

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PEDİYATRİK KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU ÜNİTESİNDE
PRE-TRANSPLANTASYON, TRANSPLANTASYON VE POST-
TRANSPLANTASYON SÜREÇLERİNDE İLAÇ KAYNAKLI
SORUNLARIN TESPİT EDİLMESİ VE ÖNLENMESİNDE KLİNİK
ECZACININ ROLÜ**

Ecz. Nesligül ÖZDEMİR

**Klinik Eczacılık Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2016

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PEDİYATRİK KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU ÜNİTESİNDE
PRE-TRANSPLANTASYON, TRANSPLANTASYON VE POST-
TRANSPLANTASYON SÜREÇLERİNDE İLAÇ KAYNAKLI
SORUNLARIN TESPİT EDİLMESİ VE ÖNLENMESİNDE KLİNİK
ECZACININ ROLÜ**

Ecz. Nesligül ÖZDEMİR

Klinik Eczacılık Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Öğr. Gör. Dr. Ayçe ÇELİKER

ANKARA
2016

ONAY SAYFASI

Anabilim Dalı: Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Program: Klinik Eczacılık

Tez Başlığı: Pediyatrik Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesinde Pre-transplantasyon, Transplantasyon ve Post-transplantasyon Süreçlerinde İlaç Kaynaklı Sorunların Tespit Edilmesi ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü

Öğrenci Adı-Soyadı: Nesligül ÖZDEMİR

Savunma Sınavı Tarihi: 05.09.2016

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Doç. Dr. Mesut SANCAR
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık AD

Tez danışmanı:

Öğr. Gör. Dr. Ayçe ÇELİKER
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık ABD

Üye:

Doç.Dr. Fatma VİSAL OKUR
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Hematoloji BD

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr.Diclehan ORHAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının oluşturulması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde değerli bilgileriyle bana her aşamada yol gösteren akademik danışmanım, saygı değer hocam Öğr. Gör. Dr. Ayçe Çeliker'e;

Tez konusunun belirlenmesinde ve sürecin yürütülmesinde yol göstereren, destek olan, kemik iliği nakli alanındaki değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya'ya;

KİT ekibinin bir üyesi gibi beni ekiplerine kabul eden sayın Doç. Dr. Bülent Barış Kuşkonmaz ve Doç. Dr. Fatma Visal Okur'a;

Yüksek lisans eğitimindeki katkılarından dolayı Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Kutay Demirkan'a;

Tez verilerinin toplanması sürecindeki desteklerinden dolayı Hacettepe Pediatrik KİT ünitesi koordinatörü Nevin Çetin'e, başta KİT ünitesinin sorumlu hemşiresi Fatma Kırac olmak üzere tüm KİT ünitesi hemşirelerine;

Poliklinik hastalarının verilerinin toplanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen KİT ünitesinin sekreteri Konca Yılmaz ve poliklinik hemşiresi Güliz Karataş'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım sürecindeki desteklerinden dolayı değerli meslektaşlarım ve dostlarım Emre Kara, Kamer Tecen ve Elif Aras'a teşekkür ederim.

Tüm bu zorlu süreç boyunca bana her konuda destek olan canım kardeşim Songül Berda Özdemir ve sevgili aileme teşekkür ederim.

Ecz. Nesligül Özdemir

ÖZET

Özdemir, N. Pediyatrik kemik iliği transplantasyonu ünitesinde pre-transplantasyon, transplantasyon ve post-transplantasyon süreçlerinde ilaç kaynaklı sorunların tespit edilmesi ve önlenmesinde klinik eczacının rolü. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Eczacılık Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2016. Bu çalışmada klinik eczacının hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ünitesi ekibi içerisinde yer alarak süreç içerisinde meydana gelen ilaç kaynaklı sorunların tespit edilip önlenmesi suretiyle tedavi sürecine katkıda bulunması amaçlanmıştır. Yatan hasta servisinde yaşları 0.6-17 yıl arasında değişen 20 ve poliklinik servisinde yaşları 2-17 yıl arasında değişen 22 hasta ilaç kaynaklı sorunlar açısından izlenip, değerlendirilmiştir. Potansiyel ilaç etkileşimleri, ilaç etkileşimlerinin klinik anlamlılığı, ilaç yan etkileri, ilaç hazırlanması ve uygulanması ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır. Yirmi hastada toplam 454 potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır. HKHN için kullanılan ilaçlardan kaynaklanan etkileşimlerin sayısı 396 (%87.2) olarak bulunmuştur. Hekim ve eczacının ilaç etkileşimlerinin klinik anlamlılığını değerlendirmesinde hazırlık rejimi sürecinde karşılaşılan etkileşimlerin %21.4'ü hekim tarafından, %52.3'ü eczacı tarafından; nakilden sonraki süreçte saptanan etkileşimlerin %24.6'sı hekim tarafından ve %52.3'ü eczacı tarafından klinik açıdan anlamlı olarak ifade edilmiştir. Hastalarda karşılaşılan 245 sorunun %37.14'ü ilaç kaynaklıdır ve ilaç kaynaklı sorunların önemli bir bölümü siklosporin kullanımına bağlı olarak meydana gelen yan etkilerdir. Hekimlere çalışma süresince en fazla verilen danışmanlık hizmeti ilaç yan etkisi, dozu ve uygulaması konusunda olmuştur. Hemşirelere verilen danışmanlıklar ise ilaç-ilaç geçimsizliği ve ilaçların hazırlanması ile ilgilidir. Çalışmamızda ilaç kullanımının fazla olduğu Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) ünitesinde klinik eczacının; ilaç etkileşimleri, ilaç yan etkileri ve ilaçların hazırlanması konularında hekim ve hemşirelere katkıda bulunabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: pediyatrik kemik iliği nakli, ilaç kaynaklı sorun, klinik eczacı, danışmanlık

ABSTRACT

Özdemir, N. The role of the clinical pharmacist on determination and prevention of the drug related problems at pre-transplantation, transplantation and post-transplantation periods in pediatric bone marrow transplantation unit. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Master of Science Thesis in Clinical Pharmacy Programme, Ankara, 2016. The aim of this study is to contribute to the treatment process through determination and prevention of the drug related problems observed pediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) patients. Twenty inpatients between 0.6 and 17 years of age and 22 outpatients between 2 and 17 years of age were observed and evaluated in terms of drug related problems. Potential drug interactions, clinical significance of drug interactions, drug side effects, preparation and administration of drugs were evaluated. Totally 454 potential drug interactions were detected in 20 patients. The number of drug interactions which were related to drugs used for HSCT was 396 (87.2%). At conditioning regimen period 21.4% of drug interactions and at post-transplantation period 24.6% of drug interactions were defined as “clinically significant drug interactions” by physicians. At conditioning regimen and post-transplantation period 52.3% of drug interactions were defined as “clinically significant drug interactions” by the pharmacist. Total number of problems was 245 and 34.17% of them were identified as drug related. The majority of drug related problems was cyclosporine side effects. The pharmacist’s major consultancies for physicians were about drug side effects, dosage and drug administration. The consultancies for nurses were about drug-drug incompatibilities and preparation of drugs. In this study it was showed that if clinical pharmacists take part in HSCT team they will contribute to the physicians’ and nurses’ services in terms of drug interactions, side effects and preparation of drugs.

Keywords: pediatric bone marrow transplantation, drug related problem, clinical pharmacist, consultancy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tanımı	4
2.2. HKHN - Tarihçe	4
2.3. HKHN Endikasyonları	6
2.4. Tedavi Mekanizması	7
2.4.1. Kök Hücre Kaynakları	8
2.5. HKHN Çeşitleri	9
2.5.1. Allojenik HKHN	9
2.5.2. Otolog HKHN	9
2.5.3. Singeneik HKHN	10
2.6. HKHN Süreci	10
2.6.1. Hazırlık Rejimi	10
2.6.2. Nakil	11
2.6.3. Nötropenik faz	11
2.6.4. Engrafman	12
2.6.5. Post-engrafman	12
2.7. HKHN Sürecinde Karşılaşılan Sorunlar	13
2.7.1. Hazırlık Rejimi Kaynaklı Sorunlar	13
2.7.2. Viral, Bakteriyel ve Fungal Enfeksiyonlar	15
2.7.3. Hepatik Sorunlar ve VOH	18
2.7.4. Engrafman Sendromu	20
2.7.5. Greft Reddi	20

2.7.6. Akut ve Kronik GVHH	21
2.7.7. Uzun Dönemde Ortaya Çıkan Sorunlar	24
2.7.8. HKHN Sürecinde Karşılaşılan İlaç Etkileşimleri	26
2.8. KİT Ekibinde Klinik Eczacının Rolü	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Verilerin Değerlendirilmesi	34
3.2. İzinler ve Etik Kurullar	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	77
KAYNAKLAR	78
EKLER	
EK 1. Veri Toplama Formları	
EK 2. Hekim, Hasta/Hasta Yakını ve Hemşire Soru Formları	
EK 3. Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	: Adenozin deaminaz
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALP	: Alkaline Posphatase (Alkalen Fosfataz)
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
Anti-TNF	: Anti - Tümör Nekroz Faktör
ASBMT	: American Society for Blood and Marrow Transplantation (Amerikan Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği)
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATG	: Antitimosit Globülin
AUC	: Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan)
BUN	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Nitrojeni)
CMV	: Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)
EBV	: Epstein Barr Virus (Epstein Barr Virüsü)
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi)
GGT	: Gamma - Glutamyl Transferase (Gama Glutamil Transferaz)
G-SCF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor (Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör)
GVHH	: Graft versus Host Hastalığı
HKH	: Hematopoetik Kök Hücre
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HLA	: Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
HSV	: Herpes Simplex Virus (Herpes Simplex Virüsü)
IVIG	: iv İmmünoglobulin
iv	: İntravenöz
JMML	: Jüvenil Miyelomonositik Lösemi
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testi

KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
LRBA	: Lipopolysaccharide - responsive beige-like anchor
MDS	: Miyelodisblastik Sendrom
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MPZ	: Metilprednizolon
MTX	: Metotreksat
NCI	: National Cancer Institute (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü)
NMHR	: Non - miyeloablativ Hazırlık Rejimi
PRESS	: Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu
SF	: Serum Fizyolojik
TMP+SMX	: Trimetoprim Sulfametaksazol
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
TVI	: Total Vücut Işınlaması
VOH	: Venö Oklüziv Hastalık
VZV	: Varicella Zoster Virus (Varisella Zoster Virüsü)
WAS	: Wiskott Aldrich Sendromu

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. KİT süreçlerinde 15 hastanın kullandığı antibiyotiklerin dağılımı	40
4.2. Hazırlık rejimi sürecinde saptanan majör etkileşimlerin dağılımı	48
4.3. Hazırlık rejimi sürecinde saptanan orta derecede etkileşimlerin dağılımı	48
4.4. Nakilden sonraki süreçte en fazla gözlenen 5 majör etkileşimin dağılımı	49
4.5. Nakilden sonraki süreçte en fazla gözlenen ilk 7 orta derecede etkileşimin dağılımı	50



TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Hazırlık rejimlerinde kullanılan ilaçların sık gözlenen ve ciddi advers etkileri	14
2.2. Siklosporinin KİT ünitesinde sık kullanılan diğer ilaçlarla olan etkileşimleri	27
4.1. Yatan hasta servisi ve poliklinik hastalarına ait demografik bilgiler	36
4.2. Yatan hasta servisi ve poliklinik hastalarının engrafman zamanlarının dağılımı	37
4.3. Yatan hasta servisi ve poliklinik hastalarının donörlerine ait demografik bilgiler	38
4.4. Yatan hasta servisindeki hastaların almış oldukları hazırlık rejimlerinin dağılımı	39
4.5. Poliklinik hastalarının almış oldukları hazırlık rejimlerinin dağılımı	39
4.6. Yatan hasta servisindeki hastalarda çalışma süresince meydana gelen ciddi komplikasyonların dağılımı	40
4.7. Hazırlık rejimi sürecindeki laboratuvar bulguları ile bazal laboratuvar bulguları arasındaki ilişki	42
4.8. Engrafman süreci laboratuvar bulguları ile bazal laboratuvar bulguları arasındaki ilişki	43
4.9. Nakilden sonraki bir aylık süreçteki laboratuvar bulguları ile bazal laboratuvar bulguları arasındaki ilişki	43
4.10. GVHH ve nötrofil engrafmanı, trombosit engrafmanı, nakil yaşı ve CD34 sayısı arasındaki ilişki	44
4.11. Kök hücre kaynağı (periferik kök hücre ve kemik iliği)'nin nötrofil ve trombosit engrafmanına etkisi	45
4.12. CD34 sayısı ile nötrofil ve trombosit engrafmanı arasındaki ilişki	45

4.13.	Kök hücre kaynağı (periferik kök hücre ve kemik iliğı) ile akut ve kronik GVHH arasındaki ilişki	46
4.14.	Hazırlık rejimi ve nakilden sonraki süreçte saptanan ilaç etkileşimlerinin derecelerine göre sayı ve yüzdeleri	47
4.15.	Hazırlık rejimi süreci ve nakilden sonraki süreçte saptanan toplam ilaç etkileşimlerinin klinik açıdan anlamlılığının klinik eczacı ve hekime göre dağılımı	51
4.16.	Kemik iliğı nakli süreçlerinde saptanan ilaç kaynaklı sorunların dağılımı	52
4.17.	Hekimlere klinik eczacı tarafından verilen danışmanlıkların dağılımı	54
4.18.	Hemşirelere klinik eczacı tarafından verilen danışmanlıkların dağılımı	55

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hematolojik malignansi ve malign olmayan hastalıkların erken dönemlerinde uygun donörü olan hastalara uygulandığında hastaların %90' ı için küratif tedavi sağlayan, dünya genelinde yılda 50 000 hastaya uygulanan ve yaygınlığı hızla artan bir tedavi şeklidir (1). Geleneksel tedaviye yanıt vermeyen veya yüksek riskli hastalık sınıfında yer alan lösemilerde HKHN uygulaması ile yaşam süresi uzamaktadır. Hematolojik hastalıklar dışında son yıllarda multipl sklerozis, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda da HKHN uygulamaları artmaktadır (2).

Pediyatrik popülasyonda hematolojik hastalıklar için HKHN uygulamaları 20 yıldan uzun süredir yapılmakta olup tedavi süreci üzerine etkileri çok sayıda klinik çalışma ile gösterilmiştir (3). İmmünyetmezlik ve hemoglobinopatiler gibi daha nadir hastalıklarda da başarılı sonuçlar elde edilmektedir (4).

HKHN; hasta değerlendirmesinden uygun donörün seçimi, nakil sonrası taburculuk ve sonraki dönemde izlem aşamalarına kadar oldukça kompleks bir süreçten oluşmaktadır. Nakil öncesi, nakil sonrası, engrafman (iliğin tutması) ve sonrasında her basamakta çok sayıda ve farklı ilaç kullanılmakta ve farklı komplikasyonlar tedavinin başarısını etkileyen faktörler olarak HKHN için önem taşımaktadır (5). Hastalığın derecesi, transplantasyon öncesi uygulanan kemoterapi, hazırlık rejimleri, komorbid faktörler, kök hücre kaynağı, transplantasyon sonrası immünsupresif tedavi hastanın tedaviyle ilişkili çıktılarını etkileyen faktörlerdir (6).

Pek çok hastalık için tedavi sağlayan HKHN, süreç içerisinde meydana gelen komplikasyonlar nedeniyle klinik uygulamada üstesinden gelmesi gereken önemli sorunlar oluşturmaktadır. Greft versus Host Hastalığı (GVHH), Venöz Oklüzyon Hastalığı (VOH), enfeksiyonlar ve hazırlık rejimi kaynaklı toksisiteler nedeniyle HKHN oldukça zor ve karmaşık bir hal almaktadır. Nakil sonrası primer hastalığın relapsı (nüksü) ise HKHN'nin başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olmaktadır. Human Leucocyte Antigen (HLA) uyumlu kardeşten yapılan nakillerde relaps oranı %40- %45; HLA uyumlu akraba dışı nakillerde %35 oranında görülmektedir (7).

Hücrel immün tedavilerdeki gelişmeler ve azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimlerinin HKHN'de kullanılmasıyla morbidite ve mortalitede önemli bir düşüş sağlanmıştır. Ancak GVHH ve relaps kaynaklı mortalite hala sorun teşkil etmektedir (8). GVHH insidansı %30-%60 arasında değişmekte ve %50 mortalite oranı taşımaktadır (9). Çocuklarda yapılmış bir çalışmada HKHN sonrası akraba dışı nakil yapılanların %17'sinde, akraba içi nakil yapılanların %14'ünde ölüm görülmüştür (10).

HKHN'de rejim kaynaklı toksisiteler pek çok hastada görülmektedir. Miyeloablatif hazırlık rejimi uygulanan hastalarda ilaçlar nedeniyle oluşan toksisiteler karaciğer, kardiyopulmoner, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve cilt gibi farklı organ ve sistemleri etkilemekte ve hastanın tedavi sürecini uzatmaktadır. Özellikle busulfan-siklofosamid kombinasyonunu içeren rejimlerde ilaçların metabolizasyon yolları ve doğrudan karaciğer üzerine olan etkileri sonucu oluşan toksisite ile sık karşılaşmaktadır (11)

Komplikasyonları önlemeye yönelik olarak HKHN sürecinde farklı profilaksiler uygulanmaktadır. Bu profilaksilerde GVHH'yi önlemeye yönelik olarak immüsupresan ilaçlar kullanılmaktadır. Bu gruptan kalsinörin inhibitörleri bireylerarası farmakokinetik farklılıkları, yan etkileri ve diğer ilaçlarla olan etkileşimleri nedeniyle kemik iliği nakli sürecinde kan düzeylerinin sıkı takibini gerektirmektedir (12). Özellikle allojenik (hastaya kendisi dışındaki bir bireyden yapılan nakil) HKHN yapılan hastalar tedavi sürecinde kullandıkları çok sayıda ilaca bağlı olarak klinik açıdan önemli ilaç etkileşimleri geliştirebilecek yüksek riskli bir grubu oluşturmaktadır (5).

HKHN'nin bir gerekliliği olarak meydana gelen immün sistem baskılanması hastayı fırsatçı enfeksiyonlara açık hale getirmektedir. Bu enfeksiyonları önlemeye yönelik antibakteriyel, antifungal ve antiviral profilaksiler uygulanmaktadır. Profilaksi ve tedavi amacıyla kullanılan pek çok ilaç böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine olumsuz etkiler oluşturmaktadır (13).

HKHN'nin tüm aşamalarında hastada meydana gelen sorunların dikkatli bir şekilde değerlendirilip çözümlenmesi başarılı bir nakil için uygulanması gereken

adımlardır (14). Nakil hastalarına uygulanan bakımın kalitesinin geliştirilmesi tüm sağlık çalışanlarının ortak hedefidir (15).

Türkiye’de 2010 yılından itibaren HKHN sayısında önemli bir artış meydana gelmiştir. Bu nakillerin büyük bölümü erişkin HKHN’lerden oluşmakla birlikte çocuklarda çok farklı hastalıklar için endikasyonun bulunması tedavinin daha kompleks ve sorunların daha fazla olmasına yol açmaktadır. Türkiye’de henüz klinik eczacının da görev aldığı doğrudan hasta bakımının iyileştirilmesine yönelik sistematik bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) Ünitesi’nde klinik eczacının ekip içerisinde yer almasıyla HKHN’nin pre-transplantasyon, transplantasyon ve post-transplantasyon dönemlerinde izlenen hastaların ilaç kaynaklı sorunlarının tespit edilmesi, bu sorunların önlenmesi ve hastaların tedavi sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır. Literatüre bakıldığında pediatrik KİT ünitelerinde klinik eczacının katkısını değerlendiren çok az sayıda çalışmanın mevcut olduğu görülmektedir. Türkiye’de ise daha önce yapılmış, bu çalışmaya benzer herhangi bir çalışma mevcut değildir. Yapılacak olan bu çalışma ile literatüre katkı sağlanması amaçlanmış olup Türkiye’de pediatrik klinik eczacılık alanında yapılacak olan çalışmalara öncülük edilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tanımı

HKHN; erişkin ve çocuklarda malign ve malign olmayan birçok hastalıkta uygulanan, bazı hastalıklar için standart tedavi seçeneği haline gelmiş tıbbi bir süreçtir. Yüksek doz miyeloablative (kemik iliğini yok edici) veya non-miyeloablative kemoterapi sonrası uygulanan HKHN; ilk olarak 1970'li yıllarda denenmiş olup günümüzde çocukluk çağında gözlenen hematolojik maligniteler, hemoglobinopatiler, kemik iliği yetmezlikleri, immün yetmezlikler ve konjenital metabolizma hastalıklarının tedavisinde başarıyla uygulanmakta ve hayat kurtarıcı bir seçenek olarak etkinliği giderek artmaktadır (8,16-18).

2.2 HKHN - Tarihçe

İkinci Dünya Savaşı'yla birlikte nükleer silahların kullanılmaya başlanması, bilim insanlarını yüksek dozlardaki radyasyonun kemik iliğini yok edici etkisinden korumaya ve bu etkiyi tedavi etmeye yönelik çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Yapılan çalışmalarla sağlıklı bir bireyden alınan kemik iliğinin hastaya nakledildiğinde hastanın yeniden sağlıklı kemik iliğine kavuşup, iyileşeceği kanısına varılmış ve bu çalışmalar kemik iliği naklinin tedavi olarak kullanılması açısından dönüm noktası olmuştur (19,20). Daha sonra yüksek dozlardaki radyasyonun diğer organları etkilerken düşük dozlarda uygulanan radyasyonun belirgin bir zararının olmadığı keşfedilmesi ile de hematopoetik kaynaklı hastalıkların tedavisinin önü açılmıştır. Zaman içerisinde radyasyonun yeni kemik iliğinin tutması için yeterli ancak hastalığı uzun dönemde kontrol altında tutmakta yetersiz olduğunun görülmesiyle kemoterapötik ilaçlar radyasyon ile birlikte veya tek başına kullanılmak üzere tedavide yer almaya başlamıştır (21).

İlk kayıtlı kemik iliği nakli girişimi 1939 yılında Osgood ve arkadaşları tarafından aplastik anemisi olan bir kız çocuğuna yapılmıştır. Nakil; sadece kan grubu uyumlu erkek kardeşten alınan kemik iliğinin intravenöz (iv) olarak kız çocuğuna verilmesiyle gerçekleştirilmiş; ancak başarısız olmuş ve hasta ölmüştür (22).

1956 yılında E. Donnall Thomas lösemi tanısı konulmuş bir hastaya radyasyon tedavisi uyguladıktan sonra hastanın ikiz kardeşinden aldığı kemik iliğini vererek ilk başarılı kemik iliği naklini gerçekleştirmiştir (23).

1958 yılında Jean Dausset insan doku uygunluk antijenlerini (Human Histocompatibility Antigens) tanımlayarak kemik iliği nakli açısından çok önemli bir keşfe imza atmıştır. Bu keşif ile başarılı bir nakil yapmanın donör (verici) ve alıcının HLA uyumuna bağlı olduğu belirtilmiştir (24).

HLA'nın keşfi sadece ikiz kardeşlerden değil, kardeşlerden de nakil yapmanın önünü açmıştır. 1968 yılında Dr. Robert Good ciddi kombine immünyetmezlik sendromlu dört aylık bir erkek bebeğe sekiz yaşındaki ablasından HLA uyumlu nakli gerçekleştirmiştir. Bu nakil kanser dışı hastalık tedavisi için uygulanan ilk kemik iliği naklidir (24).

Çocuklarda ilk akraba dışı nakil ise 1973 yılında beş yaşındaki ağır kombine immün yetmezlik tanılı bir çocuğa yapılmıştır (25).

1980'lerin ortalarında kök hücrelerin kandan toplanıp hematopoietik kök hücre kaynağı olarak kullanılmaya başlanmasıyla kemik iliği nakli artık HKHN olarak isimlendirilmeye başlanmıştır (26).

1990'lardan itibaren çeşitli hastalıklar için tedavi seçenekleri arasında yer almaya başlayan HKHN tüm dünyada yıllar içerisinde belirgin bir artış göstermiştir. 2014 yılında Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (European Society for Bone and Marrow Transplantation)'nin yayınlamış olduğu raporda Avrupa'da yılda 40829 nakil gerçekleştirildiği belirtilmiştir. Bu nakiller içerisinde pediatrik nakillerin sayısı ise 4400'dür (27).

Türkiye'de ilk allojenik kemik iliği nakli 1978 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. İlk otolog nakil 1984 yılında, ilk otolog periferik kök hücre nakli ise 1992 yılında gerçekleştirilmiştir. İlk pediatrik allojenik nakil 1988 yılında talasemi majör hastası olan bir çocuğa Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde gerçekleştirilmiştir. Tüm dünyada hızla artan kemik iliği nakillerinin sayısı Türkiye'de de son 15 yılda büyük bir artış göstermiştir. Türkiye'de 2016 yılı itibari ile 75 kemik iliği nakli merkezi bulunmaktadır. Bunların 24 tanesi

pediyatrik kemik iliği nakli merkezidir. Günümüze kadar yapılmış kayıtlı pediyatrik nakil sayısı 4532'dir (28,29).

2.3 HKHN Endikasyonları

HKHN; tedavi sürecinde meydana gelen gelişmeler ve komplikasyonların önlenmesi yönündeki adımlarla birlikte pek çok kanser türü ve malign olmayan hastalıkların küratif tedavisinde başarıyla uygulanmaktadır. Amerika Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (American Society for Blood and Marrow Transplantation)'nin HKHN için oluşturduğu rehberde pediyatrik hastalar (yaş<18) için; Akut Miyeloid Lösemi (AML), Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Kronik Miyeloid Lösemi (KML), Miyelodisplastik Sendrom (MDS), T hücre non-Hodgkin Lenfoma, Lenfoblastik B hücre non-Hodgkin Lenfoma, Burkitt's Lenfoma, Hodgkin Lenfoma, anaplastik geniş hücreli lenfoma ve solid tümörler gibi malign hastalıklar; ciddi aplastik anemi, Fankoni Anemisi, talasemi, ciddi kombine immün yetmezlikler, Wiskott Aldrich Sendromu (WAS), hemofagositik hastalık, ciddi konjenital nötropeni, kronik granülomatoz hastalık, osteopetrozis, adrenolökodistrofi ve diğer metabolik hastalıklar gibi non-malign hastalıklar endikasyon listesinde yer almaktadır (22).

Lösemiler çocukluk çağı kanserlerinin %30'luk bir bölümünü oluşturmaktadır. Çocukluk çağı lösemilerinden ALL için 5 yıllık yaşam süresi %85 civarında iken AML için bu oran %60-%70 arasında değişmektedir. ALL hastalarının büyük bir kısmı (%80-85) kemoterapi ile kür sağlamakla birlikte çok yüksek riskli ALL sınıfında olan veya relaps olan hastalar için HKHN bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (30-32).

Çocuklarda AML, ALL'den daha az görülmekle birlikte lösemi kaynaklı ölümlerin en fazla görüldüğü hastalık olma özelliğini taşımaktadır. Hastaların neredeyse yarısı ilk remisyondan (hastalık aktivasyonunun olmadığı dönem) sonra relaps olmaktadır. HKHN'nin AML'de ilk remisyonda mı yoksa ikinci remisyonda mı uygulanacağı tartışma konusu olsa da hastalar için bir tedavi seçeneği olarak günümüzde uygulanmaktadır (33,34).

KML tüm çocukluk çağı lösemileri içerisinde %3-5'lik gibi çok düşük bir kesimi oluşturmaktadır. Beş yıllık yaşam süresi %60-%80 arasındadır. Tek küratif tedavisi HKHN olan KML için son yıllarda geliştirilen tirozin kinaz inhibitörleri erişkin

hastalarda tedavide ilk sıraya yerleşmiştir. Ancak tirozin kinaz inhibitörlerinin çocuklardaki tedavi başarısına dair yeterli veri olmadığından, HKHN hala tedavide ilk seçenek olarak yerini korumaktadır (35).

İlk tanımlandığı yıllarda hastalarının yaşam süresi çok kısa olan, genellikle 5-6 yaşına gelmeden kaybedilen talasemi majör hastaları için yıllar içerisinde geliştirilen şelasyon tedavisi ile yaşam süresi belirgin olarak uzamıştır. Ancak şelasyon tedavisinin yetersiz kaldığı çok sayıdaki kan transfüzyonundan kaynaklanan komplikasyonlar (kalpte demir birikimi, splenomegali vb.) hala bir sorun olarak önemini korumaktadır. HKHN, bir hemoglobinopati olan talasemi majörde tek küratif tedavi seçeneğidir. Eğer hastanın transfüzyon ihtiyacı artmışsa ve HLA uyumlu bir donörü varsa transfüzyonla ilişkili komplikasyonların önüne geçmek ve hastalığı tamamen eradike etmek amacıyla HKHN uygulanabilmektedir. Pediatrik Hematoloji Derneği - Pediatrik Kemik İliği Trasplantasyon Alt Komitesi'nin yayınlamış olduğu *Çocukluk Çağı Hastalıklarında Kemik İliği Transplantasyon Raporu*'nda transfüzyon kaynaklı doku hasarı ve hepatik komplikasyonlar gelişmeden önce nakil yapılması önerilmektedir (36,37).

Fankoni Anemisi nadir görülen, ilerleyici kemik iliği yetmezliği ve sonrasında da AML gelişme riski yüksek olan bir sendromdur. Hastalar için tek küratif tedavi seçeneği HKHN'dir (38).

Primer immün yetmezlik sendromları; ağır kombine immün yetmezlik, WAS gibi farklı hastalıkları içerisinde barındıran ve tek küratif tedavi seçeneği HKHN olan hastalıklardır (25).

Adrenolökodistrofi, osteopetrozis, Hurler sendromu gibi metabolik depo hastalıklarında HKHN'nin etkisi, eksik olan enzimin yeni kök hücreler tarafından üretilerek hastalığın ortadan kaldırılması şeklindedir (18).

2.4 Tedavi Mekanizması

Tedavinin mekanizması; malign hematolojik hastalıklarda ve malign olmayan hastalıklarda (talasemi majör, immün yetmezlikler) sorunlu kemik iliğini sağlıklı kök hücreler ile değiştirerek kemik iliğindeki lenfohematopoezisi yenilemek, metabolik depo hastalıklarında ise eksik olan enzimin üretimini sağlayacak kök hücreleri yerine

koymak şeklindedir (17,39). Transplantasyonda, kendini yenileme ve hematopoetik hücrelere farklılaşabilme özelliği olan kök hücreler kullanılmaktadır. Kemoterapi ve radyasyonla hastanın yok edilen kemik iliğinin yerini hastaya verilen yeni kök hücreler alarak sağlıklı bir hematopoezin oluşması sağlanmaktadır (40). Diğer organ nakillerinden farklı olarak HKHN'de hastanın immün sistemi yok edilmekte, otolog ve singeneik (ikiz veya üçüz kardeşten yapılan) nakiller dışındaki allojenik nakillerde hastada yeni (donöre ait) bir immün sistem oluşturulmaktadır (16,18,41).

2.4.1 Kök Hücre Kaynakları

Kemik İliği

Hematopoetik kök hücre (HKH) elde etmek için HKHN'de ilk kullanılan kaynak kemik iliğidir. Genel anestezi gerektirmesi, ilik toplama sırasında donör kemiklerinde kayıplara yol açması gibi donör için dezavantajlı durumları içermesine rağmen halen günümüzde en sık kullanılan kaynak olma özelliğini taşımaktadır. Kemik iliği en fazla pelvis kemiğinde bulunmaktadır. Nakillerde kullanılacak kemik iliği genel anestezi altında posterior iliak krista'ya aspirasyon iğneleri ile girilerek toplanmaktadır. Toplanan kemik iliğinde nakil başarısı için önemli olan çekirdekli hücre (CD34+ yüzey antijeni taşıyan hücreler) sayısıdır. Kemik iliği %1-15 oranında CD34+ hücresi içermektedir. Diğer kök hücre kaynakları ile karşılaştırıldığında daha fazla çekirdekli hücre içeren kemik iliği engraftman oluşturma açısından avantajlı bir seçimdir (18,42).

Periferik Kök Hücre

Granülosit koloni stimüle edici faktör (granulocyte colony stimulating factor-G-CSF) gibi hematopoetik büyüme faktörleri kullanılarak kemik iliğindeki HKH'yi periferik kana çıkarma ile elde edilen kök hücrelere periferik kök hücre denilmektedir. Genellikle G-CSF donöre 10 µg/kg/gün dozunda toplam 4 gün verildikten sonra 5. gün periferik kan donörden hastaya nakledilmek üzere toplanmaktadır (39). Günümüzde hem erişkin hastalarda hem de çocuk hastalarda akraba içi ve akraba dışı nakillerde kullanımı yaygındır. Periferik kan trombosit ve nötrofil engraftmanı sürelerinin kısa olması açısından avantajlıdır. Dolayısıyla kısa

sürede engrafmana ulaşma ile enfeksiyöz problemlerin sıklığı da azalmaktadır (18,42).

Kordon Kanı

Doğum sırasında plasentadan toplanan kan HKH açısından bir bireyde hematopoezi yenileyecek yeterlilikte bulunmaktadır. Ancak yine de kemik iliği ve periferik kanla karşılaştırıldığında daha az miktarda HKH içermektedir. Dolayısıyla erişkin bir birey için kullanımı kısıtlı iken çocuklarda kullanımı görece yaygındır. Toplanan bu kan sıvı nitrojen tanklarında dondurularak uzun yıllar saklanabilmektedir. GVHH açısından daha az risk taşıması, viral bir bulaşın olmaması, kolay erişilmesi, toplanmasının kolay olması kordon kanının avantajlarıdır. Hücre sayısının az olması ve bu nedenle ortaya çıkan greft reddi ise en önemli dezavantajdır (18,42).

2.5 HKHN Çeşitleri

Donör kaynağına göre HKHN allojenik, otolog ve singeneik nakil olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

2.5.1 Allojenik HKHN

Yoğun kemoterapi (hazırlık rejimi) ± radyoterapi verilmiş hastaya hastanın kendisi dışındaki, HLA uyumlu, sağlıklı bir bireyden (donör) alınan kök hücrelerin iv infüzyonla verilmesi işlemi allojenik HKHN olarak adlandırılmaktadır. Allojenik HKHN kendi içinde; *akraba içi HKHN* ve *akraba dışı HKHN* olarak ikiye ayrılmaktadır. Çocuklarda allojenik nakiller hematopoetik sistemdeki malignansiler ve immün yetmezlikler için endikasyon oluşturmaktadır (18).

2.5.2 Otolog HKHN

Hastanın kendi kemik iliği ya da kanından elde edilen kök hücrelerin hazırlık rejimi uygulandıktan sonra tekrar hastaya iv olarak verilmesi işlemidir. Lösemi, lenfoma, multipl miyeloma ve nöroblastoma gibi hastalıklarda uygulanmaktadır. Hasta hastalığının remisyon dönemindeyken kök hücreler toplanmakta, dondurularak saklanmaktadır. Ardından allojenik nakillerde olduğu gibi kemoterapi içeren hazırlık rejimleri uygulanmaktadır. Allojenik nakilden farklı olarak hastanın

kendi hücreleri tekrar kendisine verildiğinden greft reddi söz konusu değildir bu yüzden immüsupresan kullanımına gerek yoktur (18).

2.5.3 Singeneik HKHN

Hastaya nakil, ikiz veya üçüz kardeşinden alınan HKH ile yapıldığında bu nakil singeneik HKHN olarak isimlendirilmektedir. Diğer allojenik nakillerden farklı olarak bu nakillerde GVHH oluşması ve greft reddi söz konusu değildir. Ancak graft versus lösemi etkisi olmadığından hastalığın eradike edilememesi riskini taşımaktadır (23).

2.6 HKHN Süreci

HKHN süreci; farklı uygulamaların ve farklı sorunların yönetimini gerektiren 5 fazdan oluşmaktadır. Uygun bir donör bulunduktan sonra sırasıyla hazırlık rejimi, nakil, nötropenik faz, engrafman fazı ve post-engrafman faz şeklinde basamak basamak ilerleyen oldukça kompleks olan bu süreç tedavinin ana iskeletini oluşturmaktadır (43).

2.6.1 Hazırlık Rejimi

Hazırlık rejimi hastanın hastalığına ve uygulanan protokole göre değişen, en az bir kemoterapötik ilacın radyoterapi ile veya tek başına kullanıldığı, hastanın kemik iliğini nakli yapılacak yeni kök hücreler için hazırlayan yaklaşık 7-10 günlük bir süreçtir. Bu süreç içerisinde hastaya kemoterapi ± radyoterapi uygulanarak hastalıklı kemik iliği yok edilmekte, greft reddini önlemek için immüsupresyon sağlanmakta ve yeni HKH'ye yer açılmaktadır (43).

HKHN'de uygulanan hazırlık rejimleri kullanılan kemoterapötiklerin doz yoğunluğuna göre miyeloablatif ve non-miyeloablatif hazırlık rejimi olarak iki sınıfa ayrılmaktadır.

Miyeloablatif Hazırlık Rejimi

Kemik iliğindeki hematopoetik hücreleri tamamen yok etmek üzere tolere edilebilir maksimum dozlarda kemoterapi ± radyoterapinin uygulandığı hazırlık rejimleridir. Bu rejimin en önemli etkisi uzamış pansitopeniye yol açmasıdır ve eğer HKH'ler nakil ile yerine konulmazsa kemik iliği aktivite gösteremeyeceğinden ölümcül sonuçlar meydana gelecektir. Miyeloablatif hazırlık rejimlerine örnekler: siklofosamid-total vücut ışınlaması (TVI), etoposid-TVI, busulfan-siklofosamid,

busulfan-fludarabin, busulfan-fludarabin-siklofosfamid rejimleridir (44). Çocukluk çağı lösemi ve lenfomalarında en sık kullanılan miyeloablatif hazırlık rejimleri: Siklofosfamid (120 mg/kg) ve TVI (10-15 Gray), busulfan (16 mg/kg, po) ve siklofosfamid (120 mg/kg)'dır (45).

Non-miyeloablatif hazırlık rejimi (NMHR)

Hematolojik malignansı olan yaşlı hastalarda komorbiditelerin varlığıyla birlikte standart hazırlık rejimlerinin toksik etkileri daha belirgin hale gelmekte, dolayısıyla tedavi başarısı azalmaktadır. Bu sorundan yola çıkılarak rejimle ilişkili toksisiteleri azaltmak, graft versus lösemi etkisinden faydalanarak belli malignansileri yok etmek amacıyla miyeloablatif rejimlere alternatif olarak non-miyeloablatif rejimler geliştirilmiştir. NMHR'de miyeloablatif hazırlık rejiminden farklı olarak hastanın hematopoetik hücreleri tamamen yok edilmemektedir. Bu hazırlık rejiminin amacı hematopoezi tam olarak ortadan kaldırmak değildir, donör T lenfositlerinin meydana getirdiği "graft versus lösemi etkisi" ile hastalıklı hücrelerin yok edilmesi amaçlanmıştır. Bu rejimler direkt non-miyeloablatif etkisi olan ya da dozu azaltıldığı için non-miyeloablatif etki gösteren rejimlerden oluşmaktadır. Bu nedenle kendi içlerinde gerçek NMHR (fludarabin-siklofosfamid) ve azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi (fludarabin-melfalan, fludarabin-busulfan) şeklinde iki ayrı sınıflandırmayı kabul eden merkezler de bulunmaktadır (46). Çocuklarda uygulanan NMHR'de amaç; nonmalign hastalıklarda, altta yatan genetik hastalığı yok edecek kadar engrafman sağlamaktır (44,47).

2.6.2 Nakil

Hastanın donöründen veya kendisinden hastanın kilosuna göre alması gereken çekirdekli hücre sayısını içeren HKH'ler genellikle nakil günü toplanmaktadır. Ürün, filtreli bir setten geçirilerek hastaya iv infüzyonla uygulanmaktadır. Daha önce toplanmış hücreler dondurularak saklanmakta, nakil günü çözülerek hastaya infüzyonla verilmektedir (43).

2.6.3 Nötropenik faz

Nakilden sonra yaklaşık 2-4 haftalık bir süreç hastanın nötropenik olduğu dönemdir. Nötropeni süresi HKH kaynağına göre değişiklik göstermektedir. G-CSF

kullanılarak elde edilen periferik kan ile bu süreç yaklaşık 2 hafta, kemik iliği ile 3 hafta, kordon kanı ile 4 hafta sürmektedir. Hastanın tüm kan değerleri bu aşamada düşmekte, gerektiğinde trombosit veya eritrosit transfüzyonu yapılmaktadır. Bu aşamada hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapötiklere bağlı yan etkiler ortaya çıkmakta, hematopoez yok edildiği için hastalar enfeksiyona daha açık hale gelmektedir. Kemoterapötiklerin mukoza ve cilt bariyerlerinde meydana getirdikleri hasar sonucunda endojen bakteriler, mantarlar ve virüsler invaze olabilmekte ve enfeksiyon meydana getirebilmektedir. Tüm gastrointestinal sistemin ülserasyonu ve enflamasyonu ile karakterize bir durum olan mukozit, bu süreç içerisinde sıklıkla görülen ve hastanın beslenmesini de olumsuz yönde etkileyen bir yan etkidir. Mukozitlere yönelik topikal nistatin gibi ilaçlar bu süreçte kullanılmaktadır. Gastrointestinal sistemi korumaya yönelik olarak proton pompası inhibitörleri ve sukralfat kullanılmaktadır. Bu süreçte gözlenen ateşin tedavisi için geniş spektrumlu antibiyotikler tedaviye eklenmekte aynı zamanda antifungal ve antiviral profilaksi uygulanmaktadır (43,48).

2.6.4 Engrafman

Engrafman aşamasına gelindiğinde donör kök hücreleri artık kemik iliğine yerleşmiştir ve yeni kan hücrelerinin üretilmesi ve kana verilmesi gerçekleşmeye başlamıştır. Nötrofil ve trombositler için engrafman kriterleri belirlenmiştir. Nötrofil engrafmanı için mutlak nötrofil sayısının ardışık üç gün boyunca $>0,5 \times 10^9 /L$ veya $1 \times 10^9 /L$ olduğu ilk gün; trombosit engrafmanı için trombosit sayısının desteksiz (trombosit verilmeden) üç gün boyunca $20 \times 10^9 /L$ veya $50 \times 10^9 /L$ olduğu ilk gün olarak tanımlanmaktadır. Engrafman olduktan sonraki süreçte artık hastanın mukozitleri yavaş yavaş iyileşmeye başlamakta, bakteriyel enfeksiyonlar düzelmektedir. Bu aşamadaki en büyük sıkıntı akut GVHH gelişmesidir. Sitokinlerin salınmasıyla özellikle akciğerlerde hasar (pulmoner hemoraji) meydana gelmektedir. Hasta hala immünsupresif olduğundan viral etkenler (cytomegalovirus, varicella zoster vb.) aktive olmaktadır (43).

2.6.5 Post-engrafman

Nakilden sonra HKH'ler başarılı bir şekilde kemik iliğindeki nişlere yerleşmiş ve engrafman gerçekleşmiş olsa bile hastanın immün sisteminin tam anlamıyla

fonksiyon gösterecek olgunluğa gelmesi aylar hatta yılları bulabilmektedir. Bu süreç içerisinde henüz hastanın immün sistemi tam olarak oluşmadığından hasta fırsatçı enfeksiyonlara (özellikle viral) açıktır (49).

2.7 HKHN Sürecinde Karşılaşılan Sorunlar

Allojenik HKHN’de tedavi başarısı; etkili hazırlık rejimleri, nakil sonrası oluşabilecek GVHH gibi ciddi komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi ile sağlanmaktadır. HKHN yapılan hastaların büyük bir bölümünde nakil sonrası komplikasyonlar sıklıkla gelişmekte ve ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Hastaların %15-40’ı meydana gelen hayatı tehdit edici komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakım ünitelerine kabul edilmektedirler (41).

Hastalarda meydana gelen komplikasyonlar akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir. Hematolojik sorunlar, viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, hepatik sorunlar, VOH, akut GVHH ve greft reddi erken dönemde meydana gelen ciddi durumlardır. Özellikle çocuklarda hazırlık rejimleri içerisinde verilen TVI nedeniyle büyüme hormonu eksikliği ve buna bağlı olarak gelişme geriliği, seksüel gelişimde gecikme, kısırlık ve sekonder maligniteler uzun dönemde meydana gelen sorunları oluşturmaktadır (17).

2.7.1 Hazırlık Rejimi Kaynaklı Sorunlar

HKHN öncesinde yeni kök hücrelere yer açmak, immünsupresyon sağlamak ve hastalığı eradike etmek amacıyla hazırlık rejimleri uygulanmaktadır. KİT ünitelerinde farklı pek çok miyeloablatif ve nonmiyeloablatif rejimler uygulanmakla birlikte bu rejimler arasında hangisinin optimum rejim olduğunu söylemek mümkün olamamaktadır (50). En sık kullanılan hazırlık rejimleri busulfan, antitimosit globülin (ATG) ve siklofosamid gibi kemoterapötikleri ve radyoterapileri içermektedir. Kullanılan ilaçların toksik etkilerinin olması, yüksek dozlarda kullanılması, diğer ilaçlar ile olan etkileşimler tedavide sorun yaratan kısıtlayıcı faktörlerdir (51).

Rejimle ilişkili toksisitelerde özellikle miyeloablatif hazırlık rejimlerinde sıklıkla kullanılan busulfan ve siklofosamid önemli rol oynamaktadır. VOH gelişiminde busulfan ve siklofosamid ön sıralarda gelmektedir. Siklofosamidin VOH oluşturma mekanizması karaciğerde CYP-450 enzim sistemi ile aktif formuna

dönüşürken beraberinde akrolein metabolitinin oluşması ve akroleinin hepatik hücrelere hasar vermesi ile gerçekleşmektedir. Akroleinin bu etkiyi oluşturması glutasyon ile önlenmektedir. Ancak yüksek dozlarda siklofosfamid kullanıldığında glutasyon depoları tükenmekte ve hepatik hasar meydana gelmektedir. Busulfan ise siklofosfamidden önce uygulandığında glutasyon düzeylerini azaltarak siklofosfamidin hepatik toksik etkisini arttırmaktadır. Bu etkinin azaltılması için hazırlık rejimlerinde busulfanın siklofosfamidden sonra verilmesi yönünde görüşler ortaya atılmış ve 2013 yılında bu etkiyi ortaya koymak üzere bir çalışma başlatılmıştır, çalışmanın 2017 Aralık ayında tamamlanması planlanmıştır (52).

Hazırlık rejimlerinde kullanılan ilaçların sık gözlenen ve ciddi advers etkileri Tablo 2.1’de listelenmiştir (53).

Tablo 2.1. Hazırlık rejimlerinde kullanılan ilaçların sık gözlenen ve ciddi advers etkileri.

İlaç	Advers Etkiler
Busulfan	Yaygın Advers Etkiler
	Hiperglisemi (%66), hipokalemi (%64), hipomagnezemi (%77), abdominal ağrı (%72), diyare (%84), bulantı (%98), stomatit (%97), kusma (%95), baş ağrısı (%69), ateş (%80),
	Ciddi Advers Etkiler
	VOH (%7,7-%12), GVHH, nöbet, pnömoni, pulmoner hemoraji, nötropeni (%100), trombositopeni (%98)
Siklofosfamid	Yaygın Advers Etkiler
	Döküntü, alopesi, diyare, bulantı, kusma, amenore
	Ciddi Advers Etkiler
	Kardiyak toksisite, konjestif kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon, anafaksi, mesanede fibrozis, hemorajik sistit, azospermi, intersitisyel pnömoni

Tablo 2.1. Hazırlık rejimlerinde kullanılan ilaçların sık gözlenen ve ciddi advers etkileri (devam).

Etoposid	Yaygın Advers Etkiler
	Alopesi (%8-%66), diyare (%1-13), bulantı ve kusma (%31-%43), lökopeni (%60-%91), trombositopeni (%22-%41)
	Ciddi Advers Etkiler
	Metabolik asidoz, disfaji, anemi (%33), miyelosupresyon, hepatotoksisite (%3), hipersensitivite (%2), nöbet, kortikal körlük (sık değil), optik nörit (sık değil)
Tiotepa	Yaygın Advers Etkiler
	Alopesi, döküntü, bulantı, kusma, yorgunluk
	Ciddi Advers Etkiler
	Miyelosupresyon, hipersensitivite
Melfalan	Yaygın Advers Etkiler
	Hipokalemi (%50-%74), hipofosfatemi (%49), konstipasyon (%48), diyare (%50-%93), bulantı (%50-%90), kusma (%50-%64), anemi (%50), febril nötropeni (%41), yorgunluk (%50-%74), ateş (%48)
	Ciddi Advers Etkiler
	Kardiyak arrest (nadir), deri nekrozu, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi, VOH, tonik klonik nöbet, hipersensitivite (%2), akut böbrek yetmezliği, intersitisyel pnömoni, pulmoner fibrozis

2.7.2 Viral, Bakteriyel ve Fungal Enfeksiyonlar

HKHN yapılan hastalarda sıklıkla bakteriyel, fungal, viral (Cytomegalovirus, Herpes simplex virüs) enfeksiyonlar gözlenmekte ve tedavinin başarısını olumsuz yönde etkilemektedir (41). Morbidite ve mortalite nedenleri arasında ön sıralarda yer alan enfeksiyonların insidansı ve ciddiyeti hastanın immün sistemine bağlı olarak farklılık göstermekte ve hasta, hastalık durumu, nakil, nakil süreci gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. HKHN hastalarında uygulanan hazırlık rejimlerinin ardından immün sistemin baskılanması sonucu meydana gelen nötropeni nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır (17,48).

Enfeksiyon riski immün yenilenmenin daha hızlı olduğu otolog nakillerde daha düşük, nötropeni süresinin uzun olduğu allojenik nakillerde ise daha fazladır. Nakil tipi dışında enfeksiyona yatkınlığı arttıran faktörler, hastanın yaşı (yaş arttıkça risk artmakta), altta yatan hastalık ve bu hastalık için daha önce alınan tedaviler, hastanın daha önce geçirmiş olduğu enfeksiyonlar, demir birikimi, daha önce yapılmış HKHN, miyeloablatif hazırlık rejimleri, HLA uyumsuzluğu ve greft kaynağıdır (Periferik kök hücrede hematopoetik yenilenme daha hızlı olduğundan nötropeni süresi kısadır, kemik iliğinde ise yenilenme süresi daha uzun olduğu için hasta enfeksiyonlara daha açıktır) (54). Bakteriyel enfeksiyon insidansı HKHN yapılmış hastalarda %8-41 arasında değişmektedir (55). Fungal enfeksiyon insidansı sitotoksik tedavi rejimi ve nötropeni süresine bağlı olarak %2 ile %40 arasında değişmektedir (56). HKHN hastaları için enfeksiyon önlemeye yönelik yaklaşım ve antimikrobiyal tedaviye rağmen otolog nakillerde ölümlerin %8'i, allojenik nakillerde ise ölümlerin %20'si enfeksiyon kaynaklıdır (17,48).

Bakteriyel Enfeksiyonlar

HKHN süreci engrafman öncesi; faz 1 (nakil sonrası 15-45 gün), engrafman sonrası; faz 2 (nakil sonrası 30-100 gün) ve geç faz; faz 3 (nakil sonrası 100 gün) şeklinde üç faza ayrılmaktadır. İlk fazda enfeksiyon etkenleri büyük oranda (%90) bakterilerden oluşmaktadır. Dolaşım sistemi enfeksiyonları, pnömoni, gastrointestinal sistem enfeksiyonları (tifilitis) ve *Clostridium difficile* enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyonlardır. Genellikle etkenler santral venöz katater varlığı veya mukozit nedeniyle enfeksiyon oluşturmaktadır. Bu bakteriler içerisinde gram pozitif bakterilerin sıklığı daha fazladır. Gram pozitifler içerisinde ise en fazla Streptococcus türleri, *C. difficile* ve enterokoklar enfeksiyon nedeni olmaktadır. Gram negatif bakteriler daha çok gastrointestinal sistemde meydana gelen mukozal hasar sonucu hastayı enfekte etmektedir. En fazla enfeksiyon nedeni olanlar enterobakterler (*E.coli*) ve *P. Aeureginosa*'dır (57,58). Faz 2 aşamasında bakteriyel enfeksiyonlar faz 1'e göre daha az görülmektedir. Meydana gelen enfeksiyonlar da daha çok gram pozitif kaynaklı olmaktadır. Faz 3 aşamasında ise kapsüllü bakteri (*H.influenza*, *K.pneumoniae*) enfeksiyonları görülmektedir (48).

HKHN sürecinde meydana gelmesi olası tüm enfeksiyonları önlemeye yönelik Amerikan Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (American Society for Blood and Marrow Transplantation, ASBMT) 2009 yılında pediatrik ve yetişkin HKHN hastaları için bir rehber oluşturmuştur. Bu rehberde nakil sonrası ilk 100 gün için antibakteriyel profilaksi olarak fluorokinolonlar, metronidazol ve iv immüno globulin (IVIG) önerilmektedir. Fluorokinolonlara (levofloksasin ve siprofloksasin) genellikle nakilden birkaç gün önce başlanmakta, nötropeni düzelene kadar veya nötropenik ateş için empirik başka bir antibiyotik tedavisi başlanana kadar devam edilmektedir. Metronidazol nakilden sonra ilk gün başlanmakta, yaklaşık 2-3 hafta sonra kesilmektedir. IVIG ise IgG < 400 mg/L olan hastalar için önerilmektedir (48).

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde enfeksiyon etkenine göre farklı antibiyotik grupları kullanılmaktadır. Karbapenemler, sefalosporinler, piperasilin - tazobaktam, amikasin, vankomisin, teikoplanin ve klindamisin merkezlerin kullandıkları ilaçlar arasında yer almaktadır (57).

Fungal Enfeksiyonlar

Fungal enfeksiyonlar HKHN hastaları için sorun teşkil eden bir diğer enfeksiyon grubudur. *Candida* türleri faz 1 ve faz 2 aşamasında, *Aspergillus* türleri faz 1'in sonu ile faz 2'nin başında ve faz 3'te, *Pneumocystis carinii* ise faz 2 ve 3 aşamalarında enfeksiyona yol açan mantar çeşitleridir. ASBMT'nin enfeksiyon önleme rehberinde *Candida* ve *Aspergillus* için flukonazol ile profilaksi önerilmektedir. Flukonazole dirençli türlerin olduğu biliniyorsa alternatif olarak vorikonazol veya posakonazol önerilmektedir. Ancak itrakonazol toksik etkileri ve etkileşim olasılığı yüksek olduğundan profilaksi için önerilmemektedir. *Pneumocystis carinii* için trimetoprim-sulfametoksazol haftanın üç günü uygulanmak üzere önerilmektedir. Trimetoprim-sulfametoksazol kaynaklı sitopeni geliştiğinde alternatif olarak iv veya inhalasyon yolu ile pentamidin uygulanmaktadır. Küf ve mayaların deri ve mukozalardaki kolonizasyonunu önlemek için topikal nistatin veya klotrimazol önerilmektedir (48,57). Fungal enfeksiyonların tedavisinde etkene göre vorikonazol, lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin kullanılmaktadır (58).

Viral Enfeksiyonlar

HKHN sürecinde önemli sorunlara yol açan bir diğer etken virüslerdir. Uygulanan immünsupresif tedavi nedeniyle latent olan virüslerin aktivasyonu veya donörden nakil ile geçiş nedeniyle meydana gelmektedirler. Herpes Simplex virüsü (HSV) faz 1,2 ve 3 aşamalarında, solunum yolu ve bağırsak virüsleri faz 1, 2 ve 3'te, Cytomegalovirus (CMV) faz 2 ve 3'te, Epstein Barr virüsü (EBV) faz 2 ve 3'te, Varicella Zoster virüsü (VZV) faz 3'te aktive olan önemli virüslerdir. Tüm HSV seropozitif hastalarda ASBMT, hazırlık rejimi başlangıcından engraftman olana veya mukozitler düzelmeye başlayana kadar veya yaklaşık 1 ayın sonuna kadar asiklovir kullanımını önermektedir. Valasiklovir ve gansiklovir HSV için FDA tarafından onaylanmamış olmakla birlikte HSV profilaksisinde etkilidirler. Nakil öncesi CMV seropozitif olan hastaların %60 - %70'inde nakil sonrasında aktive olmakta ve CMV hastalığına bağlı meydana gelen organ hasarları morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Profilaksi engraftmandan 100. güne kadar tüm allojenik nakil hastalarında önerilmektedir. Risk azaltmada etkili olan ilaçlar gansiklovir, valgansiklovir, yüksek doz asiklovir ve valasiklovirdir. Gansiklovir ilk tercih olarak kullanılan bir ilaç olsa da sitopeniye neden olduğunda yerine foskarnet kullanılabilir. Ancak foskarnetin nefrotoksik etkisi ve elektrolit bozukluklarını önlemeye yönelik hidrasyon ve izlem gerektirmesi kullanımını kısıtlamaktadır. EBV özellikle çocuklarda aktivasyon riski yüksek olan bir virüstür. Tedavisinde rituksimab kullanılmaktadır. VZV seropozitif olan allojenik ve otolog hastalar için asiklovir ve valasiklovir ile profilaksi sağlanmaktadır (48,58,59).

HSV tedavisinde asiklovir kullanılmakta, asiklovire dirençli vakalarda foskarnet alternatif olarak kullanılmaktadır. İki ilaca da direnç varsa sidofovir önerilmektedir. CMV tedavisinde ilk sırada gansiklovir ikinci sırada foskarnet ve sidofovir kullanılmaktadır. VZV tedavisinde öncelikli olarak asiklovir; dirençli vakalarda foskarnet veya sidofovir kullanılmaktadır (59).

2.7.3 Hepatik Sorunlar ve VOH

Temel olarak HKHN hastalarında yüksek doz miyeloablantif hazırlayıcı rejimler sonrasında gelişen, sinüzoidal endotel hücre ve hepatosit hasarı ile ilişkili, ciddi ve

yaşamı tehdit edici bir komplikasyondur. Yüksek doz alkilleyici tedavi sonrasında hem erişkin hem de pediyatrik HKHN hastalarının %55'inde meydana gelmektedir. Genel olarak hastalığın ortaya çıkması hazırlık rejiminin içeriği ve yoğunluğu ile ilişkilidir. Karaciğer endotel hücre hasarı, venüllerin tıkanması, sinüzoidal fibrozis meydana gelmekte ve sonuç olarak hepatosit nekrozu oluşmaktadır. Hastalık; serum bilirubin konsantrasyonunda artış, hepatomegali, sıvı retansiyonu ve kilo alımı ile karakterize bir komplikasyon şeklinde gözlenmektedir. Gözlenen semptomların önlenmesinde destek tedaviler (antihipertansif, analjezik vb. kullanımı) önemli rol oynamaktadır (60,61).

VOH ılımlı, geri dönüşlü bir hastalıktan çok daha ciddi, çoklu organ yetmezliğine yol açabilecek ölümcül bir komplikasyon haline dönüşebilmektedir (60). Transplantasyonun +100. gününde meydana gelen VOH %90 oranında ölümcül olabilmektedir (62). VOH tanısının konulmasındaki zorluklar hastalığı sepsis, kolestatik karaciğer hastalığı, hepatik venöz tıkanıklık, advers ilaç reaksiyonları, viral enfeksiyonlar ve GVHH'den ayırt etmekte yaşanmaktadır. VOH tanısı, VOH için geliştirilmiş olan Seattle veya Baltimore kriterleri kullanılarak konulmaktadır. Hastalıkta gözlenen semptomların ilaç kaynaklı mı yoksa VOH kaynaklı mı olduğunun belirlenmesi tedavi planını şekillendirmede son derece önemli olmaktadır (63). Hazırlık rejiminde kullanılan TVI, busulfan ve siklofosamid VOH oluşumu için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (52).

VOH profilaksi ve tedavisinde amaç hepatik hücreler ve sinüzoidlerin trombotik obstrüksiyonunu azaltmak, sinüzoidal endotel hücrelerinin fonksiyonunu iyileştirmek, antioksidan etki sağlamak, vazodilate etmek ve proinflamatuvar sitokin dengesini kurmaktır. Profilaksi ve tedavi için merkezlerin uygulamaları açısından farklılıklar bulunmaktadır. Çoğunlukla defibrotid, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, prostaglandin E, glutamin ve ursodeoksikolik asit tek başına veya kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır (64). VOH profilaksisi için İngiliz Hemotoloji Standartları Komitesi ve İngiliz Kemik İliği Nakli Derneği'nin yayınlamış olduğu rehberde (versiyon 1.9-2013) defibrotit ve ursodeoksikolik asit önerilmektedir. Erişkin ve çocuklar için aynı risk faktörleri (hepatik hastalık varlığı, ikinci

miyeloablative transplantasyon, ikinci kez relaps olan lösemiler, busulfan içeren hazırlık rejiminin uygulanması, daha önce gemtuzumab kullanımı, hemofagositik lenfositosis tanısı, adrenolökodistrofi tanısı, osteopetrozis) geçerli olmakta ve aynı dozlar (defibrotid için 6,25 mg/kg/doz, günde 4 doz iv) kullanılmaktadır. VOH tedavisi için ise yine defibrotid ve metilprednizolon (MPZ) önerilmektedir (65). VOH gelişen bir hastada sıvı kısıtlaması yapmak, diüretik kullanmak, hepatotoksik ilaçların kullanımından kaçınmak gibi yaklaşımlar tedavinin başarısını arttırmaktadır (64).

2.7.4 Engrafman Sendromu

Nakilden sonra nötrofil engrafmanının olmasının beklendiği dönemde (nakilden yaklaşık 8-10 gün sonra) ortaya çıkan; enfeksiyon kaynaklı olmayan ateş, eritematöz deri döküntüsü ve pulmoner ödemin gözlemlendiği bir komplikasyondur. Otolog ve allojenik nakillerin ikisinde de gözlenmektedir. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte endotel hasarı ve proinflatuvar hücrelerin salımı engrafman sendromu gelişimi açısından önem taşımaktadır. Belirti ve bulgular açısından akut GVHD ve radyasyon/ilaç ilişkili toksisite ile benzerlik göstermektedir. Tanımlanıp hemen tedavi edilmeye başlanmadığında ölümcül olabilmektedir. Tedavide gecikmelerin asıl sebebi ayırıcı tanıyı koyduracak kriterlerin net olmamasıdır. Steroidlere iyi yanıt veren engrafman sendromunun tedavisinde MPZ (1 mg/kg/gün dozunda) belirtiler geçinceye kadar kullanılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır. Yaklaşık olarak bir haftalık süreç içerisinde düzelmeye gözlenmektedir (66-68).

2.7.5 Greft Reddi

Greft reddi; çoğunlukla hastanın bağışıklık hücrelerinin donör hücrelerine karşı reaksiyon oluşturarak yeni hücrelerin ölmesine, naklin başarısızlıkla sonuçlanmasına yol açan; morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir sorundur. Hastanın immün yanıtı dışındaki greft reddine neden olan etkenler; düşük yoğunluklu hazırlık rejimi kullanımı, ilaç toksisitesi, septisemi ve virüs enfeksiyonlarıdır. Allojenik HKHN'de greft reddi iki şekilde meydana gelmektedir; ya başlangıçta yeterli engrafman oluşmamış ve nakil başarısız olmuştur ya da engrafman olduktan sonra çeşitli faktörler nedeniyle engrafman kaybı olmuştur. Başlangıçta engrafman oluşturacak yeterli sayıda hücrenin toplanması, uygulanacak

hazırlık rejiminin yoğunluğunun arttırılması, yeterli immünsupresyonun sağlanması, greft kaybına gideceği düşünölen hastalarda donör lenfosit infüzyonunun ve G-CSF kullanılması greft kaybını önlemeye yönelik olarak oluşturulmuş çözüm önerileridir (69,70).

2.7.6 Akut ve Kronik GVHH

Akut GVHH

Akut GVHH, HKHN'de genellikle nakil sonrası ilk 100 gün içinde gözlenen; kök hücre kaynağı, hastanın ve donörün yaşı, hazırlayıcı rejimler, donör lenfosit infüzyonu kullanımı ve HKHN'nin diğere komplikasyonları için uygulanan profilaksilere bağılı olarak ciddiyeti ve derecesi değışen önemli bir komplikasyondur (71,72). Allojenik HKHN yapılan hastalarda tedavi sürecinde uygulanan immünsupresif ilaçlar veya diğere yaklaşımlara rağmen akut GVHH %20 - %80 oranında gelişebilmektedir (73). Çeşitli profilaksi yöntemleri ile önlenbilse de relaps, greft reddi ve gecikmiş immün yenilenme gibi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir (74). Hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapötiklerin ve radyoterapinin hastanın dokularında inflamatuvar yanıt oluşturmasının ardından transplantasyon sonrasında donör bağışıklık sistemi hücrelerinin hastanın doku ve hücrelerini tanması ve onlara karşı immün yanıt oluşturmasıyla meydana gelmektedir (72).

GVHH gelişimi üç basamaktan oluşmaktadır:

1. Hazırlık rejimi \pm hastanın daha önce almış olduğı kemoterapi ve komorbiditeler nedeniyle dokularda hasar meydana gelmesi: Doku hasarı sonucu inflamatuvar sitokinler [interferon- γ , interlökin-1, tümör nekroz faktör- α (TNF - α)] salınmaya başlar.
2. Donör T hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonu: Donör ve alıcı antijen sunan hücreleri ve inflamatuvar sitokinler donör T hücrelerini aktive eder.
3. Hastada T hücre aktivasyonuna bağılı olarak ikincil doku hasarı meydana gelmesi: T hücrelerin aktive olmasıyla monosit, makrofaj ve nötrofiller dokularda inflamasyona yol açarlar (18,75).

Akut GVHH'de temel olarak cilt, karaciğer ve üst ve alt gastrointestinal sistem etkilenmektedir. Ayrıca gözler ve oral mukoza da en çok etkilenen bölgelerdir. GVHH'nin derecelendirilmesi tutulum bölgesine ve tutulum oranına göre değişmektedir. GVHH'nin derecelendirilmesinde birkaç farklı sistem belirlenmiş olsa da bunlar arasında Glucksberg Derecendirme Sistemi ve Uluslararası Kemik İliği Kayıt Dairesinin (International Bone Marrow Transplantation Registry) derecelendirme sistemi en yaygın olarak kullanılanlardır. Cilt tutulumunda makülopapüler döküntü en sık gözlenen belirtidir. Gastrointestinal tutulumda bulantı, diyare ve ileri evrelerde abdominal ağrı sıklıkla gözlenmektedir. Karaciğer toksisitesinde en sık görülen bulgu hiperbilirubinemidir. Karaciğer enzimlerindeki yükseklik en fazla alkalen fosfataz (ALP) değerlerinde gözlenmektedir (71).

Nakil sonrası gelişen ciddi GVHH yüksek mortalite ile ilişkili olduğundan nakil öncesi uygulanan profilaksi GVHH gelişimi riskini azaltmaktadır (72). GVHH profilaksisinde amaç immüsupresyon oluşturarak donör T lenfositlerinin hastada immün yanıt oluşturmalarını önlemektir (76).

Akut GVHH profilaksisinde KİT merkezlerine göre değişen ilaç kombinasyonları kullanılmaktadır. Temel olarak siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri, metotreksat (MTX), steroid, mikofenolat mofetil (MMF), alemtuzumab, ATG ve sirolimus profilaksi amacıyla kullanılmaktadır. Pedyatrik hastalar için akut GVHH'nin profilaksisine yönelik oluşturulmuş bir rehber bulunmamaktadır. Ancak erişkin hastalar için Avrupa Kemik İliği Nakli Derneği ve Avrupa Lösemi İletişim Ağı Çalışma Grubu (European LeukemiaNet Working Group) 'nun oluşturduğu GVHH profilaksi ve tedavisi için bir rehber bulunmaktadır. Bu rehberde hazırlık rejiminin yoğunluğuna göre farklı profilaksi kombinasyonları önerilmiştir. Miyeloablatif rejimlerde siklosporin + MTX ± ATG veya takrolimus + MTX ± ATG kullanımı önerilmektedir. Siklosporine nakilden önce -1. günde başlanması, 3. ayda GVHH bulguları yoksa dozu azaltılarak 6. ayda kesilmesi önerilmektedir. MTX'in ise nakilden sonra +1, +3, +6 ve +11. günlerde kullanımı önerilmektedir. ATG olarak tavşandan elde edilen ATG Fresenius®' un nakilden önce -3, -2 ve -1. günlerde kullanımı önerilmektedir. Azaltılmış yoğunluklu hazırlık

rejimlerinde ise siklosporin + MMF ± ATG kullanımı önerilmektedir. Siklosporin ve ATG kullanımı miyeloablative rejimde olduğu gibidir. MMF ise nakilden sonra +1. gün başlanmakta, ikiz kardeş nakillerinde 1. ayın sonunda; akraba dışı veya HLA uyumsuz nakillerde 3. ayın sonunda kesilmektedir (74).

Rehber, akut GVHH'nin tedavisi için MPZ kullanımını önermektedir. MPZ'ye GVHH tanısı konulunca 2 mg/kg/gün olarak başlanmakta, 7 gün boyunca bu dozda devam edilmektedir. Doz azaltımı ilk 7 gün boyunca yapılmayıp daha sonra hastanın tedaviye yanıt vermesiyle yapılmaktadır. Gastrointestinal GVHH için oral budesonid, cilt GVHH'si için ise topikal steroidlerin kullanımı önerilmektedir. Steroide yanıtız durumlarda merkezler arasında farklılık gösteren yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bunlar; MMF, anti-TNF antikoları, diğer monoklonal antikolar, ATG, ekstrakorporeal fotoferez, MTX ve mezenkimal kök hücre uygulamalarıdır (74).

Kronik GVHH

Kronik GVHH, önceleri nakilden sonra 100. günden itibaren ortaya çıkan bir reaksiyon olarak nitelendirilirken son yıllarda 100. günden önce de ortaya çıkabildiği ifade edilmektedir. Kronik GVHH relaps dışı mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Çocuklarda görülme oranları (%20-%50) erişkinlere (%60-%70) göre daha düşüktür. Ancak son yıllarda periferik kan kullanımı ve akraba dışı nakillerin artmasıyla çocuklarda da görülme sıklığı artış göstermeye başlamıştır. Temel oluşum mekanizması alloimmün ve otoimmün bozukluk ile ilişkilidir. Akut GVHH ile benzerlik göstermekle birlikte kronik GVHH'de tüm organlar etkilenebilmektedir. Risk faktörleri akut GVHH geçirmiş olmak, ileri yaş, erkek hasta için kadın donör, akraba dışı donör, periferik kök hücre kaynağı kullanımı, TVI uygulanmış olması ve malign hastalıklardır. Kronik GVHH'nin derecelendirmesi için Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (The National Institute of Health)'nin oluşturduğu kriterler kullanılmaktadır (77).

Kronik GVHH'nin tedavisi için Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği ve Avrupa Lösemi İletişim Ağı Çalışma Grubu'nun oluşturduğu rehberde eğer hasta GVHH geliştiği sırada steroid alıyorsa siklosporinin tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Ancak hasta zaten iki ilacı da kullanıyorsa ikinci bir standart tedavi

seçeneği bulunmamakta; merkezler kronik GVHH'nin tedavisinde ikinci seçenek olarak MMF, ekstrakorporeal fotoferes, rituksimab ve kalsinörin inhibitörlerini kullanmaktadırlar (74).

2.7.7 Uzun Dönemde Ortaya Çıkan Sorunlar

Yıllar içerisinde HKHN'de yeni yaklaşım ve gelişmelerle birlikte süreç kaynaklı sorunların büyük bir kısmının önüne geçilmiştir; ancak uzun dönemde ortaya çıkan endokrin sorunlar, kas-iskelet hastalıkları, kardiyopulmoner sorunlar ve sekonder malignansiler gibi komplikasyonlar hala önemini korumaktadır. Pediyatrik hastalarda büyüme ve gelişme geriliği, kısırlık gibi bireyin hayatını tamamen etkileyecek ciddi sorunlar HKHN'nin başarısını gölgelemektedir. Hazırlık rejimlerinde kullanılan ilaçlar, TVI ve GVHH gelişimi uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonların nedenlerini oluşturmaktadır (78).

Endokrin Sorunlar

Tüm komplikasyonlar içinde en sık karşılaşılan endokrin sorunlar endokrin organların kemoterapi ve radyasyona karşı çok duyarlı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu komplikasyonlar kendi içerisinde büyüme geriliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, gonadal disfonksiyon ve obezite şeklinde sınıflandırılabilir. Büyüme geriliği TVI ve uzun süreli kortikosteroid kullanımına, tiroid fonksiyon bozukluğu TVI kullanımına bağlı olarak gelişmekte; gonadal disfonksiyon ise hem TVI hem de busulfan- siklofosamid hazırlık rejiminin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (78).

Kardiyopulmoner Sorunlar

Kardiyak problemler; aritmi, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati ve perikardiyal hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sorunların gözlenmesinde yüksek doz siklofosamid kullanımı, demir birikimi ve göğüs bölgesine uygulanan TVI etkili olmaktadır. Enfeksiyöz olmayan pulmoner sorunlar pediyatrik hastalar için mortalite ve morbidite açısından belirgin bir risk faktörü olmasa da nakil yapılmış hastaların üçte birinde karşılaşılan bir sorundur (79).

Kas - İskelet Hastalıkları

Kemikleri etkileyen en önemli sorunlar osteoporoz ve avasküler nekroz olarak ortaya çıkmaktadır. Avasküler nekroz nedenleri olarak hastanın ileri yaşta olması, akut ve kronik GVHH, altta yatan hastalık ve TVI sayılmaktadır. Pediyatrik hastalarda görülen osteopeni ve osteoporoz uzun süreli steroid kullanımına ve hipogonadizm nedeniyle ortaya çıkan östrojen ve testosteron hormonu düşüklüğüne bağlı olarak gelişmektedir (79).

Sekonder Malignansiler

Hastaların hazırlık rejimlerinde aldıkları alkilleyici ilaçlar ve TVI uygulaması; deri ve orofaringeal kanserler, tiroid ve meme kanseri, beyin tümörleri, miyelodisplastik sendrom, AML ve lenfoproliferatif hastalık gibi ciddi kanserlere yol açmaktadır (79).

Diğer Sorunlar

Oküler komplikasyonlar; katarakt, iskemik mikrovasküler retinopati, ve kuru göz sendromu hastalarda sıklıkla karşılaşılan sorunlardır. Steroid kullanımı ve radyasyon sonucu oluşan görme kayıpları çocuklarda nakilden yaklaşık 5 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir. TVI, busulfan ve siklosporin kullanımı retinopati gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Kortikal körlük ve mikrovasküler retinopati siklosporin kullanımına bağlı olarak gelişen önemli sorunlardır (78,79).

Oral ve dental komplikasyonlar HKHN sürecinin başından itibaren hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen sorunlar arasında bulunmaktadır. Geç dönemdeki mukozit ve liken tipi hiperkeratozis, kronik GVHH belirtisi olarak ortaya çıkan ve dental problemlere yol açan durumlardır. Kemoterapi kaynaklı tükürük salgısında azalma nakilden sonra 4-5 yıl içinde düzelerken radyasyona bağlı olarak ortaya çıkan tükürük salgısı azalması kalıcı olabilmektedir (79,80).

Nörolojik ve kognitif bozukluklar hastaların uzun dönemde karşılaştıkları problemler arasında yer almaktadır. Siklosporin gibi nörotoksik ajan ve TVI kullanımı ile özellikle çok küçük yaştaki hastalarda merkezi sinir sistemi ve kognitif fonksiyonlar etkilenmektedir. Özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda mental bozukluklar meydana gelmektedir. Tedavi sürecinde siklofosamid, tiotepa, sisplatin,

karboplatin, amikasin gibi ilaçların kullanımı ototoksisite ile sonuçlanabilmektedir (79,81).

2.7.8 HKHN Sürecinde Karşılaşılan İlaç Etkileşimleri

HKHN hastalarında nakil öncesi, nakil sonrası, engrafman ve sonrasında her basamakta çok sayıda farklı ilaç kullanılmakta ve ilaç etkileşimleri tedavinin başarısını etkileyen faktörler olarak önem taşımaktadır. Özellikle allojenik HKHN yapılan hastalar tedavi sürecinde kullandıkları çok sayıdaki ilaca bağlı olarak klinik açıdan önemli ilaç etkileşimleri geliştirebilecek yüksek riskli bir grubu oluşturmaktadır (82).

Yüksek doz kemoterapi ilaçları içeren hazırlık rejimleri, VOH profilaksisi için uygulanan ilaçlar, transplantasyon sonrası GVHH gelişimini önlemek amacıyla verilen immünsupresif etkili ilaçlar, enfeksiyonları önlemeye yönelik olarak uygulanan destek tedaviler olası ilaç etkileşimleri nedeniyle hastanın tedavi ile ilişkili sonuçlarını etkileyebilmektedir (5). Hazırlık rejimleri içerisinde yer alan özellikle busulfan, siklofosamid gibi dar terapötik aralıklı alkilleyici ilaçlar, metabolizasyon yolları nedeniyle pek çok ilaç etkileşimine neden olabilmektedir. GVHH profilaksisi için uygulanan siklosporinin kan düzeyi birçok ilaç (azol grubu antifungaller, metronidazol, kortikosteroidler vb.) ile olan etkileşimler nedeniyle değişebilmektedir. Komplikasyonların önlenmesi için uygulanan destek tedaviler; antimikrobiyaller, antihipertansifler, analjezikler, mukoza koruyucu ilaçlar, antikoagülanlar, antiemetikler, diüretikler gibi çok sayıda ilaç grubunu içermekte ve bu durum ilaç etkileşimleri açısından risk oluşturmaktadır (6).

HKHN sürecinde en önemli ve en fazla etkileşime neden olan ilaç siklosporindir. Tablo 2.2'de siklosporinin KİT ünitesinde sık kullanılan diğer ilaçlarla olan etkileşimleri özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Siklosporinin KİT ünitesinde sık kullanılan diğer ilaçlarla olan etkileşimleri.

İlaç-ilaç	Etkileşim Mekanizması	Ortaya Çıkan Etki	Etkileşimin önlenmesine yönelik öneri
Siklosporin-Flukonazol	Flukonazolün CYP 3A4 enzim substratı ve inhibitörü olması nedeniyle siklosporin metabolizasyonunun inhibe olması (83).	Siklosporin kan düzeyinin artması, yan etki (kreatinin artışı) ve toksisite riski (83).	Siklosporin kan düzeyinin izlenmesi (53).
Siklosporin-Vorikonazol	Vorikonazolün CYP 3A4 enzim inhibitörü olması nedeniyle siklosporin metabolizasyonunun inhibe olması (83).	Siklosporin kan düzeyinin artması, yan etki (kreatinin artışı) ve toksisite riski (83).	Vorikonazol başlanacağı zaman siklosporin dozunun %60 azaltılması (83).
Siklosporin-İtrakonazol	İtrakonazolün CYP 3A4 enzim inhibitörü olması nedeniyle siklosporin metabolizasyonunun inhibe olması (83).	Siklosporin kan düzeyinin artması, yan etki (kreatinin artışı) ve toksisite riski (83).	İtrakonazol yerine daha az etkileşen flukonazol kullanımı veya itrakonazol başlandığında siklosporin dozunun %60 azaltılması (84).
Siklosporin-Amikasin	Aditif veya sinerjistik nefrotoksik etki (53).	Böbrek fonksiyonlarında bozulma (85).	Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi (53). Amikasinin günde tek doz uygulanması (86).

Tablo 2.2. Siklosporinin KİT ünitesinde sık kullanılan diğer ilaçlarla olan etkileşimleri (devam).

Siklosporin- Klaritromisin	Klaritromisin CYP 3A4 enzimi inhibitörü olması nedeniyle siklosporin metabolizasyonunun inhibe olması (53).	Siklosporin kan düzeylerinin artması, yan etki ve toksisite riski	Siklosporin düzeyinin izlemi, gerektiğinde doz azaltılması (84).
Siklosporin- Kaspofungin	Bilinmiyor	Siklosporinin kaspofunginin plazma düzeylerini arttırması, karaciğer enzimlerinde artış (53,87).	Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi (53).
Siklosporin- Vankomisin	Aditif nefrotoksik etki (88).	Böbrek fonksiyonlarında bozulma, ototoksisitede artış (88).	Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi, daha az nefrotoksik olan teikoplaninin kullanılması (88).
Siklosporin-MMF	Siklosporinin MMF'nin enterohepatik sirkülasyonunu inhibe etmesi (53,89).	MMF düzeyinde azalma (53,89).	Hastanın tedavi etkinliği açısından izlenmesi
Siklosporin- Amfoterisin b	Aditif veya sinerjistik nefrotoksikite (53,90).	Serum kreatinin düzeyinde artış (53,90).	Böbrek fonksiyonlarının ve siklosporin düzeyinin izlenmesi (53).

Tablo 2.2. Siklosporinin KİT ünitesinde sık kullanılan diğer ilaçlarla olan etkileşimleri (devam).

Siklosporin- Foskarnet	Aditif nefrotoksisite (53).	Serum kreatinin düzeyinde artış (53).	Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi, foskarnet uygulaması sırasında yeterli hidrasyonun sağlanması (53).
Siklosporin- MPZ	Her iki ilacın CYP 3A4 enzim substratı ve inhibitörü olması, P-gp substratı, inhibitörü ve indükleyicisi olması nedeniyle metabolizasyonlarının inhibe olması (91).	Her iki ilacın kan düzeyinin artması, toksik ve yan etkilerinin ortaya çıkması (53).	Siklosporin düzeyinin izlenmesi, gerektiğinde dozun değiştirilmesi, yan etki ve toksik etkilerin izlenmesi (53,91).
Siklosporin- Deksametazon	Deksametazonun CYP 3A4'ü indüklemesi nedeniyle siklosporin metabolizasyonunun hızlanması (91).	Siklosporin plazma düzeyinin azalması (91).	Siklosporin kan düzeyinin izlenmesi (53).
Siklosporin- İmatinib	İmatinibin CYP 3A4 enzimini inhibe etmesi nedeniyle siklosporin metabolizasyonunun inhibe olması (53).	Siklosporin kan düzeyinin artması (53).	Siklosporin kan düzeyinin izlenmesi (53,89).

Tablo 2.2. Siklosporinin KİT ünitesinde sık kullanılan diğer ilaçlarla olan etkileşimleri (devam).

Siklosporin- Levofloksasin	Siklosporinin metabolizasyonunda azalma, farmakodinamik antagonizma (53).	Siklosporinin kan düzeylerinin artması (53).	Siklosporinin kan düzeylerinin izlenmesi (53).
Siklosporin- Rifampin	Rifampinin CYP 3A4 enzimini indüklemesi nedeniyle siklosporin metabolizasyonunun hızlanması (89).	Siklosporin kan düzeyinin azalması (89).	Mümkün olduğunca bu kombinasyonun kullanılmaması gerekir (89).
Siklosporin- Karbamazepin	Karbamazepinin CYP 3A4 enzimini indüklemesi nedeniyle siklosporin metabolizasyonunun hızlanması (53,89).	Siklosporin kan düzeyinin azalması (53,89).	Siklosporin kan düzeylerinin izlenmesi, karbamazepin yerine levetirasetam kullanımı (53,89,92).

2.8 KİT Ekibinde Klinik Eczacının Rolü

KİT ünitelerinde hastanın yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olarak tedavinin optimize edilmesinde klinik eczacıların pek çok alanda katkıları olmaktadır. Subletal dozlarda kullanılan sitotoksik ilaçlardan kaynaklanan toksisiteler ve bu toksisitelerin yönetimi, ilaç kaynaklı sorunların saptanması ve önlenmesi klinik eczacının katkısını gerektiren alanlardır. İlaç izlemi, advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi, ilaç etkileşimlerinin saptanması, uygulanan destek tedavilerinin geliştirilmesi ve hasta taburculuğunda hastalara ve ailelerine eğitim verilmesi klinik eczacının KİT ekibi içerisinde başarılı bir tedavi sürecinin sağlanmasında yapabileceği uygulamalardır (15).

Tedavilerin planlanmasında ilaç ile ilişkili kapsamlı bir değerlendirme yapabilmek için klinik eczacının KİT ekibi içerisinde aktif bir şekilde yer alması

gerekmektedir. HKHN’de sık karşılaşılan tedaviyle ilişkili komplikasyonlardan ağrı yönetimi ve gastrointestinal sorunların çözümlenmesi için uygun destek tedavilerin seçimi, yeni ilaç başlanması veya kesilmesi aşamasında değerlendirme yapmak, hastada ortaya çıkan yeni semptom ve bulguların (örneğin; döküntü) ilaçla ilişkili olup olmadığını tespit etmek, kemik iliği supresyonu yapan ilaçları belirleyip bunların verilmesini önlemek, hastanın tedavisini yakından izleyerek sık karşılaşılan nefrotoksisite, hepatotoksisite ve nörotoksisitenin ilaçla mı yoksa komplikasyonla mı ilişkili olduğunun ayrımını yapmak klinik eczacının katkı sağlayabileceği uygulamalardır (50).

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde pediatrik HKHN ünitelerinde klinik eczacının katkısını değerlendiren çok az sayıda çalışmanın mevcut olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalardan birinde KİT ünitesinde advers etkileri ve ilaç etkileşimlerini önlemede, ilaç dozlarının ayarlanmasında, komplikasyonlar için uygun destek tedavilerinin (örneğin; ağrı yönetimi, mukozit önlenmesi gibi) seçilmesinde, sağlık çalışanlarına ilaç bilgisi sunulmasında, protokollerin geliştirilmesinde klinik eczacının belirgin katkılarının olduğu gösterilmiştir (82).

Literatürde yer alan başka bir çalışmada klinik eczacıların pediatrik hastaların bulunduğu yoğun bakım, genel cerrahi ve hematoloji-onkoloji gibi daha özel servislerde diğer servislere kıyasla daha fazla sayıda ilaç kaynaklı soruna müdahalede bulunduğu gösterilmiştir. Hematoloji-onkoloji servisinde müdahalelerin büyük çoğunluğunu ilaç tedavisinde değişiklik yapmak oluşturmuştur. İlaç tedavisindeki değişikliği doz ayarlaması takip etmiştir (14).

Kanada’da pediatrik KİT ünitesinde yapılan bir çalışmada klinik eczacının ilaç kaynaklı sorunları saptama ve advers ilaç olaylarını önlemedeki katkısı değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada ilaç tedavisinin düzenlenmesi, hastalara ilaç danışmanlığı hizmeti verilmesi, hastanın ilaç öyküsünün değerlendirilmesi, farmakovijilans, farmakokinetik kaynaklı sorunların tespiti, ilaç ve diğer etkileşimlerin saptanması eczacının katkısının olduğu alanlar olarak sınıflandırılmıştır (82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik KİT Ünitesi yatan hasta servisi ve polikliniğinde 1 Ekim 2015-1 Mayıs 2016 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Yatan hasta servisinde 20, poliklinik servisinde (en az bir ilaç kullanan) 22 hasta ile çalışılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta profili:

0-18 yaş aralığındaki;

Çalışma başlangıç tarihinden önce

- nakil yapılmış ve serviste yatan hastalar,
- nakil için hazırlık rejimi alan hastalar,
- nakil sonrası poliklinik kontrollerine gelen hastalar,

Çalışma başlangıç tarihinden sonra

- nakil için hazırlık rejimi alan hastalar,
- nakil yapılan ve serviste yatan hastalar,
- nakil sonrası poliklinik kontrollerine gelen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalara ve hasta yakınlarına çalışma hakkında bilgi verildikten sonra katılmayı kabul eden hastalara ve/veya ebeveynlerine onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Başka bir çalışmada yer alan hastalar ve/veya çalışmada yer almak istemeyen hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Çalışma süresi içinde taburcu olup ilaç almak için kısa süreli servise yatışı yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmada ex olduğu için izlem için belirlenen 30 günlük süreden daha kısa süre izlenen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmada KİT ünitesi yatan hasta servisinde yatan hastaların ve poliklinik hastalarının tedavileri prospektif olarak izlenmiştir. Yatan hasta servisinde hafta içi 4 gün, saat 9.00 ve 12.00 arasında bulunulmuştur. Poliklinik hastaları haftada bir gün araştırmacı eczacı tarafından yapılan yüz yüze görüşme ile izlenmiştir. Yatan hasta servisinde hastalar ile yüz yüze görüşülmeyip (hastaların izole odalarda bulunmaları nedeni ve enfeksiyonlara yol açabilecek teması azaltmak amacıyla) hasta bilgileri

hasta dosyalarından günlük olarak incelenerek ve hasta bilgilerinin online girildiği Nucleus® programından çekilerek toplanmıştır. Hastanın yaşı, cinsiyeti gibi demografik verileri, kullandığı ilaçlar ve laboratuvar test sonuçları oluşturulan Ek 1’de gösterilen veri toplama formlarına kaydedilmiştir.

Çalışma “ilaç kaynaklı sorunların saptanması” ve “önlenmesine katkıda bulunulması” şeklinde iki basamaklı yürütülmüştür.

HKHN sürecinde karşılaşılan sorunlar; “ilaç kaynaklı sorunlar” ve “ilaç dışı sorunlar” olarak iki şekilde gruplandırılmıştır.

Hekim ve hemşirelere karşılaştıkları ilaç kaynaklı ve ilaç dışı sorunları saptayacak sorular sorularak ve tedavi süreci araştırmacı eczacı tarafından izlenerek sorunlar belirlenmeye çalışılmıştır. Saptanan sorunlar Ek 1’de gösterilen veri toplama formlarına kaydedilmiştir.

İlaç kaynaklı sorunları saptayabilmek amacıyla öncelikle KİT ünitesinde gözlemsel çalışma yapılmış ve HKHN hakkında bilgi edinilmiştir. Hekim ve hemşirelerden tedavi sürecine ilişkin bilgiler alınmıştır. Edinilen bilgiler ve gözlemler doğrultusunda ilaç kaynaklı sorunları saptamaya yönelik olarak hekim, hemşire ve hastaya/hasta yakınına uygulanacak olan bir soru formu (Ek 2’de) oluşturulmuştur.

Araştırmacı klinik eczacı çalışma başlangıç tarihinden itibaren yatan hastalar ve poliklinik hastalarının tedavilerini hasta vizitlerine katılarak ve poliklinik kontrollerinde bulunarak izlemiş ve ilaçla ilişkili sorunları gözlem yaparak saptamaya çalışmıştır.

Çalışmada ilaç kaynaklı olduğu düşünülen sorunlar saptanmaya çalışılmış, bu kapsamda ilaç yan etkileri izlenmiştir. Komplikasyonları önlemeye ve tedavi etmeye yönelik olarak verilen destek tedaviler güncel kılavuzlar ve yayınlar referans alınarak doz, tedavi süresi ve etkileşimler yönünden değerlendirilmiştir. Nakil sonrasında, uygulanan immünsupresif tedavide yer alan dar terapötik aralıklı ilaçların kan düzeyleri tedavide kullanılan diğer ilaçlar ile olası etkileşimler de dikkate alınarak izlenip değerlendirilmiştir. Tedavi ile ilişkili olarak ilaç etkileşiminin önlenmesi, doz ayarlanması, ilaç uygulama zamanlarının değiştirilmesi gibi öneriler hekime sözlü olarak iletilmiştir. Taburculuk aşamasında hasta ve hasta yakınına ilaç kullanımı

konusunda gerekli olan temel ilaç bilgisini içeren danışmanlık hizmeti (ilacın uygulama saatleri, kullanılış şekli gibi) sözlü olarak verilmiştir. Nakil sonrasında polikliniğe gelen hastaların ilaç kaynaklı sorunlarının değerlendirilmesi yapılmış ve tedaviyi yürüten hekime gerekli önerilerde bulunulmuştur. HKHN'nin tüm aşamalarında hekim ve hemşirelere ilaç bilgisi konusunda danışmanlık hizmeti verilmiştir.

İlaç etkileşimleri, yan etkiler, ilaç bilgileri için Micromedex Solutions® veritabanı, Medscape® ve UpToDate® online kaynakları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ve Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Birimi kaynakları; Türkiye ilaç piyasasına ait müstahzar bilgisi için Rx-Media Pharma® 2015 ve 2016 programları kullanılmıştır.

3.1 Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmadaki verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS versiyon 22 programı kullanılmıştır. Verilerin dağılımı; tanımlayıcı istatistikler kullanılarak hesaplanmıştır. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret testi; bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi; kategorik veriler için Ki kare testi ve Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.05$ olarak ifade edilmiştir.

3.2 İzinler ve Etik Kurullar

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.10.2015 tarihli , GO 15/596-04 sayılı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

HKHN uygulanan pediyatrik hastalarda ilaç kaynaklı sorunların tespit edilmesine yönelik olarak yapılan bu çalışmada yatan hasta servisinde toplam 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. KİT ünitesinin polikliniğine 1 Ekim 2015 - 1 Mayıs 2016 tarihleri arasında toplam 177 hasta başvurmuştur. Bu hastaların 56'sında ilaç kullanımı mevcuttur. Çalışmaya ilaç kullanan 22 (10'u yatan hasta servisinde de izlenmiş ve taburcu olmuş hastalardır) poliklinik hastası dahil edilmiştir. Yatan hasta servisinde 1 hasta kronik GVHH'ye bağlı, 1 hasta da engrafman kaybı sonucu relaps nedeniyle ex olmuştur. Ancak çalışma süresi sonlandıktan sonra ex oldukları için çalışmadan çıkarılmamışlardır.

Yatan hasta servisi ve poliklinik hastalarına ait demografik bilgiler Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Yatan hasta servisindeki yaş ortancası 8 yıl olan, yaşları 0.6-17 yıl aralığında değişen 20 hastanın %35'ine nonmalign hematolojik hastalıklar (talasemi, konjenital nütropeni ve Fankoni anemisi) nedeniyle nakil yapılmıştır. Tablo 4.1'de yatan hasta servisinde 'diğer' ile ifade edilen hastaların tanıları sırasıyla; osteopetrozis, nöroblastom, konjenital nütropeni, adrenoloködistrofi, LRBA (lipopolysaccharide - responsive beige - like anchor) gen defekti - immünyetmezlik ve jüvenil miyelomonositik lösemi (JMML) şeklindedir ve her bir tanıya sahip birer hasta bulunmaktadır.

Yaş ortancası 8 yıl olan, yaşları 2-17 yıl aralığında değişen poliklinik hastalarının %54,5'i nonmalign hematolojik hastalık (talasemi, Fankoni anemisi, aplastik anemi ve konjenital nütropeni) tanısına sahiptir. Tablo 4.1'de 'diğer' ile ifade edilen poliklinik hastaları için tanıları sırasıyla osteopetrozis, aplastik anemi, AML, konjenital nütropeni, miyelodisblastik sendrom, ve adenozin deaminaz (ADA) enzim eksikliğine bağlı immün yetmezlik şeklindedir ve her tanıya sahip birer hasta bulunmaktadır.

Hastalara ait engrafman zamanları Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Yatan hasta servisindeki hastaların donörlerine ait veriler Tablo 4.3'te özetlenmiştir. Yatan hasta servisinin donörlerinin yaşlarının ortancası 18 yıl (4-40)'dir. Hastaların %55 (n=11)'ine erkek donörden nakil yapılmıştır. Hastaların %75

(n=15)'inin donörü hastadan büyüktür. Tabloda 'diğer' ile ifade edilen donör yakınlığı ve donör sayısı sırasıyla; anne, 3; baba, 2; hastanın kendisi, 1 ve hala, 1 şeklindedir.

Poliklinik hastalarının donörlerine ait veriler Tablo 4.3'te özetlenmiştir. poliklinik hastalarının donörlerinin yaş ortancası 13.5 yıl (1.5-36)'dır. Hastaların %59 (n=13)'una kadın donörden nakil yapılmıştır. Hastaların %68 (n=15)'inin donörü hastadan büyüktür. Tabloda 'diğer' ile ifade edilen donör yakınlığı ve donör sayısı sırasıyla; kız kardeş, 4; anne, 3 ve kuzen, 1 şeklindedir.

Tablo 4.1. Yatan hasta servisi ve poliklinik hastalarına ait demografik bilgiler.

	Yatan hasta servisi hastaları (n=20)		Poliklinik hastaları (n=22)	
	N	%	N	%
Cinsiyet				
Kız	4	20.0	8	36.4
Erkek	16	80.0	14	63.6
Toplam	20	100	22	100
Eğitim durumu				
Okul çağında değil	5	25.0	4	18.2
İlkokul	9	45.0	12	54.5
Ortaokul	2	10.0	2	9.1
Lise	4	20.0	4	18.2
Tanı				
ALL	5	25.0	4	18.2
Talasemi major	3	15.0	8	36.4
WAS	2	10.0	2	9.1
Fankoni anemisi	3	15.0	1	4.5
Diğer	7	35.0	7	31.8

Tablo 4.1. Yatan hasta servisi ve poliklinik hastalarına ait demografik bilgiler (devam).

Nakil tipi				
Allojenik	19	95.0	22	100
Otolog	1	5.0	-	
Kök hücre kaynağı				
Periferik kök hücre	4	20.0	2	9.1
Kemik iliği	16	80.0	20	90.9
HLA uyumu				
10/10	17	85.0	20	91.0
9/10	2	10.0	1	4.5
6/10	1	5.0	1	4.5
Hazırlık rejimi				
Miyeloablative	16	80.0	19	86.4
Yoğunluğu azaltılmış	4	20.0	3	13.6

Tablo 4.2. Yatan hasta servisi ve poliklinik hastalarının engrafman zamanlarının dağılımı.

	Yatan hasta servisi hastaları			Poliklinik hastaları		
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum
Nötrofil engrafmanı	16.0	11.0	44.0	15.0	10.0	21.0
Trombosit engrafmanı	19.5	11.0	33.0	19.5	9.0	52.0

Tablo 4.3. Yatan hasta servisi ve poliklinik hastalarının donörlerine ait demografik bilgiler.

	Yatan hasta servisi hastaları(n=20)		Poliklinik hastaları (n=22)	
	N	%	N	%
Donör cinsiyeti				
Kadın	9	45.0	13	59.0
Erkek	11	55.0	9	41.0
Toplam	20	100	22	100
Donör yakınlığı				
Abla	5	25.0	6	27.3
Ağabey	4	20.0	5	22.7
Erkek kardeş	4	20.0	3	13.6
Diğer	7	35.0	8	36.4

Yatan hasta servisindeki hastaların almış oldukları hazırlık rejimleri Tablo 4.4'te özetlenmiştir. Tabloda 'diğer rejimler' olarak ifade edilen hazırlık rejimleri sırasıyla; siklofosfamid - ATG, etoposid, busulfan - siklofosfamid - melfalan, busulfan - siklofosfamid - tiotepa, busulfan - melfalan, fludarabin - siklofosfamid - melfalan-ATG - TVI, busulfan - siklofosfamid - tiotepa - melfalan ve busulfan - siklofosfamid - ATG'dir. Her bir rejimi alan birer hasta bulunmaktadır.

Tablo 4.4. Yatan hasta servisindeki hastaların almış oldukları hazırlık rejimlerinin dağılımı (n=20).

Hazırlık rejimi	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Busulfan - fludarabin - ATG	4	20.0
TVI - etoposid	4	20.0
Busulfan - fludarabin	2	10.0
Fludarabin - siklofosfamid - ATG	2	10.0
Diğer rejimler	8	40.0

Poliklinik hastalarının almış oldukları hazırlık rejimleri Tablo 4.5'te özetlenmiştir. Tabloda 'diğer rejimler' olarak ifade edilen hazırlık rejimleri sırasıyla; busulfan - tiotepa - siklofosfamid - ATG, siklofosfamid - ATG, busulfan - siklofosfamid - etoposid, fludarabin - siklofosfamid - TVI - ATG, busulfan - siklofosfamid - fludarabin, fludarabin - siklofosfamid - ATG, busulfan - tiotepa ve busulfan - siklofosfamid - fludarabin - ATG şeklindedir. Her bir rejimi alan birer hasta bulunmaktadır.

Tablo 4.5. Poliklinik hastalarının almış oldukları hazırlık rejimlerinin dağılımı (n=22).

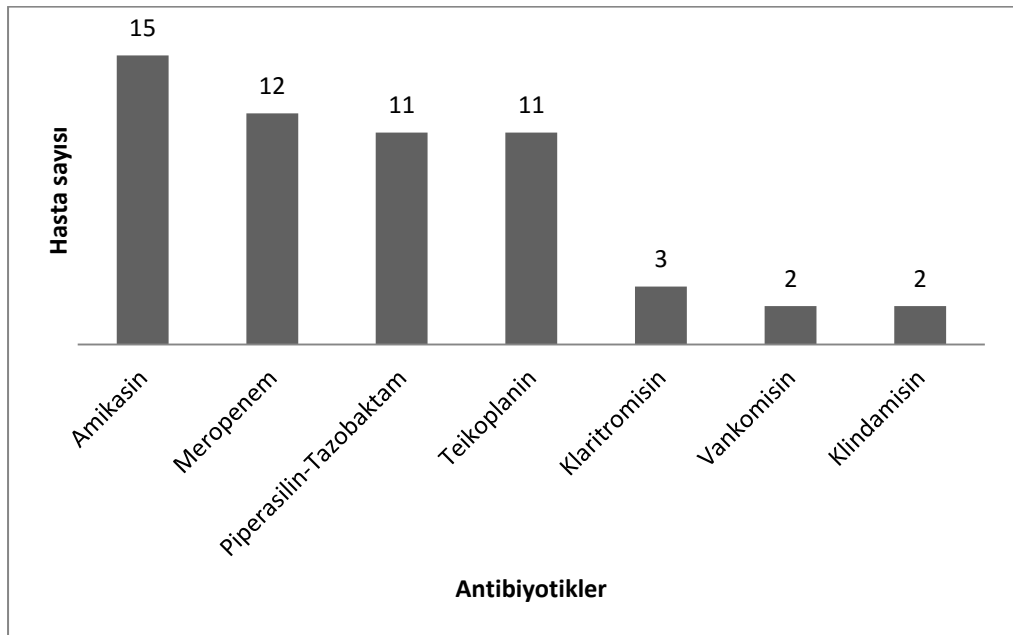
Hazırlık rejimi	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Busulfan - fludarabin	4	18.2
Busulfan - siklofosfamid	3	13.6
TVI - etoposid	3	13.6
Busulfan - siklofosfamid - tiotepa	2	9.1
Busulfan - siklofosfamid - melfalan	2	9.1
Diğer rejimler	8	36.4

Çalışma süresince yatan hastalarda meydana gelen ciddi komplikasyonların dağılımı Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Yatan hasta servisindeki hastalarda çalışma süresince meydana gelen ciddi komplikasyonların dağılımı (n=20).

Komplikasyon	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Akut GVHH	8	40
Kronik GVHH	4	20
Hemorajik sistit	2	10
Engrafman kaybı	3	15
PRESS	2	10

Nakil öncesi, nakil sırası ve nakil sonrası tüm süreçlerin izlendiği toplam 15 hastanın KİT ünitesindeki yatış sürelerinin ortanca değeri 64 gündür (min: 36, max: 144). Hastaların yatışları süresince kullandıkları antibiyotik sayıları ortalama 3.73 ± 0.96 olarak hesaplanmıştır. Kullanılan antibiyotiklere ilişkin veriler Şekil 4.1'de özetlenmiştir. Hastaların tümü amikasin kullanmıştır. En az kullanılan iki antibiyotik vankomisin ve klindamisin olmuştur. On beş hastanın sadece ikisinde kullanılmıştır.



Şekil 4.1. KİT süreçlerinde 15 hastanın kullandığı antibiyotiklerin dağılımı.

Poliklinik hastaları için eczacı-hasta görüşmesi yapıldığı zamanda hastaların nakilden sonra geçen sürelerinin ortanca değeri; 6 ay, minimum değeri 1 ay ve maksimum değeri 55 aydır.

Poliklinik hastaları ile ilk seferde 22 hasta ile görüşülmüştür. İkinci seferde bu hastaların 8'i ile görüşülmüştür. Hastaların 1. görüşme sırasında kullandıkları ilaçların sayısının ortanca değeri 4, maksimum değeri 11 ve minimum değeri 1'dir. İkinci görüşmede görüşülen 8 hastanın kullanmakta oldukları ilaç sayılarının ortancası 7, maksimum değeri 12 ve minimum değeri 4'tür.

Yatan hasta servisindeki hastaların bazal (hazırlık rejimi başlanmadan önceki ölçüm) laboratuvar testleri; hazırlık rejimi sürecindeki, nakilden sonra nötrofil engrafmanı olana kadar geçen süreçteki ve nakilden sonraki 1 aylık süreçteki laboratuvar testleri ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalarda laboratuvar test değerlerinin ortancaları kullanılmıştır. Laboratuvar testlerine ilişkin yapılan istatistiksel değerlendirmeler hazırlık rejiminden itibaren takip edilen hastalar için yapılmıştır. Toplamda 16 hastanın laboratuvar testleri değerlendirilmiştir.

Hastaların bazal laboratuvar değerlerinin hazırlık rejimi değerleri ile karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 4.7'de özetlenmiştir. Hazırlık rejimi sürecine ait kan üre nitrojen (BUN), total protein, direkt bilirubin ve ALP değerleri ile bazal değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Hazırlık rejimine ait BUN, total protein ve ALP değerlerinde düşüş; direkt bilirubin değerinde artış gözlenmiştir.

Hastaların bazal laboratuvar değerlerinin engrafman süreci değerleri ile karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 4.8'de özetlenmiştir. Engrafman sürecine ait total protein, albümin ve ALP değerleri ile bazal değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bazal değerlerine göre total protein, albümin ve ALP değerlerinde düşüş gözlenmiştir.

Hastaların bazal laboratuvar değerlerinin nakilden sonraki bir aylık süreç içerisindeki değerler ile karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 4.9'da özetlenmiştir. Nakilden sonraki bir aylık sürece ait albümin, aspartat aminotransferaz (AST) ve ALP değerleri ile bazal değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p < 0.05$). Bazal değerlerine göre albümin ve ALP değerlerinde düşüş; AST değerlerinde artış gözlenmiştir. Tüm bu istatistiksel farklılıklara karşın tüm parametreler klinik olarak normal referans aralıklarında seyretmiştir.

Tablo 4.7. Hazırlık rejimi sürecindeki laboratuvar bulguları ile bazal laboratuvar bulguları arasındaki ilişki (n=16).

Lab. bulgusu ¹	Ortanca		Minimum		Maksimum		z	p
	Hazırlık rejimi	Bazal	Hazırlık rejimi	Bazal	Hazırlık rejimi	Bazal		
BUN	10.74	12.90	4.89	3.40	16.40	25.55	-2.327	0.020*
Ürik asit	2.61	2.91	1.54	1.69	3.98	5.66	-0.966	0.334
Kreatinin	0.26	0.27	0.16	0.14	0.46	0.47	-0.819	0.413
Total protein	6.46	6.59	4.53	5.05	7.70	7.79	-2.353	0.019*
Albumin	3.87	4.00	3.12	3.23	4.46	4.63	-1.392	0.164
Total bilirubin	0.43	0.41	0.27	0.18	1.16	1.41	-0.966	0.334
Direkt bilirubin	0.09	0.08	0.04	0.04	0.32	0.27	-2.485	0.013*
ALT	34.00	25.00	8.50	8.00	266.50	204.00	-1.336	0.182
AST	26.75	27.50	6.00	5.00	145.00	97.00	-0.408	0.683
ALP	141.00	154.50	72.00	86.00	299.00	272.00	-2.102	0.036*
GGT	22.50	25.50	13.00	11.00	158.50	136.00	-0.035	0.972

Lab. bulgusu¹: Laboratuvar bulgusu

*: %95 güven aralığında $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 4.8. Engrafman süreci laboratuvar bulguları ile bazal laboratuvar bulguları arasındaki ilişki (n=16).

Lab. bulgusu	Ortanca		Minimum		Maksimum		z	p
	Engrf. ¹	Bazal	Engrf.	Bazal	Engrf.	Bazal		
BUN	13.17	12.90	7.48	3.40	18.08	25.55	-0.103	0.918
Ürik asit	2.03	2.91	0.78	1.69	3.55	5.66	-1.862	0.063
Kreatinin	0.26	0.27	0.13	0.14	0.46	0.47	-1.477	0.140
Total protein	6.37	6.59	5.41	5.05	7.13	7.79	-2.896	0.01*
Albumin	3.63	4.00	3.33	3.23	4.06	4.63	-2.587	0.01*
Total bilirubin	0.60	0.41	0.37	0.18	1.58	1.41	-1.733	0.083
Direkt bilirubin	0.13	0.08	0.08	0.04	0.43	0.27	-1.940	0.052
ALT	39.50	25.00	7.00	8.00	235.00	204.00	-0.879	0.379
AST	28.75	27.50	6.00	5.00	92.00	97.00	-0.155	0.876
ALP	83.00	154.5	48.50	86.00	152.00	272.00	-3.516	0.01*
GGT	30.75	25.50	11.50	11.00	90.00	136.00	-1.344	0.179

Engrf.¹: Engrafman

*: %95 güven aralığında p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 4.9. Nakilden sonraki bir aylık süreçteki laboratuvar bulguları ile bazal laboratuvar bulguları arasındaki ilişki (n=16).

Laboratuvar bulgusu	Ortanca		Minimum		Maksimum		z	p
	1 ay	Bazal	1 ay	Bazal	1 ay	Bazal		
BUN	11.62	12.9	5.41	3.40	20.62	25.55	-0.827	0.408
Ürik asit	3.33	2.91	1.34	1.69	6.55	5.66	-1.251	0.211
Kreatinin	0.26	0.27	0.18	0.14	0.66	0.47	-0.982	0.326
Total protein	6.51	6.59	5.51	5.05	7.37	7.79	-1.293	0.196

Tablo 4.9. Nakilden sonraki bir aylık süreçteki laboratuvar bulguları ile bazal laboratuvar bulguları arasındaki ilişki (devam).

Albumin	3.77	4.00	3.36	3.23	4.21	4.63	-2.587	0.01*
Total bilirubin	0.53	0.41	0.36	0.18	1.17	1.41	-1.241	0.215
Direkt bilirubin	0.12	0.08	0.06	0.04	0.60	0.27	-1.940	0.052
ALT	37.50	25.00	11.00	8.00	179.00	204.00	-1.267	0.205
AST	37.25	27.50	18.00	5.00	117.00	97.00	-2.301	0.021*
ALP	116.75	154.50	57.00	86.00	171.50	272.00	-3.068	0.002*
GGT	34.00	25.50	13.50	11.00	86.00	136.00	-0.750	0.453

*:%95 güven aralığında $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır

Çalışmaya dahil edilen poliklinik ve yatan hasta servisi hastalarının (toplam 32 hasta) GVHH ve nötrofil engrafmanı, trombosit engrafmanı, nakil yaşı ve CD34 sayısı arasındaki ilişkiye ait veriler Tablo 4.10'da özetlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.10. GVHH ve nötrofil engrafmanı, trombosit engrafmanı, nakil yaşı ve CD34 sayısı arasındaki ilişki (n=32).

	Ortanca		z	p
	GVHH var	GVHH yok		
Nötrofil engrafmanı	16	15.50	-0.062	0.95
Trombosit engrafmanı	22.0	18.50	-0.558	0.577
Nakil yaşı	8.0	7.0	-1.118	0.264
CD34 sayısı	2,7	4.16	-0.620	0.536

Hastaların cinsiyetlerinin akut GVHH'ye olan etkisine ilişkin yapılan istatistiksel test sonucu $\chi^2 = 0.445$ ve $p = 0.505$ olarak bulunmuştur. Akut GVHH gelişen hastaların %63.6'sı erkektir. Cinsiyet ve akut GVHH arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Akut GVHH ve kronik GVHH arasındaki ilişkiye ait istatistiksel test değerleri; $\chi^2 = 7.355$ ve $p = 0.007$ olarak hesaplanmıştır. Akut GVHH gelişen 11 hastanın 6'sında kronik GVHH de gelişmiştir. Akut ve kronik GVHH arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Kök hücre kaynağının (periferik kök hücre ve kemik iliği) nötrofil ve trombosit engrafmanına olan etkisi incelenmiştir. Veriye ilişkin istatistik değerleri Tablo 4.11'de özetlenmiştir. Her iki değişken için de kök hücre kaynağının etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.11. Kök hücre kaynağı (periferik kök hücre ve kemik iliği)'nin nötrofil ve trombosit engrafmanına etkisi (n=32).

	Ortanca		Z değeri	P değeri
	Kemik iliği (gün)	Periferik kök hücre (gün)		
Nötrofil engrafmanı	16	12	-1.252	0.211
Trombosit engrafmanı	20	14	-1.689	0.09

CD34 sayılarının nötrofil ve trombosit engrafmanına olan etkisi incelenmiştir. Veriye ilişkin istatistiksel bilgiler Tablo 4.12'de özetlenmiştir. Her iki değişken için de CD34 sayısının etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). CD34 sayısı ile nötrofil ve trombosit engrafmanı arasında orta derecede negatif ilişki saptanmıştır. CD34 sayısı yüksekken nötrofil ve trombosit engrafmanı süreleri kısa bulunmuştur.

Tablo 4.12. CD34 sayısı ile nötrofil ve trombosit engrafmanı arasındaki ilişki (n=32).

	Spearman korelasyon katsayısı (r)	P değeri
Nötrofil engrafmanı	-0.482	0.005*
Trombosit engrafmanı	-0.534	0.002*

*:%95 güven aralığında $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır

Kök hücre kaynağı (periferik kök hücre ve kemik iliği) ile akut ve kronik GVHH arasındaki ilişki incelenmiştir. İstatistiksel veriler Tablo 4.13'te özetlenmiştir. Akut GVHH gelişen 11 hastadan 10'u, kronik GVHH gelişen 8 hastadan 7'si kök hücre kaynağı olarak kemik iliği almıştır. İstatistiksel olarak her iki değişken için de kök hücre kaynağının etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Kök hücre kaynağı (periferik kök hücre ve kemik iliği) ile akut ve kronik GVHH arasındaki ilişki (n=32).

	χ^2	p
Akut GVHH	0.220	0.639
Kronik GVHH	0.002	0.968

Yatan hasta servisindeki hastaların çalışma süresince kullanmış oldukları ilaçların birbirleriyle olan etkileşimlerine ait sayı ve yüzdeler Tablo 4.14'de özetlenmiştir. 20 hastada toplam 454 ilaç etkileşimi saptanmıştır. HKHN için kullanılan ilaçlardan kaynaklı etkileşimlerin sayısı 396 (%87.2) olarak hesaplanmıştır. Etkileşimlerin 215'i majör etkileşim; 210'u orta dereceli etkileşim; 18'i kontrendike etkileşim ve 29'u minör etkileşim olarak sınıflandırılmıştır. En fazla gözlenen ilaç etkileşimi (15 hastada) siklosporin-flukonazol olmuştur.

Hazırlık rejimi sürecinde 42 farklı ilaç-ilaç etkileşimi saptanmıştır, 20 hastada gözlenen toplam etkileşim sayısı 144'tür. Hasta başına düşen etkileşim sayısı 7.2 olarak hesaplanmıştır. Nakilden sonraki süreçte 126 farklı ilaç etkileşimi saptanmıştır, 20 hastada gözlenen toplam etkileşim sayısı 381'dir. Hasta başına düşen etkileşim sayısı 19.05 olarak hesaplanmıştır. Nakilden sonraki süreçte saptanan 381 etkileşimden 137 tanesi siklosporinin diğer ilaçlarla olan etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Bu etkileşimler 22 ayrı ilaç-ilaç etkileşiminden meydana gelmektedir. Bunlardan 9'u majör etkileşim; 13'ü orta derecede etkileşimdir. Siklosporin ile en fazla etkileşimi saptanan ilk 7 ilaç sırasıyla flukonazol, MPZ, MTX, metronidazol, amikasin, siprofloksasin ve furosemiddir.

Tablo 4.14. Hazırlık rejimi ve nakilden sonraki süreçte saptanan ilaç etkileşimlerinin derecelerine göre sayı ve yüzdeleri.

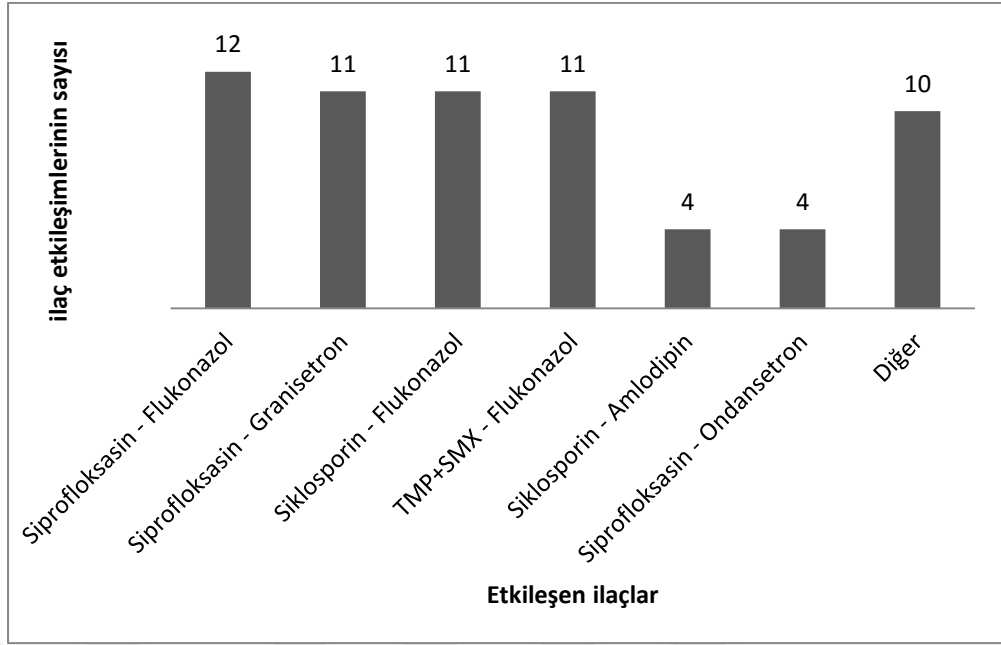
	Majör etkileşim		Orta derecede etkileşim		Minör etkileşim		Kontrendike etkileşim		Toplam sayı
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Hazırlık rejimi	63	43.75	64	44.40	1	0.70	16	11.15	144
Nakil sonrası	184	48.30	174	45.70	16	4.20	7	3.90	381
Toplam sayı	247		238		17		23		525

Hazırlık rejimi sürecinde saptanan majör etkileşimlere ait veriler Şekil 4.2.'de özetlenmiştir. Etkileşimlerin %19.1'i siprofloksasin - flukonazol; %17.4'ü siprofloksasin - granisetron; %17.4'ü siklosporin - flukonazol; %17.4'ü trimetoprim sulfametaksazol (TMP-SMX) - flukonazol; %6,4'ü siklosporin - amlodipin; %6.4'ü siprofloksasin - ondansetron ve %15.8'i diğer ilaçlardan kaynaklanmaktadır

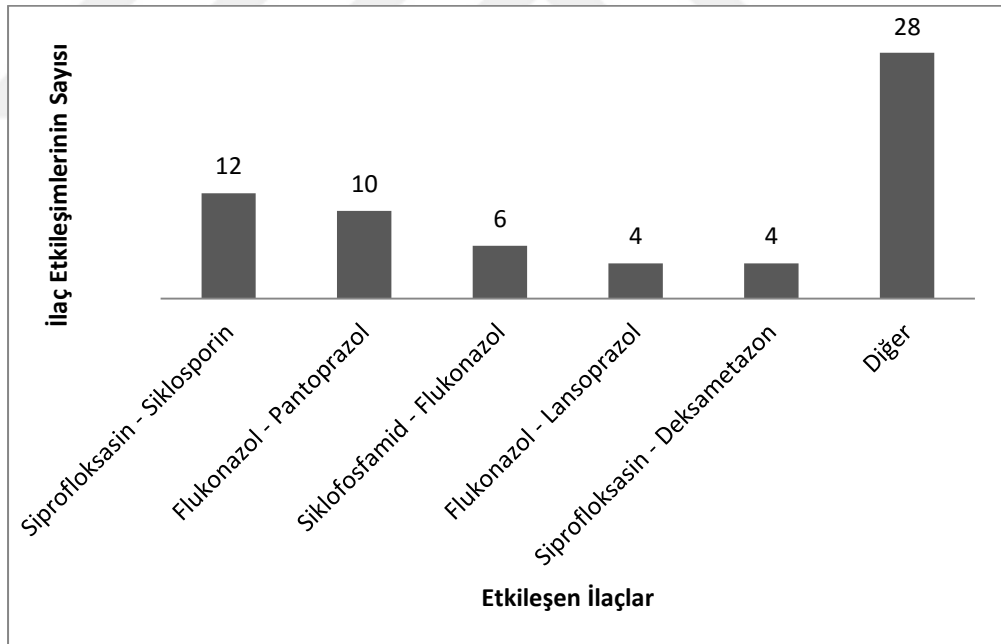
Hazırlık rejimi sürecinde saptanan orta derecede etkileşimlere ait veriler Şekil 4.3'te özetlenmiştir. Etkileşimlerin %18.7'si siprofloksasin - siklosporin; %15.6'sı flukonazol - pantoprazol; %9.4'ü siklofosamid - flukonazol, %6.3'ü flukonazol - lansoprazol; %6.3'ü siprofloksasin - deksametazon ve %43.7'si diğer ilaçlardan kaynaklanmaktadır.

Hazırlık rejimi sürecinde saptanan kontrendike etkileşimlerin %75 (n:12)'i flukonazol - granisetron; %18.7 (n:3)'si flukonazol - ondansetron ve %6.3 (n:1)'ü kalsiyum glukonat - seftriaksondan kaynaklanmaktadır.

Hazırlık rejimi sürecinde saptanan tek minör etkileşim amikasin ve piperasilin/tazobaktam arasındaki etkileşimdir.



Şekil 4.2. Hazırlık rejimi sürecinde saptanan majör etkileşimlerin dağılımı.



Şekil 4.3. Hazırlık rejimi sürecinde saptanan orta derecede etkileşimlerin dağılımı.

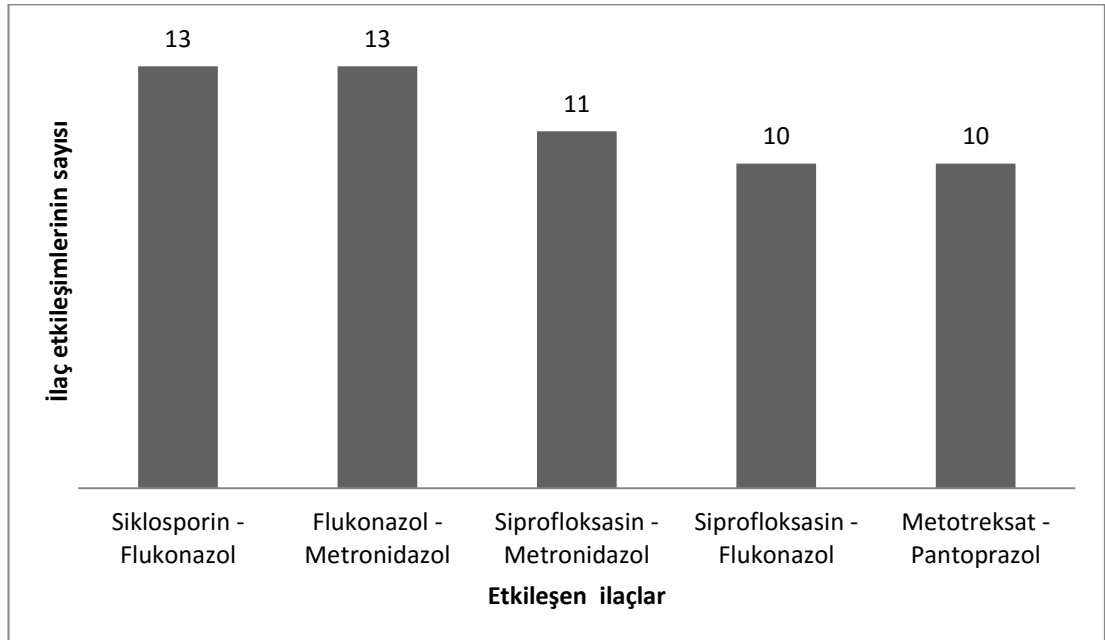
Nakilden sonraki süreçte saptanan majör etkileşimlere ait veriler Şekil 4.4'te özetlenmiştir. Etkileşimlerin %7'si siklosporin - flukonazol; %7'si flukonazol - metronidazol; %6'sı siprofloksasin - metronidazol; %5.4'ü siprofloksasin - flukonazol

ve %5.4'ü MTX - pantoprazolden kaynaklanmaktadır. Geriye kalan 127 etkileşim diğer ilaçları kapsamaktadır.

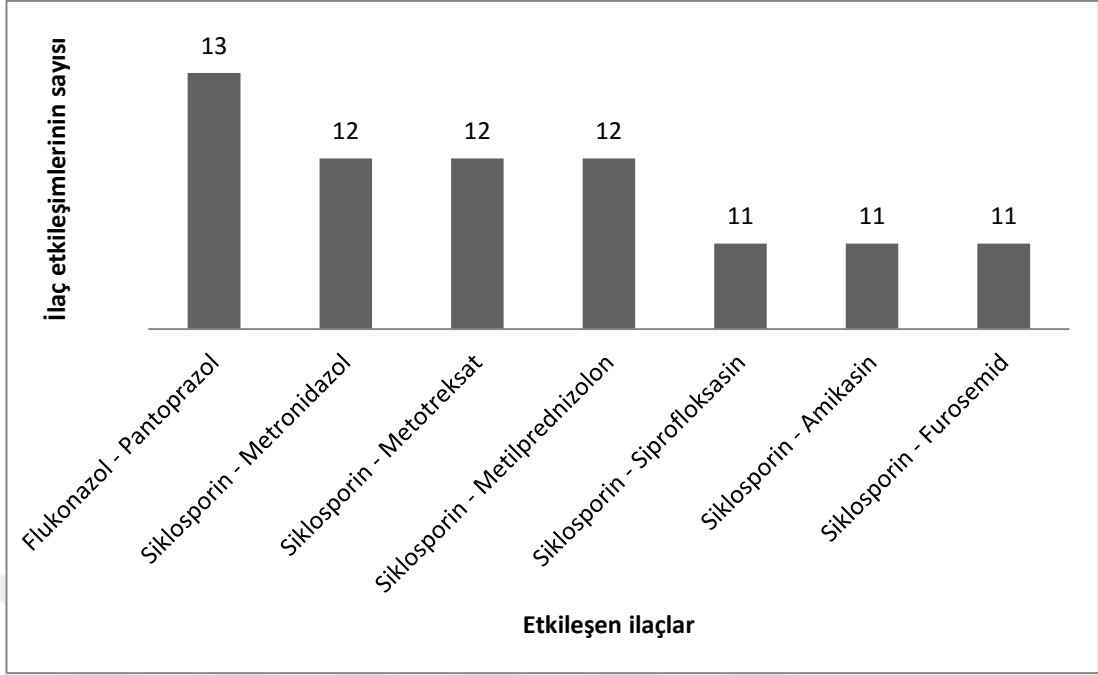
Nakilden sonraki süreçte saptanan orta derecede etkileşimlere ait veriler Şekil 4.5'te özetlenmiştir. Etkileşimlerin %7.5'i flukonazol - pantoprazol; %6.9'u siklosporin - metronidazol; %6.9'u siklosporin - MPZ; %6.9'u siklosporin - MTX; %6.3'ü siklosporin - furosemid; %6.3'ü siklosporin - siprofloksasin ve %6.3'ü siklosporin - amikasin kapsamaktadır. Diğer ilaçlardan kaynaklanan orta derecede etkileşimler ise %47'lik bir yer tutmaktadır.

Nakilden sonraki süreçte saptanan kontrendike ilaç etkileşimlerinin sayı ve yüzdeleri sırasıyla flukonazol- granisetron; 3 (%42.8), flukonazol - ondansetron; 3 (%42.8) ve klaritromisin - flukonazol; 1 (%14.4)'tür.

Nakilden sonraki süreçte saptanan minör etkileşimlerin sayı ve yüzdeleri sırasıyla amikasin- piperasilin tazobaktam; 10 (%58.89, folik asit - MTX; 2 (%11.6), furosemid - fenitoin, 1 (%5.8), ferro glikokol sülfat - sodyum bikarbonat; 1 (%5.8), klaritromisin - lansoprazol; 1 (%5.89 ve kalsiyum karbonat - ferro glikokol sülfat; 1 (%5.8)'dir.



Şekil 4.4. Nakilden sonraki süreçte en fazla gözlenen 5 majör etkileşimin dağılımı.



Şekil 4.5. Nakilden sonraki süreçte en fazla gözlenen ilk 7 orta derecede etkileşimin dağılımı.

Hazırlık rejimi sürecinde ve nakilden sonraki süreçte saptanan ilaç etkileşimlerinin klinik eczacı tarafından literatür taraması ile belirlenen, hekimin deneyimi ile aşına olduğu ve Micromedex® veri tabanında bulunan bilgilerin karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 4.15'te özetlenmiştir. Hazırlık rejimi sürecinde saptanan etkileşimlerin 15 (%34) tanesi sadece klinik eczacı tarafından "klinik açıdan anlamlı etkileşim" olarak ifade edilip hekim tarafından "klinik olarak anlamlı değil" şeklinde ifade edilmiştir. Hem klinik eczacı hem de hekim tarafından anlamlı olarak değerlendirilen etkileşim sayısı 7 (%15) olarak hesaplanmıştır. Klinik eczacı tarafından anlamsız, hekim tarafından anlamlı bulunan etkileşim sayısı ise 2'dir.

Hazırlık rejimi sürecinde saptanan ve klinik eczacı tarafından anlamlı bulunan etkileşimlerin derecelerine göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla majör etkileşim; 12 (%54.5), orta derecede etkileşim; 8 (%36.3) ve kontrendike etkileşim; 2 (%9.2) olarak hesaplanmıştır. Hekim tarafından anlamlı bulunan etkileşimlerin derecelerine göre sayı ve yüzdeleri orta derecede etkileşim; 6 (%66.6) ve majör etkileşim 3 (%33.3) olarak hesaplanmıştır.

Nakilden sonraki süreçte saptanan etkileşimlerden 37 (%29.9) tanesi klinik eczacı tarafından “anlamli” bulunurken hekim tarafından “klinik açıdan anlamli olmayan etkileşim” olarak ifade edilmiştir. Hem klinik eczacı hem de hekim tarafından anlamli olarak ifade edilen etkileşim sayısı 29 (%23); sadece hekim tarafından anlamli bulunan etkileşim sayısı 2’dir.

Nakilden sonraki süreçte saptanan ve klinik eczacı tarafından anlamli bulunan etkileşimlerin derecelerine göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla majör etkileşim; 40 (%60.6), orta derecede etkileşim; 22 (%33.4), minör etkileşim; 2 (%3) ve kontrendike etkileşim 2 (%3) olarak hesaplanmıştır. Hekim tarafından anlamli bulunan etkileşimlerin derecelerine göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla majör etkileşim 19 (%70.4) ve orta derecede etkileşim 12 (%29.6) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.15. Hazırlık rejimi süreci ve nakilden sonraki süreçte saptanan toplam ilaç etkileşimlerinin klinik açıdan anlamliliğinin klinik eczacı ve hekime göre dağılımı.

	Hazırlık rejimi süreci		Nakilden sonraki süreç	
	Klinikte önemli etkileşim sayı (%)	Klinikte önemsiz etkileşim sayı (%)	Klinikte önemli etkileşim sayı (%)	Klinikte önemsiz etkileşim sayı (%)
Klinik Eczacı	22 (52.3)	20 (47.7)	66 (52.3)	60 (47.6)
Hekim	9 (21.4)	33 (78.6)	31 (24.6)	95 (75.4)

Çalışma süresince yatan hasta servisinde toplam 245 sorunla karşılaşılmıştır. En çok gözlenen sorunlar; subfebril ateş, nütropenik ateş, bulantı, kusma ve diyare olmuştur ve yaklaşık tüm hastalarda gözlenmiştir. Hastaların 3’ünde görülen kateter enfeksiyonu ve 8 hastada görülen, tedavi gerektiren CMV kopya sayısındaki artış ise önemli sorunlar arasında yer almıştır. Saptanan sorunlardan 91 tanesi ilaç kaynaklıdır. İlaç kaynaklı sorunlar Tablo 4.16’da özetlenmiştir. İlaç kaynaklı sorunların %34.05’i siklosporin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Tabloda “diğer ilaç kaynaklı sorunlar” sırasıyla foskarnet kullanımı sonrası kreatinin artışı, etoposid kaynaklı hiponatremi, etoposid kaynaklı hipokalemi, ATG uygulaması sonrasında ateş, takrolimusun yüksek doz verilmesi, foskarnet kaynaklı bulantı,

foskarnet kaynaklı kusma, azasitidin kullanımı sonrası diyare, azasitidin sonrası kilo kaybı ve busulfan - siklofosamid hazırlık rejimi kaynaklı hemorajik sistittir. Her bir sorundan birer tane bulunmaktadır.

Tablo 4.16. Kemik iliği nakli süreçlerinde saptanan ilaç kaynaklı sorunların dağılımı.

Sorun	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hazırlık rejimi kaynaklı mukozit (evre 1-2-3-4)	43	47.30
Siklosporin kaynaklı trigliserit ve kolesterol artışı	7	7.69
Kemoterapi veya siklosporin kaynaklı hipertansiyon	18	19.78
Steroid kaynaklı hiperglisemi	4	4.39
Kaspofungin kaynaklı KCFT* artışı	3	3.29
Metotreksat kaynaklı KCFT düzeylerinde artış	2	2.19
Siklosporin kaynaklı PRESS*	2	2.19
IVIG uygulaması sonrası ateş ve döküntü	2	2.19
Diğer ilaç kaynaklı sorunlar	10	10.98
Toplam	91	100

*KCFT: Karaciğer fonksiyon testi

*PRESS: Posterior reversible ensefalopati sendromu

Çalışma süresince hekimlere verilen danışmanlıklar Tablo 4.17’de özetlenmiştir. İlaç yan etkisi ile ilgili danışmanlıklar; foskarnet, diklofenak ve essitalopram’ın kemik iliği supresyonu yapıp yapmadığı ve kaspofungin’in bulantı ve kusma etkisinin olup olmadığı hakkında bilgi verilmesi şeklindedir.

İlaç uygulaması ve dozlaması ile ilgili yapılan danışmanlıklar; losartanın pediatrik dozu ve etkileşimleri hakkında bilgi, loperamidin pediatrik dozu hakkında

bilgi, iv siklosporinden iv takrolimusa geçişin nasıl yapılacağı ve oral MMF'den iv MMF'ye geçişin nasıl yapılacağı hakkında bilgi verilmesi şeklindedir.

Meydana gelen bir yan etki veya semptom ile ilgili yapılan danışmanlıklar; taşikardi, bradikardi, hiperfosfatemi ve plevral efüzyona hastaların kullanmakta oldukları ilaçların neden olup olmadığı ve oral mukozitte topikal takrolimus kullanımı hakkında bilgi verilmesi şeklindedir.

İlaç düzeyi ile ilgili yapılan danışmanlıklar; amikasinin vadi ve tepe düzeylerinden tedavinin optimizasyonu için vadi düzeylerine bakılması hakkında bilgi ve busulfanın kan düzeyleri hakkında bilgi verilmesi şeklindedir.

Diğer konularda yapılan danışmanlıklar; ATG uygulaması öncesinde deri testi yapmanın gerekli olup olmadığı hakkında ve hiperlipidemi ile pseudohiponatremi arasında ilişki olup olmadığı hakkında bilgi verilmesi şeklindedir.

İlaç dozu ve uygulaması ile ilgili tespit edilen sorun ve öneriler:

1. Piperasilin/tazobaktamı 3x4.5 gr alan hastanın kilosu <50 kg olduğundan ilaç dozunun 80 mg/kg/doz, 6 saatte bir şekilde verilmesi önerildi. Hastanın nötropenisi devam ettiği için ilaca yüksek dozda devam edilmesi hekim tarafından uygun görüldü ve öneri reddedildi.
2. Levotiroksin ve pantoprazolü aynı saatte alan hastaya uygulamanın; önce levotiroksinin verilmesi 1 saat sonra da pantoprazolün verilmesi şeklinde yapılması önerildi ve öneri kabul edildi.
3. Steroid ve pantoprazolü aynı saatte alan hastaya önce pantoprazolün verilmesi yarım saat veya 1 saat sonra steroidin verilmesi önerildi, öneri kabul edildi.
4. Levotiroksin ve ferro glikokol sülfatı aynı saatte alan hastaya iki ilacın farklı saatlerde verilmesi önerildi ve öneri kabul edildi.
5. Amikasin dozlamasının günde 3 yerine tek doz şeklinde uygulanması önerildi ve öneri kabul edildi.
6. Ağır oral mukoziti olan hastaya topikal takrolimus uygulanması önerildi ve öneri kabul edildi.

Tablo 4.17. Hekimlere klinik eczacı tarafından verilen danışmanlıkların dağılımı.

Yapılan danışmanlıklar	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlaç yan etkisi ile ilgili	4	25.0
İlaç dozlaması ve uygulaması ile ilgili	4	25.0
Meydana gelen yan etki veya semptom ile ilgili	4	25.0
İlaç düzeyi ile ilgili	2	12.5
Diğer konularda yapılan danışmanlıklar	2	12.5
Toplam	16	100

Çalışma süresince hemşirelere verilen danışmanlıklar Tablo 4.18’de özetlenmiştir. İlaç hazırlaması ve uygulaması ile ilgili yapılan danışmanlıklar; takrolimusun hazırlanması, sulandırılması ve infüzyon hacmi, foskarnet uygulanması sırasında hidrasyonun nasıl yapılması gerektiği, kalsiyum glukonatın hazırlanması, sulandırılması ve uygulanması, ve pentamidinin hazırlanması ve uygulanması hakkında bilgi verilmesi şeklindedir.

Intravenöz ilaç-ilaç geçimsizliği ile ilgili yapılan danışmanlıklar; foskarnet’in magnezyum, fentanil’in takrolimus, potasyum fosfat’ın amikasin, siklosporin’in MPZ, sodyum bikarbonat’ın magnezyum sülfat ve potasyum fosfat’ın diğer ilaçlar ile geçimli olup olmadığı hakkında bilgi verilmesi şeklindedir.

İlaç - total parenteral nütrisyon (TPN) geçimsizliği ile ilgili yapılan danışmanlıklar; somatostatin’in ve fentanil’in TPN ile geçimli olup olmadığı hakkında bilgi verilmesi şeklindedir.

Diğer konularda yapılan danışmanlıklar; petidinin konvülsiyon yapıcı etkisi ve kullanım süresi hakkında bilgi verilmesi şeklindedir.

Hemşirelere yapılan öneriler;

1. Siklosporin infüzyonu için dekstroz içeren polietilen torbaların istenilen hacimde olmaması nedeniyle serum fizyolojik (SF) içeren polietilen

torbaların boşaltılıp dekstroz ile yeniden hazırlanması işleminin tamamen terkedilip direkt SF ile hazırlanması önerildi.

2. İnfüzyon sırasında meydana gelen etoposid kristallenmesini önlemeye yönelik olarak etoposidin uygulamadan 1 saat önce hazırlatılması önerildi.

3. Foskarnet infüzyonu sırasında meydana gelen bulantı ve kusmanın infüzyon hızını azaltarak veya ilaç öncesinde antiemetik verilerek önlenebileceği bilgisi verildi.

4. Levetirasetam'ım beslenme tüpü ile verilirken beslenmenin kesilmesi, ilacın verilmesi ve tüpün yıkanmasının ardından beslenmeye ara verilmeden devam edilmesi önerildi.

5. TPN torbasında meydana gelen kalsiyum ve fosfat kaynaklı çökmenin önlenmesi için kalsiyumun TPN dışında ayrı olarak verilmesi önerildi.

Tablo 4.18. Hemşirelere klinik eczacı tarafından verilen danışmanlıkların dağılımı.

Yapılan danışmanlıklar	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlaç hazırlaması ve uygulaması ile ilgili	4	30.7
İlaç- ilaç geçimsizliği ile ilgili	6	46.2
İlaç- total parenteral nütrisyon geçimliliği ile ilgili	2	15.4
Diğer konularda yapılan danışmanlık	1	7.7
Toplam	13	100

Poliklinik hastalarına yapılan öneriler;

1. İmatis® (imatinib) tableti içemeyen hastaya tableti su veya elma suyunda eriterek içmesi önerildi.

2. Panto® (pantoprazol) tableti içemeyen hastaya tableti elma suyunda eriterek içmesi önerildi.

3. Lansoprazolü diğer ilaçları ile birlikte tok alan hastaya sabahları aç karına alması önerildi.

4. Levotiroksin ve pantoprazolü aynı saatte alan hastaya önce levotiroksini alması, yarım saat veya 1 saat sonra pantoprazolü alması önerildi.

5. Prednol® (MPZ) kullanan hastaya proton pompası inhibitörü başlanması önerildi. Prednolün dozunun azaltıldığı ve bir hafta içerisinde kesilmesi planlandığı için hekim tarafından öneri reddedildi.



5. TARTIŞMA

HKHN uygulanan pediyatrik hastalarda ilaç kaynaklı sorunların tespit edilmesi ve önlenmesinde klinik eczacının rolünü araştıran çalışmamızda yaşlarının ortancası 8 olan 20 hasta, yatan hasta servisinde; 22 hasta da poliklinik servisinde değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hastaların hastanede yatış süreleri, nakil sürecinde karşılaşılan komplikasyonlar, bazal laboratuvar değerlerinin nakil sürecinin farklı aşamalarında nasıl değiştiği, akut GVHH'ye etki eden faktörler, potansiyel ilaç etkileşimleri, ilaç etkileşimlerinin klinik anlamlılığı, karşılaşılan ilaç kaynaklı sorunlar, hekim ve hemşirelere yapılan öneri ve danışmanlık hizmetleri değerlendirilmiştir.

Akut GVHH özellikle gastrointestinal sistem, karaciğer ve cildi etkileyen HKHN sürecinin en önemli komplikasyonlarından biridir. Pediyatrik ve erişkin hastalardaki insidansı farklılık göstermektedir (93). Faraci ve arkadaşlarının (94) yapmış olduğu pediyatrik hastalarda akut GVHH'nin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada hastaların %74 (n=179)'ünde akut GVHH geliştiği saptanmıştır. Malign hastalığa sahip 122 hastanın %58'inde; nonmalign hastalığa sahip 57 hastanın %38'inde akut GVHH gelişmiştir. Miyeloablatif ve non-miyeloablatif hazırlık rejiminin akut GVHH ile olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Miyeloablatif hazırlık rejimi alan hastalarda akut GVHH daha fazla görülmüştür.

Yapmış olduğumuz çalışmada 8 hastada (%40) akut GVHH gelişmiştir. Hastaların 5 (%62.5)'i ALL hastasıdır. Malign hastalığa sahip 7 hastanın 5 (%71.42)'inde akut GVHH gelişmiştir. Literatürle kıyaslandığında akut GVHH gelişme oranı daha düşük bulunmuştur. Malign hastalıklarda ise akut GVHH gelişme oranı yaklaşık olarak literatürle benzerlik göstermektedir. Hasta sayısının az olması veya GVHH'yi önlemeye yönelik yaklaşımların başarılı sonuç vermesi bu durumu etkilemiş olabilir.

Kronik GVHH pediyatrik hastalarda relaps dışı mortalitenin en önemli nedenidir ve erişkin hastalara kıyasla daha düşük oranlarda (çocuk: %20-%50, erişkin: %50-%60) görülmektedir. Periferik kök hücre kullanımı ve akraba dışı nakillerin artmasıyla birlikte kronik GVHH meydana gelme olasılığı artış göstermiştir

(77). Zecca ve arkadaşlarının (95) yayımladıkları 696 pediyatrik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %25'inde kronik GVHH saptanmıştır. Çalışma süresince hastalarımızda kronik GVHH gelişme oranı (%20) daha önce yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermiştir.

Hemorajik sistit HKHN sürecinde karşılaşılan önemli bir komplikasyondur. Genellikle HKHN'nin erken döneminde görülen hemorajik sistit, hazırlık rejimi kaynaklı olarak meydana gelmekte ve %7-%68 oranında hastalarda gözlenmektedir. Nakilden bir hafta sonraki süreçte gözlenen hemorajik sistitin nedeni ise genellikle enfeksiyon kaynaklı olmakta ve %10-%22 oranında gözlenmektedir (96). Gargiulo ve arkadaşlarının (97) yapmış olduğu İtalya'daki 30 kemik iliği nakli merkezinin dahil olduğu prospektif bir çalışmada toplam 450 hasta hemorajik sistit açısından değerlendirilmiştir. Hastalardan 38'i pediyatrik hastadır. Pediyatrik hastaların 8 (%21)'inde hemorajik sistit meydana gelmiştir. Bu oran erişkin hastalarda %11.4 (47 kişi) olarak hesaplanmıştır. Hemorajik sistit meydana gelme süresi ise nakilden sonra ortalama 23 gün olarak bulunmuştur.

Cesaro ve arkadaşlarının (98) yapmış olduğu, İtalya'daki 5 kemik iliği nakli merkezinin katıldığı retrospektif bir çalışmada ise 1218 pediyatrik hasta hemorajik sistit açısından değerlendirilmiştir. Hastaların 615'ine allojenik, 603'üne otolog HKHN yapılmış, hastaların 44 (%3.6)'ünde hemorajik sistit meydana gelmiştir. Kırkdört hastanın 30'unun hemorajik sistit açısından iyileşmenin gerçekleştiği günün ortancası 30 (min;3, max; 100 gün)'dur.

Yaptığımız çalışmada 20 hastanın 2 (%10)'sinde hemorajik sistit meydana gelmiştir. Bunlardan bir tanesi nakilden 3 ay sonra, diğeri yaklaşık 1 ay sonra meydana gelmiştir. Her iki hastanın nakil tipi de allojenik HKHN'dir. Çalışmadaki hasta sayısı az olmakla birlikte bulunan sonuçlar pediyatrik hastalarda hemorajik sistit görülme oranları ile benzerlik göstermektedir.

Engrafman kaybı allojenik HKHN'nin başarısını olumsuz etkileyen önemli bir sorundur (99). Olsson ve arkadaşlarının (69) yapmış olduğu erişkin ve pediyatrik hastaları kapsayan retrospektif bir çalışmada hastaların engrafman kaybı incelenmiştir. Tüm hastaların (n:967) içinde 54 (%5.6) hastada engrafman kaybı

görülmüştür. Malign olmayan hastalıklarda greft kaybı 5 yıllık yaşam süresine olumsuz bir etki göstermezken; malign hastalıklarda 5 yıllık yaşam süresinde düşüş meydana gelmiştir ($p<0.05$).

Olsson ve arkadaşlarının (100) yapmış olduğu başka bir retrospektif çalışmada Uluslararası Kan ve Kemik İliği Nakli Araştırmaları Merkezi (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR)'nin veritabanından 23.272 hastanın engrafman kaybı incelenmiştir. Tüm hastaların %5.5 (1278)'inde, pediyatrik ve adolesan hastaların (n: 5975) ise %6.8 (406)'inde engrafman kaybı görülmüştür. Kemik iliği ve periferik kök hücre nakilleri karşılaştırıldığında kemik iliği nakli yapılan hastalarda 4 kat daha fazla engrafman kaybı saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada 3 (%15) hastada engrafman kaybı ve sonrasında relaps gelişmiştir. Relaps gelişen hastalardan 2'si ALL, diğeri AML hastasıdır. Hastaların 2'sine periferik kök hücre nakli, birine kemik iliği nakli yapılmıştır. Literatürdeki çalışmaların aksine engrafman kaybı oranı daha yüksek bulunmuş ve periferik kök hücre nakli yapılmış hastalarda engrafman kaybı daha fazla görülmüştür. Ancak hasta sayısı az olduğu için literatürle anlamlı bir karşılaştırma yapmak mümkün olamamaktadır.

Siklosporin kaynaklı nörotoksisite %4 - %11 arasında gözlenen; konfüzyon, dezoryantasyon, halüsinasyon, kortikal körlük, nöbet, afazi ve ataksi ile karakterize bir komplikasyondur ve hastaların büyük bir bölümünde PRESS meydana gelmektedir. Pediyatrik hastalarda organ ya da kemik iliği nakillerinde PRESS görülme oranları %1-%10 arasında değişmektedir (101). Noe ve arkadaşlarının (102) yapmış olduğu bir çalışmada siklosporin nörotoksitesi gözlenen 6 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların tamamı hemoglobinopati tanısına sahip olup hastaların 5'inde PRESS meydana gelmiştir. Siklosporin toksisitesi doz düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır; tüm hastalarda siklosporin kan düzeyi terapötik aralıktadır.

Zama ve arkadaşlarının (103) yapmış olduğu bir çalışmada pediyatrik hastalarda PRESS gelişmesine ilişkin retrospektif değerlendirme sonucunda 313 hastanın %8.3'ünde PRESS saptanmıştır. Hasta yaşının 2'den büyük olması,

hemoglobinopati tanısı, fludarabin içeren hazırlık rejimi kullanımı ve kord kanı nakli PRESS gelişimini arttıran risk faktörleri olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamız süresince iki hastada (%10) PRESS meydana gelmiştir. Hastaların ikisi de hemoglobinopati tanısına sahiptir. Her iki hastaya da kemik iliği nakli yapılmıştır. Bir hastaya fludarabin içeren hazırlık rejimi verilmiştir. Hastalarda PRESS geliştiği sıradaki siklosporin kan düzeyleri terapötik aralık içerisinde (52-140 ng/ml). PRESS gelişme oranı ve hemoglobinopatilerde PRESS'in daha fazla görülmesi literatürle benzerlik göstermektedir. Ancak hasta sayısı az olduğundan PRESS için risk faktörleri değerlendirilememiştir.

HKHN hastalarının taburculuklarında belli kriterleri sağlamaları gerekmektedir. Bunlar; engrafmanın olması; enfeksiyonla veya tedaviyle ilişkili komplikasyonların ortadan kaldırılmış olması; kanama bulgularının, ateşin ve ağrının olmaması ve hastanın ilaçları oral olarak alabilecek durumda olmasıdır. Bu faktörler aynı zamanda hastanın hastanede kalış süresi üzerine de etki etmektedir. Nakilden sonraki nötropeni süresinin kısa olması hastanede kalış süresini de kısaltmaktadır. Periferik kök hücre naklinde nötropeni süresi daha kısa olduğundan diğer nakillere göre daha hızlı bir iyileşme süreci gözlenmektedir (104).

Ballen ve arkadaşlarının (105) yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada umbilikal kord kanı nakli yapılmış ALL ve AML hastalarının kemik iliği nakli yapılmış hastalara göre daha uzun süre hastanede kaldıkları gözlenmiştir. Krupski ve arkadaşlarının (106) yapmış olduğu bir çalışmada pediyatrik hastaların nakilden sonraki hastanede kalış sürelerinin (ortanca: 55 gün) erişkin hastalardan (ortanca: 44 gün) daha uzun olduğu gösterilmiştir.

Hastanede kalış süresini inceleyen Maziarz ve arkadaşlarının (107) 209 pediyatrik ALL hastasında yaptıkları bir çalışmada nakil için hastanede kalış süresinin ortancası 41 gün (min: 32, max: 55) olarak saptanmıştır. Barban ve arkadaşlarının (108) yapmış olduğu bir çalışmada erişkin otolog nakil hastalarının hastanede kalış süresi ortanca değeri 55 gün (min: 26, max: 114) bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada 15 hastanın hastanede kalış süresinin ortancası 64 gün (min: 36, max: 144 gün) olarak hesaplanmıştır. Çalışma süresince hastanede en az

kalan (36 gün) hasta ALL hastasıdır ve periferik kök hücre nakli yapılmıştır. En uzun süre kalan (144 gün) hasta talasemi majör hastasıdır ve kemik iliği nakli yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar literatürle benzerlik göstermekle birlikte kök hücre kaynağının hastanede kalış süresi üzerine olan etkisi hasta sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel olarak hesaplanamamıştır.

HKHN sürecinde kullanılan kemoterapi ilaçları ve bu organlara toksik etkili diğer ilaçlar nedeniyle, hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde sorunlar meydana gelebilmektedir. Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan albümin ve total proteinde nakil sürecinde genellikle düşüş meydana gelmektedir (109). HKHN hastalarında hipalbuminemi görülmesinin birden fazla nedeni olabilmektedir, bunlar: altta yatan hastalık, hastanın beslenme durumu, akut-kronik inflamasyon ve mukozit nedenli protein kaybıdır. Velden ve arkadaşlarının (110) erişkin hastalarda yapmış oldukları, kemoterapi kaynaklı toksisitenin izlenmesinde albüminin bir belirteç olarak kullanılmasının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların miyeloablatif ve non-miyeloablatif hazırlık rejimi süreçlerinin albümin düzeyine etkisi incelenmiştir. Her iki rejim sonrasında da albümin düzeylerinde düşüş gözlenmiştir, miyeloablatif rejimlerde mukozitlerin daha fazla olması albümin düzeyinde daha fazla düşüşe yol açmıştır. Ancak toksisite izleminde kullanılacak bir kriter olacak kadar istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

Çalışmamızda 16 hastanın hazırlık rejimi sürecindeki albümin düzeyleri bazal albümin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır ve albümin düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastalardan sadece 4'ü non-miyeloablatif hazırlık rejimi aldığından ve istatistiksel değerlendirme için hasta sayısının yetersiz olmasından dolayı hazırlık rejimlerinin albümin düzeyine olan etkisi ölçülememiştir.

HKHN sürecinde hastanın beslenmesi tedavinin gidişatı açısından önem taşımaktadır. Beslenme durumunun bozulması hastanın hem klinik sonuçlarını olumsuz etkilemekte hem de hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Beslenme durumunu etkileyen pek çok faktör mevcuttur, bunlar: mukozit varlığı, bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal sorunlardır (109). Ferreira ve arkadaşlarının (111)

64 erişkin hastada yapmış olduğu ve hastaların HKHN sürecindeki nütrisyon durumunun laboratuvar testlerine olan etkisinin incelendiği retrospektif bir çalışmada, hastaların taburculuk sırasında ölçülen albümin düzeylerinin bazal albümin düzeylerine kıyasla düşük olduğu saptanmış ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Hastaların ortalama hastanede kalış süresi 36 ± 10 gün engrafman olma süresi 18.3 ± 6.6 gün olarak hesaplanmıştır. Yüksek albümin ve total protein düzeylerinin nakilden sonraki yaşam süresi üzerine olumlu etki gösterdiği saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada 15 hastanın bazal laboratuvar test değerlerinin nakilden sonraki bir aylık sürece ait test değerleri ile karşılaştırılması sonucunda albümin düzeylerinin bazal değerlere kıyasla düşüş gösterdiği gözlenmiş ve istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Hastaların nötrofil engrafmanı süresinin ortanca değeri 16 gün olarak, hastanede kalış süresinin ortanca değeri 64 gün olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda hastaların nakilden sonraki bir aylık süreçteki albümin düşüşü ve engrafman süreleri literatürdeki çalışma ile benzerlik göstermektedir. Hastanede kalış süresinin çalışmamızda literatürdeki çalışmaya göre daha yüksek bulunmasının nedeni çalışmanın pediyatrik hastalarda yapılmış olmasından kaynaklanmaktadır. Albümin düzeylerindeki düşüşün hastaların süreç içerisinde yaşadıkları gastrointestinal sorunlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

HKHN sürecinde karşılaşılan hepatik komplikasyonlar, nakille ilişkili mortalite açısından önem taşımaktadır. Karaciğer hasarını saptamada ALT, AST ve bilirubin düzeyleri yaygın olarak kullanılan belirteçlerdir. Miyeloablatif ve non-miyeloablatif hazırlık rejimlerinin bu belirteçler üzerine olan etkileri farklılık göstermektedir (112). Radhakrishnan ve arkadaşlarının (113) pediyatrik hastalarda yapmış oldukları nakil sürecinin farklı zamanlarında farklı hazırlık rejimlerinin karaciğer hasarına olan etkisinin incelendiği bir çalışmada, hastaların bazal (hazırlık rejimi başlanmadan 2 hafta önce), hazırlık rejimi başlandığında ve nakilden sonraki en az 30 günlük süreç içerisindeki total bilirubin, direkt bilirubin ve ALT düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların total bilirubin bazal değeri >1.95 mg/dl olan hasta sayısı 7'dir (toplam 206 hasta).

Nakilden sonraki 1 aylık süreçte total bilirubin değeri >1.95 mg/dL olan hasta sayısı 33'e yükselmiştir. Miyeloablatif rejim alan hastalar ve düşük yoğunluklu rejim alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Çalışmamızda hazırlık rejimi uygulandığı süreçte ölçülen direkt bilirubin değerleri bazal değerlere göre yüksek bulunmuştur. Hazırlık rejiminin miyeloablatif olması bilirubin düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. Nakilden sonraki süreçte hastaların bilirubin düzeyinin ortancası düşüş göstermiştir. Ancak hastalar bireysel değerlendirildiğinde total bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinde artışlar görülmüştür. Bilirubin düzeylerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi açısından hasta grubu homojen olmadığından istatistiksel bir değerlendirme yapılamamıştır.

Çalışmamızda hastalarda gözlenen; bazal değerlerine göre hazırlık rejimi, engrafman dönemi ve nakilden sonraki 1 aylık süreçte ALP düzeylerindeki azalma hastaların hazırlık rejimi ile birlikte artan mukozitleri sonucu beslenmelerindeki bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Hazırlık rejimi sürecinde gözlenen BUN değerlerindeki azalma ise hastaların günlük olarak aldıkları sıvı miktarındaki artış ile ilişkilendirilmiştir.

HKHN'de nötrofil ve trombosit engrafmanının kısa sürede gerçekleşmesi hastanın daha hızlı bir iyileşme sürecine girmesini sağlamaktadır. Engrafman zamanını etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Kök hücre kaynağı, nakil için toplanan ürünlerdeki CD34 sayısı, donör tipi ve hazırlık rejiminin yoğunluğu bunlar arasında yer almaktadır (114). Hagglund ve arkadaşlarının (115) yapmış olduğu bir çalışmada kök hücre kaynağının engrafman zamanına ve akut GVHH gelişmesine olan etkisi incelenmiştir. Yapılan retrospektif çalışmada 23 periferik kök hücre nakli ve 23 kemik iliği nakli yapılmış erişkin hasta karşılaştırılmıştır. Periferik kök hücre nakli yapılan hastalarda nötrofil ve trombosit engrafmanı daha kısa sürede gerçekleşmiştir ($p<0.001$). CD34 sayısı ve trombosit engrafmanı süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$), CD34 sayısı $>4.9 \times 10^6/\text{kg}$ olan hastalarda daha kısa sürede (16 gün) engrafman gerçekleşmiştir. Nötrofil engrafmanı ve CD34 sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ayrıca kök hücre kaynağı ve akut GVHH-kronik GVHH arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Ringden ve arkadaşlarının (116) yapmış olduğu bir çalışmada kök hücre kaynağının engrafman zamanına olan etkisi incelenmiş ve 45 akraba dışı periferik kök hücre nakli yapılmış hasta ile 45 akraba dışı kemik iliği nakli yapılmış erişkin hasta karşılaştırılmıştır. Periferik kök hücre nakli olan hastalar 16 günde, kemik iliği nakli yapılmış hastalar 20 günde nötrofil engrafmanı olmuştur ($p<0.01$). Trombosit engrafmanı zamanı periferik kök hücre nakli yapılanlarda 23, kemik iliği nakli yapılanlarda 29 gün olarak bulunmuştur ($p<0.01$). Akut GVHH periferik kök hücre nakli yapılanlarda %30, kemik iliği nakli yapılanlarda %20 oranında; kronik GVHH ise sırasıyla %59 ve %85 oranında görülmüştür. Akut GVHH ile kök hücre kaynağı arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken kronik GVHH'da bu ilişki anlamlı bulunmuştur. Literatürde yer alan bazı çalışmalarda ise kök hücre kaynağı ile akut GVHH arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (93,117).

CD34 sayısının HKHN yapılan hastalarda engrafman zamanına olan etkisini inceleyen çalışmalarda CD34 sayısı arttıkça engrafman sürelerinin kısaldığı gösterilmiştir (115,118,119).

Çalışmamızda engrafman zamanı ile kök hücre kaynağı, CD34 sayısı ve kök hücre kaynağı ile akut-kronik GVHH arasındaki ilişki incelenmiştir. Kök hücre kaynağının engrafman zamanına olan etkisi ve kök hücre kaynağı ile akut-kronik GVHH arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Periferik kök hücre nakli yapılan 5 hastanın nötrofil ve trombosit engrafmanı zamanının ortalamaları kök hücre nakli yapılan hastalara göre daha düşük bulunmuştur ve klinik açıdan bu fark anlamlı kabul edilebilmektedir. Toplam 32 hastanın değerlendirildiği çalışmada periferik kök hücre nakli ve kemik iliği nakli yapılan hastaların sayısı eşit olmadığından ve hasta sayısı az olduğundan istatistiksel olarak literatürde yer alan çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilmemiştir. Engrafman zamanı ve CD34 sayısı arasındaki ilişki çalışmamızda literatürde yer alan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Hastaların almış oldukları hazırlık rejimleri, primer hastalıkları ve

engrafman zamanını etkileyen yukarıda değinilen faktörler açısından homojenlik göstermemesi nedeniyle çok yönlü analizler yapılamamıştır.

HKHN'nin en önemli komplikasyonlarından biri olan kronik GVHH'nin meydana gelmesinde donör ve hastanın yaşının büyük olması, HLA uyumsuzluğu gibi faktörler etkiliyken en önemli risk faktörü, öncesinde akut GVHH gelişmiş olmasıdır (120). Bridge ve arkadaşlarının (121) akut GVHH gelişen hastalarda kronik GVHH gelişme riskini inceledikleri bir çalışmada non-miyeloablative hazırlık rejimi alan ve akut GVHH gelişmiş 20 erişkin hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir, hastaların yarısında kronik GVHH görülmüştür.

Çalışmamızda 11 akut GVHH gelişen hastanın 6'sında kronik GVHH gelişmiştir. İstatistiksel olarak akut GVHH ve kronik GVHH arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Bulunan sonuç Bridge ve arkadaşlarının elde ettiği sonuç ile benzerlik göstermektedir.

Akut GVHH gelişimi açısından hastanın ve donörün yaşı ve cinsiyetinin değerlendirildiği çalışmalarda görülmüştür ki hasta ve donör yaşı arttıkça akut GVHH gelişme riski artmaktadır. Aynı şekilde hasta ve donör arasında cinsiyet farkının bulunması özellikle donörün kadın olması GVHH için risk oluşturmaktadır (72). Çalışmamızda akut GVHH ile hasta yaşı ve cinsiyeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Akut GVHH gelişen hastaların yarısından fazlasının donörünün kadın olması donör cinsiyetinin bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Akut GVHH için risk faktörlerinden biri olan CD34 sayısının GVHH gelişimine etkisinin incelendiği Gaziev ve arkadaşlarının (122) yapmış olduğu bir çalışmada talasemi tanısı almış 92 pediyatrik hasta değerlendirilmiştir. CD34 sayısının yüksek olması ($4.1 \times 10^6/\text{kg} - 7 \times 10^6/\text{kg}$) evre 2-4 akut GVHH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda CD34 sayısı istatistiksel olarak tek başına akut GVHH için anlamlı bulunmamıştır. Sadece iki hastanın CD34 sayısı $4 \times 10^6/\text{kg}$ 'dan büyüktür.

HKHN'nin tüm süreçlerinde farklı amaçlar için pek çok ilaç kullanılmaktadır. Bu ilaçların büyük çoğunluğu dar terapötik aralıklı ve yüksek toksisite olasılığı bulunan ilaçlardır. İlaç sayısındaki artış etkileşim olasılığını arttırmaktadır (89). Trevisan ve arkadaşlarının (123) HKHN hastalarında potansiyel ilaç etkileşimlerinin

prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların nakil gününde almış oldukları ilaçlar etkileşim açısından incelenmiştir. Etkileşimler DRUG-REAX® adlı bir etkileşim programında analiz edilmiştir. Kırk hastanın dahil edildiği çalışmada 33 hastada en az bir majör ve bir kontrendike etkileşim tespit edilmiştir. Saptanan etkileşimlerin %80.9'u majör etkileşim olarak sınıflandırılmıştır.

Gholaminezhad ve arkadaşları (124), adolesan ve erişkin HKHN hastalarında nakil öncesi ve nakil sonrası erken dönemi kapsayan süreçteki potansiyel ilaç etkileşimlerini değerlendirmişlerdir. Toplam 3 yıllık veriyi içeren retrospektif çalışmada ilaç etkileşimleri Lexi-Interact® adlı etkileşim programı kullanılarak sınıflandırılmıştır. Minör etkileşimler ve ilaç geçimsizlikleri çalışma dışında tutulmuş, sadece orta dereceli ve majör etkileşimler hesaplanmıştır. Üçyüzseksen dört hastada toplam 13600 potansiyel ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Hastaların tümünde en az bir etkileşim gözlenmiştir. Etkileşimlerin %81.8'i orta dereceli etkileşim sınıfında yer almıştır. Etkileşimlerin %54.3'ünün mekanizması farmakokinetik kaynaklıdır. En yaygın görülen etkileşim trimetoprim-sulfametoksazol ve flukonazol arasında görülen etkileşim olmuştur. Daha sonra granisetron - flukonazol ve flukonazol - fenitoin etkileşimi gelmektedir. Etkileşimlerin %61.5'i HKHN ile ilişkili ilaçlardan (hazırlık rejimi ilaçları, immünsupresanlar ve antimikrobikler) kaynaklanmaktadır.

Yaptığımız çalışmada 20 hastada çalışma süresince toplam 454 potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır. Hasta başına düşen etkileşim sayısı 22.7 olarak bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında hasta başına düşen etkileşim sayısı daha az bulunmuştur. Pediatrik hastalarda erişkin hastalara kıyasla daha az komorbiditenin olması ve bu komorbiditelere bağlı ilaç kullanımının daha az olması bu sonucun elde edilmesine neden olmuş olabilir. Ayrıca etkileşimler tüm hastalar için hazırlık rejimini kapsayacak şekilde değil, çalışmanın başlangıç tarihinden itibaren hastanede yatmakta olan ve dolayısıyla artık hazırlık rejimi sürecini geçirmiş hastaların ilaçları incelenerek hesaplanmıştır. Etkileşimlerin %46.3'ü majör etkileşim, %46.2'si orta dereceli etkileşim olarak sınıflandırılmıştır. Literatürden farklı olarak majör ve orta dereceli etkileşimlerin sayıları birbirine yakın

çıkmiştir. Bu durum pediyatrik hastalarda meydana gelebilecek olası etkileşimlerin daha ciddi sonuçlara yol açabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda en sık karşılaşılan etkileşim siklosporin ve flukonazol arasında gözlenen etkileşim olmuştur. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda ilaç etkileşimleri hazırlık rejimi süreci ve nakil sonrasındaki süreçte ayrı ayrı hesaplanmıştır. Nakilden sonraki süreçte saptanan 381 etkileşimin %35.9'u siklosporinin diğer ilaçlarla olan etkileşiminden kaynaklanmaktadır. HKHN sürecinde otolog nakiller hariç neredeyse tüm hastalarda siklosporin kullanılmaktadır. Siklosporinin kan düzeyi diğer ilaçlarla olan etkileşimine bağlı olarak artıp azalabilme riski taşımaktadır. Dolayısıyla siklosporin kan düzeyinin sıkı bir şekilde izlenmesi, gerektiğinde doz azaltımı veya arttırımı yapılması HKHN'nin başarısı açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızda tespit ettiğimiz etkileşimlerin üçte birinden siklosporinin sorumlu olması siklosporin kullanan hastaların tüm ilaçlarının etkileşim açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

HKHN sürecinin uzun ve kompleks olması, kullanılan ilaç sayısının fazla olması ilaç etkileşimlerinin meydana gelme olasılığını arttırmaktadır. Etkileşimlerin önlenmesi çoğu zaman etkileşime giren ilaçların bir arada kullanılmaması veya ilaçlardan birinin tedaviden çıkarılması ile mümkün olmaktadır. Bu nedenle saptanan etkileşimin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavi sürecini doğru yönlendirebilmek amacıyla potansiyel ilaç etkileşimlerinin klinik açıdan önem derecelerinin belirlenmesi hekim için yol gösterici olacaktır. Etkileşimler için oluşturulmuş bilgisayar programları aracılığı ile tespit edilen tüm etkileşimler klinik açıdan önem taşımayabilmektedir (125). Chan ve arkadaşlarının (126) oral antikanser ilaçlar ve antikanser olmayan ilaçlar arasındaki etkileşimleri klinik önem açısından değerlendirdikleri bir çalışmada Drugdex® veritabanından saptanan 41 farklı ilaç-ilaç etkileşimi (ortalama mesleki deneyimi 13.4 yıl olan 9 eczacı tarafından) incelenmiştir. Etkileşimlerin %82.9'u tüm eczacılar tarafından klinik açıdan önemli kabul edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada hazırlık rejimi sürecinde (42 etkileşim) ve nakilden sonraki süreçte (126 etkileşim) saptanan etkileşimlerin yaklaşık yarısı (her iki süreç

için de %52.3) eczacı tarafından klinik açıdan önemli bulunmuştur. Literatürde yer alan çalışmadan farklı olarak klinik açıdan önem daha düşük olarak değerlendirilmiştir. Bunun nedeni; etkileşimlerin değerlendirilmesinin 1 klinik eczacı tarafından yapılmış olması olabilir. Ayrıca Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece antikanser ilaçlar gibi etkileşim derecesi ve önemi fazla olan ilaçlar değerlendirilirken bizim çalışmamızda nakil sürecinde kullanılan ilaçların minör etkileşimler de dahil tüm etkileşimleri değerlendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak eczacı ve hekimin ilaç etkileşimlerini klinik açıdan değerlendirmeleri karşılaştırılmıştır. Hem hazırlık rejimi sürecinde hem de nakilden sonraki süreçte saptanan etkileşimlerin hekim tarafından klinik açıdan önemli kabul edilme oranı eczacıdan düşük (%21.4, %24.6) çıkmıştır. Etkileşim nedeniyle ortaya çıkacak olumsuz durum destek tedaviler veya ilaç düzeyinin izlenmesi ile kontrol altında tutulabiliyorsa o etkileşim hekim açısından klinik olarak daha az önemli kabul edilmektedir. Bu durum hekimlerin HKHN hastaları gibi kritik öneme sahip hastaların tedavilerinde yarar/zarar esasını gözettiklerini ve genellikle çok ciddi sonuçları olan etkileşimleri dikkate aldıklarını göstermektedir. Çalışmamızda siklosporinin nefrotoksik etkisi olan başka bir ilaç ile birlikte kullanımı, hekimler tarafından özellikle dikkat edilen etkileşimler arasında yer almıştır.

HKHN sürecinde hazırlık rejimi kaynaklı meydana gelen mukozit oral ve gastrointestinal sistemi etkileyen önemli bir sorundur. Miyeloablatif hazırlık rejimi alan hastaların %75-85'inde oral mukozit gelişmektedir (127,128). Chaudhry ve arkadaşlarının (129) yaptığı bir meta analizde 1990 ve 2014 yılları arasında HKHN hastalarında oral mukozit ile ilgili yapılmış çalışmalar Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cochrane CRCT, Cochrane DSR, Scopus veritabanları kullanılarak incelenmiştir. Miyeloablatif rejim alan hastalarla ilgili 8 çalışmada toplam 395 hastanın %73.2'sinde; azaltılmış yoğunluklu rejim alan hastalarla ilgili 6 çalışmada toplam 245 hastanın %86.5'inde mukozit görülmüştür. Miyeloablatif rejim alan hastaların %79.7'sinde, non-miyeloablatif rejim alan hastaların %71.5'inde WHO ve Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)'ne göre ciddi dereceli (evre 2-4) mukozit görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların tamamında evre-1 (NCI-Common Toxicity Criteria versiyon 2.0'a göre) mukozit görülmüştür. 20 hastanın sadece %30'unda evre 4 mukozit görülmüştür. Literatürdeki çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamızda evre-1 mukozit meydana gelme oranı daha yüksek, ciddi derecede mukozit görülme oranı ise daha düşük bulunmuştur. Mukozitlerin önlenmesi için uygulanan destek tedavilerin etkisi veya çalışmanın pediatrik hastalarda yapılmış olması bu sonuca yol açmış olabilir.

Dislipidemi allojenik nakillerde otolog nakillere kıyasla daha sık görülen, obezite, genetik lipid bozuklukları, primer hastalık, nakil ve nakil komplikasyonlarından kronik GVHH gibi faktörlere bağlı olarak nakil sonrası geç dönemde ortaya çıkan bir sorundur. Nakil sonrası erken dönemde görülen dislipideminin en önemli nedeni ise GVHH'nın profilaksisi için uygulanan siklosporin gibi immüsupresanların etkisidir (130,131). Mehdizadeh ve arkadaşlarının (132) erişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada bir yıl boyunca toplam 22 hasta siklosporin tedavisi açısından prospektif olarak izlenmiştir. Hastaların %95'inde dislipidemi görülmüştür. Hipertrigliseridemi (Trigliserid >150 mg/dl) 18 hastada, hiperkolesterolemi (düşük yoğunluklu lipoprotein, LDL>100 mg/dl) 15 hastada görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların %35'inde siklosporin kaynaklı dislipidemi gelişmiştir. Siklosporin dozunun azaltılmasıyla trigliserid ve kolesterol düzeylerinde düşüş görülmüştür. Mehdizadeh ve arkadaşlarının çalışması erişkin hastaları içerdiğinden ve erişkin hastalar dislipidemi açısından pediatrik hastalara kıyasla daha riskli bir grup olduğundan çalışmamızda elde edilen sonuçlar farklılık göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda hastaların tamamında rutin olarak trigliserid ve total kolesterol değerleri bakılmamış olması bulunan oranın düşük çıkmasına yol açmış olabilir.

HKHN sürecinde karşılaşılan ilaç kaynaklı sorunların başında hazırlık rejimleri ve immüsupresanların kullanımı sonucu ortaya çıkan sorunlar gelmektedir. Bu sorunlardan biri olan hipertansiyon pediatrik hastalarda sıklıkla gözlenmektedir. Hipertansiyon gelişmesinin pek çok nedeni olabilmektedir, bunlar: kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı, hazırlık rejimleri, TVI ve steroid tedavisi gerektiren GVHH

gibi faktörlerdir. Siklosporinin kan basıncı üzerine olan etkisini plasebo ile karşılaştıran çalışmalarda kan basıncını belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (133). Kishi ve arkadaşlarının (134) yapmış olduğu bir çalışmada 39 erişkin hastanın 25'inde kan basıncı artışı sonucu siklosporin dozunun azaltıldığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda hastaların neredeyse tamamında HKHN süreci içerisinde en az bir kez hipertansif değerler ile karşılaşmıştır. Hipertansiyonun nedeni konusunda doğrudan bir ayırım yapılamamakla birlikte kalsinörin inhibitörlerinin ve TVI da içeren hazırlık rejimlerinin etkisi olarak değerlendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak hiçbir hastada siklosporin dozunu azaltmayı gerektirecek bir hipertansif değer ile karşılaşmamıştır. Bu durum uygulanan antihipertansif tedavinin başarılı bir etkisi olarak değerlendirilmiştir.

HKHN hastalarında immünsupresyon sağlayan kalsinörin inhibitörleri ve steroidler GVHH'nin profilaksi ve tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardır. Ancak uzun dönemde steroid kullanımının sonucu olarak hastalarda hiperglisemi gibi hastanede kalış süresini uzatan yan etkiler gözlenmektedir (135). Fuji ve arkadaşlarının (136) yapmış olduğu bir çalışmada HKHN yapılan yaşlarının ortancası 47 (17-69) olan 75 hastanın nakil sonrası kan şekeri düzeylerindeki değişiklik incelenmiştir. Çalışma süresince hastaların %64'ünün açlık kan şekeri değeri >126 mg/dl olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda 14 hastada (%70) açlık kan şekeri değeri >126 mg/dl bulunmuş ve hastaların 4'ünde uzun süreli steroid kullanımı sonucunda hiperglisemi gözlenmiştir. Elde edilen sonuç steroid ve kalsinörin inhibitörlerinin HKHN yapılan hastalarda birlikte kullanılması ve hastaların nütrisyonel destek için TPN almaları gibi kan şekeri düzeyini etkileyecek faktörlerin dikkate alınarak hastalarda sıkı bir kan şekeri takibi yapmanın gerekliliğini göstermiştir.

İlaç etkileşimleri HKHN'de çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak meydana gelme olasılığı yüksek bir durumdur. Özellikle siklosporinin diğer ilaçlarla olan etkileşimleri önem arz etmektedir. Siklosporin ve kaspofunginin birlikte kullanımı bu etkileşimlere örnek olarak verilebilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda iki ilacın birlikte kullanılmasıyla kaspofungin eğri altında kalan alan (AUC) düzeyindeki

artıŖa bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde normalin 2-3 katı artıŖ gözlenmiŖtir (89). Herbrecht ve arkadaşlarının (137) yaptıkları bir alıŖmada kaspofunginin invaziv aspergillozis tedavisinde kullanımı deęerlendirilmiŖtir. alıŖmaya 42 eriŖkin allojenik nakil hastası dahil edilmiŖtir ve alıŖma sonunda kaspofungin kaynaklı karaciğer enzimlerinin düzeyinde artıŖ (evre 3-4) sadece 2 hastada görülmüŖtür.

alıŖmamızda 5 hastada kaspofungin kullanılmıŖ ve 3'ünde karaciğer enzimlerinde artıŖ (bazal değerin 3-4 katı) gözlenmiŖtir. Kaspofungin kesildikten sonra enzim düzeyleri normale dönmüŖtür. Literatürdeki alıŖmalardan farklı olarak alıŖmamızda kaspofungine bağlı yan etki gözlenen hasta sayısı fazla bulunmuŖtur.

MTX, GVHH profilaksisi için HKHN yapılan pediyatrik hastalarda genellikle nakilden sonra 1., 3. ve 6. günlerde uygulanan önemli bir ilatır. Ancak oral mukozit, yorgunluk, bulantı, diyare ve karaciğer enzimlerinde artıŖ gibi doza bağımlı yan etkileri mevcuttur. Yüksek doz iv metotreksat sonrası ALT düzeyi normal üst limitin 10-20 katına kadar ıkabilmektedir (138). Nassar ve arkadaşlarının (139) allojenik HKHN yapılmıŖ akut GVHH geliŖmiŖ eriŖkin ve pediyatrik hastaların tedavisinde metotreksat kullanımını değerlendirdikleri bir meta analizde transaminaz düzeylerinde 5-20 katlık artıŖ hastaların sadece %3.5'inde meydana gelmiŖtir.

alıŖmamızda 18 hastada MTX akut GVHH profilaksisi için kullanılmıŖ ve 2 hastada aminotransferaz düzeylerinde 10-15 katlık artıŖ saptanmıŖtır. Literatürle karşılaŖtırıldıęında MTX toksisitesinin görölme oranı alıŖmamızda yüksek bulunmuŖtur. Hastaların bireysel olarak değerlendirilmeleri gerekmele birlikte hastalarda meydana gelen diğer komplikasyonların (PRESS gibi) ve mevcut hastalıklarının etkisinin karaciğer toksisitesine etki edip etmediğinin araŖtırılması için daha ok sayıda hastaya ihtiya vardır.

HKHN hastalarında IVIG kullanımına bağlı olarak ateŖ, kızarıklık, döküntü, anafaksi ve hemoliz gibi yan etkiler geliŖebilmektedir. ocuklarda IVIG infüzyonuna bağlı yan etkilerin meydana gelme oranı %1-%40 arasında deęiŖmektedir (140). Singh-Greval ve arkadaşlarının (141) yapmıŖ olduğu bir alıŖmada 58 pediyatrik hasta IVIG kullanımına bağlı yan etkiler aısından deęerlendirilmiŖtir. Hastaların

%10.3'ünde erken dönem yan etkiler (ateş, kızarıklık, döküntü gibi) meydana gelmiştir.

Yaptığımız çalışmada literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde hastaların %10'unda IVIG infüzyonu sonrası erken dönem yan etkilerinden ateş ve kızarıklık belirgin derecede gözlenmiştir. Farklı müstahzarlarda yan etki profili değişiklik göstermiştir.

Gelişmiş merkezlerin HKHN ünitelerinde hekim ve eczacının aynı ekip içerisinde olduğu çalışmalar yürütülmüş ve bu işbirliğinin hastaların bakım kalitesini ve etkinliğini arttırdığı görülmüştür. HKHN'deki gelişmelere paralel olarak günümüzde daha kompleks hastalar nakil için aday olmaktadır. Dolayısıyla bu hastaların tedavi süreçlerinde daha yoğun bir farmakolojik yaklaşımın uygulanması kaçınılmaz hale gelmektedir. Farklı hazırlık rejimlerinin hastalar için standart bir yaklaşım haline getirilmeye çalışılması, nakil sonrasındaki immünsupresif tedavilerin hasta için optimize edilmesi, GVHH'de hasta için en uygun tedavinin seçilmesi, süreç içerisinde gelişecek olan komplikasyonların önlenmesi için profilaktik yaklaşımların belirlenmesi ve tüm bu süreç içerisinde çoklu ilaç kullanımıyla gelişecek olan sorunların çözülmesinde hekim ve eczacının birlikte karar verdiği bir sistemin oluşturulması; hem hastaların tedavi sonuçlarını olumlu etkileyecek hem de hekimin iş yükünü hafifletecektir (142).

Onkoloji servislerinde hekim ve eczacı arasında oluşturulan işbirliği programı onlarca yıldır başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (143). Bu program dahilinde antiemetik ve koloni stimüle edici faktörlerin kullanımı; anemi, mukozit, diyare, konstipasyon ve ağrıyı içeren komplikasyonların yönetimi ve tedavisi gibi destek tedavilerin uygulanmasında eczacının katkısı olmaktadır. HKHN sürecinde hastalar immünsupresanlar, antibiyotik, antifungal, antiviral, antihipertansif ve diğer pek çok komplikasyonun önlenmesine yönelik 15 ya da daha fazla sayıda ilaç kullanmaktadırlar. İlaç sayısındaki artış etkileşim ve yan etki olasılığını arttırmaktadır. Bu durum eczacının tedavi sürecinde ekip içerisinde yer almasının gerekliliğini göstermektedir (15).

Merten ve arkadaşlarının (15) yapmış olduğu bir çalışmada hekim ve eczacı işbirliğinin hematoloji-onkoloji ünitelerinde farmasötik bakım kalitesinin arttırılmasındaki etkisi incelenmiştir. İşbirliği programının 6 farklı hematoloji-onkoloji servisinde uygulanmasıyla elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Hekim ve eczacı arasında oluşturulan işbirliği programı ile hekimin teşhis koyduktan ve tedaviyi belirledikten sonra eczacının medikal tedaviyi yönetmesi amaçlanmıştır. Bu program dahilinde eczacıya hastayı değerlendirme, ilaç tedavisine başlama, düzenleme, sonlandırma, laboratuvar testlerini izleme, klinik durumu değerlendirip terapötik bir plan oluşturma ve hastaya danışmanlık hizmeti verme gibi görev ve sorumluluklar verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen merkezlerde uygulanan işbirliği programının olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Amerika ve Kanada’da 6 farklı kemik iliği nakli merkezi hekim-eczacı işbirliği programını rutin olarak yürütmektedir. Merten ve arkadaşları (15) yapmış oldukları çalışma ile oluşturulacak bir hekim - eczacı işbirliği programının HKHN merkezlerinde eczacının ilaçla ilişkili sorunların ve tedavi sürecinde karşılaşılan advers etkilerin önlenmesine yönelik katkıda bulunacağını öngörmektedirler.

Ho ve arkadaşlarının (144) yaptığı prospektif bir çalışmada 6 aylık bir süreçte bir bölge hastanesinin kök hücre nakli merkezinin kliniğinde taburcu olacak olan 35 hastanın taburculukları sırasında kullanacakları ilaçlar 2 eczacı tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların 17’sinde toplam 50 ilaç uygunsuzluğu/çelişkisi saptanmıştır. Yirmiüç hastada toplam 70 ilaç kaynaklı sorun ile karşılaşılmıştır. Bu sorunlardan 21’i doğrudan ilaç uygunsuzluğu/çelişkisi ile ilgilidir. Yirmibir kasıtsız yapılan ilaç uygunsuzluğunun %95’i ve 10 tane dökümante edilmeyen kasıtlı ilaç uygunsuzluğunun %70’i klinik olarak önemli veya orta derecede önemli olarak sınıflandırılmıştır. Eczacının ekip içerisinde ziyaretlerde yer almasının ilaç uygunsuzluğunu önleyeceği yapılan çalışma ile gösterilmiştir.

Çalışmamızda ilaçla ilgili sorunlar “tespit edilen ilaç kaynaklı sorunlar” ve “öneri yapılan sorunlar” şeklinde iki ayrı grup altında incelenmiştir. İlaç kaynaklı sorunlar herhangi bir doz hatası, ilaç uygunsuzluğu veya uygulama sırasında yapılan hatalardan ziyade süreç içerisinde gözlenme ihtimali olan sorunlardır. Bunlar

genellikle bilinen ilaç yan etkileridir ve tedavi sürecinde hastanın bireysel cevabı dikkate alınarak kontrol altında tutulmaya çalışılmaktadırlar. Literatürle kıyaslandığında, saptanan hatalara yönelik olarak klinik eczacı tarafından hekime yapılan öneri sayısı çok az bulunmuştur. Bunun nedeni hastanemizin KİT ünitesinde her hasta için tedavi sürecini ve kilogram başına hesaplanmış ilaç dozlarını içeren yazılı dökümanların bulunması, 1994 yılından itibaren kemik iliği nakli yapılan KİT ünitesinin hekim ve hemşirelerinin tüm süreçlerde oldukça dikkatli davranmaları ve HKHN alanında deneyimli olmaları ile hata yapma olasılığının azalmış olmasıdır. Önerilerin büyük bir bölümü aynı saatte alınmaması gereken iki ilacın verilmiş saatlerinin düzenlenmesi şeklindedir.

Poliklinik hastalarında da yatan hasta servisinde olduğu gibi aynı saatte alındığında farmakokinetik etkileşime neden olan ilaçların verilmiş saatlerinin düzenlenmesi ve hastanın içmekte zorlandığı ilaçların farklı şekillerde (elma suyuna karıştırarak) içmesinin söylenmesi önerilerin büyük bir kısmını oluşturmuştur. Poliklinik hastalarının sayısının ve hastaların kullandıkları ilaç sayılarının az olması, yapılan öneri sayısının da düşük olmasına neden olmuştur.

Kompleks hastaların tedavilerinde ilaç kullanımının fazla olması hastanın tedavisi ile yakından ilgilenen hekim ve hemşirenin iş yükünü arttırmaktadır. Tedavinin başarılı olması ve hastaya hastanede kaldığı süre boyunca daha iyi bir farmasötik bakım hizmetinin verilmesi için eczacının da içerisinde yer aldığı multidisipliner ekibin işbirliği içerisinde olması gerekmektedir. Bu işbirliği içerisinde eczacının advers olayları önlediğini, morbidite ve mortaliteyi azaltmaya katkıda bulunduğunu, tedaviyle ilişkili maliyeti azalttığını ve hasta bakım kalitesini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (145). Kelly ve arkadaşlarının (146) yaptığı bir anket çalışmasında hekim-eczacı işbirliğinin pratikte uygulanmasına yönelik olarak hekim ve eczacıların değerlendirme yapması istenmiştir. Otuz üç hekimin katıldığı çalışmada hekimin eczacı ile işbirliği içerisinde eczacıdan destek beklediği alanlar; reçetenin karşılanması (%66), hastanın uyuncunun artırılması (%53), hastaya ilaç tedavisi hakkında bilgi verilmesi (%45) ve çeşitli konularda [ilaç bilgisi ile ilgili (%37), ilaç etkileşimlerini önlemeye yönelik (%34), ilaç yan etkilerini önlemeye

yönelik hastalara danışmanlık (%31), doz ayarlanması konusunda (%19) ve hastanın tedavisini düzenleme konusunda (%19)] danışmanlık hizmeti verilmesi şeklindedir.

Berhane ve arkadaşlarının (147) yaptığı hekimlerin klinik eczacıdan beklentilerinin değerlendirildiği bir anket çalışmasında 147 hekim eczacıların katkısının olduğu düşünülen alanları “katılıyorum”, “nötr” ve “katılmıyorum” şeklinde sınıflandırmıştır. Hekimlerin eczacıdan yapmalarını bekledikleri görevler; hastalara ilaç kullanımı konusunda eğitim verme (%85), ilaç kaynaklı sorunların çözümünde sorumluluk alma (%75.5) maliyet etkin ilaç konusunda tavsiye verme (%72.1) ve ilaç tedavisinin düzenlenmesinde hekime yardım etmek (%67.3) şeklinde sınıflandırılmıştır.

Çalışmamızda 6 aylık süre boyunca KİT ünitesindeki hekimlere farklı alanlarda danışmanlık hizmeti verilmiştir. Hekime doz ayarlaması ile ilgili bilgi ve ilaç yan etkisini içeren ilaç bilgisinin sunulması literatürde yer alan çalışmalarda beklenti oranları ile benzerlik göstermiştir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde KİT ünitelerindeki hekim ve klinik eczacı arasındaki işbirliğini değerlendiren çalışmalar mevcut olmadığından danışmanlık yapılan alanlar kendi içinde karşılaştırılamamıştır. En fazla ilaç yan etkisi, doz ayarlaması ve hastalarda meydana gelen beklenmedik semptomlara dair sorunların hekim tarafından eczacıya danışılması HKHN sürecinde kullanılan ilaç sayısının fazla olması, dolayısıyla yan etkilerle sıklıkla karşılaşılmasından kaynaklanmaktadır.

İlaçlarla ilişkili olarak karşılaşılan bir diğer önemli konu ilacın uygulanması ile ilgili olmaktadır. İlaç uygulama hataları sıklıkla (%19 -%27) karşılaşılan ve hasta açısından olumsuz sonuçlar doğuran bir sorundur. Özellikle iv ilaçların hazırlanması ve uygulaması birden fazla basamak içerdiğinden hata yapma olasılığı artmaktadır. Westbrook ve arkadaşlarının (148) yaptığı bir çalışmada iki eğitim hastanesinin geriatri, nefroloji, nöroloji, cerrahi ve ortopedi bölümlerinde toplam 107 hemşirenin uyguladığı 568 iv ilaç uygulaması ilaç hataları yönünden değerlendirilmiştir. Uygulamaların %69.7'sinde bir ya da daha fazla klinik hata tespit edilmiştir, bu hataların %25.5'i ciddi hatalardır. Yanlış hacim, yanlış karışım, yanlış hız ve ilaç geçimsizliği hataların %91.7'sini oluşturmaktadır.

Ghaleb ve arkadaşlarının (149) pediyatrik hastalarda ilaç uygulamasında hataların tespit edilmesine yönelik yaptıkları bir çalışmada ilacın hazırlanması ve ilacın yanlış hızda verilmesi en sık karşılaşılan sorunlar olmuştur.

Çalışmamızda hemşirelere yapılan danışmanlıklar değerlendirildiğinde en fazla ilaç geçimsizliği sorununa ve ilaç hazırlanmasına yönelik önerilerde bulunulduğu saptanmıştır. Literatürde yer alan çalışmalarda benzer şekilde en fazla ilaç hazırlanması ile ilgili hataların tespit edilmesi; hemşirelerin en çok bu konuda eczacı danışmanlığına ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. Çalışmamız süresince ilaç hazırlanmasına yönelik olarak yapılan önerilerden biri siklosporin infüzyonunun sadece dekstroz ile değil, geçimli olduğu SF ile de hazırlanabileceği olmuştur. Bu öneri ile ilaç hazırlama sırasındaki zaman kaybının önüne geçilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pediyatrik HKHN; günümüzde tedaviyle ilişkili komplikasyonların önlenmesine yönelik olarak oluşturulan yaklaşımların başarılı sonuçlar vermesi ile artık pek çok hastalığın tedavisi için sıklıkla uygulanan bir seçenek haline gelmiştir. HKHN başarıyla uygulandığında hayat kurtarıcı bir seçenektir. HKHN sürecinin uzun ve kompleks olması, yüksek dozlarda sitotoksik ilaçların kullanılması, uygulanan tedavilere bağlı olarak komplikasyon gelişme olasılığının yüksek olması ve yüksek maliyetli çok sayıda ilacın kullanılması KİT ekibinin de multidisipliner olmasını gerektirmektedir.

Klinik eczacının klinik bulguları tedavide kullanılan ilaçlarla bir bütün halinde değerlendirmesi, ilaçların uygun doz ve zaman aralığında kullanılmasını sağlaması, izlem gerektiren ilaçların düzeylerinde meydana gelen değişimleri ilacın farmakokinetiğini etkileyen faktörleri göz önünde bulundurarak değerlendirmesi, ilaç etkileşimlerini saptayıp değerlendirerek önlenmesini sağlaması HKHN'nin başarısını arttırabilecek uygulama alanları olarak düşünülmektedir. Klinik eczacının KİT ünitesi ekibi içerisinde yer alarak hekim ve hemşirelere ilaç bilgisi konusunda danışmanlık hizmeti vermesi ilaç kaynaklı olası sorunların önüne geçilmesinde katkı sağlayacaktır.

Çalışmamız pediyatrik KİT ünitesinde 6 aylık bir zaman dilimi içerisinde yürütülmüştür ve bu süreç içerisinde çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması kısıtlayıcı bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Pediyatrik KİT ünitesinde ilaç kaynaklı sorunların tespit edilmesine yönelik olarak klinik eczacının katkısının değerlendirildiği daha uzun süreli veya daha fazla hastanın dahil edildiği bir çalışma ile daha anlamlı sonuçlar elde edileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1 Haematopoietic Stem Cell Transplantation HSCTX. (2016). 15.05.2016, 2016, Ağ Sitesi: <http://www.who.int/transplantation/hscctx/en/>
- 2 HSCT for severe autoimmune diseases: the role of recommendations, accreditation & health economics. (2012). 10.06.2016, 2016, Ağ Sitesi: https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/ADIB_Paris2012/Pages/ADIB_Paris2012.aspx
- 3 Barfield, R.C., Kasow, K.A., Hale, G.A. (2008) Advances in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Biol Ther*, 7 (10), 1533-1539.
- 4 Ratko, T.A., Belinson, S.E., Brown, H.M., Noorani, H.Z., Chopra, R.D., Marbella, A. ve diğerleri. (2012). Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in the Pediatric Population. Rockville (MD)
- 5 Deeg, H.J. (2005) Optimization of transplant regimens for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 167-173.
- 6 Glotzbecker, B., Duncan, C., Alyea, E., 3rd, Campbell, B., Soiffer, R. (2012) Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18 (7), 989-1006.
- 7 Barrett, A.J., Battiwalla, M. (2010) Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*, 3 (4), 429-441.
- 8 Henig, I., Zuckerman, T. (2014) Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 5 (4), 1-15.
- 9 Barton-Burke, M., Dwinell, D.M., Kafkas, L., Lavalley, C., Sands, H., Proctor, C. ve diğerleri. (2008) Graft-versus-host disease: a complex long-term side effect of hematopoietic stem cell transplant. *Oncology (Williston Park)*, 22 (11 Suppl Nurse Ed), 31-45.

- 10 Schechter, T., Pole, J.D., Darmawikarta, D., Doyle, J., Ali, M., Egeler, M. ve diğerleri. (2013) Late mortality after hematopoietic SCT for a childhood malignancy. *Bone Marrow Transplant*, 48 (10), 1291-1295.
- 11 Liu, H., Zhai, X., Song, Z., Sun, J., Xiao, Y., Nie, D. ve diğerleri. (2013) Busulfan plus fludarabine as a myeloablative conditioning regimen compared with busulfan plus cyclophosphamide for acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective and multicenter study. *J Hematol Oncol*, 6, 15.
- 12 Zeighami, S., Hadjibabaie, M., Ashouri, A., Sarayani, A., Khoee, S.H., Mousavi, S. ve diğerleri. (2014) Assessment of cyclosporine serum concentrations on the incidence of acute graft versus host disease post hematopoietic stem cell transplantation. *Iran J Pharm Res*, 13 (1), 305-312.
- 13 Wingard, J.R., Leather, H. (2005) Hepatotoxicity associated with antifungal therapy after bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*, 41 (3), 308-310.
- 14 Ramadaniati, H.U., Lee, Y.P., Hughes, J.D. (2014) The difference in pharmacists' interventions across the diverse settings in a children's hospital. *PLoS One*, 9 (10), e110168.
- 15 Merten, J.A., Shapiro, J.F., Gulbis, A.M., Rao, K.V., Bubalo, J., Lanum, S. ve diğerleri. (2013) Utilization of collaborative practice agreements between physicians and pharmacists as a mechanism to increase capacity to care for hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19 (4), 509-518.
- 16 Copelan, E.A. (2006) Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*, 354 (17), 1813-1826.
- 17 Tabbara, I.A., Zimmerman, K., Morgan, C., Nahleh, Z. . (2002) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-complications and results. *Archives of Internal Medicine Journal*, 162, 1558-1566.
- 18 Yeşilipek, M.A. (2014) Hematopoietic stem cell transplantation in children. *Turkish Archives of Pediatrics*, 49, 91-98.

- 19 de la Morena, M.T.,Gatti, R.A. (2011) A history of bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am*, 25 (1), 1-15.
- 20 Ezzone, S.A. (2009) History of hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Oncol Nurs*, 25 (2), 95-99.
- 21 09.05.2016, Ağ Sitesi:
http://www.hopkinsmedicine.org/kimmel_cancer_center/centers/bone_marrow_transplant/
- 22 Majhail, N.S., Farnia, S.H., Carpenter, P.A., Champlin, R.E., Crawford, S., Marks, D.I. ve diğerleri. (2015) Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21 (11), 1863-1869.
- 23 A History of Excellence in Research and Treatment. (2016). 3.06.2016, Ağ Sitesi:
http://www.hopkinsmedicine.org/kimmel_cancer_center/centers/bone_marrow_transplant/
- 24 Hematopoietic Stem Cell Transplantation -History. (2007). 09.05.2016, 2016, Ağ Sitesi:
http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2007_Groups/group03/history.html
- 25 Yıldız, V. (2015). Çocuklarda Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu Sırasında ve Sonrasında Egzersiz Programının Klinik Durum, Fiziksel Fonksiyonlar ve Yaşam Kalitesine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- 26 Tanyeli, A., Aykut, G., Demirel, A.O,Akçaoğlu,T. (2014) Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Tarihi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23 (1), 1-7.
- 27 Passweg, J.R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., Cesaro, S., Dreger, P. ve diğerleri. (2016) Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*, 51 (6), 786-792.

- 28 Tekgündüz, E., Şencan, İ., Kapuağası, A., Ünal, D., Öztürk, M., Göker, H. ve diğerleri. (2016) Hematopoietic cell transplantation activity of Turkey in 2014: Ongoing increase in HCT rates. *Transfusion and Apheresis Science*, 54 (1), 53-59.
- 29 Arpacı, F. (Mart 2016 2016). Ülkemizde Kemik İliği Nakline Tarihsel Bakış [Poster]. 9. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. Antalya,Türkiye.
- 30 Pulsipher, M.A., Peters, C.,Pui, C.H. (2011) High-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant? *Biol Blood Marrow Transplant*, 17 (1 Suppl), S137-148.
- 31 Locatelli, F., Schrappe, M., Bernardo, M.E.,Rutella, S. (2012) How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 120 (14), 2807-2816.
- 32 Survival rates for childhood leukemias. (2015). 17.06.2016, 2016, Ağ Sitesi: <http://www.cancer.org/cancer/leukemiainchildren/detailedguide/childhood-leukemia-survival-rates>
- 33 Creutzig, U., van den Heuvel-Eibrink, M.M., Gibson, B., Dworzak, M.N., Adachi, S., de Bont, E. ve diğerleri. (2012) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*, 120 (16), 3187-3205.
- 34 Hamidieh, A.A., Alimoghaddam, K., Jahani, M., Bahar, B., Mousavi, S.A., Irvani, M. ve diğerleri. (2013) Non-TBI hematopoietic stem cell transplantation in pediatric AML patients: a single-center experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 35 (6), e239-245.
- 35 Suttorp, M.,Milot, F. (2010) Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 368-376.
- 36 Angelucci, E., Matthes-Martin, S., Baronciani, D., Bernaudin, F., Bonanomi, S., Cappellini, M.D. ve diğerleri. (2014) Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and

- management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*, 99 (5), 811-820.
- 37 Borgna-Pignatti, C. (2010) The life of patients with thalassemia major. *Haematologica*, 95 (3), 345-348.
- 38 Peffault de Latour, R., Porcher, R., Dalle, J.H., Aljurf, M., Korthof, E.T., Svahn, J. ve diğeri. (2013) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood*, 122 (26), 4279-4286.
- 39 Leung, A.Y., Kwong, Y.L. (2010) Haematopoietic stem cell transplantation: current concepts and novel therapeutic strategies. *Br Med Bull*, 93, 85-103.
- 40 Ural, A.U. (2012). Hematopoetik Kök Hücre [Poster]. 7. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. Antalya, Türkiye.
- 41 Afessa, B., Peters, S.G. (2006) Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*, 27 (3), 297-309.
- 42 Barriga, F., Rojas, N., Wietstruck, A. (2013). Alternative Donor Sources for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. T. Demirer (Ed.). *Innovations in Stem Cell Transplantation* (s. 349-370)
- 43 Moore, T. (2014). Bone Marrow Transplantation 07.03.2016, 2016, Ağ Sitesi: <http://emedicine.medscape.com/article/1014514-overview>
- 44 Özçelik, T. (2011). Kök Hücre Transplantasyonu Hazırlama Rejimleri ve Bunların Seçiminde Dikkat Edilecek Hususlar (c. 1).
- 45 Bacigalupo, A., Ballen, K., Rizzo, D., Giralto, S., Lazarus, H., Ho, V. ve diğeri. (2009) Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15 (12), 1628-1633.
- 46 Pollack, S.M., O'Connor, T.P., Jr., Hashash, J., Tabbara, I.A. (2009) Nonmyeloablative and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a clinical review. *Am J Clin Oncol*, 32 (6), 618-628.
- 47 Shelburne, N., Bevans, M. (2009) Non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Oncol Nurs*, 25 (2), 120-128.

- 48 Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J. ve diğ erleri. (2009) Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant*, 44 (8), 453-455.
- 49 Auletta, J.J., Lazarus, H.M. (2005) Immune restoration following hematopoietic stem cell transplantation: an evolving target. *Bone Marrow Transplant*, 35 (9), 835-857.
- 50 Karasu, G., Yeş ilipek, MA. (2009) Çocuklarda Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*, 3, 13-35.
- 51 Tavail, B. (2014) Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunda Hazırlık Rejimleri *Arş iv Kaynak Tarama Dergisi* 23 (1), 32-41.
- 52 Kumar, S., DeLeve, L.D., Kamath, P.S., Tefferi, A. (2003) Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc*, 78 (5), 589-598.
- 53 01.07.2016, Ağ Sitesi:
<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
- 54 Wingard, J. (2016). Overview of infections following hematopoietic cell transplantation 23.06.2016, 2016, Ağ Sitesi:
<http://www.uptodate.com/contents/overview-of-infections-following-hematopoietic-cell-transplantation>
- 55 Hussein, A.A., Al-Antary, E.T., Najjar, R., Al-Zaben, A., Frangoul, H. (2016) Incidence and risk factors of bacterial infections in children following autologous hematopoietic stem cell transplantation: Single-center experience from Jordan. *Pediatr Transplant*, 20 (5), 683-686.
- 56 Robenshtok, E., Gafter-Gvili, A., Goldberg, E., Weinberger, M., Yeshurun, M., Leibovici, L. ve diğ erleri. (2007) Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 25 (34), 5471-5489.
- 57 Balletto, E., Mikulska, M. (2015) Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 7 (1), e2015045.

- 58 Maschmeyer, G., Ljungman, P. (2011). Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. S. A. (Ed.). Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases (s. 17-25)
- 59 Lin, R., Liu, Q. (2013) Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*, 6, 94.
- 60 Myers, K.C., Dandoy, C., El-Bietar, J., Davies, S.M., Jodele, S. (2015) Venooclusive disease of the liver in the absence of elevation in bilirubin in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21 (2), 379-381.
- 61 Platzbecker, U., Bornhauser, M. (2012) SOS for veno-occlusive disease: defibrotide prophylaxis. *Lancet*, 379 (9823), 1277-1278.
- 62 Richardson, P.G., Murakami, C., Jin, Z., Warren, D., Momtaz, P., Hoppensteadt, D. ve diğeri. (2002) Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood*, 100 (13), 4337-4343.
- 63 Bulley, S.R., Strahm, B., Doyle, J., Dupuis, L.L. (2007) Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children. *Pediatr Blood Cancer*, 48 (7), 700-704.
- 64 Cheuk, D.K. (2012) Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Prophylaxis and treatment controversies. *World J Transplant*, 2 (2), 27-34.
- 65 Dignan, F.L., Wynn, R.F., Hadzic, N., Karani, J., Quaglia, A., Pagliuca, A. ve diğeri. (2013) BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 163 (4), 444-457.
- 66 Thoele, K. (2014) Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs*, 18 (3), 349-354.

- 67 Spitzer, T.R. (2001) Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 27 (9), 893-898.
- 68 Spitzer, T.R. (2015) Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant*, 50 (4), 469-475.
- 69 Olsson, R., Remberger, M., Schaffer, M., Berggren, D.M., Svahn, B.M., Mattsson, J. ve diğerleri. (2013) Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 48 (4), 537-543.
- 70 Mattsson, J., Ringden, O., Storb, R. (2008) Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14 (Supplement 1), 165-170.
- 71 Ball, L.M., Egeler, R.M., Party, E.P.W. (2008) Acute GvHD: pathogenesis and classification. *Bone Marrow Transplant*, 41 Suppl 2, S58-64.
- 72 Jacobsohn, D.A. (2008) Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*, 41 (2), 215-221.
- 73 Martin, P.J., Rizzo, J.D., Wingard, J.R., Ballen, K., Curtin, P.T., Cutler, C. ve diğerleri. (2012) First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18 (8), 1150-1163.
- 74 Ruutu, T., Gratwohl, A., de Witte, T., Afanasyev, B., Apperley, J., Bacigalupo, A. ve diğerleri. (2014) Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*, 49 (2), 168-173.
- 75 Bolanos-Meade, J., Vogelsang, G.B. (2004) Acute graft-versus-host disease. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2 (10), 672-682.
- 76 Ratanatharathorn, V., Nash, R.A., Przepiorka, D., Devine, S.M., Klein, J.L., Weisdorf, D. ve diğerleri. (1998) Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*, 92 (7), 2303-2314.

- 77 Baird, K., Cooke, K.,Schultz, K.R. (2010) Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. *Pediatr Clin North Am*, 57 (1), 297-322.
- 78 Jung, M.H., Cho, K.S., Lee, J.W., Chung, N.G., Cho, B., Suh, B.K. ve diğerleri. (2009) Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood and adolescence. *J Korean Med Sci*, 24 (6), 1071-1077.
- 79 Faraci, M., Bekassy, A.N., De Fazio, V., Tichelli, A., Dini, G., Paediatric, E. ve diğerleri. (2008) Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 41 Suppl 2, S49-57.
- 80 Roziakova, L.,Mladosevicova, B. (2010) Endocrine late effects after hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol Res*, 18 (11-12), 607-615.
- 81 Brennan, B.M.,Shalet, S.M. (2002) Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol*, 118 (1), 58-66.
- 82 Prot-Labarthe, S., Therrien, R., Demanche, C., Larocque, D.,Bussieres, J.F. (2008) Pharmaceutical care in an inpatient pediatric hematopoietic stem cell transplant service. *J Oncol Pharm Pract*, 14 (3), 147-152.
- 83 Bruggemann, R.J., Alffenaar, J.W., Blijlevens, N.M., Billaud, E.M., Kosterink, J.G., Verweij, P.E. ve diğerleri. (2009) Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis*, 48 (10), 1441-1458.
- 84 Hotta, M.,Ota, M. (2016) Drug-Drug Interactions in Treatment Using Azole Antifungal Agents--Reply. *JAMA*, 315 (23), 2622-2623.
- 85 Singh, N.P., Ganguli, A.,Prakash, A. (2003) Drug-induced kidney diseases. *J Assoc Physicians India*, 51, 970-979.
- 86 Oliveira, J.F., Silva, C.A., Barbieri, C.D., Oliveira, G.M., Zanetta, D.M.,Burdmann, E.A. (2009) Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother*, 53 (7), 2887-2891.

- 87 Munksgaard, B. (2004) Immunosuppressive drug interactions with anti-infective agents. *American Journal of Transplantation* (4), 164-166.
- 88 11.06.2016, 2016, Ağ Sitesi: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- 89 Leather, H.L. (2004) Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplanter needs to know. *Bone Marrow Transplant*, 33 (2), 137-152.
- 90 Depont, F., Vargas, F., Dutronc, H., Giauque, E., Ragnaud, J.M., Galperine, T. ve diğerleri. (2007) Drug-drug interactions with systemic antifungals in clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16 (11), 1227-1233.
- 91 Lam, S., Partovi, N., Ting, L.S., Ensom, M.H. (2008) Corticosteroid interactions with cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate, and sirolimus: fact or fiction? *Ann Pharmacother*, 42 (7), 1037-1047.
- 92 Franzoni, E., Sarajlija, J., Garone, C., Malaspina, E., Marchiani, V. (2007) No kinetic interaction between levetiracetam and cyclosporine: a case report. *J Child Neurol*, 22 (4), 440-442.
- 93 Hahn, T., McCarthy, P.L., Jr., Zhang, M.J., Wang, D., Arora, M., Frangoul, H. ve diğerleri. (2008) Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol*, 26 (35), 5728-5734.
- 94 Faraci, M., Caviglia, I., Biral, E., Morreale, G., Giardino, S., Garbarino, L. ve diğerleri. (2012) Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant*, 16 (8), 887-893.
- 95 Zecca, M., Prete, A., Rondelli, R., Lanino, E., Balduzzi, A., Messina, C. ve diğerleri. (2002) Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood*, 100 (4), 1192-1200.
- 96 Gaziev, J., Paba, P., Miano, R., Germani, S., Sodani, P., Bove, P. ve diğerleri. (2010) Late-onset hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia and sickle cell anemia: a prospective

- evaluation of polyoma (BK) virus infection and treatment with cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16 (5), 662-671.
- 97 Gargiulo, G., Orlando, L., Alberani, F., Crabu, G., Di Maio, A., Duranti, L. ve diğerleri. (2014) Haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a prospective observational study of incidence and management in HSCT centres within the GITMO network (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo). *Ecancermedicalscience*, 8, 420.
- 98 Cesaro, S., Brugiolo, A., Faraci, M., Uderzo, C., Rondelli, R., Favre, C. ve diğerleri. (2003) Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology-bone marrow transplantation group. *Bone Marrow Transplant*, 32 (9), 925-931.
- 99 Locatelli, F., Lucarelli, B., Merli, P. (2014) Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother*, 15 (1), 23-36.
- 100 Olsson, R.F., Logan, B.R., Chaudhury, S., Zhu, X., Akpek, G., Bolwell, B.J. ve diğerleri. (2015) Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia*, 29 (8), 1754-1762.
- 101 Masetti, R., Cordelli, D.M., Zama, D., Vendemini, F., Biagi, C., Franzoni, E. ve diğerleri. (2015) PRES in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation. *Pediatrics*, 135 (5), 890-901.
- 102 Noe, A., Cappelli, B., Biffi, A., Chiesa, R., Frugnoli, I., Biral, E. ve diğerleri. (2010) High incidence of severe cyclosporine neurotoxicity in children affected by haemoglobinopathies undergoing myeloablative haematopoietic stem cell transplantation: early diagnosis and prompt intervention ameliorates neurological outcome. *Ital J Pediatr*, 36, 14.
- 103 Zama, D., Masetti, R., Cordelli, D.M., Vendemini, F., Giordano, L., Milito, G. ve diğerleri. (2014) Risk factor analysis of posterior reversible

encephalopathy syndrome after allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*, 49 (12), 1538-1540.

- 104 Faucher, C., Le Corroller Soriano, A.G., Esterni, B., Vey, N., Stoppa, A.M., Chabannon, C. ve diğeri. (2012) Randomized study of early hospital discharge following autologous blood SCT: medical outcomes and hospital costs. *Bone Marrow Transplant*, 47 (4), 549-555.
- 105 Ballen, K.K., Joffe, S., Brazauskas, R., Wang, Z., Aljurf, M.D., Akpek, G. ve diğeri. (2014) Hospital length of stay in the first 100 days after allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute leukemia in remission: comparison among alternative graft sources. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20 (11), 1819-1827.
- 106 Krupski, C., Domm, J. (2014) Is it time to consider early discharge for pediatric patients after hematopoietic stem cell transplant? *Pediatr Transplant*, 18 (4), 325-326.
- 107 Maziarz, R.T., Guerin, A., Gaurhier, G., Heroux, J., Zhdanova, M., Wu, EQ and et all. (5-8 december 2015). Five-Year Direct Cost of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation (HSCT): An Analysis from US Payers' Perspective [Bildiri]. 57th ASH Annual Meeting and Exposition Orlando.
- 108 Barban, A., Coracin, F.L., Musqueira, P.T., Barban, A., Ruiz, L.P., Ruiz, M.A. ve diğeri. (2014) Analysis of the feasibility of early hospital discharge after autologous hematopoietic stem cell transplantation and the implications to nursing care. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 36 (4), 264-268.
- 109 Espinoza, M., Perelli, J., Olmos, R., Bertin, P., Jara, V., Ramirez, P. (2016) Nutritional assessment as predictor of complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 38 (1), 7-14.
- 110 van der Velden, W.J., Herbers, A.H., Bruggemann, R.J., Feuth, T., Peter Donnelly, J., Blijlevens, N.M. (2013) Citrulline and albumin as biomarkers for gastrointestinal mucositis in recipients of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 48 (7), 977-981.

- 111 Ferreira, E.E., Guerra, D.C., Baluz, K., de Resende Furtado, W., da Silva Bouzas, L.F. (2014) Nutritional status of patients submitted to transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: a retrospective study. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 36 (6), 414-419.
- 112 McDonald, G.B. (2010) Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*, 51 (4), 1450-1460.
- 113 Radhakrishnan, K., Bishop, J., Jin, Z., Kothari, K., Bhatia, M., George, D. ve diğ erleri. (2013) Risk factors associated with liver injury and impact of liver injury on transplantation-related mortality in pediatric recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19 (6), 912-917.
- 114 Liesveld, J., Pawlowski, J., Chen, R., Hyrien, O., Debolt, J., Becker, M. ve diğ erleri. (2013) Clinical factors affecting engraftment and transfusion needs in SCT: a single-center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*, 48 (5), 691-697.
- 115 Hagglund, H., Ringden, O., Remberger, M., Lonnqvist, B., Sparrelid, E., Tammik, L. ve diğ erleri. (1998) Faster neutrophil and platelet engraftment, but no differences in acute GVHD or survival, using peripheral blood stem cells from related and unrelated donors, compared to bone marrow. *Bone Marrow Transplant*, 22 (2), 131-136.
- 116 Ringden, O., Remberger, M., Runde, V., Bornhauser, M., Blau, I.W., Basara, N. ve diğ erleri. (2000) Faster engraftment of neutrophils and platelets with peripheral blood stem cells from unrelated donors: a comparison with marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 25 Suppl 2, S6-8.
- 117 Eapen, M., Logan, B.R., Confer, D.L., Haagensohn, M., Wagner, J.E., Weisdorf, D.J. ve diğ erleri. (2007) Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13 (12), 1461-1468.

- 118 Kamel, A.M., El-Sharkawy, N., Mahmoud, H.K., Khalaf, M.R., El Haddad, A., Fahmy, O. ve diğerleri. (2005) Impact of CD34 subsets on engraftment kinetics in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 35 (2), 129-136.
- 119 Remberger, M., Torlen, J., Ringden, O., Engstrom, M., Watz, E., Uhlin, M. ve diğerleri. (2015) Effect of Total Nucleated and CD34(+) Cell Dose on Outcome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21 (5), 889-893.
- 120 Ratanatharathorn, V., Ayash, L., Lazarus, H.M., Fu, J., Uberti, J.P. (2001) Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplant*, 28 (2), 121-129.
- 121 Bridge, A.T., Nelson, R.P., Jr., Schwartz, J.E., Mirowski, G.W., Billings, S.D. (2007) Histological evaluation of acute mucocutaneous graft-versus-host disease in nonmyeloablative hematologic stem cell transplants with an observation predicting an increased risk of progression to chronic graft-versus-host disease. *Am J Dermatopathol*, 29 (1), 1-6.
- 122 Gaziev, J., Isgro, A., Marziali, M., Daniele, N., Gallucci, C., Sodani, P. ve diğerleri. (2012) Higher CD3(+) and CD34(+) cell doses in the graft increase the incidence of acute GVHD in children receiving BMT for thalassemia. *Bone Marrow Transplant*, 47 (1), 107-114.
- 123 Trevisan, D.D., Silva, J.B., Oliveira, H.C., Secoli, S.R., Lima, M.H. (2015) Prevalence and clinical significance of potential drug-drug interaction in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol*, 75 (2), 393-400.
- 124 Gholaminezhad, S., Hadjibabaie, M., Gholami, K., Javadi, M.R., Radfar, M., Karimzadeh, I. ve diğerleri. (2014) Pattern and associated factors of potential drug-drug interactions in both pre- and early post-hematopoietic stem cell transplantation stages at a referral center in the Middle East. *Ann Hematol*, 93 (11), 1913-1922.

- 125 Ament, P.W., Bertolino, J.G., Liszewski, J.L. (2000) Clinically significant drug interactions. *Am Fam Physician*, 61 (6), 1745-1754.
- 126 Chan, A., Tan, S.H., Wong, C.M., Yap, K.Y., Ko, Y. (2009) Clinically significant drug-drug interactions between oral anticancer agents and nonanticancer agents: a Delphi survey of oncology pharmacists. *Clin Ther*, 31 Pt 2, 2379-2386.
- 127 Cutler, C., Li, S., Kim, H.T., Laglenne, P., Szeto, K.C., Hoffmeister, L. ve diğeri. (2005) Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11 (5), 383-388.
- 128 Villa, A., Sonis, S.T. (2016) Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*, 1-7.
- 129 Chaudhry, H.M., Bruce, A.J., Wolf, R.C., Litzow, M.R., Hogan, W.J., Patnaik, M.S. ve diğeri. (2016) The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22 (4), 605-616.
- 130 Griffith, M.L., Savani, B.N., Boord, J.B. (2010) Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Blood*, 116 (8), 1197-1204.
- 131 Törlén, J., Ringdén, O., Garming-Legert, K., Ljungman, P., Winiarski, J. and et al., Kari Remes. (2016) A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*.
- 132 Mehdizadeh, M., Hajifathali, A., Tafazoli, A. (2015) Drug Utilization Evaluation of Cyclosporine in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Exp Clin Transplant*, 13 (5), 461-466.
- 133 Robert, N., Wong, G.W., Wright, J.M. (2010) Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* (1), CD007893.

- 134 Kishi, Y., Murashige, N., Kami, M., Miyakoshi, S., Shibagaki, Y., Hamaki, T. ve diğerleri. (2005) Optimal initial dose of oral cyclosporine in relation to its toxicities for graft-versus-host disease prophylaxis following reduced-intensity stem cell transplantation in Japanese patients. *Bone Marrow Transplant*, 35 (11), 1079-1082.
- 135 Jenssen, T., Hartmann, A. (2015) Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol*, 11 (8), 465-477.
- 136 Fuji, S., Rovo, A., Ohashi, K., Griffith, M., Einsele, H., Kapp, M. ve diğerleri. (2016) How do I manage hyperglycemia/post-transplant diabetes mellitus after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant*, 51 (8), 1041-1049.
- 137 Herbrecht, R., Maertens, J., Baila, L., Aoun, M., Heinz, W., Martino, R. ve diğerleri. (2010) Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transplant*, 45 (7), 1227-1233.
- 138 METHOTREXATE. 15.06.2016, Ağ Sitesi:
<https://livertox.nlm.nih.gov/Methotrexate.htm>
- 139 Nassar, A., Elgohary, G., Elhassan, T., Nurgat, Z., Mohamed, S.Y., Aljurf, M. (2014) Methotrexate for the Treatment of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Transplant*, 2014, 980301.
- 140 Brennan, V.M., Salome-Bentley, N.J., Chapel, H.M., Immunology Nurses, S. (2003) Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*, 133 (2), 247-251.
- 141 Singh-Grewal, D., Kemp, A., Wong, M. (2006) A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions. *Arch Dis Child*, 91 (8), 651-654.
- 142 Komanduri, K.V. (2013) Pharmacists and physicians in hematopoietic stem cell transplantation: advances and opportunities to use collaborative

- practice agreements to improve care. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19 (4), 505-506.
- 143 Holle, L.M., Puri, S., Clement, J.M. (2016) Physician-pharmacist collaboration for oral chemotherapy monitoring: Insights from an academic genitourinary oncology practice. *J Oncol Pharm Pract*, 22 (3), 511-516.
- 144 Ho, L., Akada, K., Messner, H., Kuruvilla, J., Wright, J., Seki, J.T. (2013) Pharmacist's Role in Improving Medication Safety for Patients in an Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Ambulatory Clinic. *Can J Hosp Pharm*, 66 (2), 110-117.
- 145 Chisholm-Burns, M.A., Kim Lee, J., Spivey, C.A., Slack, M., Herrier, R.N., Hall-Lipsy, E. ve diğerleri. (2010) US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care*, 48 (10), 923-933.
- 146 Kelly, D.V., Bishop, L., Young, S., Hawboldt, J., Phillips, L., Keough, T.M. (2013) Pharmacist and physician views on collaborative practice: Findings from the community pharmaceutical care project. *Can Pharm J (Ott)*, 146 (4), 218-226.
- 147 Berhane, A., Ali, E., Odegard, P., Suleman, S. (2013) Physicians' expectations of clinical pharmacists' roles in Jimma University Specialized Hospital, South west Ethiopia. *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices* 4(2), 571-574.
- 148 Westbrook, J.I., Rob, M.I., Woods, A., Parry, D. (2011) Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Qual Saf*, 20 (12), 1027-1034.
- 149 Ghaleb, M.A., Barber, N., Franklin, B.D., Wong, I.C. (2010) The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in paediatric inpatients. *Arch Dis Child*, 95 (2), 113-118.

EK 1. Veri toplama formları

FORM 1.

Pediatrik KİT Ünitesi Yatan Hasta Servisi Hasta İzlem Formu

Hasta adı-soyadı:	Dosya no:
Cinsiyet: Kadın <input type="radio"/> Erkek <input type="radio"/>	Doğum tarihi:
Boy:.....cm Kilo:.....kg Vücut Yüzey Alanı:.....m ²	KİTÜ yatış tarihi:
Düzeltilmiş ağırlık:..... Kullanılacak m2:.....	
Tanı:	Tanı tarihi:
HKHT tipi:	HKHT tarihi:
Hasta kan grubu: Verici kan grubu:	Taburculuk tarihi:
Alerji: İlaç yan etkisi:	Diğer hastalıklar:

Hasta öyküsü:

Kullandığı ilaçlar	
İlacın adı	Dozu

FORM 1 (devam)

Laboratuvar bulguları:

Hasta adı-soyadı:

Tarih:									
KİT.İzlem Günü									
Hb/Hct									
Bk/MCV									
PLT/MPV									
Retikülosit									
Na/K/Cl									
Ca/P/iCa									
Mg/Zn									
Glukoz									
BUN/kreat./Ü.A									
T.prot/Albumin									
T/D bilirubin									
ALT/AST									
ALP/GGT									
TG/kolesterol									
LDL/HDL									
Amilaz									
CsA düzeyi									
Takrolimus düzeyi									
Amikasin düzeyi									
Sedim/CRP									
INR/aPTT									
Diğer									
Eczacı notu:									

FORM 1 (devam)

KİT Ünitesi Yatan Hasta Servisi Sorun Listesi:

Hasta adı-soyadı:

Pre-transplant sorunlar

Sorunlar	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih
Ateş									
Kan basıncı artışı									
Ağrı									
Bulantı									
Kusma									
Diyare									
Mukozit									
Deri reaksiyonları									
Fungal enfeksiyon									
Diğer enfeksiyon									
Diğer sorunlar									

Transplantasyon sonrası sorunlar (taburculuğa kadar olan)

Sorunlar	Tarih/ KİT.İ.G	Tarih/ KİT.İ.G	Tarih/ KİT.İ.G	Tarih/ KİT.İ.G	Tarih/ KİT.İ.G	Tarih/ KİT.İ.G	Tarih/ KİT.İ.G	Tarih/ KİT.İ.G	Tarih/ KİT.İ.G
Ateş									
Kan basıncı artışı									
Ağrı									
Bulantı/kusma									
Diyare									
Mukozit									
Deri reaksiyonları									
Fungal enfeksiyon									
Diğer enfeksiyon									
Diğer sorunlar									
Eczacı notu									

EK 2. Hekim, Hasta/Hasta Yakını ve Hemşire Soru Formları

Hekim, hasta/hasta yakını ve hemşireler için ilaç kaynaklı sorunların tespitine yönelik soru formu:

Hekimler için soru formu:

1. Hangi ilaçlarda en fazla sorun ile karşılaşıyorsunuz?
2. En sık karşılaştığınız sorun tipi nedir?
 - Yan etki,
 - Hasta uyumsuzluğu,
 - İlaç etkileşimi,
3. Hangi ilaçta en sık yan etki ile karşılaşıyorsunuz?
 - Karşılaştığınız yan etki nedir?
4. Hangi ilaçlarda ilaç etkileşimi ile karşılaşıyorsunuz?
 - Karşılaştığınız etkileşimi önlemeye yönelik nasıl bir yol izliyorsunuz? (Etkileşime giren ilacı kullanmama, İlacı kullanıp hastanın yakından izlenmesi vb.)

Hemşireler için soru formu:

1. İlaçlar ile ilgili en sık karşılaştığınız sorun nedir?
 - Yan etki
 - İlaç etkileşimi
 - İlaç geçimsizliği
 - İlaç hazırlanması ile ilgili sorun
 - Stabilite sorunu
 - İlaç uygulaması ile ilgili sorun
 - Hastanın ilacı almak istememesi
2. En sık hangi ilaçlarda yan etki sorununu yaşıyorsunuz?
 - Bu sorunu çözmek için nasıl bir yol izliyorsunuz?
3. En sık hangi ilaçlarda ilaç etkileşimi sorununu yaşıyorsunuz?
 - Bu sorunu çözmek için nasıl bir yol izliyorsunuz?
4. En sık hangi ilaçlarda ilaç geçimsizliği sorununu yaşıyorsunuz?
 - Bu sorunu çözmek için nasıl bir yol izliyorsunuz?
5. En sık hangi ilaçlarda ilaç hazırlanması ile ilgili sorun yaşıyorsunuz?
 - Bu sorunu çözmek için nasıl bir yol izliyorsunuz?
6. En sık hangi ilaçlarda ilaç stabilitesi sorununu yaşıyorsunuz?
 - Bu sorunu çözmek için nasıl bir yol izliyorsunuz?
7. En sık hangi ilaçlarda ilaç uygulaması ile ilgili sorun yaşıyorsunuz?

- Bu sorunu çözmek için nasıl bir yol izliyorsunuz?
- 8. En sık hangi ilaçlarda hasta uyunçsuzluğu sorununun yaşıyorsunuz?
 - Bu sorunu çözmek için nasıl bir yol izliyorsunuz?

Hasta/hasta yakını soru formu:

1. Hangi ilaçları kullanıyorsunuz?
2. İlaçlarınızı hangi saatlerde alıyorsunuz?
3. Hangi ilacı/ilaçları almakta sorun yaşıyorsunuz?
4. Kullandığınız ilaçlar ile ilgili bir yan etki ile karşılaştınız mı?

(Deri döküntüsü, kaşıntı, ağız içinde yara, saç dökülmesi, ishal, bulantı-kusma vb.)

EK 3. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1105

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 21.10.2015 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2015/21
Proje No : GO 15/596 (Değerlendirme Tarihi: 16.09.2015)
Karar No : GO 15/596 - 04

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim görevlilerinden Dr. Ayşe ÇELİKER'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Duygu UÇKAN ÇETINKAYA ve Doç. Dr. Bülent Barış KUŞKONMAZ ile birlikte çalışacakları Arş Gör. Nesligül ÖZDEMİR'in tezi olan GO 15/596 kayıt numaralı ve "*Pediyatrik Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesinde Pretransplantasyon, Transplantasyon ve Post-Transplantasyon Süreçlerinde İlaç Kaynaklı Sorunların Tespit Edilmesi ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu		(Başkan)	9 Prof. Dr. Rahime Nohutçu		(Üye)
İZİNLİ					
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken		(Üye)	10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül		(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara		(Üye)	11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan		(Üye)
4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu		(Üye)	12. Prof. Dr. Leyla Dinç		(Üye)
5. Prof. Dr. Cenk Sökmenster		(Üye)	13. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu		(Üye)
6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay		(Üye)	14. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan		(Üye)
7. Prof. Dr. Ali Düzova		(Üye)	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl		(Üye)
8. Prof. Dr. Levent Akın		(Üye)	16. Av. Meltem Onurlu		(Üye)