

## Kanser Hastalarında Polifarmasi ve İlaç Etkileşimleri

### Polypharmacy and Drug Interactions in Cancer Patients

Metin Deniz KARAKOÇ<sup>1</sup> A,B,C,D,E,F,G 

<sup>1</sup>Denizli Devlet Hastanesi Onkoloji Merkezi, Denizli, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Kanser hastaları, sitotoksik ajanlar başta olmak üzere pek çok ilacın uygulanması nedeniyle ilaç-ilaç etkileşimleri açısından önemli bir risk altındadır. Çalışmada kanser hastalarının polifarmasi ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri bakımından mercek altına alınması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Araştırma, 18 yaşından büyük, kemoterapi tedavisi görmekte olan 202 adet gönüllü kanser hastası ile gerçekleştirildi. Kanser türü, ilaç kullanımı ve demografik bilgiler hasta bilgi formları ile hasta tedavi dosyalarından temin edildi. İlaçlar arasındaki etkileşimler Rx Media Pharma® programı ve www.drugs.com ilaç etkileşimi sorgulama web sitesi kullanılarak belirlendi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmada, bir kanser hastasının ortalama olarak sekiz ilaç kullanmakta olduğu ve %82.7'sin de polifarmasi varlığı saptandı. Çalışmada, hasta başına yaklaşık 3.5 ilaç-ilaç etkileşimi tespit edildi. Bu etkileşimlerin %85'inin klinik olarak dikkate alınması gereken orta ve yüksek düzey etkileşimler olduğu belirlendi. Kanser türleri içerisinde toplamda en az ilaç kullanan grubun meme tümörlü hastalar olduğu saptandı ve bunun bir sonucu olarak diğer tümör tiplerine sahip hastalara göre daha az ilaç etkileşimi olduğu belirlendi ( $p=0.01$ ). Katılımcıların %48'inin kanser haricinde en az bir komorbiditeye sahip olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** Araştırmada kanser hastalarında komorbidite ve polifarmasinin oldukça yaygın olduğu tespit edildi. Polifarmasinin bir sonucu olarak kanser hastaları arasında önemli miktarda ilaç-ilaç etkileşimleri olduğu saptandı. İlaç etkileşimlerinin engellenmesi için tüm paydaşlara önemli sorumluluklar düşmekte ve bu konuda çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, İlaç etkileşimleri, Polifarmasi, Komorbidite.

#### ABSTRACT

**Objective:** Cancer patients are under an important risk in terms of drug-drug interactions (DDIs) because administration of many drugs, especially cytotoxic agents. The aim of this study is examine the cancer patients in terms of polypharmacy and potential DDIs.

**Methods:** The study was conducted with 202 volunteer cancer patients over the age of 18 who were receiving chemotherapy treatment. Cancer type, drug usage and demographic data were obtained by patient information forms and patients' treatment files. Interactions between drugs were determined using the Rx Media Pharma® software and the www.drugs.com DDIs control web page.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** It was determined that a cancer patient was receiving eight drugs on average and 82.7% of them had polypharmacy. In the study, approximately 3.5 DDIs were detected per patient. It was found 85% of these interactions were medium and high level interactions that should be clinically take into account. It was determined that the minimum drug using group among the cancer types were breast cancer patients and there were less DDIs compared to patients with other tumor types ( $p=0.01$ ). It was detected that 48% of the participants had at least one comorbidity other than cancer.

**Conclusion:** In the study, it was determined that comorbidities and polypharmacy are quite common in cancer patients. As a result of polypharmacy, a significant amount of DDIs have been found among cancer patients. In order to preventing the DDIs, all stakeholders have important responsibilities and multi-center studies are needed on this issue.

**Key words:** Cancer, Drug interactions, Polypharmacy, Comorbidity.

**Sorumlu Yazar:** Metin Deniz KARAKOÇ

Denizli Devlet Hastanesi, Onkoloji Merkezi, G Blok, 1. Kat, Denizli, Türkiye  
metindeniz.karakoc@saglik.gov.tr

Geliş Tarihi: 20.04.2021 – Kabul Tarihi: 03.09.2021

\*Bu çalışmaya ait verilerin bir bölümü 13-15.11.2020 tarihlerinde Ankara'da düzenlenen 6. Uluslararası Gevher Nesibe Sağlık Bilimleri Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

## 1. GİRİŞ

İlaç etkileşimleri, bir ilacın farmakolojik etkisinde veya toksisite profilinde başka bir tıbbi müstahzar, besin ya da bitkisel ürün ile birlikte verilmesi sonucunda meydana gelen değişikliklerdir. İlaç-ilaç etkileşimleri ve advers ilaç reaksiyonları dünya genelinde ciddi bir morbidite ve mortalite oranına sahip, önemli bir halk sağlığı problemidir (1). Kanser hastaları ilaç-ilaç etkileşimleri açısından önemli bir risk altındadırlar. Hastalar tedavileri sırasında genellikle çok ilaçlı kemoterapi protokollerinde birkaç farklı sitotoksik ajan, hormonal müstahzar, antiemetik, analjezik ve destekleyici bakım (filgrastim, lenograstim, vitaminler, mineraller, vb.) preparatları da dahil olmak üzere çok sayıda ilaç kullanmak zorundadırlar. Bunlara ilave olarak, birçok hastanın hekiminin bilgisi dışında alternatif/tamamlayıcı tıp yöntemlerine de başvurdukları bilinmektedir (2,3). Diğer bir önemli husus ise kanser kemoterapisinde son yıllarda oral antineoplastik ilaçların kullanımında kaydedilen artıştır. Bu ilaçların intravenöz uygulamaya bağlı komplikasyonlara (ekstavazasyon, flebit, enfeksiyonlar, vb.) sebep olmaması ve hastanın hastanede geçirdiği süreyi kısaltmak gibi önemli avantajları olmakla birlikte; ilaç etkileşimleri açısından önemli bir risk teşkil eden doz atlama, yanlışlıkla ilave doz alma, uygunsuz besin ya da diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanma gibi pek çok dezavantajlara da sahiptirler (4,5).

Kanser, çoğunlukla bir ileri yaş hastalığıdır ve günümüzde hastaların yaklaşık %67'sinin 65 yaş ya da üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Bu yaş grubundaki kanser hastalarının %80'inin en az bir komorbiditeye sahip olduğu ve komorbidite sayısının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (6,7). Doğal olarak çoğalan komorbiditelerin tedavileri için reçete edilen ilaç sayısında da artış görülmektedir. İleri yaş, genetik faktörler ve karaciğer, kalp-damar ve böbrek hastalıkları gibi komorbiditeler artmış ilaç-ilaç etkileşimi riski ile ilişkilidir (8). 65 yaş ve üzerindeki hastaların %78'inin sürekli olarak ilaç kullanmak zorunda olduğu ve %39'unun polifarmasi olarak adlandırılan günde beş veya daha fazla ilaç alma durumu ile karşı karşıya olduğu tahmin edilmektedir (9,10). Bir araştırmada kemoterapi tedavisi görmekte olan kanser hastalarının yaklaşık üçte birinin ilaç-ilaç etkileşimleri ile karşı karşıya olduğu belirtilmiştir (11). Bir diğer çalışmada ise, kanserli hastaların %10'unun ilaç-ilaç etkileşimlerine ve advers ilaç reaksiyonlarına bağlı olarak hastanelere başvurmak zorunda kaldığı bildirilmiştir (12).

Temel olarak ilaç-ilaç etkileşimleri farmakokinetik, farmakodinamik ve farmasötik etkileşimler olarak üç alt başlıkta incelenebilir. Emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon farmakokinetiğin bileşenleridir ve ilaç-ilaç etkileşimleri, hedef dokulardaki etken maddenin konsantrasyonunu değiştiren herhangi bir seviyede ilaçlar arasındaki etkileşimin bir sonucu olabilir (13). Farmakodinamik etkileşimler çoğunlukla benzer etki mekanizmalarına sahip ilaçlar arasında meydana gelir ve sınıflandırılması oldukça zordur. Farmakolojik uyumsuzluklar olarak da bilinen farmasötik ilaç-ilaç etkileşimleri ise çoğunlukla antagonistik etkilere neden olan fiziksel ya da kimyasal reaksiyonlardır (11).

Antineoplastikler, genellikle dar bir terapötik aralığa sahip olan ve çok dikkatli kullanılması gereken ilaçlardır (14). Kanser tedavisinde başta antineoplastik ilaçlar olmak üzere pek çok ilaç kullanıldığı göz önüne alındığında ilaç etkileşimlerin tespiti ve önlenmesi önem arz etmektedir. Bu nedenlerden dolayı çalışmada kanser hastalarının kullanmakta oldukları

ilaçların analiz edilerek polifarmasi ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma, Denizli ilinde faaliyet gösteren bir hastanede gerçekleştirilen farmakoepidemiolojik bir çalışmadır. Çalışmaya, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Etik kurul tarih/izin no: 04/08/2020-E.10690) alınan yazılı iznin ardından başlanmıştır. Tüm araştırma süresince Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur. Çalışmanın evrenini, 18 yaşını doldurmuş, tür ayırt etmeksizin daha önce herhangi bir kanser teşhisi konulmuş, hastanenin onkoloji merkezine başvuran ve intravenöz ya da oral yoldan kullanılan ilaçlarla kemoterapi tedavisi görmekte olan gönüllü hastalar oluşturmaktadır. Çalışmada örneklem seçilmemiş olup tüm hastalara (N= 264) çalışma hakkında bilgi verilerek gönüllülük esasına göre araştırmaya katılıp katılmayacakları soruldu. Sonuç olarak 202 hasta çalışmaya katılmayı kabul etti. Böylece toplam evrenin %76.5'ine ulaşıldı. Katılımcıların yazılı onamları alınarak hekimleri nezaretinde evlerinde kullandıkları ilaçlar, dozları, kullanım süreleri ile komorbiditeleri, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve sigara kullanma durumlarına ait sorulardan oluşan hasta bilgi formları dolduruldu. Hastaların kanser türleri ve kemoterapi sırasında kullanılan ilaçlara ait bilgiler için ise hasta tedavi dosyalarından yararlanıldı.

İlaçlar arasındaki etkileşimler Rx Media Pharma® İnteraktif İlaç Bilgi Programı ve drugs.com ilaç etkileşimi sorgulama web sayfası ([https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)) kullanılarak belirlendi. Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS 22.0) paket programı yardımıyla gerçekleştirildi. Cinsiyet, yaş, kanser türü, eğitim seviyesi, sigara öyküsü ve kullanılan ilaçlar konusunda hastaya bir yakını tarafından yardım edilme kriterleri gibi değişkenlere ait verilerin değerlendirilmesinde yüzde oran (%), medyan ve aritmetik ortalama ( $\bar{x}$ ) gibi tanımlayıcı istatistiklerden yararlanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak; varyansların homojenliği ise Levene's testi ile kontrol edildi. Shapiro-wilk testinin sonuçları, verilerin normal dağılıma uymadığını gösterdi. Bu nedenle, sosyo-demografik gruplar arasındaki veriler Kruskal-Wallis varyans analizi (ANOVA) kullanılarak karşılaştırıldı. Post hoc ikili karşılaştırmalar, Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Cinsiyet kriterine göre değişkenlerin anlamlı farklılık gösterip göstermediği yine Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirildi.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 3. BULGULAR

Araştırmada katılımcıların yaş ortalamalarının 54.10 (minimum= 19; maksimum= 84) olduğu saptandı. 18-39 yaş aralığındaki katılımcıların beklendiği üzere diğer ileri yaşlardaki hasta gruplarına göre anlamlı derecede daha az komorbiditeye sahip olduğu belirlendi ( $p=0.01$ ). Ancak yaş kriterine göre kullanılan toplam ilaç miktarı ve bu ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşim sayısı bakımından önemli bir fark bulunmadığı saptandı. Hastalarda cinsiyet ve komorbidite sayısı açısından anlamlı bir ilişki bulunmadığı hesaplandı. Diğer taraftan erkeklerin kadınlara göre daha fazla sayıda ilaç kullanmakta olduğu belirlendi (Sırası ile 8.98 ve 7.37) ( $p=0.01$ ). Ancak hastalarda tespit edilen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi sayısı bakımından kadınlar ve erkekler arasında anlamlı bir fark bulunmadığı hesaplandı.

Katılımcıların çeşitli sosyodemografik özelliklerine ait detaylar Tablo 1’de; kanser türü, yaş ve cinsiyet kriterleri açısından kullanılan ortalama ilaç miktarları ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi sayıları ise Tablo 2’de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Katılımcıların çeşitli sosyodemografik özelliklere göre dağılımları

<b>Cinsiyet</b>	<b>Hasta Sayısı (n=202)</b>	<b>%</b>
Erkek	80	39.6
Kadın	122	60.4
<b>Yaş</b>		
18-39	29	14.4
40-55	93	46.0
56-65	37	18.3
65+	43	21.3
<b>Eğitim</b>		
Okur-yazar değil	13	6.4
İlkokul	136	67.3
Ortaokul	12	5.9
Lise	17	8.4
Üniversite	24	11.9
<b>Kanser türü</b>		
Meme	109	54.0
Kolo-rektal	46	22.8
Akciğer	11	5.4
Pankreas	7	3.5
Beyin	4	2.0
Endometrium	4	2.0
Prostat	4	2.0
Cilt	3	1.5
Mide	3	1.5
Over	2	1.0
Baş-boyun	2	1.0
Testis	2	1.0
Diğer	5	2.5
<b>Sigara kullanımı</b>		
Evet	45	22.3
Hayır	134	66.3
Eski içici	23	11.4
<b>İlaçlarınızın takibinde evde size yardımcı olan bir yakınınız var mı?</b>		
Evet	98	48.5
Hayır	104	51.5

Araştırmada, bir kanser hastasının ortalama olarak sekiz ilaç (minimum=2 – maksimum=15) kullanmakta olduğu ve %82.7’sin de (N=167) polifarmasi durumunun söz konusu olduğu saptandı. Çalışmada, hasta başına yaklaşık 3.5 ilaç-ilaç etkileşim riski ile karşı karşıya kalındığı; bu etkileşimlerin %85’inin ise klinik olarak dikkate alınması gereken orta ve yüksek düzey etkileşimler olduğu belirlendi. Kanser türleri içerisinde toplamda en az ilaç kullanan grubun meme tümörlü hastalar olduğu saptandı. Bu durumun doğal bir sonucu olarak meme kanserli hastalarda diğer tümör tiplerine sahip hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az ilaç etkileşimi olduğu belirlendi (p=0.01).

Çalışmada eski içici ve halen sigara kullanan hastaların (8.81) kullanmayanlara (7.60) göre önemli oranda daha fazla ilaç kullandığı belirlendi (p=0.02). Diğer taraftan toplam komorbidite ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri yönünden gruplar arasında önemli bir fark bulunmadığı saptandı. Araştırmada, maruz kalınan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri sayısı

yönünden ilaç kullanım zamanı konusunda bir yakını tarafından yardım edilme, yaş ve eğitim seviyesi kıstaslarında anlam ilişkisi bulunmadığı belirlendi.

**Tablo 2.** Kanser türü, yaş ve cinsiyet kriterleri açısından kullanılan ortalama ilaç sayıları ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi durumları

	Hasta başına kullanılan ilaç sayısı		Düşük düzey etkileşim ortalaması	Orta düzey etkileşim ortalaması	Yüksek düzey etkileşim ortalaması	Tespit edilen toplam etkileşim ortalaması
	Ortalama ( $\bar{x}$ )	Medyan				
<b>Kanser türü</b>						
Meme	6.83	8	0.36	2.02	0.11	2.49
Akciğer	8.64	10	0.64	5.45	0.36	6.45
Kolo-rektal	9.98	12	0.43	3.33	0.30	4.07
Mide	9.00	7	-	5.00	-	5.00
Pankreas	10.29	9	1.14	5.86	-	7.00
Cilt	8.00	7	2.00	6.67	-	8.67
Over	13.00	14	4.50	13.00	-	17.50
Beyin	9.00	10	-	2.50	0.50	3.00
Prostat	7.50	6	1.50	1.75	-	3.25
Baş-boyun	9.00	8	-	-	-	-
Endometrium	7.00	9	1.50	1.0	-	2.50
Testis	7.00	6	-	1.00	-	1.00
Diğer	8.80	7	-	1.40	-	1.40
<b>Cinsiyet</b>						
Erkek	8.98	11	0.64	2.95	0.20	3.79
Kadın	7.37	9	0.41	2.70	0.13	3.24
<b>Yaş</b>						
18-39	5.00	7	0.00	1.00	0.00	1.00
40-55	7.82	9	0.60	2.81	0.14	3.56
56-65	8.35	10	0.73	3.73	0.05	4.51
65+	8.53	10	0.07	2.35	0.28	2.70

Katılımcıların %48'inin (N=97) kanser haricinde en az bir komorbiditeye sahip olduğu tespit edildi. Akciğer, kolo-rektal ve mide kanserli hastalarda diğer bazı (cilt, beyin, prostat, baş-boyun ve testis) kanser gruplarına göre komorbidite sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p=0.04$ ) fazla bulundu. Kanser türleri ile komorbidite sayı ve dağılımlarına ilişkin detaylar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Araştırmada katılımcılardaki orta ve yüksek düzey etkileşimler incelendiğinde toplam 56 ilaç arasında 48 ayrı etkileşim potansiyeli bulunduğu belirlendi. Bu etkileşimlerin ilaçlardan birinin diğerinin etkisini azaltma ya da birlikte kullanıldıklarında beklenen önemli yan etkilerde artış şeklinde meydana geldiği tespit edildi. Diğer taraftan paklitaksel – karboplatin ve 5-fluorourasil - kalsiyum folinat gibi kanser kemoterapisinde oldukça sık kullanılan kombinasyonlar arasında etkileşim sorgulama programları tarafından sırası ile orta ve yüksek derecede etkileşim tespit edilmesine rağmen bu kombinasyonların birbirlerinin tamamlayıcı ve/veya antineoplastik etkilerini artırıcı etkilerinden dolayı bir protokol dâhilinde bilinçli olarak birlikte kullanıldıkları için ilaç-ilaç etkileşimi olarak değerlendirilmemişlerdir. Araştırmada tespit edilen etkileşim potansiyeli gösteren ilaçların listesi ve etkileşim türleri Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 3.** Komorbiditelerin kanser türlerine göre dağılımı

Kanser türü	Komorbidite Sayısı				Komorbidite Türü					
	Yok	1	2	3	Damar	Kalp- Diyabet*	Psikiyatrik	Nörolojik	GIS**	Diğer
Meme	52	38	15	4	27	16	7	3	8	15
Akciğer	5	5	-	1	-	5	-	1	1	1
Kolo-rektal	26	16	4	-	7	4	3	-	10	-
Mide	-	3	-	-	3	-	-	-	-	-
Pankreas	2	2	-	3	-	2	-	3	3	3
Cilt	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Over	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Beyin	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prostat	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Baş-boyun	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Endometrium	2	2	-	-	2	-	-	-	-	-
Testis	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diğer	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Toplam</b>	107	68	19	8	39	27	10	7	22	21

\*\* Diyabetli (Diabetes mellitus) hastalarda Tip I ve Tip II ayrımı yapılmamıştır. \*\*GIS: gastrointestinal sistem.

**Tablo 4.** Tespit edilen ilaç- ilaç etkileşimleri, derece ve türleri

Etkileşen ilaç çifti	Etkileşim düzeyi	Etkileşim türü*	Etkileşen ilaç çifti	Etkileşim düzeyi	Etkileşim türü*
albuterol - granisetron	Orta	YE↑	naproksen -deksametazon	Orta	YE↑
amitriptilin - feniramin	Orta	YE↑	okzalipatin-fluorourasil	Orta	YE↑
amitriptilin - granisetron	Yük.	YE↑	okzalipatin-kapesitabin	Orta	YE↑
aspirin - essitalopram	Orta	YE↑	okzalipatin-palonosetron	Orta	YE↑
sisplatin - deksametazon	Orta	YE↑	palonosetron- tramodolar	Yük.	YE↑
deksametazon - aprepitant	Orta	YE↑	ranitidin -loperamid	Yük.	YE↑
deksametazon - diklofenak	Orta	YE↑	ranitidin -metformin	Orta	YE↑
deksametazon - etodolak	Orta	YE↑	ribosiklib-fentanil	Yük.	YE↑
diklofenak - budesonid	Orta	YE↑	ribosiklib-goserelin	Yük.	YE↑
diklofenak - trastuzumab emtansin	Orta	YE↑	ribosiklib-letrozol	Yük.	YE↑
doksorubisin -aprepitant	Orta	YE↑	salmeterol -palonosetron	Orta	YE↑
doksorubisin - granisetron	Orta	YE↑	siklofosfamid -aprepitant	Orta	YE↑
epirubisin - palonosetron	Orta	YE↑	tamoksifen-goserelin	Orta	YE↑
esomeprazol - setuksimab	Orta	YE↑	teofilin - deksametazon	Orta	YE↑
essitalopram - eletriptan	Orta	YE↑	tramodolar - pazopanib	Orta	YE↑
flourourasil - setuksimab	Orta	YE↑	trastuzumab - denosumab	Orta	YE↑
flutikazon - aprepitant	Orta	YE↑	trastuzumab - paklitaksel	Orta	YE↑
granisetron - formoterol	Orta	YE↑	deksametazon - amlodipin	Orta	TE↓
karboplatin - gemsitabin	Orta	YE↑	deksametazon -doksorubisin	Orta	TE↓
kodein - feniramin	Orta	YE↑	deksametazon - insülin glarjin	Orta	TE↓
kodein - granisetron	Orta	YE↑	deksametazon - irinotekan	Orta	TE↓
kodein - tramodolar	Yük.	YE↑	deksametazon- kodein	Orta	TE↓
loperamid - feniramin	Orta	YE↑	deksametazon -metformin	Orta	TE↓
loperamid - granisetron	Orta	YE↑	deksametazon- paklitaksel	Orta	TE↓
loperamid - oksaliplatin	Orta	YE↑	deksametazon- perindopril	Orta	TE↓
lorazepam -metoklopramid	Orta	YE↑	deksametazon - valsartan	Orta	TE↓
MgOH - oksaliplatin	Orta	YE↑	aprepitant - diklofenak	Orta	TE↓
MgOH - palonosetron	Orta	YE↑	hidroklorotiyazid - metformin	Orta	TE↓
metoklopramid -levetirasetam	Orta	YE↑	kodein - metoklopramid	Orta	TE↓

Yük.: yüksek; YE↑: yan etkilerde artış; TE↓: terapötik etkinlikte azalma; MgOH: magnezyum hidroksit; \*Etkileşim türü “terapötik etkinlikte azalma” olarak belirtilen satırlarda birinci ilaç, ikinci ilacın beklenen etkilerinde azalmaya yol açmaktadır.

#### 4. TARTIŞMA

Kanser kemoterapisi gibi birçok farklı ilacın eş zamanlı ya da bir sıra dâhilinde periyodik olarak kullanıldığı tedavilerde ilaç-ilaç etkileşimi görülme riski oldukça fazladır. Bir çalışmada iki ilaç kullanan hastalarda ilaç-ilaç etkileşimi görülme oranı %13 iken, beş ilaç kullanan hastalarda bu riskin %40'a yaklaştığı; yedi veya daha fazla sayıda ilaç alan hastalarda ise %80'i geçtiği bildirilmiştir (15). Çalışmamızda hasta başına kullanılan ortalama ilaç sayısının sekiz olduğu göz önüne alındığında, etkileşimle karşılaşma riskinin ne kadar fazla olduğu anlaşılmaktadır. Zira araştırmamızda üçü orta ve yüksek düzey etkileşimler olmak üzere hasta başına ortalama 3.5 ilaç-ilaç etkileşimi varlığı tespit edilmesi de bu durumu doğrulamaktadır.

Son yıllarda adı daha sık anılmaya başlanan polifarmasi terimine ait literatürde birbirine yakın ancak farklılıklar içeren tanımlar bulunmaktadır. Örneğin, birden fazla ilacın veya tıbbi olarak gerekenden daha fazlasının kullanılması şeklinde tanımlanabildiği gibi çalışmamızın giriş bölümünde değinildiği üzere beş ya da daha fazla ilacın bir arada kullanımını olarak da adlandırılabilir. Hangi açıdan ele alınırsa alınsın polifarmasi kanser tedavisi görmekte olan hastalarda sürekli göz önünde tutulması gereken büyük bir problemdir. Kanserli olgularda polifarmasi temel olarak kanser tedavisi için bir veya daha fazla antineoplastik ajanla kemoterapi, antineoplastik ajanlara bağlı advers ilaç reaksiyonlarını önlemek ya da tedavi etmek için uygulanan ilaçlar ve hastanın komorbid koşullarına bağlıdır (16). Hekimler, hayati tehdit oluşturacak ya da tedavinin gidişatını etkileyebilecek ilaç - ilaç etkileşimleri riskini azaltmak için hastanın tüm ilaç geçmişini detaylı olarak sorgulamalı ve ilaçları mümkün olan en düşük dozlarda reçete etmelidir. Ayrıca hasta güvenliğini garanti altına almak için komorbid rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar için ilgili uzman hekimlerle irtibat halinde olunmalıdır (15,17). Araştırmamızda da, hastaların ortalama sekiz ilaç kullanılmakta olduğu ve olguların %82.7'sin de (N=167) polifarmasi saptandığı göz önüne alındığında çok zaruri olmadıkça ilaç reçete etmemenin ve komorbid rahatsızlıklar için kullanılan ilaçlar konusunda ilgili diğer uzman hekimlerle temasta olmanın önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda cinsiyet ve komorbidite ilişkisi açısından belirgin bir fark bulunmamasına rağmen erkek hastaların kadın hastalara göre önemli oranda fazla ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Bu sonucun erkek hastalarda kadınlara göre sigara kullanımının daha yaygın oluşundan kaynaklanması muhtemeldir. Akciğer kanserli olguları konu alan bir derlemede araştırmamızın bulguları ile paralel olarak erkekler arasında sigara kullanımının kadınlara göre daha yaygın olduğu; bu hastalarda sigara kullanımına bağlı olarak diğer komorbiditelerle daha sık karşılaşıldığı ve bu tür olguların tedavisinde sigara kullanmayanlara göre daha fazla ilaç kullanıldığı belirtilmiştir (18). Araştırmamızda sigara kullanan olguların tedavilerinde kullanmayanlara göre daha fazla ilaç kullanıldığı tespit edilmiştir. Ancak, sigara kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre komorbidite ve etkileşim sayılarındaki fazlalık istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır. Bu durumun araştırmadaki olgu sayısı ve dağılımından kaynaklanması muhtemeldir. Daha geniş katılımlı bir çalışma grubunda bu ilişkinin net bir şekilde gözlenmesi olasıdır.

Araştırmada kullanılan ilaç sayısı ve katılımcıların tümör grupları arasındaki ilişki incelendiğinde meme kanserli hastalarda diğer kanser türlerine göre daha az ilaç kullanıldığı ve tespit edilen etkileşim sayısının da anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0.01).

Meme kanseri tedavisinde son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan ve genellikle herhangi bir premedikasyona ihtiyaç duymaksızın tek ajan ya da ikili kombinasyonlar şeklinde uygulanan hormonterapi preparatları (letrozol, anastrozol, goserelin, vb.) ve hedefe yönelik monoklonal antikorlar (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin, nivolumab, vb.) sayesinde bu hastalarda gözlemlenen ilaç etkileşimlerinde azalma kaydedilmiştir (19,20). Nitekim araştırmamızda da bu sonuca paralel bulgular elde edilmiştir. Çalışmadaki meme tümürlü olgu sayısının nispeten fazla olması (%54, N=109) elde edilen sonucun güvenilirliğini artırması açısından önemlidir. Diğer taraftan beyin, endometriyum, prostat, cilt, mide, over, baş-boyun ve testis gibi kanser türlerinde yalnızca dört veya daha az sayıda olgu bulunduğundan bu tip tümürlü bireylerde kullanılan ortalama ilaç sayıları ve etkileşim oranları için genelleme yapmak doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Örneğin, araştırmamızda over ve testis kanserli yalnızca ikişer hasta bulunmaktadır. Ancak tespit edilen etkileşim ortalaması over kanserli hastalarda 17.5; testis kanserli hastalarda ise 1.0 olarak bulunmuştur. Elde edilen bu uç değerlerin “kansere türü - ilaç etkileşimi” açısından yorumlanarak sağlıklı çıkarımlar yapılması mümkün görünmemektedir.

Çalışmada olguların önemli bir bölümünün (%48) kanser haricinde en az bir komorbiditeye daha sahip olduğunun belirlenmesi, antitümöral tedavide dikkate alınması gereken bir husustur. Araştırmamızda akciğer ve gastrointestinal sistem (GİS) (kolo-rektal, mide ve pankreas) tümürlü bireylerde komorbidite oranının diğer kanser türlerine göre yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.01). Bu kanserlerin etiolojisinde rol oynayan sigara, alkol ve beslenme alışkanlıkları gibi faktörler astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), vb. gibi solunum yolu hastalıkları ile gastrit, reflü, ülser, vb. gibi sürekli tedavi gerektiren kronik GİS hastalıklarına da yol açmaktadırlar. Bu durum kanser tedavisinde ilaç-ilaç etkileşimlerini yönetmeyi zorlaştırmakta ve hasta uyumunu azaltmaktadır (21,22). Bu tür olguların hastalığı yenebilmek, başta ağrı ve halsizlik olmak üzere yan etkilerle mücadele etmek ya da en azından kendilerini bir parça daha iyi hissedebilmek için hekimlerin bilgisi dışında non-steroidal antiinflatuar ağrı kesicilere (NSAİ) ve/veya etkilerinden emin olmadıkları bitkisel ürünlere yöneldikleri bildirilmiştir (23,24). Ülkemizde gerçekleştirilen yakın tarihli bir araştırmada kanser hastalarının %31.5'inin tedavi sürecinde tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) yöntemlerine başvurdukları bildirilmiştir (24). Bu durum, kanser tedavisinde anlaşılması ve çözümü çok güç olan ilaç – ilaç etkileşimleri yanında ilaç – TAT yöntemi etkileşimlerinin de dikkate alınması gerektiğini ve sorunun aslında sanılandan daha da derin olduğunu ortaya koymaktadır. Araştırmamızda olguların yaklaşık dörtte üçünün (%73.7) ilkökul ya da daha alt seviyede eğitime sahip olduğu ve hastaların yarısından fazlasının (%51.5) ilaçlarının takibi konusunda kendilerine yardımcı olan bir yakını bulunmadığı göz önüne alındığında hekimlerine danışmadan bu tür ağrı kesicilere ya da TAT yöntemlerine başvurmalarının hayatlarını tehdit edebilecek sonuçlar doğuracağı aşikardır.

Araştırmada toplam 56 ayrı etken madde arasında 48 farklı tür etkileşim olduğu belirlenmiştir. Etkileşimler yakından incelendiğinde kemoterapi öncesinde bulantı-kusma ve alerjik reaksiyonlar gibi istenmeyen durumların engellenmesi için uygulanan premedikasyon ilaçlarından kortikosteroidlerin antrasiklin türevleri (doksorubisin, epirubisin, vb.), taksan türevleri (paklitaksel, dosetaksel, vb.) ve kamptotesinlerin (irinotekan, topotekan) terapötik etkinliğinde azalmaya yol açabileceği yönünde etkileşim riski bulunduğu tespit edilmiştir. Deksmetazon ve metilprednizolon gibi kortikosteroidlerin mekanizması henüz tam olarak



aydınlatılmamış olmakla birlikte sitokrom P450 (Cyp450) enzim sisteminde bazı enzimlerin indüksiyonu veya inhibisyonu yoluyla diğer ilaçların etki güçleri ve sürelerinde değişikliğe neden oldukları düşünülmektedir (25). Setron türevleri (granisteron, palonosetron), metoklopramid ve aprepitant gibi birçok antiemetik ilacın da Tablo 4’te görülebileceği üzere çeşitli ilaçların yan etkilerinde artışa neden olma potansiyelleri olduğu belirlenmiştir. Yukarıda belirtilen premedikasyon ilaçlarının sebep olabilecekleri etkileşimler daha önce birçok araştırmada irdelenmiştir (26-28). Ancak, çeşitli etkileşim riskleri bulunmakla birlikte kanser kemoterapisinde bu premedikasyon ilaçlarının kullanımı çoğu durumda bir zorunluluk arz etmektedir. Bu ilaçlar kanser kemoterapisinde sağladıkları faydalar nedeniyle günümüzde kemoterapi protokollerinin standart bir parçası haline gelmişlerdir (29-31). Diğer taraftan eldeki veriler kanser kemoterapisi için premedikasyon ilaçlarını reçete ederken her hastanın ihtiyaçları ve uygulanacak antineoplastik ilaçların emotojenik potansiyelleri göz önüne alınarak planlama yapılması gerektiğini; mümkün olan en az sayıda ilaç ve en düşük düşük doz ile tedaviye başlanmasının önemini bir kez daha göstermektedir.

Doğal, yarı sentetik ya da sentetik kaynaklardan elde edilmesine bakılmaksızın her ilaç nihayetinde kimyasal etkinliğe sahip bir maddedir. İlaçlar, tek başlarına bile kullanıldığında alerji başta olmak üzere pek çok riske sahip maddeler iken çeşitli besinler, bitkisel ürünler ve diğer ilaçlarla birlikte alındıklarında sonucun önceden tam olarak kestirilmesi mümkün değildir. Çalışmada hastaların çoğunlukla hekimlerinin bilgisi dışında kullandıkları NSAİ’lerin de kortikosteroidler gibi gerek antineoplastiklerle gerekse diğer komorbiditeler için kullanılan birçok ilaçla önemli oranda etkileşime girdiği tespit edilmiştir. Etkileşim risklerinden uzak durabilmek adına mümkün olduğunca dikkatli olunmalıdır. Bu konuda hekimler, eczacılar, hastalar ve hasta yakınları sorumluluk sahibi paydaşlardır. Hastalar reçeteli ya da reçetesiz olarak kullandıkları tüm ilaçları hekimlerine bildirmelidirler. Genellikle internet üzerinden pazarlanan, “sahte umutlar” vaat eden ilaç, bitkisel ürün ve benzeri maddelerden kesinlikle uzak durulmalıdır. Kemoterapi tedavisi altındayken başka bir hastalık için (örn.: psikiyatrik hastalıklar) verilen ilaçlar konusunda hem ilgili doktor hem de onkoloji uzmanı bilgilendirilmelidir. Hastalar ve hasta yakınları kullanılan ilaçların potansiyel etkileşim riskleri konusunda eczacılarından yardım alabilecekleri gibi internet üzerinden kolaylıkla ulaşılabilen etkileşim tarama sitelerinden de faydalanabilirler. Yoğun kafein, alkol ya da bağımlılık potansiyeli olan maddelerin kullanımından kaçınılmalı ve eğer böyle bir problem var ise hekim bu konuda muhakkak bilgilendirilmelidir. Evde kullanılan tablet/kapsül formundaki ilaçlar tam saatinde ve yalnızca bol su ile birlikte kullanılmalıdır. Hasta yakınları hastalarının aldıkları gıdalar, kullandıkları ilaçlar ve kullanım zamanları konusunda yakından takip etmelidirler (32-34). Araştırmamızda hastaların yarısından fazlasının (%51.5) bu konuda yardım almadığı ya da alamadığının belirlenmesi ilaç etkileşimlerinin önlenmesi açısından oldukça düşündürücüdür. Hastanın kendisi doğrudan talep etmese bile beslenme ve ilaç kullanım alışkanlıkları hasta yakınları tarafından sürekli gözetim altında tutularak sorgulanmalıdır.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmada kanser hastalarının neredeyse yarısının en az bir komorbiditeye sahip olduğu ve polifarmasinin çok yaygın olduğu tespit edilmiştir. Polifarmasinin bir sonucu olarak kanser hastaları arasında önemli miktarda ilaç – ilaç etkileşimleri olduğu saptanmıştır. İlaçların

birbirleri haricinde besinler ve bilinçsizce kullanılan, etkileri önceden tam olarak kestirilemeyen bitkisel ürünlerle birlikte kullanıldığı durumlarda meydana gelebilecek önemli etkileşimler ise buzdağının görünmeyen kısmını oluşturmaktadır. İlaç etkileşimlerinin engellenmesi için tüm paydaşlara önemli sorumluluklar düşmektedir. Tedaviyi düzenleyen hekimler, kemoterapi uygulamasını yapan hemşireler ve ilaç tedarikini gerçekleştiren eczacılar hastalara ilaç etkileşimlerinin olası sonuçları açısından daha fazla bilgi vermelidir. Ülkemizde bu konunun tüm yönleri ile aydınlatılabilmesi için çok merkezli ve daha geniş hasta popülasyonlarından oluşan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### **Araştırmanın Sınırlılıkları**

Araştırma kısıtlı sayıda bir hasta grubuyla ve tek merkezli olarak gerçekleştirildiğinden sonuçlar tüm ülke ya da Denizli ili için genellenemez. Bu durum çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

### **Araştırmanın Etik Yönü**

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan yazılı izin (04/08/2020-E.10690) alınmıştır.

### **Çıkar Çatışması**

Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### **Teşekkür**

Hasta ilaç kullanım bilgilerinin toplanması aşamasındaki katkılarından dolayı Medikal Onkoloji Uzmanı Uz. Dr. Duygu İlke ÇIKMAN'a teşekkür ederim.

## **KAYNAKLAR**

1. Arslan, D., Tural, D., & Akar, E. (2013). Herbal administration and interaction of cancer treatment. *Journal of Palliative Medicine*, 16(11), 1466-1476.
2. Singh, D., Gupta, R., & Saraf, S. A. (2012). Herbs-are they safe enough? an overview. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 52(10), 876-898.
3. Murphy, C. C., Fullington, H. M., Alvarez, C. A., Betts, A. C., Lee, S., Haggstrom, D. A., et al. (2018). Polypharmacy and patterns of prescription medication use among cancer survivors. *Cancer*, 124(13), 2850–2857.
4. Goodin, S., Griffith, N., Chen, B., Chuk, K., Daouphars, M., Doreau, C., et al. (2011). Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. *Journal of oncology practice*, 7(1), 7–12.
5. 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. *Clinical therapeutics*, 31 Pt 2, 2379–2386.
6. Williams, G. R., Mackenzie, A., Magnuson, A., Olin, R., Chapman, A., Mohile, S., et al. (2016). Comorbidity in older adults with cancer. *Journal of geriatric oncology*, 7(4), 249–257.

7. Li, D., Soto-Perez-de-Celis, E., & Hurria, A. (2017). Geriatric assessment and tools for predicting treatment toxicity in older adults with cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 23(4), 206–210.
8. Gnjidic, D., & Johnell, K. (2013). Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 40(5), 320–325.
9. Cresswell, K. M., Fernando, B., McKinstry, B., & Sheikh, A. (2007). Adverse drug events in the elderly. *British medical bulletin*, 83, 259–274.
10. Tulner, L. R., Kuper, I. M., Frankfort, S. V., van Campen, J. P., Koks, C. H., Brandjes, D. P., et al. (2009). Discrepancies in reported drug use in geriatric outpatients: relevance to adverse events and drug-drug interactions. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*, 7(2), 93–104.
11. Riechelmann, R. P., & Del Giglio, A. (2009). Drug interactions in oncology: how common are they?. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 20(12), 1907–1912.
12. Miranda, V., Fede, A., Nobuo, M., Ayres, V., Giglio, A., Miranda, M., & Riechelmann, R. P. (2011). Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *Journal of pain and symptom management*, 42(3), 342–353.
13. Scripture, C. D., & Figg, W. D. (2006). Drug interactions in cancer therapy. Nature reviews. *Cancer*, 6(7), 546–558.
14. Carcelero, E., Anglada, H., Tuset, M., & Creus, N. (2013). Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review. *Expert opinion on drug safety*, 12(3), 403–420.
15. Sharifi, H., Hasanloei, M. A., & Mahmoudi, J. (2014). Polypharmacy-induced drug-drug interactions; threats to patient safety. *Drug research*, 64(12), 633–637.
16. Shrestha, S., Shrestha, S., & Khanal, S. (2019). Polypharmacy in elderly cancer patients: Challenges and the way clinical pharmacists can contribute in resource-limited settings. *Aging medicine (Milton (N.S.W))*, 2(1), 42–49.
17. Zheng, W. Y., Richardson, L. C., Li, L., Day, R. O., Westbrook, J. I., & Baysari, M. T. (2018). Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*, 74(1), 15–27.
18. Wang, L., Cao, Y., Ren, M., Chen, A., Cui, J., Sun, D., & et al. (2017). Sex differences in hazard ratio during drug treatment of non-small-cell lung cancer in major clinical trials: a focused data review and meta-analysis. *Clinical therapeutics*, 39(1), 34–54.
19. Nagini, S. (2017). Breast cancer: Current molecular therapeutic targets and new players. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 17(2), 152–163.
20. Fogli, S., Del Re, M., Curigliano, G., van Schaik, R. H., Lancellotti, P., & Danesi, R. (2019). Drug-drug interactions in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors. *Cancer treatment reviews*, 74, 21–28.
21. Renzi, C., Kaushal, A., Emery, J., Hamilton, W., Neal, R. D., Rachet, B., et al. (2019). Comorbid chronic diseases and cancer diagnosis: disease-specific effects and underlying mechanisms. Nature reviews. *Clinical oncology*, 16(12), 746–761.

22. Morishima, T., Matsumoto, Y., Koeda, N., Shimada, H., Maruhama, T., Matsuki, D., et al. (2019). Impact of comorbidities on survival in gastric, colorectal, and lung cancer patients. *Journal of epidemiology*, 29(3), 110–115.
23. Strawson, J. (2018). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer pain. *Current opinion in supportive and palliative care*, 12(2), 102–107.
24. Karakoç, M. D. (2020). Onkoloji hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 13(1), 69-80.
25. Chen, N., Cui, D., Wang, Q., Wen, Z., Finkelman, R. D., & Welty, D. (2018). In vitro drug-drug interactions of budesonide: inhibition and induction of transporters and cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, 48(6), 637–646.
26. Gattis, W. A., & May, D. B. (1996). Possible interaction involving phenytoin, dexamethasone, and antineoplastic agents: a case report and review. *The Annals of pharmacotherapy*, 30(5), 520–526.
27. Celio, L., Niger, M., Ricchini, F., & Agustoni, F. (2015). Palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: an evidence-based review of safety, efficacy, and place in therapy. *Core evidence*, 10, 75–87.
28. Patel, P., Leeder, J. S., Piquette-Miller, M., & Dupuis, L. L. (2017). Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 83(10), 2148–2162.
29. Schnell F. M. (2003). Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *The oncologist*, 8(2), 187–198.
30. Ho, C. L., Su, W. C., Hsieh, R. K., Lin, Z. Z., & Chao, T. Y. (2010). A randomized, double-blind, parallel, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ramosetron plus dexamethasone injection for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Japanese journal of clinical oncology*, 40(4), 294–301.
31. Yeh, Y. C., McDonnell, A., Klinger, E., Fowler, B., Matta, L., Voit, D., et al. (2011). Comparison of healthcare resource use between patients receiving ondansetron or palonosetron as prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 17(3), 179–185.
32. Astrand B. (2009). Avoiding drug-drug interactions. *Chemotherapy*, 55(4), 215–220.
33. Riu-Viladoms, G., Carcelero San Martín, E., Martín-Conde, M. T., & Creus, N. (2019). Drug interactions with oral antineoplastic drugs: The role of the pharmacist. *European journal of cancer care*, 28(1), e12944.
34. Kratz, T., & Diefenbacher, A. (2019). Psychopharmacological treatment in older people: avoiding drug interactions and polypharmacy. *Deutsches Arzteblatt international*, 116(29-30), 508–518.