of Medicine. No other uses without permission. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N. Engl. J. Med.* 29, 1230–5.
 75. Schimpff, S.C., Young, V.M., Greene, W.H., Vermeulen, G.D., Moody, M.R., ve Wiernik, P.H. (1972). Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann. Intern. Med.* 77, 707–714.
 76. Wisplinghoff, H., Seifert, H., Wenzel, R.P., ve Edmond, M.B. (2003). Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 36, 1103–1110.
 77. Holland, T., Fowler, V.G., ve Shelburne, S.A. (2014). Invasive gram-positive bacterial infection in cancer patients. *Clin. Infect. Dis.* 59, S331–S334.
 78. Gardner, A., Mattiuzzi, G., Faderl, S., Borthakur, G., Garcia-Manero, G., Pierce, S., Brandt, M., ve Estey, E. (2008). Randomized comparison of cooked

and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 26, 5684–5688.

79. Segal, B.H., Almyroudis, N.G., Battiwalla, M., Herbrecht, R., Perfect, J.R., Walsh, T.J., ve Wingard, J.R. (2007). Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin. Infect. Dis.* 44, 402–409.
80. Randomized, A., Study, P., Saral, R., Ambinder, R.F., Burns, W.H., ve Chris, M. (1983). Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann. Intern. Med.* 99, 773–776.
81. Lee, H.S., Park, J.Y., Shin, S.H., Kim, S. Bin, Lee, J.S., Lee, A., Ye, B.J., ve Kim, Y.S. (2012). Herpesviridae viral infections after chemotherapy without antiviral prophylaxis in patients with malignant lymphoma: Incidence and risk factors. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials* 35, 146–150.
82. Dignan, F.L., Clark, A., Aitken, C., Gilleece, M., Jayakar, V., Krishnamurthy, P., Pagliuca, A., Potter, M.N., Shaw, B., Skinner, R., *vd.* (2016). BCSH/BSBMT/UK clinical virology network guideline: Diagnosis and management of common respiratory viral infections in patients undergoing treatment for haematological malignancies or stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 173, 380–393.
83. Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H., *vd.* (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 21, 335–337.
84. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., *vd.* (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
85. Link, H., Böhme, A., Cornely, O.A., Höffken, K., Kellner, O., Kern, W. V., Mahlberg, R., Maschmeyer, G., Nowrousian, M.R., Ostermann, H., *vd.* (2003). Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients - Guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann. Hematol.* 82, 105–117.
86. Flowers, C.R., Seidenfeld, J., Bow, E.J., Karten, C., Gleason, C., Hawley, D.K., Kuderer, N.M., Langston, A.A., Marr, K.A., Rolston, K.V.I., *vd.* (2013). Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 31, 794–810.
87. Sepkowitz, K.A. (2005). Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin. Infect. Dis.* 40, 253–256.
88. Dompeling, E.C., Donnelly, J.P., Deresinski, S.C., Feld, R., Lane-Allman, E.F., ve De Pauw, B.E. (1996). Early identification of neutropenic patients at risk of gram-positive bacteraemia and the impact of empirical administration

- of vancomycin. *Eur. J. Cancer Part A* 32, 1332–1339.
89. Beyar-Katz, O., Dickstein, Y., Borok, S., Vidal, L., Leibovici, L., ve Paul, M. (2017). Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017.
 90. Wingard, J.R. (2004). Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin. Infect. Dis.* 39, 5–14.
 91. Medical, C. (1987). a New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies : Development. *J. Chronic Dis.* 40, 373–383. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968187901718>.
 92. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.... Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index. accessed 15 October 2019.
 93. Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G.R., Chiche, J.D., Cooper-Smith, C.M., vd. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 315, 801–810.
 94. Pizzo, P.A., Armstrong, D., Bodely, G., Pauw, B., Feld, R., Glauser, M., Gaya, H., Karp, J., Klastersky, J., Todeschini, G., vd. (1990). From the immunocompromised host society: The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J. Infect. Dis.* 161, 397–401.
 95. National Institutes of Health National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Publ. May 28, 2009 (v4.03 June 14, 2010). Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
 96. Yıldırım, A.B., ve Kılınc, A.Y. (2017). Polypharmacy and drug interactions in elderly patients. *Turk Kardiyol. Dern. Ars.* 45, 17–21.
 97. WİLKE TOPÇU, A. (2017). Antimikrobiyal İlaçların Kullanımında Genel Prensipler. *Türkiye Klin. J Inf Dis* 10(1), 1–5. Available at: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-antimikrobiyal-ilaclarin-kullaniminda-genel-prensipler-78036.html>.
 98. Lees, J., ve Chan, A. (2011). Polypharmacy in elderly patients with cancer: Clinical implications and management. *Lancet Oncol.* 12, 1249–1257. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70040-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70040-7).
 99. Korc-Grodzicki, B., Boparai, M., ve Lichtman, S. Prescribing for older patients with cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 12(5), 309–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25003487/>.
 100. Su, B., Ma, J., Song, W., Yuan, J., Dong, X., ve Wan, J. Analysis of comorbidity and polypharmacy in middle-aged and elderly patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 100(25), 1983–1987. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629601/>.
 101. ME, C., P, P., KL, A., ve CR, M. (1987). A new method of classifying

- prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 40, 373–383.
102. Quan, H., Li, B., Couris, C.M., Fushimi, K., Graham, P., Hider, P., Januel, J.M., ve Sundararajan, V. (2011). Updating and validating the charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am. J. Epidemiol.* 173, 676–682.
 103. Arabyat, R., Alazzam, O., Al-Azzam, S., ve Nusair, M. (2021). Association between Charlson Comorbidity Index and polypharmacy: a retrospective database study from Jordan. *Int J Pharm Pr.* Oct 15, riab067. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34651641/>.
 104. Simcock, R., ve Wright, J. (2020). Beyond Performance Status. *Clin. Oncol.* 32, 553–561. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.06.016>.
 105. Kierner, K.A., Weixler, D., Masel, E.K., Gartner, V., ve Watzke, H.H. (2016). Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Support. Care Cancer* 24, 2067–2074.
 106. Alkan, A., Yaşar, A., Karcı, E., Köksoy, E.B., Ürün, M., Şenler, F.Ç., Ürün, Y., Tuncay, G., Ergün, H., ve Akbulut, H. (2017). Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. *Support. Care Cancer* 25, 229–236.
 107. Ewig, C., Cheng, Y., Li, H., Wong, J., Cho, A., Poon, F., Li, C., ve Cheung, Y. (2021). Use of Chronic Prescription Medications and Prevalence of Polypharmacy in Survivors of Childhood Cancer. *Front Oncol.* Apr, 1;11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33869032/>.
 108. Elliot, K., Tooze, J.A., Geller, R., Powell, B.L., Pardee, T.S., Ritchie, E., Kennedy, L.A., Callahan, K.E., ve Klepin, H.D. (2014). The prognostic importance of polypharmacy in older adults treated for acute myelogenous leukemia (AML). *Leuk. Res.* 38, 1184–1190. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2014.06.018>.
 109. Villén, N., Guisado-Clavero, M., Guisado-Clavero, M., Fernández-Bertolín, S., Fernández-Bertolín, S., Troncoso-Mariño, A., Foguet-Boreu, Q., Foguet-Boreu, Q., Foguet-Boreu, Q., Amado, E., *vd.* (2020). Multimorbidity patterns, polypharmacy and their association with liver and kidney abnormalities in people over 65 years of age: A longitudinal study. *BMC Geriatr.* 20, 1–13.
 110. Nightingale, G., Hajjar, E., Swartz, K., Andrel-Sendecki, J., ve Chapman, A. (2015). Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J. Clin. Oncol.* 33, 1453–1459.
 111. Korc-Grodzicki, B., Boparai, M., ve Lichtman, S. (2014). Prescribing for older patients with cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 12(5), 309–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25003487/>.
 112. Flood, K.L., Carroll, M.B., Le, C. V., ve Brown, C.J. (2009). Polypharmacy in hospitalized older adult cancer patients: Experience from a prospective, observational study of an Oncology-Acute care for elders unit. *Am. J. Geriatr.*

Pharmacother. 7, 151–158. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjopharm.2009.05.002>.

113. DÖNDERİCİ, Ö. (2013). Proton Pompa İnhibitörleri: Ne Zaman? Ne Kadar? Nereye Kadar? *Turkiye Klin. J Gastroenterohepatol.* 20(2), 53–61. Available at: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-proton-pompa-inhibitorleri-ne-zaman-ne-kadar-nereye-kadar-68149.html>.
114. Alwhaibi, M., AlRuthia, Y., Alhawassi, T.M., Almalag, H., Alsalloum, H., ve Balkhi, B. (2020). Polypharmacy and comorbidities among ambulatory cancer patients: A cross-sectional retrospective study. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 26, 1052–1059.
115. Hadjibabaie, M., ve Badri, S. (2013). Potential drug – drug interactions at a referral hematology – oncology ward in Iran : a cross-sectional study. 1619–1627.
116. Stern, A., Green, H., Paul, M., Vidal, L., ve Leibovici, L. (2014). Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014.
117. Benli, A., Şimşek-Yavuz, S., Başaran, S., Çağatay, A., Özsüt, H., ve Eraksoy, H. (2018). Hematologic adverse effects of prolonged piperacillin-tazobactam use in adults. *Turkish J. Hematol.* 35, 290–295.
118. Guven, G.S., Uzun, O., Cakir, B., Akova, M., ve Unal, S. (2006). Infectious complications in patients with hematological malignancies consulted by the Infectious Diseases team: A retrospective cohort study (1997-2001). *Support. Care Cancer* 14, 52–55.
119. Kuderer, N.M., Dale, D.C., Crawford, J., Cosler, L.E., ve Lyman, G.H. (2006). Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 106, 2258–2266.
120. Kang, C.I., Kim, S.H., Kim, H. Bin, Park, S.W., Choe, Y.J., Oh, M.D., Kim, E.C., ve Choe, K.W. (2003). *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin. Infect. Dis.* 37, 745–751.
121. Bansal, S., ve Advani, S. Pattern of bloodstream infections in patients with hematological malignancies in a tertiary care centre. *Indian J Cancer* 51(4), 447–9.
122. Lakshmaiah, K.C., Malabagi, A.S., Shetty, R., Sinha, M., ve Jayashree, R.S. (2015). Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients. *J. Lab. Physicians* 7, 116–120.
123. Yıldız, A., Albayrak, M., Pala, Ç., Şahin, O., Öztürk, H.B.A., Güneş, G., Maral, S., ve Okutan, H. (2018). Infections in patients with lymphoma: An analysis of incidence, relationship and risk factors. *J. Infect. Dev. Ctries.* 12, 741–747.
124. Pizzo, P. (1993). Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 328(18), 1323–32.

125. Gupta, A., Singh, M., Singh, H., Kumar, L., Sharma, A., Bakhshi, S., Raina, V., ve Thulkar, S. (2010). Infections in acute myeloid leukemia: An analysis of 382 febrile episodes. *Med. Oncol.* 27, 1037–1045.
126. Demirel, A., Tabak, F., Ar, M.C., Mete, B., Öngören, Ş., Yemişen, M., Özaras, R., Eşkazan, E., Başlar, Z., Mert, A., vd. (2015). Hematolojik maligniteli febril nötropeni’de İkincil enfeksiyonlar: Yeni bir febril nötropenik ataktan daha fazlası. *Turkish J. Hematol.* 32, 243–250.
127. R, Ö.K.İ., N, E.Ş.A.H.İ., K, N.T.İ.F.T.İ., ve Kaya, A. (2006). FEBRİL NÖTROPENİK KANSER HASTALARINDA GÖZLENEN İNFEKSİYONLAR VE TEDAVİ BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ. 20, 98–102.
128. Sacar, S., Hacıoğlu, S., Keskin, A., ve Turgut, H. Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2(5);:359-63.
129. Bodey, G., Jadeja, L., ve Elting, L. (1985). Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med. Sep;145(9)*, 1621–9.
130. Cordonnier, C., Buzyn, A., Leverger, G., Herbrecht, R., Hunault, M., Leclercq, R., ve Bastuji-Garin, S. (2003). Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: Toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin. Infect. Dis.* 36, 149–158.
131. Montassier, E., Batard, E., Gastinne, T., Potel, G., ve De La Cochetière, M.F. (2013). Recent changes in bacteremia in patients with cancer: A systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 32, 841–850.
132. Treocarichi, E.M., ve Tumbarello, M. (2014). Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: Current epidemiology and clinical impact. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 27, 200–210.
133. Gudiol, C., Bodro, M., Simonetti, A., Tubau, F., González-Barca, E., Císnal, M., Domingo-Domenech, E., Jiménez, L., ve Carratalà, J. (2013). Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 19, 474–479.
134. M, C., İ, A., F, Y., E, K., A, E., ve İ, K. (2014). Akut myeloid lösemi hastalarında febril nötropenik atakların değerlendirilmesi. *Ege Tıp Derg.* 53 (1), 33–39.
135. Ant, V.E., ve Rençler, B.Y.O.T.K.D. (2006). 2000-2004 yıllari arasında tak p ed len febr l nötropen ataklarındak kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve ant b yot k d rençler *. 20, 4–9.
136. Velasco, E., Byington, R., Martins, C.S.A., Schirmer, M., Dias, L.C.M., ve Gonçalves, V.M.S.C. (2004). Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: A prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin. Microbiol. Infect.* 10, 542–549.
137. Ahmadzadeh, A., Varnasserı, M., Jalili, M.H., Maniavi, F., Valizadeh, A.,

- Mahmoodian, M., ve Keyhani, M. (2013). Infection pattern of neutropenic patients in post-chemotherapy phase of acute leukemia treatment. *Hematol. Rep.* 5, 47–49.
138. Lazarou, J., Pomeranz, B.H., ve Corey, P.N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta- analysis of prospective studies. *J. Am. Med. Assoc.* 279, 1200–1205.
 139. Bennett, C.L., Tigue, C.C., Angelotta, C., McKoy, J.M., ve Edwards, B.J. (2007). Adverse effects of drugs used to treat hematologic malignancies: Surveillance efforts from the research on adverse drug events and reports project. *Semin. Thromb. Hemost.* 33, 365–372.
 140. Miranda, V., Fede, A., Nobuo, M., Ayres, V., Giglio, A., Miranda, M., ve Riechelmann, R.P. (2011). Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J. Pain Symptom Manage.* 42, 342–353. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.11.014>.
 141. Rout, A., Panda, R.K., Mishra, V., Parida, P., ve Mohanty, S. (2017). Pharmacovigilance in cancer chemotherapy in regional cancer center of Eastern India: prospective observational study. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 6, 1910.
 142. Burla, S., Domalpally, B., ve Begum, N. (2015). Adverse drug reaction profiles of commonly used platinum compounds in cancer chemotherapy. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 4, 1.
 143. Sharma, A., Thomas, J., Bairy, K., Kumari, Km., ve Manohar, H. (2015). Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care hospital in South India. *Perspect. Clin. Res.* 6, 109.
 144. Gurwitz, J.H., ve Avorn, J. (1991). The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann. Intern. Med.* 114, 956–966.
 145. Cooper, J.W. (1996). Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: A four-year study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 44, 194–197.
 146. Kheirollah, G., ve Gloria, S. (1999). Factors Associated with Preventability, Predictability, and Severity of Adverse Drug Reactions. *Ann. Pharmacother.* 33, 236–40.
 147. Bordet, R., Gautier, S., Le Louet, H., Dupuis, B., ve Caron, J. (2001). Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 56, 935–941.
 148. Routledge, P.A., O’Mahony, M.S., ve Woodhouse, K.W. (2004). Adverse drug reactions in elderly patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 57, 121–126.
 149. Lavan, A.H., O’Mahony, D., Buckley, M., O’Mahony, D., ve Gallagher, P. (2019). Adverse Drug Reactions in an Oncological Population: Prevalence, Predictability, and Preventability. *Oncologist* 24, 968–977.
 150. Ahmed, B., Nanji, K., Mujeeb, R., ve Patel, M.J. (2014). Effects of polypharmacy on adverse drug reactions among geriatric outpatients at a tertiary care Hospital in Karachi: A prospective cohort study. *PLoS One* 9, 1–

7.

151. Nightingale, G., Skonecki, E., ve Boparai, M.K. (2017). The impact of polypharmacy on patient outcomes in older adults with cancer. *Cancer J. (United States)* 23, 211–218.
152. Zhang, M., Holman, C.D.A.J., Price, S.D., Sanfilippo, F.M., Preen, D.B., ve Bulsara, M.K. (2009). Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: Retrospective cohort study. *BMJ* 338, 155–158.
153. Tamma, P.D., Avdic, E., Li, D.X., Dzintars, K., ve Cosgrove, S.E. (2017). Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern. Med.* 177, 1308–1315.
154. Riechelmann, R.P., Moreira, F., Smaletz, Ò., ve Saad, E.D. (2005). Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 56, 286–290.
155. Riechelmann, R.P., Tannock, I.F., Wang, L., Saad, E.D., Taback, N.A., ve Krzyzanowska, M.K. (2007). Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 99, 592–600.
156. Tavakoli-Ardakani, M., Kazemian, K., Salamzadeh, J., ve Mehdizadeh, M. (2013). Potential of drug interactions among hospitalized cancer patients in a developing country. *Iran. J. Pharm. Res.* 12, 171–178.
157. Guastaldi, R.B.F., Reis, A.M.M., Figueras, A., ve Secoli, S.R. (2011). Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int. J. Clin. Pharm.* 33, 1002–1009.
158. Ataei, S., Ardalani, K., Mehrpooya, M., ve Mohammadi, M. (2019). Evaluation of potential drug-drug interactions in patients with hematologic malignancies at a referral hematology-oncology hospital: A single-center experience. *J. Reports Pharm. Sci.* 8, 284–288.
159. Kannan, G., Anitha, R., Rani, V., Thennarasu, P., Alish, J., Vasantha, J., Martin, J., ve Uma, M. A study of drug-drug interactions in cancer patients of a south Indian tertiary care teaching hospital. *J Postgr. Med.* 57(3), 206–10.
160. Riechelmann, R.P., Zimmermann, C., Chin, S.N., Wang, L., O'Carroll, A., Zarinehbafe, S., ve Krzyzanowska, M.K. (2008). Potential Drug Interactions in Cancer Patients Receiving Supportive Care Exclusively. *J. Pain Symptom Manage.* 35, 535–543.
161. Herr, R.D., Caravati, E.M., Tyler, L.S., Iorg, E., ve Linscott, M.S. (1992). Prospective evaluation of adverse drug interactions in the emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 21, 1331–1336.
162. Secoli, S.-R., Figueras, A., Lebrão, M.L., de Lima, F.D., ve Santos, J.L.F. (2010). Risk of Potential Drug-Drug Interactions among Brazilian Elderly. *Drugs Aging* 27, 759–770.
163. De Palencia Espinosa, M.Á.F., Carrasco, M.S.Dí., Salinas, A.S., De La Rubia Nieto, A., ve Miró, A.E. (2017). Potential drug-drug interactions in hospitalised haematological patients. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 23, 443–453.

164. Vonbach, P., Dubied, A., Krähenbühl, S., ve Beer, J.H. (2008). Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm. World Sci.* 30, 367–374.
165. Muhič, N., Mrhar, A., ve Brvar, M. (2017). Comparative analysis of three drug–drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug–drug interactions: a prospective cohort study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 73, 875–882.
166. KARA, E., Tecen-Yücel, K., Özdemir, N., İnkaya, A.Ç., Bayraktar-Ekincioglu, A., Demirkan, K., ve Ünal, S. (2019). Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotiklerin Diğer İlaçlarla Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi. *STED / Sürekli Tıp Eğitimi Derg.* 28, 404–409.
167. Das, S., Behera, S.K., Xavier, A.S., Dharanipragada, S., ve Selvarajan, S. (2019). Are drug-drug interactions a real clinical concern? *Perspect. Clin. Res.* 10, 62–66.
168. Monnereau, A., Troussard, X., Belot, A., Guizard, A.V., Woronoff, A.S., Bara, S., Lapôtre-Ledoux, B., Iwaz, J., Tretarre, B., ve Maynadié, M. (2013). Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int. J. Cancer* 132, 2378–2387.
169. Blagden, S.P., Charman, S.C., Sharples, L.D., Magee, L.R.A., ve Gilligan, D. (2003). Performance status score: Do patients and their oncologists agree? *Br. J. Cancer* 89, 1022–1027.
170. Albain, K.S., Crowley, J.J., LeBlanc, M., ve Livingston, R.B. (1991). Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: The southwest oncology group experience. *J. Clin. Oncol.* 9, 1618–1626.
171. Köhne, C.H., Cunningham, D., Di Costanzo, F., Glimelius, B., Blijham, G., Aranda, E., Scheithauer, W., Rougier, P., Palmer, M., Wils, J., *vd.* (2002). Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: Results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann. Oncol.* 13, 308–317.
172. Schiller, J.H., Harrington, D., Belani, C.P., Langer, C., Sandler, A., Krook, J., Zhu, J., ve Johnson, D.H. (2002). Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 346, 92–98.
173. Gouda, M.A., ve Gouda, A.A. (2019). Infection-related mortality in different types of cancers. *Ann. Oncol.* 30, v732.
174. Lorenzana, N., Avila, L.F., Alonso, S., Colado, E., ve Bernal, T. (2017). The impact of antimicrobial prophylaxis in morbidity and infections during azacitidine treatment. *Ann. Hematol.* 96, 1833–1840.
175. Mądry, K., Lis, K., Biecek, P., Młynarczyk, M., Rytel, J., Górka, M., Kacprzyk, P., Dutka, M., Rodzaj, M., Bołkun, Ł., *vd.* (2019). Predictive Model for Infection Risk in Myelodysplastic Syndromes, Acute Myeloid Leukemia, and Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Azacitidine; Azacitidine Infection Risk Model: The Polish Adult Leukemia Group Study. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* 19, 264-274.e4. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.01.002>.



8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL

EK-2: MODİFİYE CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ (CCI)

KOMORBİDİTELER	VAR	PUAN
1-Miyokart Enfarktusu		1
2-Konjestif Kalp Yetmezliği		1
3-Periferel Vaskular Hastalık		1
4-Serebro Vaskuler Hastalık (Hemipleji yok)		1
5-Demens		1
6- KOAH		1
7- Bağ Doku Hastalığı		1
8- Peptik Ülser		1
9- Hafif KC Hastalığı (PHT olmadan)		1
10-DM (end organ hasarı yok)		1
11- DM (Retinopati, Nefropati, Noropati)		2
12- Hemipleji		2
13-Orta-Ciddi Renal Hastalık (kreatin> 3 mg/dl,diyaliz, transplant)		2
14- Solid malignite (metastaz yok)		2
15- Lösemi (AML, ALL, KML, KLL, PV)		2
16- Lenfoma (NHL, HL, MM)		2
17- Orta-Ciddi KC hastalığı (PHT mevcut)		2
18- Solid malignite (Metastaz mevcut)		6
19- AIDS		6
20-40 yaş üstü her dekata 1 puan ekle		

Charlson Komorbidite Ağırlık Skoru

Düşük	0
Orta	1-2
Ağır	3-4

Çok Ağır

≥5

Kaynak: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, J Chronic Dis, 1987, vol. 405 (pg. 373-383)

EK-3: ECOG PERFORMANS SKORU

- 0 - Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
- 1 - Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
- 2 - Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
- 3 - Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
- 4 - Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
- 5 - Ölüm

Kaynak: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649

EK-4: SOFA SKORU

Sistem	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Bilirubin mg/dl Bilirubin mol/l	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12 >204
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP<70	Dopamin, Dobutamin≤5	Dopamin>5 epinefrin≤0.1 norepinefrin≤0.1	Dopamin>15 Epinefrin>0.1 Norepinefrin>0.1
Santral Sinir Sistemi Glaskow koma skalası	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal sistem Kreatinin mg/dl Kreatinin µmol/l İdrar çıkışı (ml/gün)	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 <500	>5.0 >440 <200

Kaynak: Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA (2016)

