

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FEBRİL NÖTROPENİ GELİŞİM RİSKİ OLAN VE
GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR (G-
CSF) KULLANAN KANSER HASTALARININ PATIENT
RISK SCORE (PRS) İLE TAKİBİ VE YAN ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Elif ARAS

**Klinik Eczacılık Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2018

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FEBRİL NÖTROPENİ GELİŞİM RİSKİ OLAN VE
GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR (G-
CSF) KULLANAN KANSER HASTALARININ PATIENT
RISK SCORE (PRS) İLE TAKİBİ VE YAN ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Elif ARAS

**Klinik Eczacılık Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Aygün Ekincioglu**

ANKARA

2018

**FEBRİL NÖTROPENİ GELİŞİM RİSKİ OLAN VE GRANÜLOSİT KOLONİ
STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR (G-CSF) KULLANAN KANSER
HASTALARININ PATİENT RİSK SCORE (PRS) İLE TAKİBİ VE YAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Öğrenci: Elif ARAS

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Aygin EKİNCİOĞLU

Bu tez çalışması 22.06.2018 tarihinde, jürimiz tarafından 'Klinik Eczacılık Programı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı



**Tez
danışmanı:**

Dr. Öğr. Üyesi Aygin EKİNCİOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı



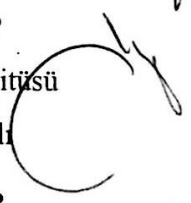
Üye:

Prof. Dr. Mesut SANCAR
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı



Üye:

Prof. Dr. Saadettin KILIÇKAP
Hacettepe Üniversitesi Kansere Enstitüsü
Medikal Onkoloji Anabilim Dalı



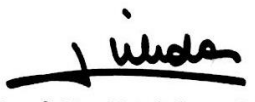
Üye:

Dr. Öğr. Üyesi Ayçe ÇELİKER
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

09 Temmuz 2018


Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- **Tezimin 31.06.2020 tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

13 /07/2018

E. Aras

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Dr. Öğr. Üyesi Aygin EKİNCİOĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Elif ARAS



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bu süreç içerisinde destekleriyle her zaman yanımda olan, akademik duruşuyla bir araştırmacı olarak kendi yolumu çizmemde olanak sağlayan, çalışmaktan büyük keyif aldığım saygıdeğer danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Aygin EKİNCİOĞLU'na,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana sağladıkları katkılardan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kutay DEMİRKAN'a ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayçe ÇELİKER'e,

Bu çalışmanın oluşturulmasında ve yürütülmesinde klinik tecrübeleri ile yol gösteren Sayın Prof. Dr. Saadettin KILIÇKAP'a,

Çalışma süresi boyunca bana sağladıkları hoşgörülü çalışma ortamından dolayı, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Gündüz Tedavi Ünitesi'nin özverili doktor ve hemşirelerine,

Destekleriyle yanımda olan, değerli dostlarım Kamer Tecen Yücel, Nesligül Özdemir, Cansu Uysal ve sevgili bölüm arkadaşlarıma,

Hayatımın her evresinde bana destek olan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan değerli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Aras, E., Febril Nötropeni Gelişim Riski Olan ve Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) Kullanan Kanser Hastalarının Patient Risk Score (PRS) İle Takibi Ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2018. Febril nötropeni, kemoterapinin en önemli doz kısıtlayıcı yan etkisidir. Uluslararası tedavi kılavuzları febril nötropeni riski $>20\%$ olan protokollerde profilaktik olarak granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımını önerirken; riskin $10-20\%$ olduğu protokollerde hastaların bireysel risk faktörlerine göre hekim tarafından değerlendirilmesi ve gerek duyulduğunda tedaviye başlanılmasını önermektedir. Bu çalışmanın amacı; kemoterapi alan hastalarda febril nötropeni riskinin Hasta Risk Skoru (PRS) ile belirlenmesi ve belirlenen yan etkilerin her tedavi küründe klinik eczacı tarafından değerlendirmesini sağlamaktır. Çalışma, 15 Mayıs- 15 Kasım 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği ve Gündüz Tedavi Ünitesi'nde yürütülmüştür. Çalışmaya febril nötropeni riski $> 20\%$ ve $10-20\%$ olan kemoterapi protokollerini alan, hekim tarafından G-CSF tedavisi başlanmış olan hastalar dahil edilmiş ve klinik eczacı tarafından her hasta 3 ay boyunca takip edilmiştir. Çalışmaya 118 hasta dahil edilmiş ve toplam 286 görüşme gerçekleştirilmiştir. Hastaların ilk görüşme ve 2. takip sırasında PRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur ($p= 0,034$). G-CSF kullanımı değerlendirildiğinde; hastaların $34,7\%$ 'sinde 'yetersiz', $22,8\%$ 'inde 'gereksiz' ve $42,3\%$ 'ünde 'uygun' profilaksi sağlandığı saptanmıştır. Yan etki izlemi ile G-CSF ilişkili kas-iskelet sistemi ağrısının tedavinin 2. ve 3. gününde artış gösterdiği belirlenmiştir. Sonuç olarak, PRS klinikte kolay uygulanabilen ve özellikle 'yetersiz' veya 'gereksiz' G-CSF profilaksisi olan hasta gruplarının belirlenmesinde kullanılabilecek uygun bir değerlendirme sistemidir. Klinik eczacı tarafından sürdürülecek ve hastanın raporlayabildiği bir yan etki takip sisteminin hayata geçirilmesi, onkoloji alanında hasta-odaklı ve multidisipliner bakım hizmetlerinin başarısının devamlılığını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: G-CSF, PRS, klinik eczacı, yan etki, febril nötropeni, kemoterapi

ABSTRACT

Aras, E., Monitoring of Side Effects and Assessment of Febrile Neutropenia Risk by The Patient Risk Score (PRS) in Cancer Patients Used Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF), Hacettepe University Institute of Health Sciences, Master Thesis in Clinical Pharmacy, Ankara, 2018.

Febrile neutropenia is the most important dose-limiting side effect of chemotherapy. Although the international treatment guidelines recommend prophylactic use of G-CSF in chemotherapy protocols with a risk of febrile neutropenia (FN) is >20%; the guidelines indicate that physicians should evaluate the patients according to the individual risk factors and G-CSF therapy should be initiated if needed in protocols with a risk of FN is 10-20%. The aim of this study is; to assess the FN risk by the PRS in patients and monitor specified side effects by a clinical pharmacist on each chemotherapy cycle. The study was conducted between May 15th-November 15th 2017 at the Hacettepe University Oncology Hospital Medical Oncology outpatient clinic. The patients who received chemotherapy protocols of a FN risk is 10-20% and >20% and initiated G-CSF by physicians were included in the study and each patient was followed for 3 months by a clinic pharmacist. A total of 118 patients were included and 286 interviews were conducted in the study. There was a statistically significant increase found between the first interview and the second follow-up on the PRS scores of patients ($p=0.034$). According to the guidelines, 34.7% of patients were classified as 'under/ insufficient', 22.8% as 'over / unnecessary' and 42.3% as 'correct / proper' prophylaxis for the G-CSF use. It was observed that G-CSF-related musculoskeletal pain was increased on the 2nd and 3rd days of treatment. As a result, the PRS is easy to use and an appropriate assessment system in term of identifying particularly inadequate or unnecessary G-CSF prophylaxis in clinical practice. Assessment of monitoring of patient-reported side effects by clinical pharmacists will maintain the success of patient-focused and multidisciplinary care services in oncology practices.

Keywords: G-CSF, PRS, clinical pharmacist, side effect, febril neutropenia, risk assessment

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kanser ve Tedavisi	4
2.2. Kemoterapi Kaynaklı Yan Etkiler ve İzlemi	7
2.2.1. Kemoterapi Kaynaklı Miyelosupresyon	12
2.3. Hematopoetik Büyüme Faktörleri ve Kanser Tedavisinde Kullanımı	16
2.4. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktörler	20
2.4.1. Filgrastim	22
2.4.2. Lenograstim	23
2.4.3. Pegfilgrastim	24
2.4.4. G-CSF Kullanımına Bağlı Gözlenen Yan Etkiler	27
2.4.5. G-CSF Kullanımı ve Tedavi Kılavuzları	28
2.5. Klinik Eczacılık ve Onkolojide Klinik Eczacılık Uygulamaları	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
4. BULGULAR	40
4.1. Tanımlayıcı İstatistikler	40
4.2. G-CSF Kullanımı ve PRS ile Febril Nötropeni Riskinin Değerlendirilmesi	45
4.3. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi	49
5.TARTIŞMA	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	63

7. KAYNAKLAR

64

8. EKLER**EK-1:** Etik Kurul Onayı**EK-2:** Febril Nötropeni Riskine Göre Kemoterapi Protokolleri**EK-3:** Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**EK-4:** Hasta İzlem Formu**EK-5:** PRO-CTCAE: Kemoterapi Kaynaklı Yan Etkiler**EK-6:** G-CSF Hasta Bilgilendirme ve İzlem Formu**9. ÖZGEÇMİŞ**

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-FU	5-Fluorourasil
AIDS	Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu (<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ANC	Mutlak Nötrofil Sayısı (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
ASCO	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
CTCAE	Advers Olayların Yaygın Toksisite Kriterleri (<i>Common Toxicity Criteria Adverse Events</i>)
dL	Desilitre
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ECOG	Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ESA	Eritropoezi Sitümüle Edici Ajan
ESMO	Avrupa Tıbbi Onkoloji Topluluğu (<i>European Society For Medical Oncology</i>)
EORTC	Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavi Organizasyonu (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (<i>Food and Drug Administration</i>)
FN	Febril Nötropeni
g	gram
G-CSF	Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>)
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Stimüle Edici Faktör (<i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>)
HER2	İnsan Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
IL-11	İnterlökin 11

i.v	İntravenöz
kg	Kilogram
L	Litre
LDH	Laktat Dehidrogenaz
m²	Metre kare
µl	Mikrolitre
mcg	Mikrogram
MASCC	Kanserde Çokuluslu Destekleyici Bakım Birliği (<i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>)
NCCN	Uluslararası Kapsamlı Kanser Ağı (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI	Uluslararası Kanser Enstitüsü (<i>National Cancer Institute</i>)
PEG	Polietilen Glikol
PRO-CTCAE	Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterlerinin Hasta Tarafından Rapor Edilen Sonuçları (<i>Patient-Reported Outcomes Version of The Common Terminology Criteria For Adverse Events</i>)
PRS	Hasta Risk Skoru (<i>Patient Risk Score</i>)
s.c	Subkütan
VAS	Görsel Ağrı Skalası
VEGFR	<i>Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü</i> (Vascular Endothelial Growth Factor)

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Hematopoez algoritması	18
2.2. Hematopoeitik Büyüme Faktörlerinin Hematopoez Üzerine Etkileri	19
2.3. Avrupa Kanseri Araştırmaları ve Tedavi Organizasyonu Febril Nötropenide G-CSF Kullanım Yaklaşımı	31
3.1. Febril Nötropeni Riskine Göre G-CSF Profilaksisi	38
4.1. Çalışma süresince hastaların kullandığı G-CSF tedavileri	45
4.2. Çalışma süresince hastaların kullandığı G-CSF dozları	46
4.3. Kemoterapi protokolü ve PRS'ye göre hastalardaki G-CSF kullanımları	48

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktörler	26
2.2. MASCC febril nötropeni komplikasyonları risk skorlaması	29
2.3. Hasta Risk Skoru ile tanımlanan risk faktörleri	33
4.1. Hastalara ait kanser tanıları ve diğer kronik hastalıkları	41
4.2. Febril nötropeni gelişim riskine göre hastaların kullanmakta olduğu kemoterapi protokolleri	43
4.3. ATC koduna göre eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar	44
4.4. Çalışma süresince kullanılan orijinal ve biyobenzer G-CSF tedavileri	46
4.5. İlk görüşmede Patient Risk Score (PRS)' da tanımlanan risk faktörlerine göre hasta sayısı	47
4.6. Çalışma süresince febril nötropeni riskinin PRS'ye göre değerlendirilmesi	47
4.7. Çalışma süresince G-CSF kullanımının değerlendirilmesi	49
4.8. PRO-CTCAE ile izlenen yan etkiler	50
4.9. Hastaların takip sürecine göre ağrı skorları	54

1. GİRİŞ

Kanser, vücudun herhangi bir yerinde, hücrenin genetik materyalinin çevresel veya genetik faktörler nedeniyle değişmesi veya bozulması ile ortaya çıkan hastalıklar toplamı olarak tanımlanmaktadır. 2015 yılında, mortalite nedenleri arasında 2. sırada yer alan kanser, 8,8 milyon kişi ile dünyadaki toplam mortalitenin 6'da 1'ini oluşturmaktadır (1).

Kanser tedavisi başlıca kanser hücreleri üzerine etkili olmasına rağmen, özellikle kemoterapi, birçok normal hücreyi de etkileyerek hasta için istenmeyen yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Kemik iliği hücreleri, üreme hücreleri, kıl folikülleri ve gastrointestinal sistem hücreleri özellikle etkilenmekte ve buna bağlı olarak da hastada cilt, kemik iliği ve gastrointestinal sistemde çeşitli yan etkiler görülmektedir.

Kemik iliği hücreleri, özellikle deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına neden olan ve hücre siklusunu inhibe eden ajanlara oldukça hassastır. Bu yüzden miyelosupresif kemoterapötik ajanlarla tedavi edilen hastaların normal hematopoetik hücrelerinde kemoterapi uygulandıktan hemen sonra anlık hasar; uzun süreçte ise kümülatif hasar meydana gelmektedir. Bunun sonucunda hastalarda sitopeniler (anemi, trombositopeni ve lökopeni) görülmektedir.

Febril nötropeni (FN), kemoterapi alan hastalarda kısa süre içerisinde ortaya çıkan sorunların en önemlisidir; genellikle hastanın yoğun tedaviye olan ihtiyacını artırır. Yapılan çalışmalarda hastada febril nötropeni oluşması durumunda, hastanede yatış süresinin uzadığı, tedavi maliyetlerinde ve mortalitede artış (%9,5-12,5) gözlemlendiği belirtilmiştir (2, 3). Özellikle son yıllarda yoğun doz kemoterapi yaklaşımının uygulamada artması ve kemoterapi protokollerine immünolojik ve/veya hedefe yönelik ajanların ve taksanların dahil edilmesiyle FN gelişim riski artmaktadır.

Hastada febril nötropeni gelişmesi durumunda, nötrofil düzeyleri düzelene kadar kemoterapinin ertelenmesi veya kemoterapötik ilaç dozunun azaltılması, sıklıkla uygulanan tedavi yaklaşımlarıdır. Ancak febril nötropenin tedavisi amacı ile kemoterapi sürecinde yapılan bu değişiklikler, ne yazık ki uzun dönemde kemoterapi ile küratif tedavinin başarısını olumsuz etkileyebilmektedir.

Genel olarak, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) hematopoetik hücrelerin farklılaşmasını ve sağ kalımını desteklemek amacı ile kullanılmaktadır; kemoterapi alan hastalarda ise febril nötropenin şiddeti ve süresini azaltabilir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology, ASCO), Uluslararası Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) ve Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavi Organizasyonu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) kılavuzları FN gelişim riski $>20\%$ olan yüksek riskli kemoterapi protokollerinde profilaktik olarak G-CSF kullanımını mutlaka önermekte iken, riskin $10-20\%$ olduğu kemoterapi protokollerinde hastaların bireysel risk faktörlerine (yaş, performans, genel durum vb.) göre hekim tarafından değerlendirilmesini ve gerek duyulduğu durumlarda G-CSF tedavisine başlanmasını önermektedir (2, 4, 5).

Kılavuzlarda FN gelişimi açısından risk faktörleri belirlenmiş olmasına rağmen, risk değerlendirmesi hekimin mesleki tecrübesine ve bireysel yorumuna bırakılmıştır. Literatürde bu faktörlerin daha objektif değerlendirilebilmesi amacıyla EORTC kılavuzu temel alınarak Hasta Risk Skoru (Patient Risk Score, PRS) geliştirilmiştir (6). Bu skora ile hasta için planlanan tedavi öncesinde FN açısından risk faktörleri göz önünde bulundurularak uygun G-CSF profilaksisine başlanabileceği öngörülmektedir.

Febril nötropeni gibi istenmeyen durumların gözlenebilmesinin yanı sıra, kemoterapi protokolüne göre tedavi süresince hastada yan etkilerin gözlenmesi de kaçınılmazdır. Kemoterapi kaynaklı yan etkilerin izlemi, genellikle Uluslararası Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute, NCI) Advers Olayların Yaygın Toksisite Kriterleri (Common Toxicity Criteria Adverse Events, CTCAE)'de yer alan belirli soruları içeren bir izlem formu ile değerlendirmektedir. Ancak bu kriterler, G-CSF tedavisi ile gözlenen yan etkilerin (özellikle kemik ve kas iskelet sistemi ağrısı) izlemi için yeteri kadar belirleyici değildir. Yan etkileri değerlendiren bu kriterler 2010 yılında güncellenmiş (NCI-CTCAE v.4.03); ancak oldukça kapsamlı ve uzun olması sebebiyle klinik pratikte kullanımı kısıtlayıcı bulunmuştur. Bu nedenle NCI tarafından advers olayları hasta perspektifinden değerlendirmek amacıyla Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterlerinin Hasta Tarafından Rapor Edilen Sonuçları (Patient-Reported Outcomes version of the Common

Terminology Criteria for Adverse Events, PRO-CTCAE) formu geliştirilmiştir. Bu form, hasta tarafından 0-4 arasındaki bir derecelendirme skalasında yanıtlanan ve son 1 hafta içerisinde hastanın yaşadığı şikayetleri değerlendiren, 78 semptomatik yan etkiyi temsil eden 124 sorudan oluşan bir ankettir (7). PRO-CTCAE'nin tamamının uzun ve kapsamlı sorular içermesi sebebiyle, literatürde araştırma amacı ile düşünülen spesifik semptomların belirlenerek değerlendirildiği çalışmalar da yer almaktadır.

Bu çalışma ile, febril nötropeni gelişim riski olan kemoterapi protokollerini alan kanser hastalarında febril nötropeni gelişim riskinin PRS ile belirlenmesini ve yan etkilerin de PRO-CTCAE ile klinik eczacı tarafından değerlendirilmesi ve izlenmesi; böylelikle kemoterapi ile tedavi sürecinde klinik eczacının sağlık ekibine dahil olması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser ve Tedavisi

Kanser, vücudun herhangi bir yerinde, hücrenin genetik materyalinin çevresel veya genetik faktörler nedeniyle değişmesi veya bozulması ile ortaya çıkan hastalıklar toplamı olarak tanımlanmaktadır (8).

Genetik materyal, hücrenin düzenli ve kontrollü bir şekilde büyümesini ve çoğalmasını sağlar ve genlerde meydana gelen bir değişim (mutasyon), hücre büyüme ve çoğalmasının kontrolsüz olmasına, hücre bölünmesini tetikleyen çok fazla protein üretilmesine veya hücre çoğalmasını durduran proteinlerin üretilmemesine neden olur (9). Normalde, büyüyen ve ihtiyaç duyulan yeni hücrelere bölünen vücuttaki hücreler, kanser meydana geldiğinde zamanla normal olmayan bir hale gelerek, eski ve hasarlı hücrelerin de hayatta kalmasına ve ihtiyaç duyulmasa da yeni hücrelerin oluşmasına yol açar. Oluşan bu yeni hücreler, sürekli bölünebilir ve tümör adı verilen yapılara dönüşebilir.

Kanser, genetik ve bazı dış etkenler nedeniyle oluşabilir. Dış etkenler arasında; fiziksel (ultraviyole ve iyonize radyasyon gibi), kimyasal (asbest, sigara içerikleri, aflatoksin ve arsenik gibi) ve biyolojik (bakteri, parazit ve bazı virüs enfeksiyonları gibi) karsinojenler sayılabilir (9). Kimyasal karsinojenler sıklıkla organ-spesifik epitel hücre hedeflidir ve genetik hasara neden olur. DNA hasarı ile ilişkili kimyasallar ya direkt olarak çevresel maruziyet ile ya da dolaylı endojen mutajenik yollarla ortaya çıkabilir. Farklı kanser tiplerinde genetik faktörlerin etkileri de farklıdır; çocukluk çağı kanserlerinin %30'u genetik faktör ile ilişkili iken, yetişkin kanserlerinde bu oran %5-10 arasındadır (9).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2012 yılında 14 milyon yetişkin kanser tanısı almıştır (1). 2015 yılında mortalite nedenleri arasında 2. sırada yer alan kanser, 8,8 milyon kişi ile dünyadaki toplam mortalitenin 1/6'sını oluşturmaktadır (1). Mortalite oranı erkeklerde daha yüksek olmakla birlikte (207,9 kişi/ 100.000 erkek; 145,4 kişi/ 100.000 kadın) (10); sıklıkla akciğer (1,69 milyon kişi), karaciğer (778.000 kişi), kolorektal (774.000 kişi), mide (754.000 kişi) ve meme (571.000 kişi) kanserleri nedeniyle mortalite gözlendiği bildirilmiştir (11).

2018 yılında, herhangi bir kanser türü açısından 1.735.350 yeni vakanın görüleceği ve yaklaşık 609.640 kişinin kanser nedeniyle öleceği tahmin edilmekte ve önümüzdeki 20 yıl içinde yeni kanser vakası sayısının 22 milyona ulaşacağı düşünülmektedir (10).

Uluslararası Kanser Enstitüsü 2008-2014 verilerine göre; tüm kanser hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranı %66,9'dur (12). Bu oranlar cinsiyet ve kanser tipine göre değişiklik gösterebilir; 5 yıllık sağ kalım oranı kolon ve rektum kanseri hastalarında, erkek ve kadınlarda sırasıyla %64,1 ve %64,9 iken; pankreas kanseri hastalarında ise %8,8 ve %8,3 olarak belirtilmiştir (12).

Gelişen teknolojiye bağlı artan tedavi seçenekleri ile sağ kalım oranlarında değişiklikler görülmektedir. Örneğin; meme kanseri hastalarında, son 30 yıl içerisinde 5 yıllık rölatif sağ kalım oranı, yaygın mamografi kullanımı, erken teşhis farkındalığının artması ve kemoterapi, hedefe yönelik ajanlar ve hormon tedavilerinin geliştirilmesiyle artış göstermiştir (13). Hastalığın evresi, histolojisi, hormon reseptör durumu ve insan büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) durumu gibi kanser ile ilişkili faktörler sağ kalım oranlarını etkilemektedir. Lokalize evrede teşhis edilen meme kanseri hastalarının 5 yıllık rölatif sağ kalım oranı %99'dur (13). Akciğer kanseri hastalarında 1975-1977 yılları arasında 1 yıllık rölatif sağ kalım oranı %34 iken bu oran 2008-2011 yılları arasında gelişen cerrahi teknikler ve kemo-radyasyon nedeni ile %45'lere kadar artış göstermiştir (13).

Amerika Kanser Birliği 2016 verilerine göre; prostat, melanom, kolon ve rektum kanserleri erkeklerde görülen en yaygın üç kanser türü iken; meme, uterin korpus, kolon ve rektum kanserleri kadınlarda görülen en yaygın üç kanser türü arasındadır (14).

2014 Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre; kanser insidansı toplamda yüz binde 210,2'dir ve Türkiye'de kanser insidansı erkeklerde dünya insidansının üzerinde seyrederken, kadınlarda daha düşüktür (15). Erkeklerde insidansı en yüksek kanser türleri arasında akciğer, prostat ve kolorektal kanser görülürken; kadınlarda ise meme, tiroid ve kolorektal kanser ilk sıralarda yer almaktadır (15). Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı ülkemizin de içinde bulunduğu 184 ülkenin incelendiği Globocan çalışmasının Türkiye verilerine göre; mortaliteye en sık sebep olan ilk üç

kanser sıralamasında erkeklerde; akciğer, prostat ve mide kanseri ön plandayken bu sıralama kadınlarda; meme, mide, kolorektum kanseri şeklindedir (16).

Kanser tedavisi, kanserin tipi ve prognozu ile ilişkili olup, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, hedefe yönelik tedavi ve hormon tedavisi gibi seçeneklerin tek başına veya kombine olarak kullanılması ile sağlanmaktadır (8).

Kemoterapi, kanserli hücrelerin büyümesini yavaşlatma veya durdurmayı amaçlayan ilaçların kullanıldığı bir tedavi şeklidir; tek başına veya diğer tedaviler ile birlikte birçok solid tümör tipinde ve hematolojik malignitelerde kullanılmaktadır. Kanser tipine, kanser hücrelerinin mikroskoptaki görüntüsüne, kanser yayılımı ve hastanın genel durumuna bağlı olarak farklı ilaç tedavilerinden oluşabilir. Kemoterapi, cerrahi veya radyoterapi öncesinde tümörün daha küçük olmasını sağlıyor ise ‘neoadjuvan kemoterapi’; radyoterapi veya cerrahiden sonra kanser hücrelerinin tahrip edilmesini sağlıyor ise ‘adjuvan kemoterapi’ olarak adlandırılmaktadır (17).

Tümör hücreleri, birçok genetik ve epigenetik değişim sonucunda oluşur ve bu süreçte neo-antijen adı verilen immün sistem tarafından tanınabilen farklı antijenler oluşturur. Kanser hücreleri immün sistem tarafından tanınmamak için lokal immün sistemden kaçma ve sistemik T hücre sinyalini bozmayı kapsayan birçok direnç mekanizması geliştirir. Kanser hücrelerinin vücudun normal immün cevabından etkilendiği bilinmektedir ve bu alanda birçok çalışma yapılmaktadır. 2010 yılından bu yana immünoterapiler ile ilgili gelişmeler hız kazanmıştır. İmmünoterapi stratejileri arasında hastanın tümör antijenleri ile aşılması ve kanser hücrelerine karşı oto-immün sistemin cevap verme yeteneğinin artırılması gibi stratejiler yer almaktadır. Bu amaçla monoklonal antikorlar, immün sistem kontrol inhibitörleri, adaptif hücre transferi, sitokinler, aşılar ve Bacillus Calmette-Guerin (BCG) gibi onkolitik virüsler kullanılmaktadır (18). Melanom, akciğer kanseri, böbrek tümörü, lenfoma, mesane tümörü ve baş-boyun tümörlerinde immünoterapi kullanılmaktadır. Bazı çalışmalar, yüzeysel mesane kanseri olan hastalarda, ilerlemiş olanlar da dahil olmak üzere, intravezikal BCG'nin yanıt ürettiğini göstermiştir (19). Geleneksel kemoterapi rejimlerine immünoterapi ajanlarının ilave edilmesiyle tedaviden alınacak olan cevabın artacağı düşünülmektedir.

Kök hücre transplantasyonu, belirli kanser tiplerinde, yüksek doz kemoterapi veya radyoterapi ile tahrip olmuş kan yapıcı organları onaran bir süreçtir. Kök hücre transplantasyonu, kanser ile direkt olarak mücadele etmez ancak kök hücre üretme kabiliyetini yenileyerek yardımcı olabilir. Miyeloablatif olmayan allojenik transplantasyon ve donör lenfosit infüzyonlarının kullanımı, çeşitli hematolojik malignitelerde standart tedavi olarak kabul edilmiştir (19). Gyurkocza ve arkadaşları, 274 akut miyeloid lösemi hastasında, miyeloablatif olmayan kök hücre transplantasyonundan sonra 5 yıl sağ kalım oranının %33 olduğunu göstermiştir (20).

Kanser tedavisi, hastalığın tipi ve klinik seyri ile birlikte hastanın komorbiditeleri ve klinik tablosuna bağlı olarak değişmektedir. Her hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi ve hasta için en uygun seçeneğin uygulanması kanser tedavisinin sürekliliği ve başarısı için önemlidir.

2.2. Kemoterapi Kaynaklı Yan Etkiler ve İzlemi

Kanser tedavisi, özellikle kemoterapi, hasta için istenmeyen yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Hastalık, hasta ve tedavi ile ilişkili birçok değişken bulunduğu için kemoterapi ilişkili yan etki insidansları değişmektedir. Ancak kemoterapi alan birçok hastanın istenmeyen yan etkiler ile karşı karşıya kaldığı bilinmektedir. Chopra ve arkadaşlarının 1008 hastanın dahil edildiği gözlemsel çalışmalarında, hastaların %58,6'sında advers ilaç reaksiyonlarının görüldüğü, bu oranın kadınlarda %73,6 ve erkeklerde %26,4 olduğu belirtilmiştir (21).

Kemoterapi ilişkili olarak görülen yan etkiler hastanın yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. Yaşam kalitesinin kötüleşmesi ise, hastanın tedaviye devamlılığını ve tedavi sonuçlarını etkileyen önemli unsurlardan biridir (22). Evre I-II meme kanseri olan 86 kadının dahil edildiği bir çalışmada, tedavi süresince normal yaşamlarında az veya hiç aksaklık yaşamayan hastaların %84'ünün yaşam süresini 6 ay uzatacak bir kemoterapi alma isteğinin olduğu belirtilirken, günlük yaşamlarında ciddi sorunlar/aksaklıklar yaşayan hastalarda bu oranın %58 olduğu gösterilmiştir (22).

Kemoterapi ile ilişkili yan etkiler tedavide doz azaltılmasına ve tedavinin ertelenmesine de neden olabilmektedir. Llopis-Salvia ve arkadaşları, 532 hasta ve 3559 kemoterapi kürünü inceledikleri retrospektif kohort çalışmalarında, advers ilaç

reaksiyonlarının planlanan kürlerin %12,9’unda kemoterapi doz yoğunluğunun azaltılmasına ve hastaların %57’sinde tedavinin ertelenmesine neden olduğunu göstermiştir (23). Munker ve arkadaşları, FOLFOX (5-fluorourasil (5-FU), lökovorin, oksaliptatin) veya FOLFIRI (irinotekan, 5-fluorourasil, lökovorin) rejimlerini alan 190 hastanın dahil edildiği çalışmalarında, hastaların %42’sinde yan etkilerden dolayı kemoterapi dozunun azaltıldığını ve doz azaltılmasının temel nedeninin nötropeni olduğunu belirtilmiştir (24).

Kemoterapi bir yandan vücuttaki kanserli hücreleri yok etmeye çalışırken, diğer yandan hızlı çoğalmakta olan normal hücrelere de etki etmektedir. Özellikle kemik iliği, gonadlar (üreme hücreleri), gastrointestinal sistem ve cilt hücreleri (özellikle kıl folikül hücreleri) daha fazla etkilenir ve buna bağlı olarak da hastada cilt, kemik iliği ve gastrointestinal sistemde çeşitli yan etkiler görülebilir (25). Görülen yan etkilerin sıklığı ve şiddeti, tedavi aynı olsa bile kişiden kişiye değişebilmektedir. Hastanın aldığı tedavinin çeşidi, tedavi kürünün sıklığı, hastanın yaşı ve hastanın var olan diğer sağlık sorunları gözlenebilecek yan etkileri ve şiddetini değiştirebilmektedir (26)

Geleneksel kemoterapi ilaçlarından platin analoglarının en yaygın görülen yan etkilerinin bulantı, nefrotoksisite, ototoksisite ve miyelosupresyon olduğu, mikrotübüllere etki eden vinka alkaloidlerinin ciddi nörotoksisiteye neden olduğu ve pirimidin analoglarından 5-fluorourasilin en yaygın görülen yan etkilerinin gastrointestinal sistem yan etkileri ve miyelosupresyon olduğu bilinmektedir (27).

Kemoterapi ilişkili yan etkiler, kemoterapötik ilacın dozu ile de ilişkilidir. Yapılan bir meta-analizde, paklitakselin doz yoğunluğu ile nötropeni ve nöropati gözlenme riski arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (28).

Aynı kanser tipi üzerinde etki gösteren geleneksel tedavi rejimleri arasında, yeni ajanlar ile geleneksel tedavilerin birlikte uygulandığı kombine tedavi rejimlerinde yan etki gözlenme sıklığı değişebilmektedir. Örneğin, pankreas kanseri tedavisinde kullanılan, kombine bir rejim olan FOLFIRINOX (5-FU, folinik asit, irinotekan ve oksaliptatin) ve gemesitabinin karşılaştırıldığı çalışmada, düzey 3 ve 4 advers olay insidansının kombine rejimde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla nötropeni: %5,4 ve %1,2; trombositopeni: %9,1 ve %3,6; diyare: %12,7 ve %1,8; periferik nöropati: %9 ve %0) (29). Belani ve arkadaşlarının yaptığı, küçük

hücreli olmayan akciğer kanseri 170 hastanın dahil edildiği, randomize faz II çalışmasında, aksitinib ile kombine pemetrekset-sisplatin tedavisi ile pemetrekset-sisplatin tedavileri karşılaştırılmış ve aksitinib ile kombine tedavi alan hastalarda hipertansiyon, diyare ve disfoninin daha sık görüldüğü saptanmıştır (30).

Yeni geliştirilen immünolojik ve hedefe yönelik ajanların da dermatolojik, hepatik, pankreatik, renal ve kardiyovasküler sistem yan etkilerinin olduğu bilinmektedir (31). Santoni ve arkadaşlarının hedefe yönelik ajanların kardiyotoksik yan etki insidansını araştırdığı 31 çalışmayı kapsayan meta-analiz çalışması sonucunda, vandetanib, ramusirumab ve aflibersept kullanan hastalarda 3-4 düzeyinde kardiyak yan etkilerin gözlemlendiği belirtilmiştir (32). Farklı tiplerde immün checkpoint inhibitörleri (sitotoksik T lenfosit aracılı antijen-4 (anti-CTLA-4) ve programlanmış hücre ölüm proteini-1 (PD-1) gibi) ve kombinasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, anti-CTLA-4 ile tedavi edilen hastaların %27,3'ünde, anti-PD-1 ile tedavi edilen hastaların %16,3'ünde ve her iki grubun kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların ise %55'inde tedavi ilişkili düzey 3-4 yan etkilerin görüldüğü belirtilmiştir (33).

Kemoterapi ile ilişkili yan etkiler arasında; alopesi, deride kaşıntı, kızarıklık, kuruluk ve tırnak değişiklikleri gibi sık gözlenen dermatolojik yan etkiler de yer almaktadır. Dermatolojik yan etkiler, özellikle radyoterapi ile tedavi edilen baş-boyun kanseri ve meme kanseri hastalarında daha sık görülmektedir (34). Kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun dermatolojik yan etkilerin kötüleşmesine neden olabildiği bilinmektedir (34). Geleneksel kemoterapilerden paklitaksel, doksorubisin, 5-FU ve dosetaksel alopesi ve tırnak değişiklikleri yaparken; sorafenib, sunutinib gibi yeni ajanlar deride kızarıklık, saç ve ciltte depigmentasyon ve el-ayak reaksiyonu gibi dermatolojik yan etkilere neden olmaktadır (35, 36).

Kanser tedavisinin gastrointestinal sistemde neden olduğu yan etkiler arasında; bulantı-kusma, tat kaybı, mukozit, diyare ve konstipasyon sayılabilir. Görülen bu yan etkiler hastalık, kemoterapi, radyoterapi ve eş zamanlı kullanılan ilaç (ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi) kaynaklı olabilmektedir (37) Kemoterapi alan kanser hastalarının %70-80'inde ve ileri evre kanser hastalarının %21-68'inde, tedavi edilmemiş mide bulantısı veya kusma görülmektedir (38). Bulantı-kusma

ciddi metabolik bozukluklara, malnütrisyon ve elektrolit bozukluklarına neden olarak hastanın yaşam kalitesini azaltabilir. Diyare, bazı kemoterapi rejimlerinde, yaygın görülen bir yan etkidir ve gözlenme sıklığı ilaçlara bağlı olarak %50-80 arasında değişmektedir (38). Gastrointestinal sistem tümörleri ve nöroendokrin tümörler de diyareye neden olabilir. Dirençli diyarede uygun hidrasyonun sağlanamaması ve elektrolit dengelerinin korunamaması durumunda hastada komplikasyonlar görülebilir. Yaşlı hastalarda yaygın görülen gastrointestinal sistem yan etkilerinden biri olan konstipasyon ise, terminal hastalığı olan kanser hastalarının %50-87'sinde görülmektedir ve baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı-kusma, anksiyete, hemoroid ve üriner komplikasyonlara neden olabilmektedir (38). Gastrointestinal sistemde görülen bu yan etkilerin birçoğu hastanın nütrisyonel durumunun ve genel durumunun bozulmasına neden olabileceği için oldukça önemlidir.

Kanser hastalarında görülen bulantı-kusma, ağrı, nötropeni, trombositopeni, anemi, stres gibi yan etkilerin yönetimine yönelik olarak NCCN, ASCO, EORTC gibi birçok kuruluşun kılavuzları bulunmaktadır. Kılavuzlar yan etkilerin değerlendirilmesi ve izlenmesinde risk faktörlerinin belirlenmesi, önlenmesi ve tedavisine yönelik güncel bilimsel veriler doğrultusunda klinisyenlere yol göstermektedir. Yan etkilerin önlenmesi ve tedavisi için uygulanan destekleyici tedaviler, yan etkilerin sıklığı, şiddeti ve yan etkiler ile ilişkili komplikasyonların gelişmesini azaltarak; kemoterapinin aksamadan devam etmesini ve hastanın tedaviye olan uyuncunu artırmaktadır.

Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından, CTCAE olarak bilinen, kanser tedavisi alan hastalar için çeşitli organ toksisitesinin şiddetini belirlemek amacıyla advers olaylar için standartlaştırılmış tanımlar yayınlanmıştır. Sağlık çalışanları tarafından hastada görülen yan etkilerin takibi, CTCAE'ye göre derecelendirilerek yapılmaktadır.

Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE); NCI tarafından advers olayları hasta perspektifinden değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (7). PRO-CTCAE'de advers etkilerin her biri için skor aralığı 0-4 arasında değişmektedir. Yan etkinin sıklığı; 'hiç', 'nadiren', 'ara sıra', 'sıklıkla' ve 'neredeyse her zaman' ile gösterilirken; yan etkinin şiddeti için 'hiç', 'hafif', 'orta', 'şiddetli' ve 'çok şiddetli' tanımlamaları

kullanılmakta ve yan etkinin hastanın hayatına olan etkisi için ise ‘hiç’, ‘çok az’, ‘biraz’, ‘sık sık’ ve ‘çok fazla’ seçenekleri ile belirtilmektedir. PRO-CTCAE, hastanın son 1 hafta içerisinde yaşadığı şikayetleri değerlendiren, 78 yan etkiye ait 124 sorudan oluşan bir ankettir. Bu sorular, ağrı, yorgunluk, mide bulantısı gibi semptomatik yan etkileri, döküntü, el ayak sendromu gibi kütanöz yan etkileri ve hasta tarafından anlamlı bir şekilde raporlanabilen tüm yan etkileri içermektedir. Hastalar tarafından anlamlı olarak değerlendirilebilen 78 yan etki 800’den fazla CTCAE teriminden türetilmiştir. PRO-CTCAE, semptomların varlığını, miktarını, şiddetini, sıklığını ve hastanın yaşamı üzerine etkisini belirleyici soruları içermektedir.

PRO-CTCAE ve CTCAE arasında belirgin bir benzerlik olsa da, CTCAE dereceleri ile PRO-CTCAE puanları arasında farklar da mevcuttur. PRO-CTCAE puanları ile CTCAE düzeyleri arasındaki bu farkın, pratikte klinisyenler için ‘önemsememe’ veya hastalar tarafından ‘aşırı rapor ediliyor’ anlamına gelmeyeceği vurgulanmıştır.

PRO-CTCAE, klinik araştırmalarda semptomatik tedavi ile gözlenen yan etkilerin tanımlayıcı bir şekilde raporlaması için kullanılabilen sistematik ve esnek bir araçtır. Klinisyenlerin ilgili klinik çalışmalarda odaklanmak istedikleri semptomatik advers olayları belirledikten sonra, çalışmaya özgü bir form oluşturabileceği belirtilmiştir. PRO-CTCAE’nin tamamının uzun ve kapsamlı sorular içermesi sebebiyle, literatürde araştırma amacı ile düşünülen spesifik semptomların belirlenerek değerlendirildiği çalışmalar da yer almaktadır (39, 40). Ancak PRO-CTCAE puanlama sisteminde, niteliklerin tek bir skora dönüştürülmesi veya nasıl daha iyi analiz edilebileceği konusu henüz netleşmemiştir.

Falchook ve arkadaşları, kemo-radyoterapi alan baş-boyun kanseri tanısı olan hastalarda tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonraki 6 ay süre ile yan etkileri (anksiyete, ağrı, halsizlik, kulak çınlaması, ses kısıklığı, ağız kuruluğu, iştahsızlık, bulantı, kusma, depresyon, disfaji, dermatit ve mukozit) izlemiştir. Çalışmada yan etkiler klinisyenler tarafından CTCAE ile takip edilirken, hastalar tarafından PRO-CTCAE ile takip edilmiştir. Çalışma sonunda özellikle fiziksel muayene ile tespit edilemeyen semptomlarda (halsizlik gibi) klinisyenler tarafından bildirilen yan etki şiddetinin hastalar tarafından bildirilenden daha düşük olduğu gösterilmiştir (41).

Benzer şekilde, Christodoulou ve arkadaşları tarafından akciğer kanseri tanısı olan hastalarda disfaji, göğüs ağrısı, dispne, öksürük, hemoptizi, iştahsızlık, halsizlik, anksiyete ve depresyon gibi yan etkiler klinisyenler tarafından CTCAE ile ve hastalar tarafından PRO-CTCAE ile takip edilmiştir. Bu çalışma sonucunda da; disfaji, göğüs ağrısı, hemoptizi ve halsizlik gibi yan etkilerde hastaların belirttikleri şiddetin klinisyenler tarafından bildirilen şiddetten daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, hastanın yan etki değerlendirme derecesi ve yaşam kalitesi skorları arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir (42).

PRO-CTCAE'nin farklı ülkelerde, farklı hasta gruplarında yan etkileri izlemek ve değerlendirmek için kullanımı olsa da, bu konuda Türkiye'de yapılmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

2.2.1. Kemoterapi Kaynaklı Miyelosupresyon

Kemik iliği hücreleri, özellikle DNA hasarına neden olan ve hücre siklusunu inhibe eden ajanlara oldukça hassastır. Bu yüzden miyelosupresif kemoterapötik ajanlarla tedavi edilen hastaların normal hematopoetik hücrelerinde kemoterapi uygulandıktan hemen sonra anlık hasar; uzun süreçte ise kümülatif hasar meydana gelmektedir. Bunun sonucunda hastalarda sitopeniler (anemi, trombositopeni ve lökopeni) görülmektedir.

Anemi

Anemi, vücutta yeterli miktarda kırmızı kan hücresi (eritrosit) olmaması durumu olarak tanımlanabilir. Kemik iliğinde üretilen eritrositler, vücuttaki oksijenin taşınmasında temel rol alan önemli hücrelerdir. Anemi patofizyolojisi; kırmızı kan hücrelerinin üretiminde azalma, eritrosit yıkımında artış ve kan kaybı şeklinde gruplandırılabilir (43). Anemi, hemoglobin konsantrasyonu, eritrosit sayısı ve hematokrit değerinin azalması ile karakterizedir.

Kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerin yanı sıra kemik iliğini etkileyen kanserler de, anemiye neden olabilmektedir. Kanser hücreleri, kemik iliğine infiltrasyon yaparak hematopoezi direkt olarak suprese eder ve böylece eritrositlerin yaşam süresini kısaltabilen, eritrosit üretimini azaltabilen demir sekestrasyonuna neden olan sitokinleri üretilir (43). Kanserli hastaların %30-90'ında anemi

görülmektedir (43). Tümör tipine ve kanser evresine bağlı olarak anemi, solid tümörlü hastaların %31-50'sinde tanı anında bile gözlenmektedir ve hematolojik neoplazmalarda bu oran daha da yüksektir (44).

Kemoterapi ile ilişkili anemi, tedavinin miyelosupresif etkisi ve direkt böbrek tübüllerine olan etkisi sebebiyle gözlenebilmektedir (45). Özellikle platin bazlı tedaviler, kemik iliğinden eritrosit üretimini stimüle eden eritropoetin üretimini azaltmaktadır (45). Kanama, hemoliz, kalıtsal hastalıklar, böbrek yetmezliği, nütrisyonel eksiklik, kronik hastalık anemisi gibi altta yatan komorbiditeler de anemiye neden olabilir (43).

Anemi, kanser hastalarında görülen yorgunluk ve halsizliğin önemli nedenlerinden biridir. Anemi için uygun tedavi, altta yatan etiolojinin tedavisi, kan transfüzyonu, eritropoezi stimüle edici ajan (ESA) kullanımı veya oral veya intravenöz (i.v) demir gibi destekleyici ajanlar ile sağlanabilir (43). Kan transfüzyonunda amaç kanın oksijen taşıma kapasitesindeki eksikliği gidermektir. Kan transfüzyonunda tüm hastalar için hedeflenen tek bir hemoglobin değeri olmamakla birlikte her hasta bireysel özelliklerine uygun olarak değerlendirilmelidir. Eritrosit üretimi genellikle, böbreklerden üretilen bir sitokin olan eritropoetin tarafından sağlanmaktadır ve ESA'ların düşük eritrosit seviyeleri olan hastalarda eritropoezi uyardığı gösterilmiştir. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından miyelosupresif kemoterapi alan hastalarda anemi tedavisi için onaylanan ilk ESA, rekombinant insan eritropoetini olan epoetin alfa ve ikinci jenerasyon epoetin ise darbepoetin alfa'dır (43).

Trombositopeni

Vücutta kanın pıhtılaşmasına ve kanamanın durdurulmasına yardımcı olan, diğer kan elemanlarıyla birlikte kemik iliğinde üretilen trombositler normalde milimetrede 150.000 ile 450.000 arasında bulunmaktadır. Trombosit sayısının bu değerlerin altına düşmesi trombositopeni olarak tanımlanmaktadır (46).

Kemoterapinin indüklediği trombositopeni; tümör tipi, hastalığın kemik iliği infiltrasyonu ve hastadaki bireysel faktörlere bağlı olabilir (47). Platin, antrasiklin, gemsitabin ve taksan bazlı 4 ana rejimle tedavi edilen 43.995 solid tümörlü hastanın (62.072 kemoterapi rejimi) dahil edildiği gözlemsel bir çalışmada, kemoterapinin

indüklediği trombositopeni insidansının %52 olduğu görülmüştür (48). Trombositopeni insidansının taksan bazlı kemoterapi alan hastalarda %21,9, gemsitabin bazlı rejimlerle tedavi edilen hastalarda %64,2 olduğu ve kemoterapinin indüklediği trombositopeninin %61,7 oranında kolorektal kanserde görüldüğü belirtilmiştir (47). Hassan ve arkadaşları, kemoterapinin indüklediği 320 trombositopeni hastasını dahil ettiği gözlemsel çalışmasında trombositopeni insidansının kür sayısının artmasıyla ilişkili olduğunu saptamıştır (sırasıyla 1. , 2. , 3. ve 4. kürde %0,6, %17,8, %37,8 ve %43,8) (49). Ayrıca yapılan çalışmalarda, sisplatin, karboplatin, gemsitabin, karmustin veya lomustin gibi spesifik rejimlerin, solid tümörlü hastalarda kanama riskinde önemli artışa neden olduğu gösterilmiştir (47).

Trombositopeni gelişmesi durumunda hastanın tedavisinin ertelenmesi veya kemoterapi dozunun azaltılması sıklıkla yapılan uygulamalardır, ancak bu durum uzun dönemde hastanın tedavisinde olumsuz etkilere neden olabilir (48). Wu ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların %22,7'sinde tedavinin ertelenmesi gerekmiştir (48). Özellikle pediatrik kanserler, lenfoma ve lösemi gibi hastalıkların tedavisinde trombositopeni, en önemli doz kısıtlayıcı etki olarak belirtilmiştir (50).

Trombosit infüzyonu, trombositopeninin en yaygın kullanılan tedavisidir ancak bu tedavi ile transfüzyon reaksiyonu, transmisyon enfeksiyonu, alloimmünizasyon ve trombosit değerlerinin yönetiminde zorluk gibi risklerin olduğu bilinmektedir (51).

Nötropeni

Bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı vücudun ilk savunma hattını oluşturan hücreler nötrofillerdir. Nötrofiller (polimorfonükleer lökositler veya poliler) kanda ve dokularda, nükleuslarının şekilleri ve hafif pembe sitoplazmaları ile kolayca tanımlanabilir (52).

Günlük üretilen nötrofil sayısının yaklaşık 10×10^9 olduğu tahmin edilmektedir ve nötrofiller kemik iliğinden enflamasyonun olduğu dokuya doğru bir seçicilik göstermektedir (52). Belirgin olarak yüksek nötrofil sayılarında (lösemoid reaksiyonlarda) bile, nötrofiller rastgele vücut dokularına sızmaz, ancak herhangi bir

enflamasyon olması durumunda, çok sayıda nötrofil hızlı bir şekilde birikip, vücudu işgal eden patojenlere karşı savunma geliştirir (52).

Nötropeni farklı şekillerde tanımlanmasına rağmen sıklıkla mutlak nötrofil sayısının (ANC) $<500 \mu\text{L}^{-1}$ olması veya 48 saat içinde $<500 \mu\text{L}^{-1}$ olmasının beklenmesi olarak tanımlanır (53). Nötrofil sayısı $<500 \mu\text{L}^{-1}$ olduğu durumlarda enfeksiyon riski artar ve bu risk dolaşımında bulunan nötrofil sayısı ile ilişkilidir (54). ANC $<100 \mu\text{L}^{-1}$ olması ‘şiddetli nötropeni’; nötropeniye eşlik eden ateş olması durumu ise ‘febril nötropeni’ olarak tanımlanır. Nötropenik hastalarda ateş, vücut sıcaklığının $>38,3^{\circ}\text{C}$ olması veya sıcaklığın bir saatten uzun süre $>38^{\circ}\text{C}$ olması olarak belirtilmiştir (53).

Nötropeni, kemoterapi ilaçlarının yan etkisi olabileceği gibi, lösemi, lenfoma gibi durumlarda, kanserin kemik iliğine yayılması nedeniyle ya da kemik iliğini etkileyen radyoterapi alınması sebebiyle oluşabilir (2). Nötropeni gözlenme riski, 70 yaş üzeri kişilerde, Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS), böbrek nakli gibi bağışıklık sistemini baskılayan hastalıkların olması durumunda daha fazladır ve nötropenin varlığı da, hastada bakteri ve mantar enfeksiyonu riskini artırmaktadır (55). Enfeksiyon riski ve nötrofil sayısı arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir, bunun yanı sıra nötropeni süresinin uzaması da (> 7 gün) enfeksiyon riskinde anlamlı bir artışa neden olmaktadır (56).

Solid tümörlerin %10-50'sinde ve hematolojik malignitelerin >80 'inde, en az bir kemoterapi döngüsü boyunca nötropeni ile ilişkili ateş görüleceği belirtilmiştir (56). Febril nötropeni gelişen hastalarda enfeksiyon gelişme oranı %50 civarındadır ve bu hastalarda enfeksiyon hızla ilerleyebileceği için empirik antibiyotik tedavisinin sağlanması önemlidir (57). Ciddi nötropeni görülen (ANC $< 0,5 \times 10^9$) hastaların %20'si bakteriemiktir (57) ve hastalarda sıklıkla solunum yolları, akciğer ve cilt enfeksiyonları görülmektedir. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi aerobik gram-negatif bakteriler ve *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* gibi gram pozitif koklar nötropenik kanser hastalarında bakteriemiyeye neden olmaktadır (57).

Febril nötropeni varlığı; genellikle hastanın yoğun tedaviye olan ihtiyacını artırır, hastanede yatış süresinin uzamasına, hastane maliyetleri ve mortalitede artışa neden olur (58). Hastada febril nötropeni gelişmesi durumunda, nötrofil düzeylerinin

normal seviyelere ulaşana kadar hastanın kemoterapisinin ertelenmesi veya kemoterapi dozunun azaltılması sıklıkla uygulanan yaklaşımlardır. Kemoterapide yapılan bu değişikliklerin, uzun dönemde küratif tedavinin başarısını olumsuz etkileme riski de vardır. Over, akciğer ve meme kanserleri ile lenfoma tedavisinde planlanan kemoterapi rejimlerinin uygulanamamasının hastalık kontrolünü olumsuz etkileyerek kötü sonuçlara (sağ kalımda azalma gibi) neden olduğu belirtilmiştir (2). Bu nedenle nötropeni ve nötropeni ile ilişkili komplikasyonlar, kanser tedavisinin en önemli doz kısıtlayıcı toksisitesi olarak bilinmektedir (59). Yatan hastalarda, febril nötropeni ilişkili mortalite oranı %9,5-12,5 olarak belirtilmiştir (3, 58). Major komorbiditeleri olan ve sepsis veya şok geçirdiği bilinen hastalarda daha yüksek oranda mortalite gözlenmiştir (58).

Kemoterapi rejimi, nötropeni riski için ana belirteçlerden biridir ve bazı rejimler diğerlerinden daha miyelotoksiktir. Örneğin, siklofosamid, metotreksat ve 5-FU kombine rejimi, AC (adriamisin, siklofosamid) veya siklofosamid, doksorubisin ve 5-FU kombine tedavisinden daha az miyelotoksiktir (57). NCCN ve EORTC kılavuzları literatürdeki çalışmaları esas alarak mevcut kemoterapi protokollerini febril nötropeni risklerine göre $>20\%$, $10-20\%$ ve $<10\%$ şeklinde sınıflandırmaktadır (2, 4). Son zamanlarda, yoğun doz tedavi eğiliminin artması ve kemoterapi protokollerine hedefe yönelik tedavi ajanlarının ve taksanların dahil edilmesiyle FN riski artış göstermektedir (2).

2.3. Hematopoetik Büyüme Faktörleri ve Kanser Tedavisinde Kullanımı

Son yıllarda özellikle yoğun doz kemoterapi rejimlerinin daha yaygın kullanılmaya başlanması ile hematolojik toksisite doz kısıtlayıcı faktör olmaya devam etmektedir (2). Bu nedenle kemoterapi alan hastalarda, kanser tedavisinin yanı sıra hematopoetik ajanlar gibi destekleyici tedavi seçenekleri önem kazanmıştır.

Hematopoetik büyüme faktörleri, olgun kan elementleri ve hematopoetik progenitor hücrelerin yaşama kabiliyetini, farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenleyen sitokin ailesinin bir üyesidir. Günümüzde 20'den fazla sitokin keşfedilmiş olmakla birlikte bu sitokinlerin kan hücrelerinin fonksiyon veya gelişiminde etkisi olduğu düşünülmektedir. Birçok hematopoetik büyüme faktörü DNA teknolojisi ile farmakolojik dozda sentezlenmiş ve saflaştırılmış olmakla birlikte, pre-klinik ve

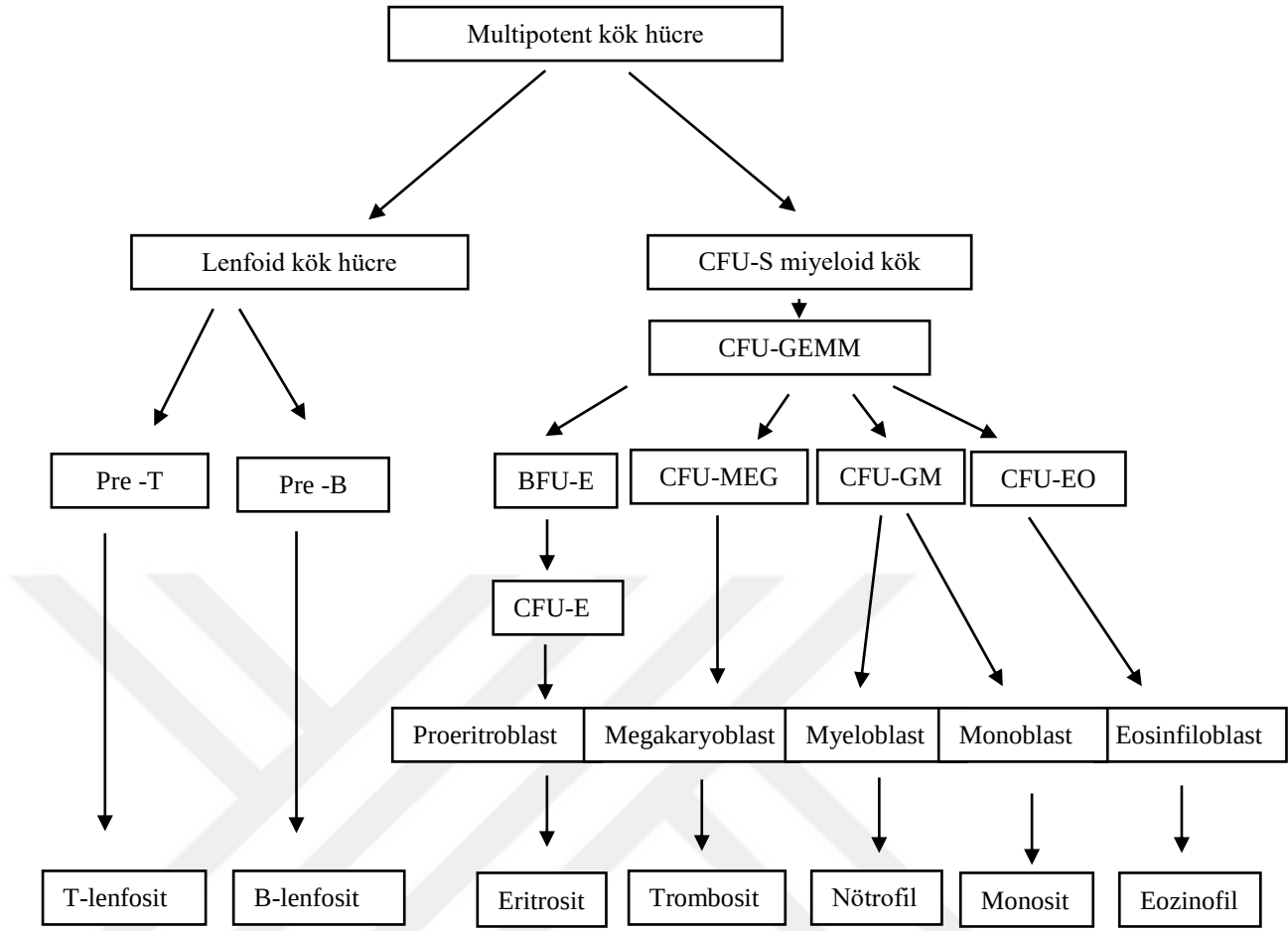
klirik çalışmalar ile kanser hastalarında etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmiştir (60, 61).

Hematopetik büyüme faktörlerinden olan, eritropoetin, granülosit koloni stimüle edici faktör, granülosit makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF) ve interlökin 11 (IL-11) FDA tarafından farklı endikasyonlar için onay almıştır. G-CSF, GM-CSF ve diğer büyüme faktörleri hem allojenik hem otolog kök hücre transplantasyonu için, hematopoetik kök ve progenitör hücrelerin kana geçişini artırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Eritropoetin kullanımının bazı kanser hastalarında anemi tedavisinde etkili olduğu; benzer şekilde IL-11'in de bazı durumlarda kemoterapi ile ilişkili trombositopeniyi azalttığı gösterilmiştir (62).

Vücutta başlıca kemik iliğinde bulunan multipotent kök hücreden, tüm kan hücreleri (lökosit, eritrosit ve trombositler) türetilir. Kan hücrelerinin yaşam süresi kısmen kısa olduğu için, gün içinde çok fazla hücrenin yenilenmesi gerekmektedir. Vücut için gerekli olan günlük hücre sayısının, akut enfeksiyon ve kanama durumunda artabileceği düşünüldüğünde, hastalarda destekleyici tedavi kaçınılmaz olmaktadır.

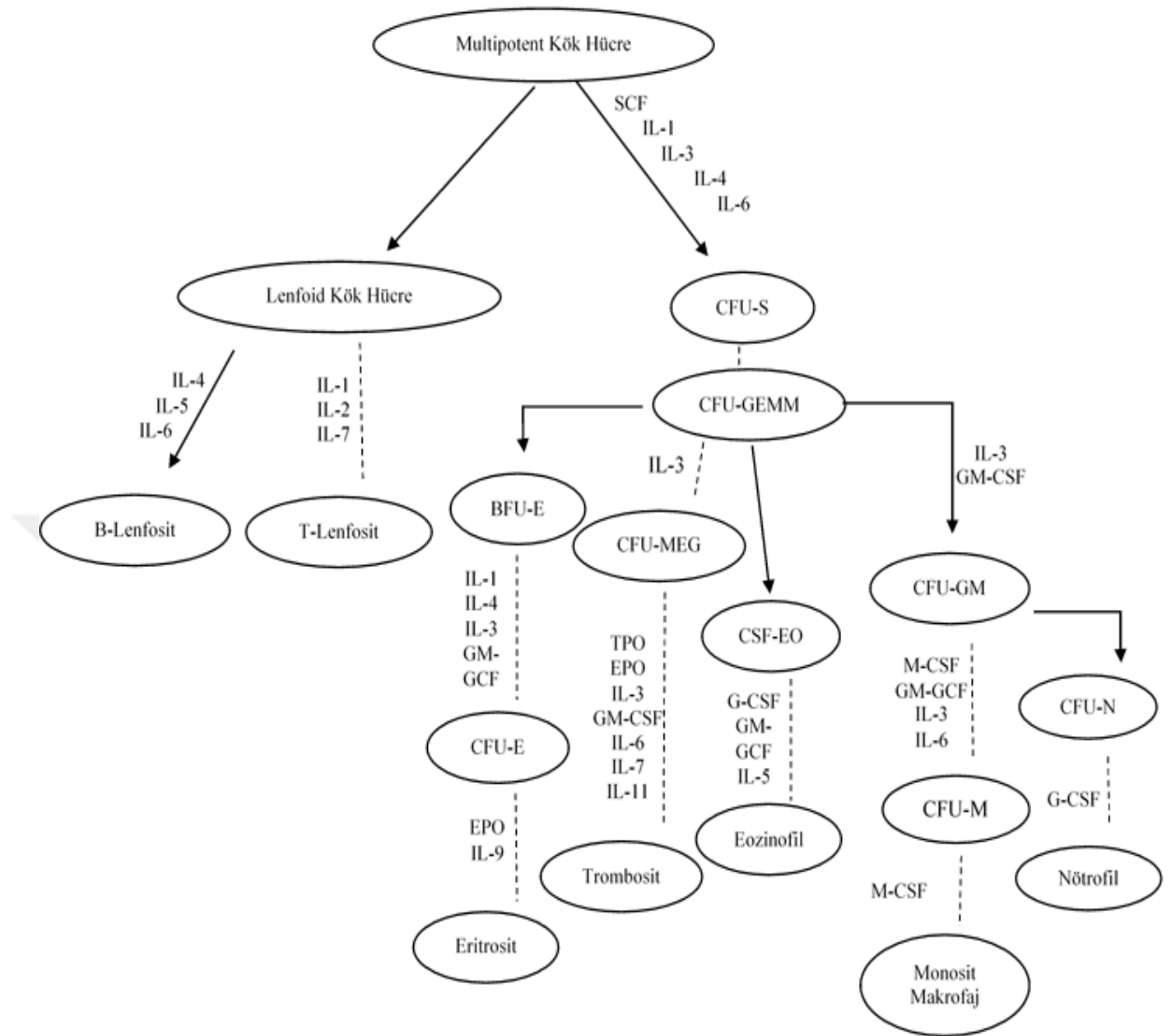
Kök hücrelerin aktif bir döngüsü yoktur, hematopoez kök hücre havuzunun küçük bir fraksiyonunun aktivitesi tarafından sağlanır. Bu hücreler olgunlařtıķa, aktif olarak çoğalan ve hematopoetik büyüme faktörleri tarafından düzenlemeye hassas olan bir dizi 'progenitör' hücre yaratarak, bu düzene bağlı kalır. Multipotent kök hücreden lenfoid ve miyeloid progenitörler oluşur, daha sonra bu progenitör hücreler (spleen colony forming unit: CFU-S olarak da bilinir) spesifik kan hücrelerinin prekürsörlerini oluşturmak üzere farklılaşır (şekil 2.1) (63).

Hematopoetik progenitörler birden çok sitokin reseptörü içermektedir; ancak olgunlaşmış hematopoetik hücreler haline geldikleri zaman, birkaç büyüme faktörü hariç, hepsine cevap verme yeteneğini kaybeder (64). İlk kök hücreler hariç, bütün hematopoetik progenitörler kültürde tanımlanmıştır ve spesifik hücrelere farklılaşabilmeleri için spesifik büyüme faktörlerine gerek duydukları bilinmektedir (64). Hematopoetik büyüme faktörlerinin hematopoez sürecinde etki gösterdikleri alanlar şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Hematopoez algoritması

CFU-S: Dalak koloni şekillendirici ünite, CFU-GEMM: Megakaryosit, monosit, eritroid, granülosit koloni şekillendirici ünite, BFU-E: Eritroid patlama oluşturan ünite, CFU-E: Eritroid koloni şekillendirici ünite, CFU-MEG: Megakaryosit koloni şekillendirici ünite, CFU-EO: Eozinofil koloni şekillendirici ünite, CFU-GM: Granülosit-makrofaj koloni şekillendirici ünite, CFU-M: Makrofaj koloni şekillendirici ünite, CFU-N: Nötrofil koloni şekillendirici ünite, G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör, GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, M-CSF: Makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: Interlökin, EPO: Eritropoetin, TPO: Trombopoetin)



Şekil 2.2. Hematopoeitik Büyüme Faktörlerinin Hematopoez Üzerine Etkileri

(*SCF: Kök hücre faktörü, CFU-S: Dalak koloni şekillendirici ünite, CFU-GEMM: Megakaryosit, monosit, eritroid, granülosit koloni şekillendirici ünite, BFU-E: Eritroid patlama oluşturan ünite, CFU-E: Eritroid koloni şekillendirici ünite, CFU-MEG: Megakaryosit koloni şekillendirici ünite, CFU-EO: Eozinofil koloni şekillendirici ünite, CFU-GM: Granülosit-makrofaj koloni şekillendirici ünite, CFU-M: Makrofaj koloni şekillendirici ünite, CFU-N: Nötrofil koloni şekillendirici ünite, G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör, GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, M-CSF: Makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: Interlökin, EPO: Eritropoetin, TPO: Trombopoetin)

2.4. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktörler

Granülosit koloni stimüle edici faktör, nötrofil prekürsörlerin farklılaşmasını ve çoğalmasını uyaran ve olgun nötrofillerin aktivitesi ve aktif yaşam sürelerini artıran endojenik hematopoetik büyüme faktörüdür (65).

Kan dolaşımında sayıca en fazla olan beyaz kan hücrelerinden olan nötrofiller, doğuştan gelen bağışıklıkta kritik bir rol oynamakta ve aynı zamanda adaptif bağışıklığı da etkilemektedir (65). Vücut dengesini sağlamak amacıyla günde ortalama 120 milyon granülosit üretilir ve bu sayı enfeksiyon gibi stres koşulları altında en az 10 kat kadar artabilir (62). Normal koşullarda vücut hematopoetik faktörlerin farklılaşmasını, çoğalmasını ve yaşamasını sağlayacak olan proteinleri sentezlemektedir (59), ancak kemik iliğindeki hücre siklusu bazı sitotoksik tedavilere daha hassastır ve bu tedavileri alan hastalarda normal hematopoetik hücreler kemoterapinin hemen sonrasında veya kümülatif olarak hasara uğramaktadır (66).

G-CSF'nin dokular tarafından kan dolaşımına bırakılması ile kemik iliği harekete geçerek nötrofil üretimini uyarır (67). Diğer taraftan, G-CSF, nötrofillerin progenitör hücre üretiminin artması ve miyeloid prekürsörlerin hızlı bir şekilde olgunlaşıp serbest bırakılması ile devamlı lökositoya neden olur (68). Bu süreç uyarılmamış kemik iliğinde normalde 5 gün içinde tamamlanırken, G-CSF varlığında 1 gün içinde gerçekleştiği tahmin edilmektedir (68).

1960'lı yılların ortalarında hücre kültürü düzeyindeki araştırmalar ile tanımlanmaya başlanan G-CSF'ler, 1983-1984 yılında mesane karsinoma hücre hattından saflaştırılmış ve 1986 yılında Souza ve arkadaşları tarafından DNA'nın moleküler klonlanması ile *Escherichia coli*'de ilk ekspresyonu gerçekleştirilmiştir (69). Daha sonra rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak 1990'lı yıllarda ilk olarak lenograstim, 2002 yılında pegfilgrastim ve sonrasında filgrastim ve biyobenzerleri (Tevagrastim® ve Leucostim®) üretilmiştir.

G-CSF'nin etkinlik ve güvenliliğinin değerlendirildiği 1987 yılında yapılan ilk çalışmada, kemoterapiden sonra G-CSF kullanımının, hasta başına düşen mutlak nötrofil sayısının 1000/ μ l'nin altında olduğu gün sayısını ve FN tedavisi için antibiyotik kullanılan gün sayısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (70).

Klinik araştırmalar, febril nötropeni primer profilaksisi için G-CSF kullanımının kemoterapide doz gecikmesinde, relatif doz yoğunluğunda, febril

nötropeni ilişkili enfeksiyonlar için antibiyotik kullanımında ve akut febril nötropeni ile ilgili hastaneye yatışlarda azalmalara neden olduğunu göstermiştir (71). Yapılan meta analizler, G-CSF primer profilaksisinin plaseboya kıyasla, febril nötropenide, enfeksiyon ile ilişkili ve tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma sağladığını göstermiştir (58, 71).

Clark ve arkadaşları, 13 çalışmayı kapsayan meta-analizde, genel ve enfeksiyon ile ilişkili mortalite oranını, hastane yatış süresini ve nötrofil düzeylerinin normal düzeylere ulaşması için geçen süreyi incelemiştir. Toplam 1518 hastanın değerlendirildiği bu meta analizde, miyeloid büyüme faktörü kullanımı ile genel mortalite oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken; enfeksiyon ilişkili mortalitede ($p=0,05$), hastanede yatış süresi ($p<0,05$) ve nötrofil düzeylerinin normal düzeylere ulaşması için geçen sürede ($p<0,05$) belirgin bir azalmaya neden olduğu görülmüştür (72).

Toplamda 3493 solid tümör veya lenfomalı hastayı kapsayan 17 randomize çalışmanın incelendiği sistematik derlemede, primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımının, febril nötropeni riskini azalttığı ve kemoterapinin relatif doz yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir (4).

G-CSF desteği alan veya almayan, solid tümörlü veya lenfoma tanısı alan en az 2 yıl süre ile takip edilen yaklaşık 25.000 hastayı içeren, 59 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği diğer bir meta-analizde, G-CSF kullanan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin %38 oranında daha düşük olduğu gösterilmiştir (73). Relatif ve mutlak mortalite riskindeki en belirgin azalmanın, relatif doz yoğunluğu daha fazla olan hastalarda olduğu gözlenmiştir (73).

Yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanılması, G-CSF desteği ile mümkün olmaktadır, ancak progresyonsuz sağ kalımda veya genel sağ kalımda G-CSF tedavisinin katkısı ile ilgili kanıtlar çelişkilidir (2).

G-CSF olarak tedavide lenograstim, filgrastim ve pegfilgrastim kullanılmaktadır. İlk G-CSF'nin 1991 yılında onaylanmasından günümüze kadar birçok biyobenzer G-CSF geliştirilmiştir. Filgrastim biyobenzeri olan Tevagrastim® ve Neupogen®'in, Non-Hodgkin Lenfoma hastalarında kemoterapinin indüklediği

nötropeni profilaksisinde etkinliği ve güvenliği karşılaştırılmış ve Tevagrastim®'in filgrastime benzer etkinlik ve yan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (69).

Botteri ve arkadaşları, miyelosupresif tedavi alan meme kanseri hastalarının yer aldığı randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, filgrastim ve pegfilgrastimin referans ürünleri ve biyobenzer ürünleri arasında etkinlik ve güvenlik açısından bir fark olmadığını göstermiştir (74). Febril nötropeni profilaksisinde biyobenzerlerin maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir (54).

2.4.1. Filgrastim

Filgrastim, rekombinant DNA teknolojisiyle *Escherichia coli*'den üretilmiş olan rekombinant metionil insan G-CSF'dir (75). Filgrastimin moleküler klonlanması ve saflaştırılması 1984-1986 yılları arasında gerçekleşmiş, klinik çalışmaları ise 1986 yılında başlamış ve FDA tarafından Şubat 1991 yılında kemoterapi alan hastalarda klinik kullanımı onaylanmıştır (76).

Filgrastim başlangıçta, kemoterapinin en önemli yan etkisi olan nötropenin iyileştirilmesi amacıyla kemoterapiye ek olarak kullanılmıştır (76). Kemoterapinin indüklediği nötropeni tedavisinin yanı sıra, akut miyeloid lösemi, ciddi konjenital nötropeni, Miyelodisplastik Sendrom, aplastik anemi, AIDS ile ilişkili nötropeni ve kemik iliği transplantasyonu alan kanser hastalarında nötrofil dönüşünü hızlandırmak amacıyla (65, 69) ve periferik kan progenitor hücre toplama işlemi yapılan hastalarda kullanılmak üzere onaylanmıştır (65).

Filgrastim tedavisine, mutlak nötrofil sayısı normal veya normale yakın değerlere ulaşıncaya kadar, subkutan (s.c) veya i.v olarak kemoterapi uygulaması bittikten sonraki gün veya 3-4 gün sonrasına kadar olacak şekilde başlanmalı (4) ve $ANC \geq 10 \times 10^9$ hücre / L olana kadar tedaviye devam edilmelidir. Bazı hastalarda her gün bir enjeksiyon şeklinde 10-14 gün boyunca tedavi de gerekebilmektedir (65).

Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu sistematik derleme ve meta-analizde primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımı değerlendirilmiş ve filgrastim kullanan hastalarda plaseboya göre FN riskinde anlamlı ($p < 0,05$) bir azalma olduğu gösterilmiştir (71).

Nüks veya dirençli akut lösemili 108 hastanın dahil edildiği prospektif, randomize bir çalışmada G-CSF tedavisinin enfeksiyon insidansında azalma

sağladığı ve nötrofillerin normal düzeylere ulaşma süresini hızlandırdığı gösterilmiştir (69)

2.4.2. Lenograstim

Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen lenograstim, Çin hamster over hücrelerinden elde edilen rekombinant G-CSF'nin glikozillenmiş formudur ve kemoterapinin indüklediği nötropenin önlenmesi amacıyla 1993 yılında Avrupa'da kullanımı onaylanmıştır (59).

Lenograstim, uzamış ciddi nötropeni riskini, kemik iliği transplantasyonunu takiben miyeloablatif tedavi alan hastalarda nötropeni süresini ve sitotoksik kemoterapi ile ilişkili olan febril nötropeni insidansını azaltmak amacıyla kullanılabildiği gibi, kan progenitör hücrelerinin periferik mobilizasyonunda da sağlıklı ve hasta donörlerde de kullanılabilmektedir (77).

Lenograstim de nötrofil progenitörlerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını stimüle eder; i.v ya da s.c yol ile uygulanabilir. Kemoterapinin bitiminden en az 24 saat sonra tedaviye başlanmalı ve ANC $> 2-3 \times 10^9$ olana kadar tedaviye devam edilmelidir (59).

Adjuvan kemoterapi veya yoğun doz kemoterapi alan meme kanseri hastalarında lenograstim kullanımının, febril nötropeni insidansını ve nötropeni süresini anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (78).

Martin ve arkadaşlarının meme kanseri tanısı olan hastalar ile yaptıkları çalışmada, TAC (dosetaksel, doksorubisin, siklofosfamid) protokülü ile birlikte primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımının, kemoterapi kaynaklı nötropenik ateş insidansını azalttığı gösterilmiş; lenograstim ve filgrastim kullanımı arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (78).

Non-Hodgkin Lenfoma hastalarında yapılan başka bir çalışmada, filgrastim ve lenograstim tedavisi alan hastalar arasında; nötropenin süresi ve sıklığı, antibiyotik kullanım sıklığı ve ciddi enfeksiyon oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir (79, 80).

2.4.3. Pegfilgrastim

Filgrastimin, kısa yarılanma ömrü ile karakterize farmakokinetik özelliği sebebiyle, miyelosupresif tedavi sonrası nötrofil değerlerinin normal değerlere ulaşması için günlük uygulama gerekmektedir. Günlük enjeksiyon gerekliliğini ortadan kaldırmak, hastanın tedaviye olan uyuncunu artırmak ve sağlık harcamalarını azaltmak amacıyla, daha uzun yarılanma ömrüne sahip bir G-CSF formunun daha faydalı olacağı düşünülmüştür. Bu G-CSF formunun oluşturulması için pegilasyon teknolojisiinden faydalanılmış ve polietilen glikol (PEG) molekülü ile filgrastimin konjugasyonu sonucu pegfilgrastim üretilmiştir. Üretilen ilk uzun etkili G-CSF olan pegfilgrastim, 2002 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

Pegfilgrastim'in oluşturulmasında, PEG molekülü filgrastimin reseptör bağlanma bölgesine uzak olan, N-terminal metionin kısmına kovalent bağ ile bağlanmıştır. Bu nedenle pegfilgrastimin farmakolojik profili, filgrastimin farmakolojik profilinden çok farklı değildir (81). Pegfilgrastim, filgrastim gibi nötrofil prekürsörlerinin üretimini, olgunlaşmasını uyararak ve olgun nötrofillerin işlevlerini geliştirerek etki göstermektedir (82).

Pegfilgrastim, miyelosupresif tedavi alan non-miyeloid hastalarda febril nötropeni insidansını ve enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla kullanılabilmektedir; ancak kök hücre transplantasyonu için periferik kan progenitor hücre mobilizasyonunda endikasyonu yoktur (65). Pegfilgrastimin etki ettiği G-CSF reseptörünün tümör hücre hattında bulunması; pegfilgrastimin herhangi bir tümör tipi için büyüme faktörü gibi davranmasına neden olabileceği için, miyeloid maligniteler ve miyelodisplazi gibi hastalıklarda kullanılması önerilmemektedir (83).

Pegfilgrastim, s.c olarak (65) sitotoksik kemoterapi uygulamasından 14 gün önce ve 24 saat sonrasına kadar uygulanması önerilmemektedir (83).

Meme kanseri hastalarında yapılan randomize, çift körlü faz III çalışmasında, her kürden sonra tek doz pegfilgrastim ve her kürden sonra günlük filgrastim uygulanması karşılaştırıldığında, enfeksiyon ve hastanede yatış oranları, FN insidansı ve ciddi nötropeni süresi gibi parametrelerde benzer sonuçlar gözlenmiştir (84, 85). Meta-analizler pegfilgrastimin, FN riskini filgrastimden daha fazla azalttığını göstermiş olsa da (86, 87); gözlemsel çalışmalar, klinik uygulamalarda her ikisinin de etkisinin benzer olduğunu göstermiştir (88, 89).

Ülkemizde ve dünyada ruhsat onayı almış G-CSF ve biyobenzerlerin ruhsat tarihleri, doz bilgileri, yarılanma ömürleri, saklama koşulları ve ilaç etkileşimleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği gibi durumlarda filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim ve lipegfilgrastim için herhangi bir doz ayarlamasına gerek olmadığı bilinmektedir. Pegteograstimin bu özel durumlarda kullanımı için yapılmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır.



Tablo 2.1. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktörler

Etken madde; Müstahzar	Ruhsat onay yılı*	Doz	Yarılma ömrü	Saklama Koşulları ve Stabilité Bilgileri	İlaç Etkileşimleri
Filgrastim (75) ; Neupogen® Leucostim® Tevagrastim® Fraven® Leucoplus® Nivestim®	1992,2014 2009 2008** 2016 2014 2016	5 mcg/kg/gün	2-7 saat	• 2-8 °C buzdolabında saklanmalıdır. • Dondurulmamalıdır. • Sert çalkalanmamalıdır. • Seyreltik çözeltileri 2-8 °C’de 24 saat stabildir. • Kullanmadan 30 dakika önce buzdolabından çıkarılarak oda ısısına getirilmelidir.	• Vinkristin • Topotekan • Lityum • Belotekan • Bleomisin • Siklofosamid • Tisagenlecleucel
Lenograstim (77) Granocyte®	2005	5 mcg/kg/gün	3-4 saat	• 30 °C altında saklanmalıdır. • Dondurulmamalıdır. • Sert çalkalanmamalıdır. • Seyreltik çözeltileri 2-8 °C’de 24 saat stabildir.	Bilgi yok
Pegfilgrastim (83) Neulastim®	2014	6 mg/ml	15-80 saat	• 2-8 °C buzdolabında saklanmalıdır. • Dondurulmamalıdır. • Sert çalkalanmamalıdır. • Başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. • Kullanmadan 30 dakika önce buzdolabından çıkarılarak oda ısısına getirilmelidir.	• Lityum • Belotekan • Pegloticase • Tisagenlecleucel • Topotekan
Lipegfilgrastim (90) Lonquex®	2018**	6 mg/ml	28-42 saat	• 2-8 °C buzdolabında saklanmalıdır. • Dondurulmamalıdır. • Gün ışığından korunmalıdır. • Başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. • Kullanmadan 30 dakika önce buzdolabından çıkarılarak oda ısısına getirilmelidir.	• Sitokrom P450 enzim yolağını etkilememektedir.
Pegteograstim (91) Neulapeg®	2014****	6 mg/ml	Bilgi yok	• 2-8 °C buzdolabında saklanmalıdır. • Dondurulmamalıdır. • Gün ışığından korunmalıdır. • Kullanmadan 30 dakika önce buzdolabından çıkarılarak oda ısısına getirilmelidir.	• Lityum

* Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 05.01.2018 tarihli nihai ruhsatlı ilaçlar listesinden oluşturulmuştur **Türkiye ruhsat tarihi bulunmamaktadır. *** Lipegfilgrastim Türkiye’de bulunmamaktadır,**** Güney Kore’de onaylanmıştır.

2.4.4. G-CSF Kullanımına Bağlı Gözlenen Yan Etkiler

Granülosit koloni stimüle edici faktörlerin (lenograstim, filgrastim, pegfilgrastim) hasta tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiş olsa da (92), birçok çalışmada en sık gözlenen yan etkinin, özellikle sırt, kalça ve alt ekstremitelerde görülen, hafif-orta şiddette kemik ağrısı olduğu vurgulanmıştır (92-94). G-CSF kullanan hastalarda kemik ağrısı görülme insidansı %33-50 arasında değişmektedir (93).

Clark ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde, kemik ağrısı, eklem ağrısı ve grip benzeri semptomların, G-CSF kullanan hasta grubunda kontrol grubundan daha fazla görüldüğü belirtilmiştir ($p=0,007$) (72). Kirshner ve arkadaşları, rutin pratikte kas-iskelet sisteminde görülen ağrı insidansının klinik araştırmalara göre daha yüksek olduğunu, pegfilgrastim kullanan hastaların %59'unda kas-iskelet sistemi ağrısının görüldüğünü ve hastaların %24'ünde ağrı şiddetinin ciddi olduğunu bildirmiştir (95). Bir başka çalışmada ise, kemik ağrısı insidansı plaseboya göre filgrastim ile tedavi edilen grup ile benzer, ancak pegfilgrastim ile tedavi edilen grupta daha fazla bulunmuştur (96).

Granülosit koloni stimüle edici faktör kullanan hastaların %28-57'sinde laktat dehidrogenaz (LDH) ve alkalen fosfataz düzeylerinde geçici artış (54, 59); yorgunluk (%11), halsizlik (%4), nedeni belirtilmemiş ağrı (%2) ve boğaz ağrısı (%4) (54); diyare (%14), mukozit (%12), anoreksi (%9), konstipasyon (%5) ve bulantı (%10-43) gibi gastrointestinal yan etkiler de bildirilmiştir (54, 97).

Filgrastim ve lenograstim ile ilişkili hematolojik yan etkiler arasında; trombositopeni (%5-38), splenomegali ($\geq$ %5), ciddi kronik nötropeni (%30) ve peteşiler yer almaktadır (54, 97, 98).

Granülosit koloni stimüle edici faktörlerin kullanımına bağlı olarak enjeksiyon yerinde morluk oluşumu ve eritem gibi lokal reaksiyonlar gözlenebilir. Özellikle filgrastim ve lenograstim ile ilişkili olarak; deride kızarıklık (%2-4), alopesi (%18), genel makülopapüler döküntü (%6) ve geri dönüşümlü sivilce alevlenmeleri gibi dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir (54, 97).

Nadiren gözlenen advers reaksiyonlar arasında ise; splenik ruptur, Akut Solunum Distres Sendromu, Kapiller Kaçış Sendromu, Sweet Sendromu, tümör

malign hücrelerinde anlamlı büyüme ve alerjik reaksiyonlar da yer almaktadır (83, 92, 97).

Kullanılan G-CSF'ler arasında yan etki açısından belirgin bir fark olmamakla birlikte, özellikle 65 yaş altındaki hastalar ile taksan tedavileri alan hasta gruplarında yan etki gözlenme sıklığının arttığı bildirilmiştir (94).

2.4.5. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör Kullanımı ve Tedavi Kılavuzları

Granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımının, febril nötropenin hem şiddetini hem de süresini azalttığı bilinmektedir. Kanser tedavisinde destekleyici tedavilerin olumlu etkisini gösteren çalışmalar arttıkça, G-CSF kullanımının uygunluğu ve hasta için G-CSF kullanımını gerektirecek risk faktörlerinin belirlenmesi önemli hale gelmiştir. ASCO, NCCN, EORTC ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Topluluğu (European Society For Medical Oncology, ESMO) tarafından geliştirilen kılavuzlar, büyük çaplı randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerden elde edilen veriler ışığında güncellenerek klinisyenlerin kullanımına sunulmuştur.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu'nun 2010 kılavuzunda; febril nötropeni riskini artıran faktörler ile birlikte, profilaktik amaçla kullanılan G-CSF tedavisi veya antibiyotik tedavisi gerekebilecek hasta grupları belirlenmiştir. Aynı zamanda, febril nötropeniye neden olabilecek; tümör tipi (meme, akciğer, kolorektal, lenfoma ve over), hastanın tedavi rejimi, kemoterapi yoğunluğu (sıklık veya toplam doz) ve hasta ile ilişkili olabilecek diğer risk faktörleri tanımlanmıştır (2).

Kanserde Çok Uluslu Destekleyici Bakım Birliği (MASCC) tarafından geliştirilen ve febril nötropeniye bağlı enfeksiyöz komplikasyonlar açısından risk altındaki hastaların belirlenmesinde kullanılan bir skorlama sistemi de tanımlanmıştır (Tablo 2.2) (2).

Tablo 2.2. MASCC febril nötropeni komplikasyonları risk skorlaması

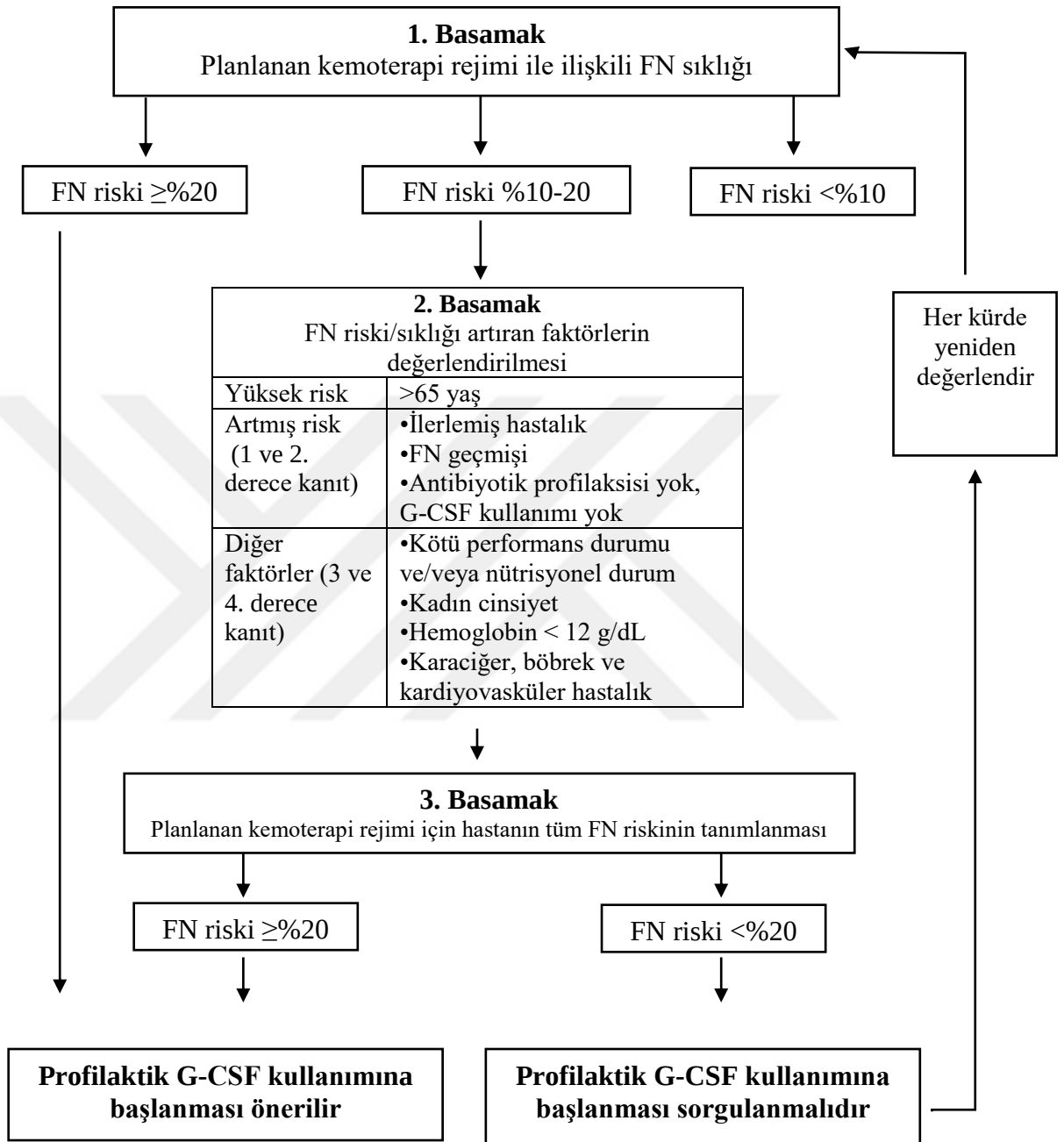
Özellikler	Puan
Hastalık yükü	
Semptom yok veya hafif semptom	5
Orta semptom	3
Hipotansiyon yok	5
Kronik obstrüktif hastalık yok	4
Solid tümör/lenfoma veya öncesinde mantar enfeksiyonu yok	4
Dehidratasyon yok	3
Ateş başlangıcında, ayakta tedavi alabilen hasta olma	3
<60 yaş	2

MASCC skoruna göre, toplam 21 ve daha fazla puan alan hastalar düşük risk; diğer tüm hastalar ise enfeksiyöz komplikasyonlar açısından yüksek risk altında kabul edilmektedir (2).

Nötropeni riski altında olan kanser hastalarında, enfeksiyon ve ilişkili komplikasyonları önlemek için antibiyotik kullanımı konusu tartışmalı bir konudur (2). Genellikle hematolojik maligniteleri olan hastaların tedavisini G-CSF kullanmadan devam ettirmek yaygın bir uygulama olsa da, diğer kanser türleri için bu tedavi uygun olmayabilir. Özellikle her solid tümör veya lenfoma tedavisi gören hasta için antibiyotik profilaksisi rutin olarak tavsiye edilmemektedir (2). G-CSF primer profilaksisine karşı antibiyotik kullanımının yararları görecelidir (2). Örneğin; dosetaksel bazlı tedavi alan meme kanseri hastalarında, febril nötropeni profilaksisi için tek başına siprofloksasin tedavisinin, siprofloksasin ve pegfilgrastim kombinasyonuna göre daha etkin olduğu gösterilmemiştir (99). Bazı çalışmalar, hematolojik malignitesi olan kişiler için veya uzamış nötropeni (6 hafta) beklenen, yüksek doz kemoterapi alan solid tümörü olan hastalar için florokinolon profilaksisini önermektedir (100). Bu bulgular dikkate alındığında, kemoterapi alan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, rutin florokinolon profilaksisinin, profilaksi almayan hastalar ile karşılaştırıldığında gram negatif ve gram pozitif izolatlarla karşı direnç artışına neden olduğu gösterilmiştir (101). Bu

sonuçlar doğrultusunda, ilaç direncini azaltmak için antibiyotiklerin yanlış kullanımından kaçınmanın önemli olduğu belirtilmiştir (2).

Febril ntropheninin önlenmesi ile ilgili olarak farklı kılavuzların çeşitli nerileri bulunmaktadır. Ancak ASCO, NCCN ve EORTC'nin yayımladığı kılavuzlar (3, 7, 8) primer ve sekonder profilaksi amacı ile G-CSF kullanımını önermektedir (5). Kılavuzlarda, febril ntropheni gelişim riski $> \%20$ olan yüksek riskli kemoterapi protokollerinde profilaktik olarak G-CSF kullanımı mutlaka önerilmekte iken, riskin $\%10-20$ olduğu kemoterapi protokollerinde hastaların bireysel risk faktörlerine (yaş, performans, genel durum gibi) göre hekim tarafından değerlendirilmesi ve gerek duyulduğunda G-CSF tedavisine başlanması önerilmektedir. EORTC kılavuzuna göre G-CSF kullanım algoritması şekil 2.3'te gösterilmektedir (2).



Şekil 2.3. Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavi Organizasyonu Febril Nötropenide G-CSF Kullanım Yaklaşımı (2)

Granülosit koloni stimüle edici faktör ile profilaksi değerlendirilirken, hastanın kemoterapi rejiminin febril nötropeni riski ile ilişkili olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Kemoterapi rejimlerine, son yıllarda hedefe yönelik ajanların (setuksimab ve bevasizumab gibi) eklenmesi ile birlikte miyelosupresyonun kötüleşebileceği belirtilmiştir. Geniş çaplı yapılan randomize çalışmalar, tedaviye setuksimab, vinorelbin veya sisplatin eklenmesi ile 3. veya 4. düzey febril nötropeni insidansının %15'den %22'ye ve 3. veya 4. düzey sepsis insidansının ise %1'den %2'ye arttığını göstermiştir (2). Benzer şekilde kemoterapi rejimine bevasizumab eklenmesi ile febril nötropeni insidansının arttığı görülmüştür (102).

EORTC 2010 kılavuzu; FN gelişimi açısından hasta/hastalık ile ilgili risk faktörlerini literatürdeki çalışmalar doğrultusunda kanıt seviyelerine göre sınıflandırmıştır. Bu risk faktörleri; yaş ≥ 65 , ilerlemiş hastalık/metastaz, antibiyotik profilaksisinin olmayışı, önceki kürlerde febril nötropeni görülmesi, G-CSF kullanımının olmayışı, kadın cinsiyeti, hemoglobin seviyesinin <12 g/dL olması veya anemi varlığı, kardiyovasküler hastalık, renal hastalık, referans aralık dışında kalan karaciğer transaminaz düzeyleri, planlanan yüksek doz kemoterapi, kötü performans veya nütrisyonel skor, komorbidite sayısının ≥ 1 olması, vücut yüzey alanının <2 m² olması, düşük kilo, tedavi veya kür öncesi mutlak nötrofil sayısının düşük olması, serum albümin düzeyinin $<3,5$ g/dL olması, önceki kemoterapiler ve önceki enfeksiyonlar şeklinde belirtilmiştir (2). Bu kılavuza göre herhangi bir kürde febril nötropeni (özellikle uzamış ve şiddetli nötropeni) geçirmiş hastalar, bir sonraki kür için yüksek riskli olarak kabul edilmekle birlikte; febril nötropeni riskini belirlemek amacıyla hasta ile ilgili risk faktörlerinin, kemoterapinin her küründen önce değerlendirilmesi önerilmektedir (2).

Febril nötropeni ve tedavisine yönelik ilgili kılavuzlarda risk faktörleri belirlenmiş olmasına rağmen, klinik uygulamalarda bu faktörlerin değerlendirilmesi hekimin mesleki tecrübesine ve bireysel değerlendirmesine göre yapılmaktadır. Bu faktörlerin daha objektif değerlendirilebilmesi amacıyla yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır.

Avrupa'da 12 ülkedeki çok merkezli olarak gerçekleştirilen Monitor-GCSF çalışmasında; primer veya sekonder G-CSF profilaksisi uygulanan, toplam 6213 siklus kemoterapi alan 1447 hasta incelenmiş ve febril nötropeni gelişim riskini

değerlendirmek amacıyla EORTC kılavuzu temel alınarak PRS geliştirilmiş, hastaya ait risk faktörlerinin bu skor ile daha objektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında geliştirilen PRS, EORTC kılavuzu önerileri doğrultusunda, febril nötropeni riskini artırabilecek 8 faktörü tanımlamıştır ve risk faktörlerinin puan dağılımı Tablo 2.3’de gösterilmiştir (6).

Tablo 2.3. Hasta Risk Skoru ile febril nötropeni için tanımlanan risk faktörleri

Risk faktörleri	Puan
Yaş ≥ 65	3
Febril nötropeni öyküsü olması	3
İlerlemiş hastalık	1,5
Kötü performans skoru VEYA Kötü nutrisyonel durum	1,5
Antibiyotik profilaksisi olmaması	0,5
Kadın cinsiyet	0,5
Hemoglobin <12 g/dL	0,5
Böbrek, karaciğer ve kardiyovasküler sistem hastalık varlığı	0,5

Uzman görüşü doğrultusunda fikir birliği sağlanarak, Hasta Risk Skorunun aralığı 0-11 olarak belirlenmiş ve toplam skor ≥ 3 olan durumlar, febril nötropeni gelişim riski yüksek olarak değerlendirilmiştir (6). Çalışmada ayrıca, risk değerlendirmesinin her siklusta (kemoterapi küründe) tekrar yapılmasının önemi ve gerekliliği vurgulanarak; hasta-odaklı, hastalık-odaklı, tedavi-odaklı risk faktörlerinin de sürekli olarak değerlendirilmesinin, tedavi sürecine olumlu katkılar sağlayacağı üzerinde durulmuştur (6).

2.5 Klinik Eczacılık ve Onkolojide Klinik Eczacılık Uygulamaları

Avrupa Klinik Eczacılık Derneği’nin tanımına göre; klinik eczacılık tıbbi ürün ve cihazların akılcı ve uygun kullanımını geliştirme, yayma aktivitelerini ve hizmetlerini tanımlayan bir sağlık uzmanlığıdır (103). Amerika Klinik Eczacılık Birliği tanımına göre ise klinik eczacılık, hastanın ilaç tedavisini en uygun şekilde düzenlemek ve sağlığı korumayı, iyileşmeyi ve hastalığı önlemeyi sağlamak

amacıyla eczacı tarafından sunulan, hasta bakımını kapsayan bir sağlık bilimi disiplini (104).

Farmasötik bakım ise, hastaya özgü istenen/hedeflenen tedavi sonuçlarını üretecek bir terapötik planın oluşturulması, planın uygulanması ve hasta/tedavinin izlenmesini içeren, multidisipliner bir işbirliği içerisinde yürütülen bir süreçtir. Bu süreç içerisinde ilaç/tedavi ile ilişkili sorunların tanımlanması, çözülmesi ve önlenmesi klinik eczacının sorumluluğunda olan temel görevlerdir (105).

1980'li yılların ortalarından itibaren, onkoloji alanında klinik eczacılık uygulamaları yaygınlaşmaya başlamış; klinik eczacının hem servislerde hem de gündüz tedavi ünitelerinde aktif rol alarak, doz uygunluğunun kontrol edilmesi, ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi ve önlenmesi, ilaç advers etkilerinin izlemi ve önlenmesi ve hasta eğitiminde rol almasının tedavi süreçlerine olumlu katkı sağladığı gösterilmiştir (106-108).

Kanser tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Onkolojideki sağlık bakım hizmetlerinde klinik eczacının oldukça önemli bir yeri bulunmaktadır. Klinik eczacılar, hastaların eş zamanlı kronik hastalıkları ve kanser tedavisi için ilaç kullanımını, yüksek riskli ilaçlar ve olası kontrendikasyonları değerlendirerek optimum ilaç tedavisinin sağlanmasında yarar sağlamaktadır (109). Kemoterapi kaynaklı yan etkilerin tedavi süresince bireysel değişkenlik göstermesi nedeniyle hastaların klinik eczacılar tarafından ilaç ve yan etki izleminin yapılması ve gereken destekleyici tedavinin zamanında sağlanması da oldukça önemlidir.

Valgus ve arkadaşları, onkoloji polikliniklerinde klinik eczacının klinik vizitlere katılmasıyla birlikte, hastaların semptom şiddetlerinde ikinci vizitten itibaren bir azalma gözlendiğini belirtmiştir (110).

Ruder ve arkadaşlarının yürüttüğü 199 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada, klinik eczacının onkoloji kliniğinde vizitlere katılımını incelemiştir. Çalışmada klinik eczacı tarafından 583 öneride bulunulmuş ve bu önerilerin 131'inin yan etki, 52'sinin ilaç uygunluğu ve 22'sinin ilaç dozu ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir. Çalışmada eczacının katılımının vizitlere olumlu etkisi olduğu da vurgulanmıştır (111).

Gatwood ve arkadaşlarının, onkoloji polikliniğinde klinik eczacının rolünü inceleyen 8 çalışmayı kapsayan derlemesinde, reçeteleme hataları, ilaç kullanımı,

hasta eğitimi, advers etki yönetimi, uygun ilaç kullanımı gibi konularda eczacının önerilerde bulunduğu, hastaların büyük çoğunluğunun (%93,2) klinik eczacılık uygulamalarından memnun olduğu belirtilmiştir (109).

Klinik eczacının kanser tedavisi alan hastalarda FN önlenmesi veya G-CSF kullanımının izlenmesi konusunda katkısını gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak kanser tedavisinde kemoterapi ilişkili nötropenin en önemli doz kısıtlayıcı yan etki olarak bilinmesi multidisipliner ekip çalışmasını kaçınılmaz hale getirmektedir. Bu nedenle hasta ve tedaviye ait risk faktörlerinin her kür öncesi değerlendirilmesinde ve primer veya sekonder profilaksi amacıyla G-CSF tedavisinin uygun şekilde sağlanmasında klinik eczacının tedavi sürecine katkı sağlayabileceği, böylelikle tedavi sürekliliğinin sağlanması ve hastanın tedaviden sağlayacağı faydanın artırılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Bölümü Polikliniği ve Gündüz Tedavi Ünitesi'nde, 15 Mayıs 2017 - 15 Kasım 2017 tarihleri arasında yapılmış, kesitsel ve prospektif bir gözlemsel çalışmadır. Çalışma öncesinde, Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alınmıştır (EK-1).

Çalışmaya, belirlenen süre içerisinde Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Bölümü Polikliniği ve Gündüz Tedavi Ünitesi'nde tedavisi ve takibi yapılan;

- 18 yaş üstü,
- solid veya hematolojik kanser tanısı almış olan,
- febril nötropeni gelişim riski %10-20 veya >%20 olarak belirlenmiş kemoterapi protokollerinden (EK-2) birini kullanan,
- febril nötropeni gelişim riski sebebiyle, primer ve/veya sekonder profilaksi amacıyla G-CSF (lenograstim, filgrastim veya pegfilgrastim) kullanan,
- mental problemleri olmayan, iletişim kurmaya uygun olan,
- çalışmaya katılmak için yazılı onam (EK-3) veren,

hastalar dahil edilmiştir. Yazılı onam vermeyi reddeden ve dahil edilme kriterlerini karşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmada örneklem büyüklüğü hesaplanamamıştır. Türkiye'de G-CSF tedavilerini alan hasta gruplarının yer aldığı çok fazla çalışma olmaması ve genellikle tek bir G-CSF kullanımı olan sınırlı sayıda hasta katılımı ile (toplam 29-96 hasta ile) yapılmış çalışmalar bulunması, G-CSF tedavi izleminde eczacının da yer aldığı çalışmaların bulunmaması sebebiyle, Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji Polikliniği ve Gündüz Tedavi Ünitesi hasta yoğunluğu göz önünde bulundurularak, çalışma için belirlenen süre içerisinde 80 gönüllü hastanın çalışmaya katılması öngörülmüştür.

Çalışma süresi içerisinde belirtilen protokollerden birini almak için hastaneye gelen, belirlenen G-CSF tedavisinden herhangi birine başlanması hekim tarafından onaylanmış hastalar klinik eczacı tarafından belirlenerek, hastaya ait demografik ve gerekli klinik bilgiler, hasta dosyaları veya hastane yazılım programı Nucleus® kullanılarak Hasta İzlem Formu (EK-4)'na kaydedilmiştir.

Bu çalışmada hastalar için kullanılan G-CSF'lere yönelik herhangi bir randomizasyon yapılmamış olup, hastanın tedavi planı, hastayı takip eden medikal onkolog tarafından belirlenmiştir. Bu çalışma için hastalardan kan veya doku örneği alınmamış olup, ihtiyaç duyulması halinde, daha önce yapılan veya rutin tedavisinde istenen tetkiklerin sonuçları kullanılmış ve hiçbir şekilde hastanın rutin tedavisine müdahalede bulunulmamıştır. Çalışmaya 15 Mayıs 2017-15 Ağustos 2017 tarihleri arasında (3 ay süre ile) hastalar dahil edilmiş ve öngörülen çalışma süresi içerisinde dahil edilen her hasta FN riskindeki değişimleri gözlemlemek amacıyla 3 ay boyunca klinik eczacı tarafından takip edilmiştir. Saptanan bir yan etki söz konusu olduğunda, hastanın tedavisini sürdüren hekim ile 24-72 saat içinde araştırmacı klinik eczacı tarafından sözlü olarak irtibata geçilmiştir.

Çalışmaya katılan hastalara, klinik eczacı tarafından çalışma protokolü ve çalışma hakkında bilgi verilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

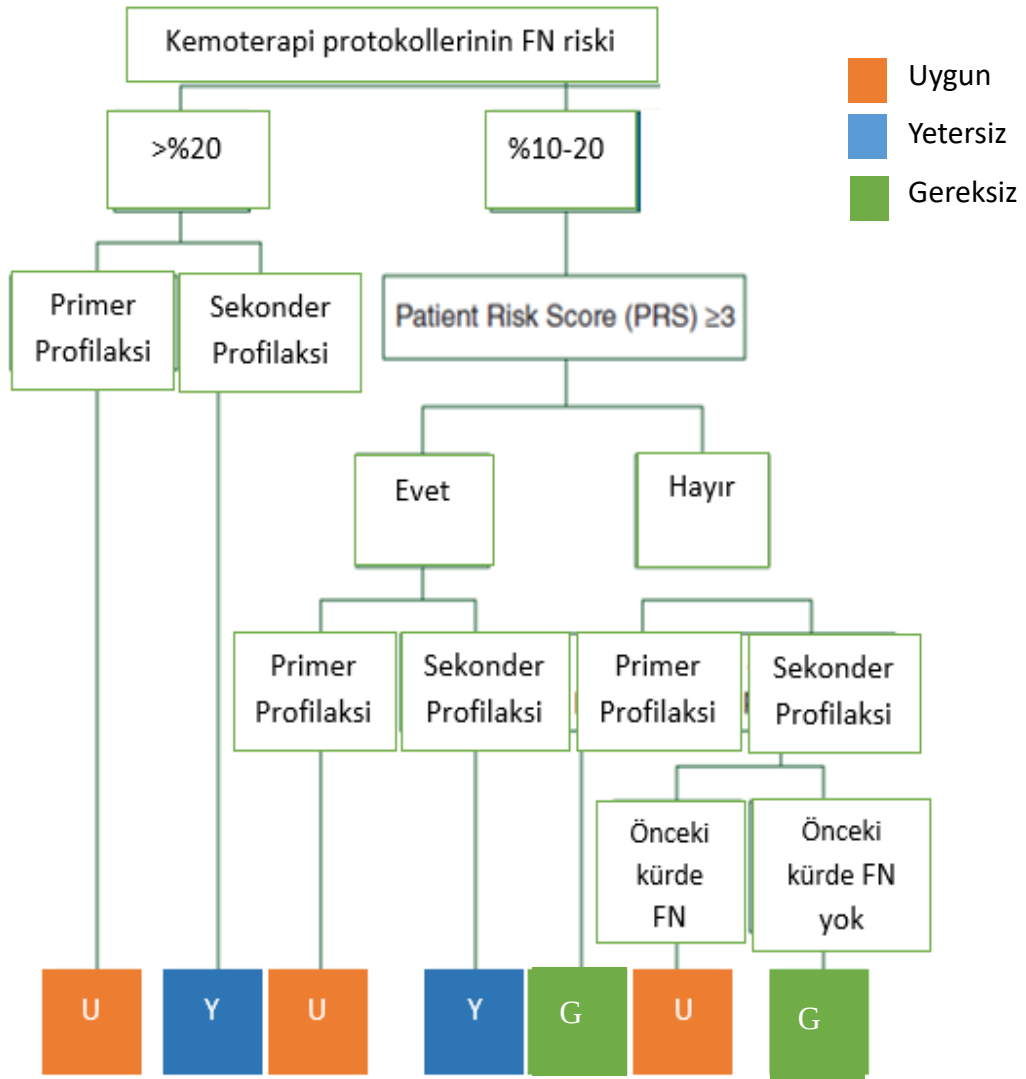
Çalışmaya dahil edilen her hasta, çalışma süresi içerisinde, almakta olduğu kemoterapi tedavi protokolüne göre her kürde olmak üzere, febril nütropeni riski açısından klinik eczacı tarafından PRS kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Her bir faktör uzman görüşüyle: yaş ≥ 65 yaş ve öncesinde febril nütropeni geçmişi olması (3 puan); ileri hastalık ve zayıf performans ve / veya beslenme durumu olması (1,5 puan) ve antibiyotik profilaksisinin olmaması, kadın cinsiyet, hemoglobin < 12 g / dL ve böbrek, kardiyovasküler veya karaciğer hastalığı bulunması (0,5 puan) olacak şekilde değerlendirilmiştir. PRS aralığı 0-11 olarak belirlenmiş ve PRS ≥ 3 olan hastalar, febril nütropeni gelişim riski yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardaki G-CSF kullanımı, MONITOR çalışması ve EORTC kılavuzu ile ilişkili olarak 'yetersiz', 'gereksiz' ve 'uygun' profilaksi olmak üzere değerlendirilmiştir. Buna göre;

- 'yetersiz' profilaksi; FN riski $> 20\%$ olan protokollerde veya FN riski $10-20\%$ olan protokollerde PRS ≥ 3 olan hastalarda sekonder profilaksi amacıyla G-CSF kullanımı,
- 'gereksiz' profilaksi; FN riski $10-20\%$ olan protokollerde PRS < 3 olan hastalarda primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımı veya önceki kürde febril nütropeni olmadığı durumlarda sekonder profilaksi amacıyla G-CSF kullanımı,

- ‘uygun’ profilaksi; FN riski $>20\%$ olan protokollerde hastaların primer profilaksi amacıyla ve FN riski $10-20\%$ olan protokollerde; PRS ≥ 3 olan hastaların primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanması veya PRS < 3 olan hastaların bir önceki kemoterapi küründe FN öyküsü bulunması nedeniyle sekonder profilaksi amacıyla G-CSF kullanımı,

olarak tanımlanmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Febril Nötropeni Riskine Göre G-CSF Profilaksisi

Çalışma süresince yan etkilerin değerlendirilmesi, PRO-CTCAE’de yer alan ve belirlenen yan etkilerin yer aldığı 19 soru (karın ağrısı, genel ağrı, baş ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı, morarma, burun kanaması, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişkinlik soruları) ile yapılmıştır (EK-5).

Bu değerlendirmenin yanı sıra, çalışmaya dahil edilen her hastaya, kullandıkları G-CSF tedavisi ile ilgili bilgilendirme yapılması ve G-CSF kullanımına bağlı görülebilecek ağrının 1 hafta içerisindeki seyrinin değerlendirilebilmesi amacıyla; klinik eczacı tarafından hazırlanmış olan G-CSF Hasta Bilgilendirme-İzlem Formu (EK-6) verilmiş, hastanın bu formu doldurarak bir sonraki randevusunda yanında getirmesi istenmiştir.

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi için IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) versiyon 22 programı kullanılmıştır. Çalışma süresince toplanan veriler normalite analizi yapıldıktan sonra tanımlayıcı istatistikler kullanılarak değerlendirilmiştir. Bağımlı grupların kategorik olan verilerinin karşılaştırılmasında Cochran Q testi; bağımlı grupların sayısal verilerinin karşılaştırılmasında Friedman testi, bağımsız grupların sayısal verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı İstatistikler

15 Mayıs 2017 - 15 Kasım 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği ve Gündüz Tedavi Ünitesi'nde takibi yapılan ve G-CSF kullanan 121 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 1 hasta çalışmaya devam etmek istemediği için, 2 hasta çalışma takip sürecinde hayatını kaybettiği için analizlere dahil edilmemiştir.

Çalışma süresince toplam 118 hasta ile klinik eczacı tarafından 286 görüşme gerçekleştirilmiş; 1. takip için 89 hasta; 2. takip için 56 ve 3. takip için 23 hastanın değerlendirmesi yapılmıştır; 29 hasta ile sadece bir kez görüşülmüştür. Takip süresince hastaların kemoterapilerinin sonlandırılması veya tedavi merkezi değişikliği gibi nedenlerden dolayı; takipler arasında hasta sayısında azalma görülmüştür.

Çalışmaya katılan hastaların 59 (%50)'u kadın ve 101 (%85,6)'i evlidir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı normal dağılım göstermemektedir; genel yaş ortancası (minimum-maksimum); 58 (21-77) yıldır. Eğitim düzeyi açısından değerlendirildiğinde, 35 (%29,7) hasta ilkokul, 22 (%18,6) hasta lise, 17 (%14,4) hasta ön lisans ve 25 hasta (%21,1) üniversite mezunudur. Hastaların 9 (%7,6)'u tedavi süresince sigara kullandığını, 8 (%6,8)'i sosyal içici olarak alkol kullandığını belirtmiştir.

Sadece 12 hastada bilinen bir alerji mevcuttur bunlar hasta tarafından; ilaç (n=4 hasta), kedi-köpek tüyü (n=2), besin (n=2), deterjan (n=1), polen (n=1), akar (n=1), kauçuk (n=1) ve opak madde (n=1) olarak belirtilmiştir. Bir hastanın hem akar hem de kauçuk alerjisi bulunmaktadır. Bir hasta penisilin, 1 hasta sulfametoksazol-trimetoprim, 1 hasta salisilik asit ve 1 hasta irinotekan alerjisi olduğunu bildirmiştir.

Hastaların 18 (%15,3)'ünün bitkisel ürün kullandığı gözlenirken, çoğunlukla propolis (5 hasta), çörek otu yağı (4 hasta), zerdeçal (3 hasta) arı sütü (3 hasta), kuşburnu (1 hasta), karışık bitki suyu (1 hasta), kekik (1 hasta), yeşil çay (1 hasta) ve ingiliz karbonatı (1 hasta) kullanımları belirtilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların kanser ile yaşam süresi ortalama ($\pm$ standart sapma) 1 ($\pm 0,91$) yıl olarak gözlenmiş, kanser tanıları ve eş zamanlı kronik hastalıkları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastalara ait kanser tanıları ve diğer kronik hastalıkları (n=118)

	n (%)
Kanser Tanısı (ICD-10 kodu)	
Meme malign neoplazmı (C50)	22 (18,86)
Pankreas kanseri (C25)	19 (16,1)
Mide kanseri (C16)	15 (12,7)
Kolon kanseri (C18)	15 (12,7)
Diğer bağ doku ve yumuşak doku malign neoplazmları (C49)	6 (5,1)
Prostat kanseri (C61)	6 (5,1)
Hodgkin lenfoma (C81)	5 (4,2)
Hodgkin olmayan lenfoma (C85)	5 (4,2)
Rektum kanseri (C20)	5 (4,2)
Özofagus kanseri (C15)	4 (3,4)
Akciğer kanseri (C34)	4 (3,4)
Karaciğer ve intrahepatik kanal kanserleri (C22)	3 (2,5)
Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (C83.3)	2 (1,7)
Baş boyun squamoz hücreli karsinom (C47)	2 (1,7)
Larinks kanseri (C32)	1 (0,8)
Endometriyum kanseri (C54)	1 (0,8)
Over kanseri (C56)	1 (0,8)
Kronik lenfositik lenfoma (C91)	1 (0,8)

Tablo 4.1. (Devam) Hastalara ait kanser tanıları ve diğer kronik hastalıkları (n=118)

Diğer Kronik Hastalıklar	
Kardiyovasküler hastalıklar (I10, I47, I49.9, I50.0, I25.1)	37 (31,3)
Tip 2 Diyabet (E11)	25 (21,1)
Tiroid bezi hastalıkları (E01, E04, E05)	11 (9,3)
Hiperlipidemi (E78.5)	4 (3,4)
Kronik alt solunum yolu hastalıkları (J44, J45)	3 (2,5)
Kas-iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları	3(2,5)
Böbrek yetmezliği (N18)	2 (1,7)
Özofagus, mide ve duodenum hastalıkları (K25)	2 (1,7)
Diğer*	5 (4,2)
Diğer Kronik Hastalık Sayısı	
0	54 (45,7)
1	41 (34,7)
2	13 (11,0)
≥3	10 (8,4)
Kullanılan diğer ilaç sayısı	
0	46 (39,0)
1	33 (28,0)
2	16 (13,5)
3	10 (10,2)
≥4	13 (11,0)

*Diğer: epilepsi (1 hasta), glokom (1 hasta), Benign prostat hiperplazisi (1 hasta), Hepatit B (1 hasta), Safra kesesi, safra yolları ve pankreas hastalıkları (1 hasta).

Hastaların çoğunun meme kanseri (%18,6) ve pankreas kanseri (%16,1) tanısı aldığı görülmektedir. Çalışmadaki 30 (%25,4) hasta, mevcut kemoterapilerinden önce de kemoterapi aldığını, 2 hasta ise kemoterapi ile eş zamanlı radyoterapi almakta olduğunu belirtmiştir. Hastaların almakta olduğu kemoterapi protokolleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Hastalardan 58 (%49,2)’i daha önce planlanan kemoterapi rejimlerinde erteleme yaşadığını; bunların 47 (%81)’si bu ertelemenin kan değerlerinin düşük olması sebebiyle gerçekleştiğini bildirmiştir.

Tablo 4.2. Febril nötropeni gelişim riskine göre hastaların kullanmakta olduğu kemoterapi protokolleri (n=118)

Kemoterapi protokolü (tedavi süresi)	n (%)
Febril nötropeni riski >%20 olan protokoller;	26 (22,0)
DCF (21 gün)	19 (16,1)
ABVD (28 gün)	5 (4,2)
FCR (28 gün)	1 (0,8)
BEP (21 gün)	1 (0,8)
Febril nötropeni riski %10-20 olan protokoller;	92 (78,0)
FOLFIRINOX (28 gün)	21 (17,8)
FOLFIRINOX-Bevasizumab (28 gün)	12 (10,2)
Paklitaksel (21 gün)	10 (8,5)
Paklitaksel- Karboplatin (28 gün)	7 (5,9)
R-CHOP (21 gün)	7 (5,9)
Kabazitaksel (21 gün)	5 (4,2)
Dosetaksel-Gemsitabin (21 gün)	5 (4,2)
Dosetaksel-Siklofosfamid (21 gün)	4 (3,4)
FOLFOX-Bevasizumab (28 gün)	4 (3,4)
FOLFOX (28 gün)	3 (2,5)
FOLFOX-Panitumab (28 gün)	3 (2,5)
Dosetaksel (21 gün)	3 (2,5)
CMF (21 gün)	2 (1,7)
Doksorubisin (21 gün)	2 (1,7)
Sisplatin-etoposid (21 gün)	2 (1,7)
Diğer*	2 (1,7)

ABVD: Doksorubisin-Bleomisin-Vinblastin-Dakarbazin, BEP: Bleomisin-Etoposid-Sisplatin, CAV: Siklofosfamid-Doksorubisin-Vinkristin, CMF: Siklofosfamid-Metotreksat-Fluorourasil, DCF: Dosetaksel-Sisplatin-Fluorourasil, FCR: Fludarabin-Siklofosfamid-Ritüksimab, FOLFIRINOX: Fluorourasil-Oksaliptatin-Folinik asit-İrinotekan, FOLFOX: Fluorourasil-Oksaliptatin-Folinik asit, R-CHOP: Ritüksimab-Siklofosfamid-Doksorubisin-Vinkristin-Prednizon. *CAV ve Gemsitabin Karboplatin protokolleri ile 1'er hasta tedavi edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların 46 (%38,9)'sında herhangi bir ilaç kullanımı bulunmazken; 72 hastada toplam 158 ilaç kullanıldığı belirlenmiştir (2,2 ilaç/hasta). En sık kullanılan ilaçlar sırası ile oral antidiyabetikler (21 hasta) ve beta blokörler (17 hasta) olarak gözlenmiştir (Tablo 4.3).

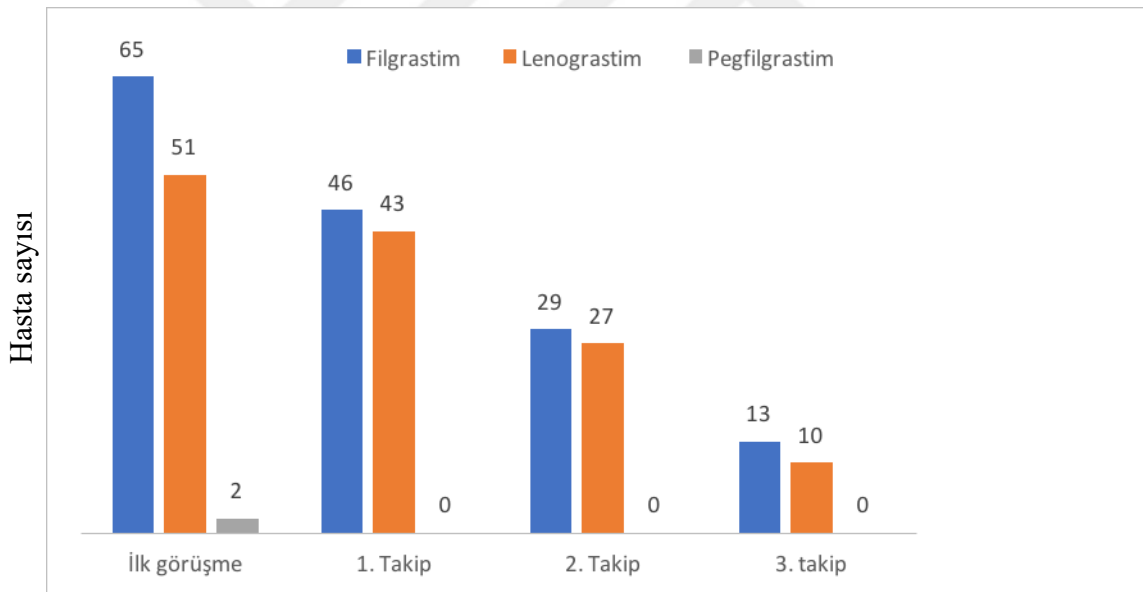
Tablo 4.3. ATC koduna göre eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar (n=118)

Etken madde ve ATC Kodları	n (%)
A - Sindirim Sistemi Ve Metabolizma	52 (44,0)
Oral Kan Şekeri Düşürücü İlaçlar (A10B)	21 (17,7)
Asit İle İlişkili Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar (A02)	15 (12,7)
İnsülinler Ve Analogları (A10A)	13 (11,0)
Safra Ve Karaciğer Tedavisi (A05)	3 (2,5)
C - Kardiyovasküler Sistem	47 (39,8)
Beta Blokörler (C07)	17 (14,4)
Kombine Anjiyotensin II Antagonistleri (C09D)	8 (6,7)
Lipid Modifiye Edici Ajanlar (C10)	6 (5,0)
Kalsiyum Kanal Blokörleri (C08)	5 (4,2)
Kombine olmayan ACE İnhibitörleri (C09A)	3 (2,5)
Diüretikler (C03)	3 (2,5)
Kardiyak tedavi (C01)	2 (1,7)
Kombine Olmayan Anjiyotensin II Antagonistleri (C09C)	2 (2,5)
ACE inhibitörleri ve Diüretikler (C09B)	1 (0,8)
N- Sinir Sistemi	17 (14,4)
Antidepresanlar (N06A)	5 (4,2)
Diğer Analjezikler (N02B)	4 (3,4)
Opioidler (N02A)	3 (2,5)
Antiepileptikler (N03)	3 (2,5)
Psikoleptikler (N05)	2 (1,7)
B- Kan ve Kan Yapıcı Organlar	13 (11,0)
Antitrombotik Ajanlar (B01)	12 (10,1)
Antianemik Preparatlar (B03)	1 (0,8)
H - İnsülin Ve Cinsiyet Hormonları Hariç Sistemik Hormon Preparatları	11 (9,3)
Tiroid Tedavisi (H03)	9 (7,6)
Kombine Olmayan Sistemik Kullanım için Kortikosteroidler (H02)	2 (1,7)
L - Antineoplastik Ve Bağışıklık Düzenleyici Ajanlar	2 (1,7)
İmmüsupresif Ajanlar (L04)	2 (1,7)
J - Sistemik Kullanım İçin Antienfektif Preparatlar	1 (0,8)
Sistemik Kullanım İçin Antibakteriyeller (J01)	1 (0,8)
M - Kas-İskelet Sistemi	1 (0,8)
Antigut Preparatları (M04)	1 (0,8)
R - Solunum Sistemi	1 (0,8)
Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar (R03)	1 (0,8)

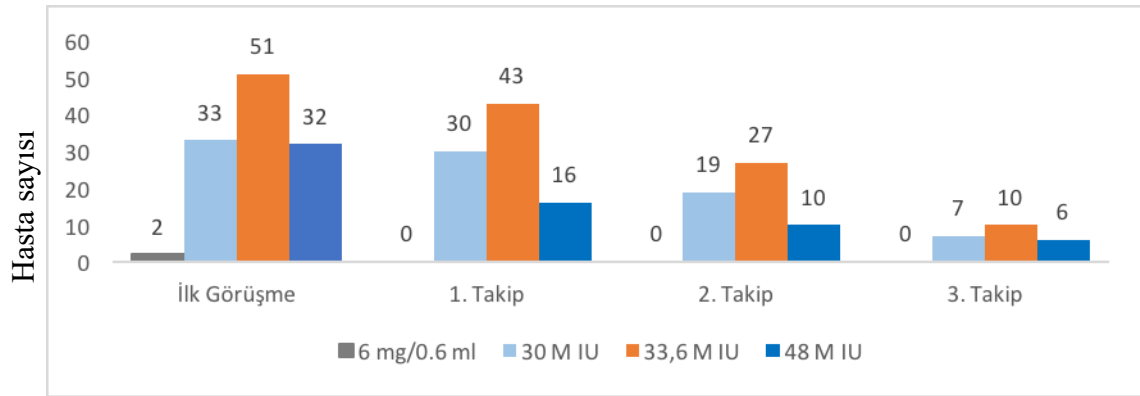
Çalışma süresince hastalara ait lökosit ve nötrofil değerleri her kür öncesinde kaydedilmiştir. Kürler arasında lökosit ve nötrofil değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; $p=0,521$ ve $p=0,674$, Friedman testi).

4.2. G-CSF Kullanımı ve PRS ile Febril Nötropeni Riskinin Değerlendirilmesi

Çalışmada; ilk görüşmede 69 hastanın (%58,5) primer profilaksi ve 49 hastanın (%41,5) sekonder profilaksi amacıyla G-CSF kullandığı gözlenmiştir. Tüm hastalar kemoterapi bitiminden 48 saat sonra G-CSF kullanmaya başlamış ve genel olarak 2-5 gün (ortanca: 5 gün) süresince tedaviye devam etmiştir (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2). Hastalarda G-CSF'ler uygun dozda kullanılmış olup, kullanım süresi (ortalama $\pm$ standart sapma) ilk görüşme, birinci, ikinci ve üçüncü takipte sırasıyla; $4,3 \pm 1,1$ gün, $4,5 \pm 0,8$ gün, $4,5 \pm 0,9$ gün ve $4,5 \pm 0,8$ gün olarak bulunmuştur.



Şekil 4.1. Çalışma süresince hastaların kullandığı G-CSF tedavileri



Şekil 4.2. Çalışma süresince hastaların kullandığı G-CSF dozları

Hastaların biyobenzer G-CSF kullanımlarının dağılımı Tablo 4.4 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Çalışma süresince kullanılan orijinal ve biyobenzer G-CSF tedavileri

	n= hasta sayısı (%)			
	İlk görüşme	1. takip	2. takip	3. takip
Orijinal Filgrastim	26 (22)	16 (18)	11 (19,6)	5 (22)
Biyobenzer Filgrastim	39 (33)	30 (33,7)	18 (32,1)	8 (35)
Lenograstim	51 (43,2)	43 (48,3)	27 (48,2)	10 (43)

İlk görüşmede sadece 2 hasta Pegfilgrastim kullanmıştır.

Her hasta kemoterapi protokolünü almadan önce klinik eczacı tarafından PRS sistemi kullanılarak değerlendirilmiş (Tablo 4.5) ve toplam puan ≥ 3 ise hastalarda FN gelişme riski yüksek olarak tanımlanmıştır.

Hastaların performans durumları değerlendirilirken ECOG skoru kullanılmıştır ve bu değerlendirme için hekim görüşü alınmıştır. Hastaların performans durumu incelendiğinde; ECOG düzeyi 103 (%87,3) hastada 0; 11 (%9,3) hastada 1 ve 4 (%3,4) hastada 2 olarak belirtilmiştir. ECOG düzeyi 2 ve üzeri olan hastalar 'kötü performans' olarak kabul edilmiştir. Hastanın nutrisyonel durumu klinik eczacı tarafından her görüşme öncesi sorgulanmıştır ve hekim görüşü alınarak %88,1'inin nutrisyonel durumu iyi olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların ilk görüşmede PRS'deki risk faktörlerine göre sınıflandırılması (n=118)

FN gelişimi için risk faktörleri	n (%)
İlerlemiş hastalık	114 (96,6)
Antibiyotik profilaksisi olmaması	113 (95,8)
Hemoglobin <12 g/dL	61 (51,7)
Kadın cinsiyet	59 (50,0)
Böbrek, karaciğer ve kardiyovasküler sistem hastalık varlığı	46 (39,8)
Yaş ≥ 65	27 (22,9)
Kötü nutrisyonel durum VEYA Kötü performans skoru	14 (11,9) 4 (3,4)
Febril nötropeni öyküsü olması	12 (10,2)

Hastalar çalışma sürecinde FN gelişim riski açısından her 3 takip boyunca klinik eczacı tarafından değerlendirilmiş ve gerekli durumlarda risk skorlarındaki değişim tedaviyi sürdüren hekim ile paylaşılmıştır (Tablo 4.6).

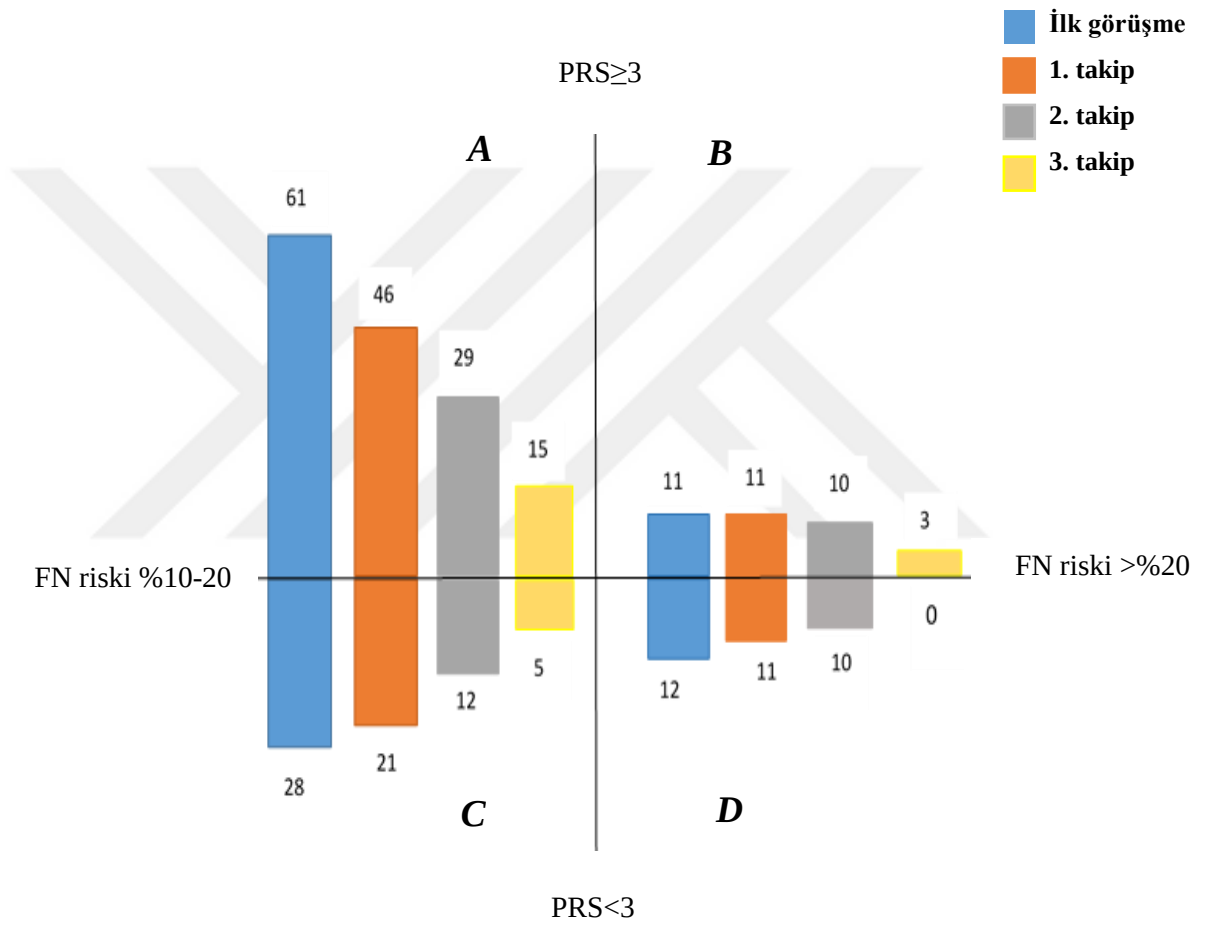
Tablo 4.6. Çalışma süresince febril nötropeni riskinin PRS'ye göre değerlendirilmesi

	n=hasta sayısı (%)			
	İlk görüşme (n=118)	1.takip (n=89)	2. takip (n=56)	3.takip (n=23)
PRS <3	45 (38,5)	32 (36,0)	17 (30,4)	5 (21,7)
<i>FN riski %10-20</i>	28 (23,7)	21 (23,6)	12 (21,4)	5 (21,7)
<i>FN riski > %20</i>	17 (14,4)	11 (12,3)	5 (8,9)	0 (0)
PRS ≥ 3	72 (61,5)	57 (64,0)	39 (69,6)	18 (78,3)
<i>FN riski %10-20</i>	61 (51,7)	46 (51,7)	29 (51,8)	15 (65,2)
<i>FN riski > %20</i>	11 (9,3)	11 (12,3)	10 (17,8)	3 (13,0)
p değeri	p: 0,366 (T testi)			
(istatistiksel test)	p _{ilk-1.takip} : 0,618, p _{ilk-2.takip} : 0,034, p _{1.takip-2.takip} : 0,618 (Cohran Q Testi)			
	p: 0,172 (Cohran Q Testi)			

Çalışma süresince hastaların PRS skorları ve kemoterapi protokollerine göre FN risk dağılım matrisi Şekil 4.3'de gösterilmiştir. Kılavuzlara göre PRS değeri ≥ 3

olan hastalarda G-CSF kullanılması önerilirken, <3 olan hastalarda G-CSF kullanılması önerilmemektedir. Bu çalışmada ilk görüşme, 1. takip, 2. takip ve 3. takip için sırasıyla; 28 hasta, 21 hasta, 12 hasta ve 5 hastanın FN riski %10-20 olan protokolleri kullandığı ve PRS skorlarının <3 olduğu görülmektedir.

Hastalardaki G-CSF kullanımının kılavuzlara göre değerlendirilmesi ise Tablo 4.7’da gösterilmektedir.



Şekil 4.3. Kemoterapi protokolü ve PRS’ye göre hastalardaki G-CSF kullanımları

Tablo 4.7. Çalışma süresince G-CSF kullanımının değerlendirilmesi (n=hasta sayısı)

	İlk görüşme n= 118 (%)	1. takip n= 89 (%)	2. takip n= 56 (%)	3. takip n= 23 (%)
Uygun profilaksi	50 (42,3)	36 (40,4)	25 (44,6)	11 (47,8)
Gereksiz profilaksi	27 (22,8)	20 (22,4)	12 (21,4)	5 (21,7)
Yetersiz profilaksi	41 (34,7)	33 (37)	19 (33,9)	7 (30,4)

4.3. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Çalışma süresince hastada kemoterapi kaynaklı yan etkilerin takibi PRO-CTCAE kullanılarak klinik eczacı tarafından yapılmıştır. PRO-CTCAE hastanın son doz kemoterapi rejimini aldıktan sonra, son 1 hafta içerisinde gözlediği yan etkileri sorgulamakla birlikte; karın ağrısı, genel ağrı, baş ağrısı, kas ağrısı ve eklem ağrısı gibi yan etkilerin sıklığını, şiddetini ve hastanın günlük yaşamına olan etkisini değerlendiren 3 sorudan oluşmaktadır. Vücutta gözlenen morluk ve enjeksiyon bölgesinde ağrı-şişlik gibi yan etkileri için sadece sıklığını sorgulayan 1 soru bulunurken; burun kanaması için sıklık ve şiddetini değerlendiren 2 soru, halsizlik için şiddetini ve hastanın günlük yaşamına olan etkisini değerlendiren 2 soru bulunmaktadır.

Çalışmada hastalarda gözlenen yan etkilerden karın ağrısı, genel ağrı, baş ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı gibi yan etkilerin sıklık, şiddet ve günlük yaşama olan etkisi açısından takip süresince istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$, Friedman testi) (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. PRO-CTCAE ile takip edilen yan etkiler

Karın Ağrısı n= hasta sayısı (%)					
	İlk görüşme n=118	1. takip n=89	2. takip n=56	3. takip n=23	p*
Sıklık					
Hiç	73 (61,9)	56 (61,5)	39 (69,6)	11 (47,8)	0,188
Nadiren	19 (16,1)	15 (16,5)	5 (8,9)	2 (8,7)	
Ara sıra	20 (16,9)	15 (16,5)	7 (12,5)	5 (21,7)	
Sıklıkla	3 (2,5)	4 (4,4)	4 (7,1)	3 (13)	
Neredeyse hep	3 (2,5)	1 (1,1)	1 (1,8)	2 (8,7)	
Şiddet					
Hiç	74 (62,7)	56 (61,5)	39 (68,4)	11 (47,8)	0,224
Hafif	26 (22)	21(23,1)	9 (15,8)	4 (17,4)	
Orta	12 (10,2)	8 (8,8)	7 (12,3)	5 (21,7)	
Şiddetli	5 (4,2)	4 (4,4)	2 (3,5)	1 (4,3)	
Çok şiddetli	1 (0,8)	2 (2,2)	0 (0)	2 (8,7)	
Etki					
Hiç	89 (76,1)	65 (71,4)	41 (34,7)	12 (52,2)	0,001**
Çok az	17 (14,5)	15(16,5)	10 (8,5)	4 (17,4)	
Biraz	9 (7,6)	8 (8,8)	5 (4,2)	5 (21,7)	
Sık sık	2 (1,7)	3 (3,3)	1 (1,8)	0 (0)	
Çok fazla	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8,7)	
Baş Ağrısı n= hasta sayısı (%)					
Sıklık					
Hiç	73 (61,9)	57 (62,6)	41 (71,9)	14 (60,9)	0,435
Nadiren	28 (23,7)	19 (20,9)	8 (14,0)	6 (26,1)	
Ara sıra	11 (9,3)	12 (13,2)	7 (12,3)	2 (8,7)	
Sıklıkla	5 (4,2)	0 (0)	1 (1,8)	1 (4,3)	
Neredeyse hep	1 (0,8)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	
Şiddet					
Hiç	73 (61,9)	59 (64,8)	43 (75,4)	14 (60,9)	0,132
Hafif	26 (22,0)	22 (24,2)	12(21,1)	7 (30,4)	
Orta	14 (11,9)	9 (9,9)	2 (3,5)	1 (4,3)	
Şiddetli	4 (3,4)	1 (1,1)	0 (0)	1 (4,3)	
Çok şiddetli	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Etki					
Hiç	89 (75,4)	67 (73,6)	45 (78,9)	15 (65,2)	0,070
Çok az	19 (16,1)	19 (20,9)	11 (19,3)	7 (30,4)	
Biraz	6 (5,1)	4 (4,4)	1 (1,8)	1 (4,3)	
Sık sık	3 (2,5)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	
Çok fazla	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tablo 4.8. (Devam) PRO-CTCAE ile izlenen yan etkiler

Kas Ağrısı n= hasta sayısı (%)					
Sıklık					
Hiç	66 (55,9)	56 (61,5)	36 (63,2)	17 (73,9)	0,593
Nadiren	29 (24,6)	22 (24,2)	9 (15,8)	1 (4,3)	
Ara sıra	18 (15,3)	11 (12,1)	10 (17,5)	4 (17,4)	
Sıklıkla	5 (4,2)	1 (1,1)	2 (3,5)	1 (4,3)	
Neredeyse hep	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	
Şiddet					
Hiç	66 (55,9)	57 (62,6)	34 (59,6)	17 (73,9)	0,574
Hafif	34 (28,8)	25 (27,5)	11 (19,3)	2 (8,7)	
Orta	14 (11,9)	7 (7,7)	9 (15,8)	4 (17,4)	
Şiddetli	3 (2,5)	1 (1,1)	3 (5,3)	0 (0)	
Çok şiddetli	1 (0,8)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	
Etki					
Hiç	82 (69,5)	63 (69,2)	63 (69,2)	17 (73,9)	0,794
Çok az	25(21,2)	20 (22)	20 (22)	2 (8,7)	
Biraz	8 (6,8)	6 (6,6)	6 (6,6)	4 (17,4)	
Sık sık	3 (2,5)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)	
Çok fazla	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)	
Eklem Ağrısı n= hasta sayısı (%)					
Sıklık					
Hiç	80 (67,8)	61 (67,0)	35 (62,5)	18 (78,3)	0,582
Nadiren	20 (16,9)	18 (19,8)	8 (14,3)	1 (4,3)	
Ara sıra	12 (10,2)	10 (11,0)	11 (19,6)	2 (8,7)	
Sıklıkla	6 (5,1)	0 (0)	2 (3,6)	1 (4,3)	
Neredeyse hep	0 (0)	2 (2,2)	0 (0)	0 (0)	
Şiddet					
Hiç	80 (67,8)	62 (68,1)	38 (66,7)	17 (73,9)	0,437
Hafif	24 (20,3)	19 (20,9)	7 (12,3)	3 (13,0)	
Orta	12 (10,2)	8 (8,8)	8 (14,0)	2 (8,7)	
Şiddetli	2 (1,7)	2 (2,2)	4 (7,0)	1 (4,3)	
Çok şiddetli	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Etki					
Hiç	89 (75,4)	70 (76,9)	39 (68,4)	17 (73,9)	0,436
Çok az	19 (16,1)	10 (11)	7 (12,3)	5 (21,7)	
Biraz	8 (6,8)	9 (9,9)	8 (14,0)	1 (4,3)	
Sık sık	2 (1,7)	1 (1,1)	4 (7,0)	0 (0)	
Çok fazla	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	
Genel Ağrı n= hasta sayısı (%)					
Sıklık					
Hiç	80 (67,8)	63 (69,2)	42 (75,0)	16 (69,6)	0,299
Nadiren	21 (17,8)	19 (20,9)	10 (17,9)	4 (17,4)	
Ara sıra	11 (9,3)	6 (6,6)	3 (5,4)	1 (4,3)	
Sıklıkla	5 (4,2)	2 (2,2)	1 (1,8)	2 (8,7)	
Neredeyse hep	1 (0,8)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	

Tablo 4.8. (Devam) PRO-CTCAE ile izlenen yan etkiler

Şiddet					
Hiç	80 (67,8)	63 (69,2)	41 (73,2)	16 (69,6)	0,343
Hafif	22 (18,6)	18 (19,8)	10 (17,9)	4 (17,4)	
Orta	13 (11,0)	7 (7,7)	4 (7,1)	2 (8,7)	
Şiddetli	2 (1,7)	2 (2,2)	1 (1,8)	1 (4,3)	
Çok şiddetli	1 (0,8)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	
Etki					
Hiç	94 (79,7)	70 (76,9)	42 (75,0)	16 (69,6)	0,022**
Çok az	14 (11,9)	13 (14,3)	11 (19,6)	5 (21,7)	
Biraz	8 (6,8)	7 (7,7)	3 (5,4)	2 (8,7)	
Sık sık	2 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Çok fazla	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0(0)	
Vücutta Morarma n= hasta sayısı (%)					
Sıklık					
Evet	16 (13,2)	14 (15,4)	5 (8,9)	4 (18,2)	0,438
Hayır	102 (86,4)	77 (84,6)	51 (91,1)	18 (81,8)	
Burun Kanaması n= hasta sayısı (%)					
Sıklık					
Hiç	92 (78)	74 (81,3)	41 (71,9)	13 (56,5)	0,592
Nadiren	14 (11,9)	11 (12,1)	13 (22,8)	9 (7,6)	
Ara sıra	10 (8,5)	6 (6,6)	2 (3,5)	1 (4,3)	
Sıklıkla	1 (0,8)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	
Neredeyse hep	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Şiddet					
Hiç	92 (78,0)	72 (79,1)	42 (73,7)	12 (52,2)	0,412
Hafif	26 (22,0)	18 (19,8)	14 (24,6)	11 (47,8)	
Orta	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,8)	0 (0)	
Şiddetli	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Çok şiddetli	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Halsizlik n= hasta sayısı (%)					
Şiddet					
Hiç	28 (23,7)	14 (15,4)	6 (10,5)	4 (17,4)	0,044
Hafif	47 (39,8)	26 (28,6)	19 (33,3)	4 (17,4)	
Orta	31 (26,3)	31 (34,1)	17 (29,8)	12 (52,2)	
Şiddetli	8 (6,8)	13 (14,3)	10 (17,5)	2 (8,7)	
Çok şiddetli	4 (3,4)	7 (7,7)	5 (8,8)	1 (4,3)	
Etki					
Hiç	48 (40,7)	16 (17,6)	8 (14,0)	4 (17,4)	0,01
Çok az	42 (35,6)	40 (44,0)	23 (19,5)	8 (34,8)	
Biraz	21 (17,8)	21 (23,1)	15 (12,7)	9 (39,1)	
Sık sık	5 (4,2)	10 (11,0)	10 (17,5)	2 (8,7)	
Çok fazla	2 (1,7)	4 (4,4)	1 (1,8)	0 (0)	

* İstatistiksel test; Friedman testi, ** Düzeltilmiş p değerleri >0,05'dir.

Çalışma süresince vücutta morluk oluşumu ve burun kanaması yan etkilerinde takipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken; halsizlik yan etkisinin şiddeti ($p=0,044$) ve günlük yaşam üzerine olan etkisinde ($p=0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Friedman testi).

Çalışmadaki takip süresince hemoglobin değerleri ile halsizlik şiddeti arasındaki korelasyon katsayıları (Spearman korelasyon katsayısı, p) sırasıyla, ilk görüşme, 1. takip, 2. takip ve 3. takip için ($-0,207$, $p=0,02$), ($-0,174$, $p=0,10$), ($-0,383$, $p=0,004$) ve ($0,218$, $p=0,32$)’dir. Hemoglobin değerleri ile hastanın günlük yaşamına olan etkisi arasındaki korelasyon (Spearman korelasyon katsayısı, p) sırasıyla ilk görüşme, 1. takip, 2. takip ve 3. takip için ($-0,182$ $p=0,04$), ($-0,104$, $p=0,33$), ($-0,334$, $p=0,01$) ve ($-0,07$, $p=0,72$)’dir. Hemoglobin değerleri ile halsizlik şiddeti ve halsizliğin hastanın günlük yaşamına etkisi arasında negatif zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır. Aksine; ECOG ile halsizlik şiddeti arasında korelasyon katsayıları (Gamma korelasyon katsayısı, p) sırasıyla, ilk görüşme, 1. takip, 2. takip ve 3. takip için ($0,494$, $p=0,02$), ($0,351$, $p=0,12$), ($0,415$, $p=0,03$) ve ($0,563$, $p=0,03$)’dir. ECOG ile halsizliğin günlük yaşama olan etkisi arasında korelasyon katsayıları (Gamma korelasyon katsayısı, p) sırasıyla, ilk görüşme, 1. takip, 2. takip ve 3. takip için ($0,557$, $p=0,01$), ($0,225$, $p=0,35$), ($0,239$, $p=0,26$) ve ($0,4$, $p=0,16$)’dir. ECOG ile halsizliğin şiddeti ve hastanın günlük yaşama olan etkisi arasında pozitif orta bir ilişki olduğu görülmüştür.

Enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişlik; ilk görüşmede 2 (%1,7) hasta, 1. takibin sonunda 6 (%6,8) hasta, 2. takibin sonunda 4 (%7,7) hasta ve 3. takibin sonunda 2 (%1,7) hasta tarafından bildirilmiştir. Tevagrastim® kullanan 1 hastada ise alerji görülmüş olup; hastanın doktoru tarafından müstahzar değişikliği yapılmıştır.

G-CSF kaynaklı görülebilecek ağrı yan etkisini takip etmek amacıyla; her hastanın Görsel Ağrı Skalası (VAS) içeren G-CSF Hasta Bilgilendirme-İzlem Formu (EK-6)’nu doldurarak bir sonraki randevusuna getirmesi istenmiştir. Hastalardan alınan veriler değerlendirilmiş olup, sonuçlarının takip sürecine göre dağılımları Tablo 4.9’de gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların takip sürecine göre ağrı skorları

Günler	VAS Değerlendirmesi (n=hasta sayısı)											Ortalama ± Standart Sapma
İlk görüşme sonrası (n=118)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1.gün	72	1	17	4	8	3	2	1	3	1	0	1,4 ± 2,4
2.gün	64	4	9	13	4	6	6	2	3	1	0	1,8 ± 2,6
3.gün	62	7	13	3	30	10	3	3	3	1	0	1,8 ± 2,6
4.gün	61	2	4	6	4	3	3	4	0	0	0	1,5 ± 2,6
5.gün	49	0	6	2	3	3	3	2	0	0	0	1,5 ± 2,6
1. takip sonrası (n= 89)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1.gün	46	5	14	4	3	1	3	3	5	1	3	2,0 ± 2,9
2.gün	45	4	10	9	4	2	2	4	3	2	3	2,1 ± 2,9
3.gün	44	5	10	5	7	2	4	2	3	0	5	2,2 ± 3,0
4.gün	42	4	7	3	3	3	2	2	1	2	2	1,8 ± 2,8
5.gün	36	3	5	1	3	1	3	0	3	0	2	1,6 ± 2,8
2. takip sonrası (n=56)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1.gün	25	0	6	3	5	2	2	2	2	0	1	2,1 ± 2,8
2.gün	23	1	4	2	4	4	1	3	2	3	1	2,7 ± 3,2
3.gün	19	1	5	1	4	3	8	1	2	0	1	2,8 ± 2,9
4.gün	21	2	5	1	3	1	3	2	0	0	1	1,9 ± 2,7
5.gün	20	0	5	2	2	1	0	1	1	0	1	1,6 ± 2,6
3. takip sonrası (n=23)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1.gün	16	0	2	1	1	1	1	0	0	0	0	1,0 ± 1,9
2.gün	13	0	3	1	2	1	0	1	0	1	0	1,7 ± 2,6
3.gün	14	0	1	2	2	1	1	0	0	0	0	1,3 ± 2,0
4.gün	14	0	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0,9 ±1,8
5.gün	13	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0,6 ± 1,4

Hastaların çalışma süresince (ilk görüşme ve takip süreleri boyunca) VAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,325$, Friedman testi). Hastadaki ağrı skorları değerlendirildiğinde de ilk görüşme ($p=0,979$), 1. takip ($p=0,844$), 2. takip ($p=0,085$) ve 3. takip ($p=0,127$) için cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Mann-Whitney U testi). Benzer şekilde; hastaların kullandıkları 5 farklı G-CSF müstahzarı ile ortalama ağrı skorları arasında çalışma süresince istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (p değerleri sırasıyla; 0,111, 0,546, 0,737 ve 0,488; Kruskal-Wallis testi).

5.TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği ve Gündüz Tedavi Ünitesi'nde, 15 Mayıs 2017 - 15 Kasım 2017 tarihleri arasında yürütülen, FN riski %10-20 ve >%20 olan kemoterapi protokollerini kullanan ve doktor tarafından G-CSF tedavisi başlanmış 118 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, her kür öncesinde PRS kullanılarak hastaların FN riski klinik eczacı tarafından değerlendirilmiştir. Her kür öncesi PRO-CTCAE'de yer alan 9 semptomaya yönelik sorular ile hastaların yan etki takibi yapılmıştır. Aynı zamanda her kürde G-CSF ilişkili kas- iskelet ağrısı da VAS ölçeği ile değerlendirilmiştir.

Febril nötropeninin kemoterapinin doz kısıtlayıcı en önemli yan etkilerinden biri olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (2, 66). Hastaların FN riskinin her kemoterapi kürü öncesi değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu amaçla, bu çalışmada hastalar ilk görüşmeden sonra 3 ay süre ile takip edilmiştir ve toplam 286 görüşme (2,42 görüşme/hasta) yapılmıştır.

Krzemienieck ve arkadaşlarının, 85 merkezde 1370 hasta ile G-CSF kullanımını değerlendirdiği çalışmasında; hastaların %43'ünün primer profilaksi amacıyla %20'sinin de sekonder profilaksi amacıyla G-CSF kullandığı gösterilmiştir (112). Tesch ve arkadaşlarının 1337 hasta ile G-CSF tedavisini değerlendiren gözlemsel çalışmasında, hastaların %44,9'unun primer profilaksi ve %31'inin sekonder profilaksi amacıyla G-CSF kullandığı belirtilmiştir (113). Kraj ve arkadaşlarının yürüttüğü, 170 hastanın dahil edildiği, çok merkezli retrospektif çalışmada ise hastaların %60'ının primer profilaksi, %40'ının sekonder profilaksi amacıyla G-CSF kullandığı gösterilmiştir (114).

Bu çalışmada ise ilk görüşmede, 69 hasta (%58,5) primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanırken; 49 hastanın (%41,5) sekonder profilaksi amacıyla G-CSF kullandığı gözlenmiş ve çalışma sonuçlarının literatürde yer alan çalışma sonuçları ile benzerlik gösterdiği; hastaların yaklaşık %60'ında primer profilaksi için G-CSF başlandığı saptanmıştır.

Tesch ve arkadaşları çalışmalarında her kemoterapi öncesi lökosit sayısını değerlendirmiş ve lökosit sayısının tedavi kürleri boyunca benzer olduğunu ifade etmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde hastaların lökosit sayısında tedavi kürleri arasında belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir ($p=0,52$, Friedman testi).

Tesch ve arkadaşları, hastaları 3 kür boyunca takip etmiş ve G-CSF kullanım süresi ortancası (minimum- maksimum); 1. kürde 4 gün (1-16 gün), 2. kürde 5 gün (1-11 gün) ve 3. kürde 5 gün (1-14 gün) olarak belirtilmiştir (113). Nahon ve arkadaşları, hastaların her kürde G-CSF kullanma süresinin 4,6 - 4,8 gün (ortanca: 5 gün) arasında değiştiğini belirtmiştir. Bu çalışmada 4 görüşme boyunca G-CSF kullanım süresinin 2- 5 gün arasında (ortanca: 5 gün) olduğu saptanmıştır (115). Diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında, profilaktik G-CSF kullanım süresinin bu çalışmada da benzer olduğu ve kılavuzlar ile uyumlu olduğu görülmektedir.

G-CSF profilaksisinde önemli hususlardan biri de tedaviye kemoterapiden 48 saat sonra başlanma gereksinimidir. Krzemienieck ve arkadaşları, G-CSF kullanımını değerlendirdikleri çalışmalarında, G-CSF profilaksisinin kemoterapi sonrası önerilen süre içinde (1-3 gün içinde) verilmediğini belirtmiştir (112). Bu çalışmada ise, hastaların tümü kemoterapiden 48 saat sonra G-CSF tedavisine başlamış olup, kullanılan tüm G-CSF dozları hastanın kilosuna göre ayarlanarak uygun dozda verilmiştir.

Kraj ve arkadaşları, çalışmalarındaki hastaları kemoterapi protokollerinin FN riskine göre sınıflandırmış ve hastaların %30,4'ünün FN riski $>20\%$ olan, %53,6'sının FN riski $10-20\%$ olan ve %15'inin FN riski $<10\%$ olan protokolleri aldığını belirtmiştir. Tesch ve arkadaşlarının çalışmasında da, hastaların %47,1'inin FN riski $>20\%$ olan, %48,1' inin FN riski $10-20\%$ olan ve %4,8' inin FN riski $<10\%$ olan protokolleri aldığı gözlenmiştir. Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri kapsamında sadece FN riski $>20\%$ (hastaların %22'si) ve $10-20\%$ (hastaların %78'i) olan protokolleri alan hastalar alınmıştır ve FN riski $10-20\%$ olan protokolleri alan hasta sayısının diğer çalışmalardan daha yüksek olduğu görülmektedir. NCCN, ESMO ve EORTC kılavuzları, FN riski $>20\%$ olan protokollerde primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımını önerirken, riskin $10-20\%$ olduğu protokollerde hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Birçok çalışmada açıkça görülmektedir ki FN riski $10-20\%$ olan protokollerin klinik kullanımı yaygındır ve bu nedenle; bu hastaların FN riski açısından objektif olarak değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Kemoterapinin sürekliliğinin sağlanmasında FN gelişim riskinin önceden belirlenmesinin önemli olması sebebiyle birçok çalışma risk faktörlerini tanımlamaya çalışmıştır. Kraj ve arkadaşları FN için risk faktörlerini; cinsiyet, kanser evresi, yaş, önceki nötropeni, komorbiditeler, önceki FN, geçmiş radyoterapi veya kemoterapi, anemi, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser kaşeksi, iç hastalık yükü, düşük hemoglobin seviyesi, iskemik kalp hastalığı, antibiyotik profilaksisinin olmayışı ve kardiyak hastalık yükü olarak belirtmiştir (114). Ancak belirtilen bu risk faktörlerinin tedavi sürecinde nasıl değerlendirileceğine yönelik detaylı bir bilgi verilmemiştir. Nahon ve arkadaşları ise FN riskini artıran hasta ilişkili faktörleri; >65 yaş, eş zamanlı hastalık (karaciğer, böbrek ve kardiyovasküler hastalıklar gibi) ve hemoglobin düzeyinin <12 g/dL olması şeklinde tanımlamıştır (115). Lyman ve arkadaşları, 4458 hastanın dahil edildiği çalışmada, tahmini bir nötropeni riski belirleyecek bir modelleme yapmıştır. Çalışmada hastaların yaş, geçmiş kemoterapi varlığı, laboratuvar bulguları (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, bilirubin düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızı ve lenfosit değerleri), hastalık tipi, kemoterapi tedavisi (platin analogları, taksanlar, alkilleyici ajanlar, gemsitabin, topoizomeraz inhibitörleri ve vinorelbin varlığının değerlendirilmesi) ve primer G-CSF profilaksisi alma durumu değerlendirilmiş; ancak, çoklu değişken analizi sonucunda elde edilen risk değerlendirme modelinin klinikte kullanımına yönelik bir bilgiye yer verilmemiştir (116).

Lyman ve arkadaşlarının, kemoterapi alan hastalarda FN risk faktörlerini değerlendirdikleri sistematik derlemede; ileri yaş, kadın cinsiyet, kötü performans durumu, komorbiditeler (kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları), referans aralık dışı laboratuvar değerlerinin olması (düşük lenfosit veya nötrofil sayısı, düşük serum albümin veya hemoglobin değeri, artmış LDH, bilirubin veya alkalın fosfataz değeri) ve düşük beden kitle indeksi veya düşük vücut yüzey alanının hasta ilişkili risk faktörleri arasında gösterilebileceğini belirtmiştir (117). Yine aynı çalışmada, hastanın kemoterapi rejimi ve G-CSF profilaksisi alma durumu tedavi ile ilişkili risk faktörleri arasında gösterilirken; hastalık tipi, ilerlemiş hastalık ve genetik faktörler (GSTP1 genotipi gibi) de hastalık ile ilişkili risk faktörleri arasında gösterilmiştir (117).

Bu çalışmada kullanılan PRS, EORTC 2010'da belirtilmiş olan FN riskini artıran hasta ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmektedir. PRS değerlendirmesi; 65 ve üzeri yaş olma, kadın cinsiyet, geçmiş febril nötropeni öyküsünün bulunması, ilerlemiş hastalık, kötü performans skoru veya nütrisyonel durum, antibiyotik profilaksisinin olmayışı, hemoglobinin <12 g/dL olması ve hastanın böbrek, karaciğer ve kardiyovasküler sistem hastalığının varlığını risk faktörü olarak değerlendirmektedir (6). Literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında PRS'de yer alan risk faktörlerinin hastaların FN riskini değerlendirmede oldukça uygun olduğu görülmektedir. Ancak, bu risk faktörlerinin niteliksel veya niceliksel olarak değerlendirilmesine yönelik literatürde detaylı bir bilgi bulunmamaktadır. PRS değerlendirmesinde, her bir risk faktörünün bir puan karşılığının olması, klinik pratikte hem kolay uygulanabilir olmasını hem de subjektif yargılara yer bırakmaksızın FN riskinin uygun bir şekilde değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Nahon ve arkadaşlarının FN riskini değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %45'inin (n=82) 65 yaş üzeri olduğu, hastaların %20'sinin eş zamanlı hastalıkları olduğu ve %25'inin (n=46) hemoglobin düzeylerinin 12 g/dL'nin altında olduğu gözlenmiştir (115). Bu çalışmada hastaların %22,9'unun (n=27) 65 yaş ve üzeri olduğu, %51'inin en az 1 tane eş zamanlı kronik hastalığı olduğu ve %51'inin hemoglobin düzeylerinin 12 g/dL'nin altında olduğu gözlenmiştir. Düşük hemoglobin değerlerinin FN ile ilişkili önemli bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (6, 117).

Barnes ve arkadaşlarının, Amerika'da G-CSF reçeteleme pratiğini fazla, az ve yanlış G-CSF kullanımı olarak inceledikleri derlemede; birçok çalışmada yüksek riskli hastalarda G-CSF kullanılmazken, düşük riskli hastalarda G-CSF kullanıldığını ve G-CSF kullanımlarının %96'sının kılavuzlara uygun şekilde yapılmadığını belirtmiştir (118).

Aapro ve arkadaşları 1447 hasta ile yaptıkları gözlemsel çalışmada, hastaları PRS skoru ile değerlendirmiştir. Hastalardaki G-CSF kullanımı; kemoterapi protokolü riskine, PRS değerine ve hastaların primer veya sekonder profilaksi amacıyla kullanımlarına göre; uygun, yetersiz ve gereksiz profilaksi tanımlarıyla değerlendirilmiştir. Buna göre, 1447 hastanın %56,6'sının uygun profilaksi,

%17,1'inin yetersiz profilaksi ve %26,3'ünün gereksiz profilaksi aldığı belirtilmiştir (119).

Bu çalışmada G-CSF kullanımı hastaların takip süreleri boyunca uygun, yetersiz ve gereksiz profilaksi kavramları açısından incelenmiştir. İlk görüşme için; hastaların %42,3'ünün uygun, %34,7'sinin yetersiz ve %22,8'inin gereksiz profilaksi aldığı, 1.takip için; hastaların %40,4'ünün uygun, %37'sinin yetersiz ve %22,4'ünün gereksiz profilaksi aldığı, 2. takip için; hastaların %44,6'sının uygun, %33,9'unun yetersiz ve %21,4'ünün gereksiz profilaksi aldığı ve 3. takip için hastaların %47,8'inin uygun, %30,4'ünün yetersiz ve %21,7'sinin gereksiz profilaksi aldığı görülmektedir. Yetersiz profilaksinin klinik olarak güvenli olmadığı belirtilirken, gereksiz profilaksinin değerlendirilmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Hastaların tedavi sürecinde takip edilmeleri ile daha uygun profilaksinin sağlanabileceği düşünülmektedir.

Hasta risk skoru değerleri ve kemoterapi protokollerine göre FN risk dağılım matrisi (bkz. Şekil 4.3) incelendiğinde; A bölümündeki hastaların (FN riski %10-20 olan protokollerde PRS ≥ 3) uygun G-CSF profilaksisi aldığı gözlenirken; C bölümündeki hastaların (FN riski %10-20 olan protokollerde PRS < 3) gereksiz G-CSF profilaksisi aldığı gözlenmektedir. B bölümündeki (FN riski $> %20$ olan ve PRS ≥ 3) ve D (FN riski $> %20$ olan ve PRS < 3) bölümündeki hastaların kemoterapi protokollerinin FN riski $> %20$ olduğu için bu hastalarda primer profilaksi ile G-CSF kullanımı önerilmektedir.

Kalinka-Warzocha ve arkadaşlarının yürüttüğü, 209 hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif gözlemsel çalışmada, hastaların primer profilaksi amacıyla pegfilgrastim'in (%77), lenograstim ve filgrastim (%23)'den daha fazla tercih edildiği belirtilmiştir (120).

Marciano ve arkadaşlarının 30.247 hasta ile yürüttükleri çok merkezli retrospektif çalışmada, biyobenzer G-CSF kullanımının zamanla artış gösterdiği; hastaların %12'sinin orijinal filgrastim (Neupogen®), %38'inin biyobenzer filgrastim, %38'inin lenograstim ve %14'ünün pegfilgrastim kullandığı vurgulanmıştır (121).

Bu çalışmada ise ilk görüşmede; hastaların %22'si (n=26) orijinal filgrastim, %33'ü (n=39) biyobenzer filgrastim, %43'ü (n=51) lenograstim, 1. takipte; hastaların

%25'i (n=14) orijinal filgrastim, %32,5'i (n=29) biyobenzer filgrastim, %48'i (n=43) lenograstim, 2. takipte; %14'ü (n=8) orijinal filgrastim, %26,7'si (n=15) biyobenzer filgrastim, %48'i (n=24) lenograstim ve 3. takipte %21,7'si (n=5) orijinal filgrastim, %34,7'si (n=8) biyobenzer filgrastim ve %43'ünün (n=10) lenograstim kullandığı gösterilmiştir. Sadece ilk görüşmede pegfilgrastim kullanan 2 hasta bulunmaktadır. Kalinka- Warzochave ve arkadaşlarının çalışmalarına kıyasla; bu çalışmada lenograstim ve filgrastim kullanımının, pegfilgrastim'den daha fazla olduğu görülmüştür. Marciano ve arkadaşlarının çalışmalarına göre ise bu çalışmada lenograstim kullanımının biyobenzer filgrastim kullanımından daha fazla olduğu, biyobenzer filgrastim kullanımının da orijinal filgrastimden fazla olduğu görülmektedir. Biyobenzer G-CSF müstahzar sayısı hem ülkemizde hem de dünyada artmaktadır. Bu nedenle; bu ürünlerin etkinlik ve yan etki profillerini değerlendiren gerçek hayat çalışmalarının öneminin artacağı düşünülmektedir.

Kemoterapi ilaçların yanı sıra, kemoterapötik olmayan bazı ilaçların da nötropeniye neden olduğu bilinmektedir; bu nedenle, hastaların düzenli olarak kullandığı diğer ilaçların nötropeni riski açısından değerlendirilmesi de oldukça önem taşımaktadır. Kemoterapötik olmayan ilaçların nötropeni insidansı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir (122-125). Bu çalışmada hastaların kullandıkları; asetaminofen, asetilsalisik asit, naproksen, klorpromazin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, propafenon, propranolol, glukokortikoidler, kolşisin, tiyazid diüretikleri ve spironolakton gibi ilaçların da nötropeniye neden olabilecek ilaçlar arasında yer aldığı görülmektedir. Kemoterapi sürecinde FN riski değerlendirilirken, hastaların kullandıkları diğer ilaçların da göz önünde bulundurularak hastanın değerlendirilmesi önemlidir. Yapılacak olan büyük çaplı çalışmalarda, geliştirilecek yeni risk modellerinde bu konunun da incelenmesi ve risk parametreleri içerisinde değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımına bağlı en sık görülen yan etkinin kas-iskelet sistemi ağrısı olduğu bilinmektedir. Kuderer ve arkadaşları, primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımını değerlendirdikleri 3.493 hastayı kapsayan 17 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı sistematik derlemede, G-CSF kullanan hastaların %19,6'sının kemoterapi süreleri boyunca kemik ve kas iskelet sistemi ağrısı yaşadığını göstermiştir (87).

G-CSF ilişkili kemik ve kas-iskelet sistemi ağrısı gözlenme oranları lenograstim, filgrastim ve pegfilgrastim arasında farklılık göstermemektedir (94). Filgrastim ve biyobenzerleri üzerinde yapılan birçok çalışmada kas-iskelet sistemi ağrı insidansında anlamlı bir fark gösterilmemiştir (94).

G-CSF ile ilişkili kas-iskelet sistemi ağrısının bildirildiği birçok çalışma vardır. Ancak hastanın geri bildirim yaptığı ve ağrı derecesinin VAS ile belirtildiği bir çalışma bulunmadığı için bu çalışmanın sonuçlarının karşılaştırılması mümkün olmamıştır. Bu çalışmada G-CSF kullanımına bağlı gelişen kas-iskelet sistemi ağrılarının tedavinin 2-3.gününde ‘hafif-orta (VAS ortalama: 2,5)’ şiddetinde gözleniyor olması, klinisyenler için bir ipucu niteliği taşımaktadır.

Literatürde, PRO-CTCAE’de yer alan farklı semptomlara yönelik sorulardan oluşan çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmada PRO-CTCAE’deki karın ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı, genel ağrı, morluk oluşumu, burun kanaması, enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişkinlik ve halsizlik semptomlarına yönelik soruların kullanıldığı mevcut bir çalışma olmaması nedeniyle herhangi bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamaktadır. PRO-CTCAE ile yan etki değerlendirilmesi hastaların kullandıkları kemoterapi rejimi ile ilişkili gözlenebilecek olan yan etkilere yönelik olup; G-CSF ilişkili yan etkileri değerlendirmemektedir. Ancak benzer yan etkilerin her iki tedavi ile gözlenebileceği unutulmamalı; G-CSF kaynaklı yan etki izleminin ayrı yapılmasının klinikte daha faydalı olacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada hastaların tedavi sürecinde PRO-CTCAE ile takibi yapılarak kürler arasında yan etkilerdeki değişim izlenmiş ve halsizlik yan etkisinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Hastaların hemoglobin değerleri ile halsizlik şiddeti arasında zayıf bir ilişki olduğu görülürken, ECOG değerleri ile orta derece bir ilişki olduğu görülmektedir. Literatürde yer alan çalışmalardaki eğilimin; PRO-CTCAE sorularının yaşam kalitesi ölçeği ile ilişkilendirilmesi veya hasta-hekim PRO-CTCAE sonuçlarının karşılaştırılmasına yönelik olması nedeniyle, laboratuvar değerleri ve PRO-CTCAE soruları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, klinik eczacı sadece yan etkilerin PRO-CTCAE kullanılarak tespit edilmesine odaklanmış, yan etki yönetimi üzerine

herhangi bir müdahalede bulunmamıştır. Bu nedenle yan etkilerin eczacı tarafından yönetimi veya bunun hastanın yaşam kalitesi üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının fazla olmaması nedeniyle; kanser tipi, tedavi protokolü, diğer kronik hastalıklar veya kullanılan diğer ilaçlara göre alt grup analizlerinin yapılması mümkün olmamıştır. Çalışmanın gözlemsel bir çalışma olması ve G-CSF'lere göre bir randomizasyon olmaması nedeniyle gözlenen yan etkiler açısından G-CSF'ler arasında bir karşılaştırma yapılamamıştır. Ülkemizdeki Sağlık Uygulama Tebliği doğrultusunda pegfilgrastim sadece sekonder profilaksi endikasyonu ile geri ödeme kapsamındadır; doktor tarafından filgrastim ve lenograstimin tolere edilemediği ve filgrastim ve lenograstimin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılması nedeniyle çalışmada pegfilgrastim kullanan hasta sayısı (sadece 2 hastada) oldukça azdır.

Bu çalışmanın, G-CSF kullanım pratiklerini değerlendiren bir gözlemsel çalışma olması nedeniyle çalışmada bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Yapılacak olan yeni çalışmalarda FN riski %10-20 ve >%20 olan kemoterapi protokolü ile tedavi edilen, G-CSF tedavisi doktor tarafından başlanan ve henüz başlanmamış olan hastaların da çalışmaya dahil edilerek, hasta takibinde PRS değerlendirmesinin yapılmasının, PRS değerlendirmesinin klinik rutinlerde uygulanabilirliğini vurgulamak için daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Çalışmada yan etki izleminin klinik eczacı tarafından PRO-CTCAE'deki soruların hastaya yöneltilmesi şeklinde yapılması, verilen cevapların önyargılı veya abartılmış şekilde olmasına sebep olabilmektedir. Yapılacak olan yeni çalışmalarda, bu anketin Türkçe'ye çevrilerek valide edilmesi ile hastanın yan etkiler konusunda bireysel olarak işaretleme yapacağı bir sistemin oluşturulmasına yardımcı olacaktır.

Sadece G-CSF tedavi pratiklerine odaklanan bu çalışmada, klinik eczacının tedavi sürecine (ilaç kaynaklı sorunlar, ilaç etkileşimleri, ilaç hataları gibi) veya hastanın yaşam kalitesi üzerine olan katkısı değerlendirilmemiştir. Kontrol grubunun olacağı bir çalışmada, eczacının ilaç kaynaklı sorunları tespit ederek, gerek kemoterapi gerekse G-CSF kaynaklı yan etki yönetiminde aktif rol alması sağlanarak, tedavi sürecine olan net katkısının değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kanser tedavisinde kemoterapi, destekleyici bakım ve semptom yönetiminde multidisipliner ekibinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Kanser tedavisinde destekleyici tedavinin öneminin artmasıyla birlikte uygun G-CSF kullanımı için risk faktörlerinin objektif değerlendirilmesini sağlayacak ölçeklere ihtiyaç duyulmaktadır. Multidisipliner ekipte eczacının yer almasıyla birlikte; kanser hastalarının febril nötropeni riskinin PRS gibi objektif bir değerlendirme ile klinik eczacı tarafından yapılması ve hastanın tedavi süresince takip edilmesinin hastanın farmasötik bakımına destek olacağı düşünülmektedir. Bu çalışma hastaların risk faktörlerinin zaman içinde değişebileceğini göstermektedir. PRS gibi bir ölçeğin değerlendirme sürecinde kolay uygulanabilir olması ve içerik olarak kılavuzların belirlediği risk faktörlerini içermesinin klinik pratikte kullanım için avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir.

Yan etkilerin takibinde kullanılan PRO-CTCAE ile yan etki şiddeti, sıklığı ve hastanın günlük yaşamına olan etkisinin hasta tarafından verilen cevaplar ile değerlendirilmesi, klinisyenlere hasta-odaklı sağlık bakım hizmetinin sağlanmasında faydalı olabilecektir. PRO-CTCAE'nin kullanıldığı bir çalışmanın Türkiye'de henüz gerçekleştirilmemiş olması ile onkoloji alanında yapılacak olan yeni çalışmalarda araştırmacılara yeni bir bakış açısı kazandıracaktır. İlerleyen çalışmalarda PRO-CTCAE'nin Türkçe validasyonun yapılmasının klinik pratikte yan etki izlemine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Febril nötropeni için yüksek riskli hasta gruplarında uygun profilaksinin sağlanmasının oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Hastalara yetersiz veya az profilaksi uygulanmasının, hasta için klinik risklere (enfeksiyon gelişimi ve buna bağlı antibiyotik kullanımı) ve hastaneye yeniden başvuru sayısı ve yatış süresinde artışa gibi sorunlara zemin hazırlayabileceği ve uzun vadede maddi ve manevi istenmeyen sorunlara neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle; hastalara doğru zamanda doğru G-CSF profilaksisinin sağlanmasında klinik eczacının katkı sağlayabileceği ve klinikte hasta için daha faydalı olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cancer [Internet]. [Erişim Tarihi 15 Nisan 2018]. Erişim adresi: <http://www.who.int/topics/cancer/en/>.
2. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.
3. Mitchell S, Li X, Woods M, Garcia J, Hebard-Massey K, Barron R, et al. Comparative effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(5):702-16.
4. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, Blayney DW, Cataland SR, Curtin P, et al. NCCN Guidelines version 2.2016 Myeloid Growth Factors. 2016.
5. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-212.
6. Gascon P, Aapro M, Ludwig H, Bokemeyer C, Boccadoro M, Turner M, et al. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study). *Support Care Cancer*. 2016;24(2):911-25.
7. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(9). dju244-dju244
8. National Cancer Institute . What is Cancer? 2015 [Internet]. [Erişim Tarihi: 15.03.2018] Erişim adresi: <http://www.cancer.gov/aboutcancer/understanding/what-is-cancer>.
9. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th edition: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
10. National Cancer Institute. Cancer Statistics. 2018 [Internet]. [Erişim Tarihi: 01.05.2018] Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>.
11. World Health Organization. Cancer Key Facts. [Internet]. [Erişim Tarihi: 24.04.2018] Erişim adresi: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
12. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute; 2017. [Internet]. [Erişim Tarihi: 15.04.2018] Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.

13. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271-89.
14. American Cancer Society . Cancer Facts & Figures, 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
15. Şencan İ, Keskinçilic B, Hacıkamiloğlu E, Gültekin M, Boztaş G, Dündar S, et al. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara; 2017.
16. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
17. Holland JF, Frei E. Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editor. *Holland-Frei Cancer Medicine* 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
18. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med.* 2016;14:73.
19. Dillman RO. Cancer immunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2011;26(1):1-64.
20. Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, Chauncey TR, Lange T, Shizuru JA, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2859-67.
21. Chopra D, Rehan HS, Sharma V, Mishra R. Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2016;37(1):42-6.
22. Carelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer.* 2002;95(1):155-63.
23. Llopis-Salvia P, Sarrio-Montes G, Garcia-Llopis P, Bargues-Ruiz A. Chemotherapy dose intensity reductions due to adverse drug reactions in an oncology outpatient setting. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;16(4):256-61.
24. Munker S, Gerken M, Fest P, Ott C, Schnoy E, Fichtner-Feigl S, et al. Chemotherapy for metastatic colon cancer: No effect on survival when the dose is reduced due to side effects. *BMC Cancer.* 2018;18(1):455.
25. Aslam MS, Naveed S, Ahmed A, Abbas Z, Gull I, Athar MA. Side effects of chemotherapy in cancer patients and evaluation of patients opinion about starvation based differential chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy.* (2014);5:817-22.
26. Olver IN. Cancer symptoms and side effects of treatment. In: Olver I, editor. *The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship*: Springer, Boston; 2010.
27. dos Santos Guimarães I, Daltoé RD, Herlinger AL, Madeira KP, Ladislau T, Valadão IC et al. Conventional cancer treatment. Rangel L, editors. *Cancer Treatment Conventional and Innovative Approaches*, IntechOpens, 2013

28. Huang Z, Xu Z, Zhou Y. Chemotherapy alone versus chemotherapy followed by consolidative radiotherapy for limited-stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Radiother.* 2013;17(8):736-43.
29. Saung MT, Zheng L. Current standards of chemotherapy for pancreatic cancer. *Clin Ther.* 2017;39(11):2125-34.
30. Belani CP, Yamamoto N, Bondarenko IM, Poltoratskiy A, Novello S, Tang J, et al. Randomized phase II study of pemetrexed/cisplatin with or without axitinib for non-squamous non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2014;14:290.
31. Thompson JA. New NCCN Guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5S):594-6.
32. Santoni M, Guerra F, Conti A, Lucarelli A, Rinaldi S, Belvederesi L, et al. Incidence and risk of cardiotoxicity in cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:123-31.
33. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol.* 2018;8:86.
34. Ryan JL, Bole C, Hickok JT, Figueroa-Moseley C, Colman L, Khanna RC, et al. Post-treatment skin reactions reported by cancer patients differ by race, not by treatment or expectations. *Br J Cancer.* 2007;97(1):14-21.
35. Balagula Y, Rosen ST, Lacouture ME. The emergence of supportive oncodermatology: the study of dermatologic adverse events to cancer therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):624-35.
36. Liu S, Kurzrock R. Understanding Toxicities of Targeted Agents: Implications for anti-tumor activity and management. *Semin Oncol.* 2015;42(6):863-75.
37. Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol.* 2006;33(1):106-20.
38. Abernethy AP, Wheeler JL, Zafar SY. Management of gastrointestinal symptoms in advanced cancer patients: the rapid learning cancer clinic model. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010;4(1):36-45.
39. Bennett AV, Dueck AC, Mitchell SA, Mendoza TR, Reeve BB, Atkinson TM, et al. Mode equivalence and acceptability of tablet computer-, interactive voice response system-, and paper-based administration of the U.S. National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:24.
40. Wood WA, Deal AM, Bennett AV, Mitchell SA, Abernethy AP, Basch E, et al. Comparison of seven-day and repeated 24-hour recall of symptoms in the first 100 days after hematopoietic cell transplantation. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49(3):513-20.
41. Falchook AD, Green R, Knowles ME, Amdur RJ, Mendenhall W, Hayes DN, et al. Comparison of patient- and practitioner-reported toxic effects associated with chemoradiotherapy for head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(6):517-23.

42. Christodoulou M, McCloskey P, Stones N, Bayman N, Burt P, Chittalia A, et al. Investigation of a Patient Reported Outcome tool to assess radiotherapy-related toxicity prospectively in patients with lung cancer. *Radiother Oncol.* 2014;112(2):244-9.
43. Rodger NM, Gilreath JA, Achebe MM, Alwan L, Arcasoy M, Bhat SA, et al. Cancer and chemotherapy induced anemia national comprehensive cancer network guidelines, 2018.
44. Jordan K, Feyer P, Holler U, Link H, Wormann B, Jahn F. Supportive treatments for patients with cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(27-28):481-7.
45. Repetto L, Moeremans K, Annemans L, European Organisation for R, Treatment of C. European guidelines for the management of chemotherapy-induced anaemia and health economic aspects of treatment. *Cancer Treat Rev.* 2006;32 Suppl 2:S5-9.
46. Izak M, Bussel JB. Management of thrombocytopenia. *F1000Prime Rep.* 2014;6:45.
47. Zhang X, Chuai Y, Nie W, Wang A, Dai G. Thrombopoietin receptor agonists for prevention and treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumours. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD012035.
48. Wu Y, Aravind S, Ranganathan G, Martin A, Nalysnyk L. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007. *Clin Ther.* 2009;31(2):2416-32.
49. Hassan BA, Yusoff ZB, Hassali MA, Bin Othman S. Treatment patterns and outcomes in management of solid cancer patients suffering from thrombocytopenia in Penang hospital. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(11):2841-5.
50. Bhatia M, Davenport V, Cairo MS. The role of interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors, lymphoma, acute myeloid leukemia and bone marrow failure syndromes. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(1):9-15.
51. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents. *Semin Hematol.* 2009;46(1 Suppl 2):S26-32.
52. Dale DC. Neutrophil biology and the next generation of myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(1):92-8.
53. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):427-31.
54. Caselli D, Cesaro S, Arico M. Biosimilars in the management of neutropenia: focus on filgrastim. *Biologics.* 2016;10:17-22.
55. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Osslund T, Fan E, et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer.* 2018;26(1):7-20.

56. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(6):981-93.
57. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004;100(2):228-37.
58. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-63.
59. Gunzer K, Clarisse B, Lheureux S, Delcambre C, Joly F. Contribution of glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) use in current cancer treatment: review of clinical data. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(4):615-30.
60. Linot B, Augereau P, Breheret R, Laccourreye L, Capitain O. Efficacy and safety of early G-CSF administration in patients with head and neck cancer treated by docetaxel-cisplatin and 5-fluorouracil (DCF protocol): a retrospective study. *Support Care Cancer*. 2014;22(10):2831-7.
61. Wu S, Zhang Y, Xu L, Dai Y, Teng Y, Ma S, et al. Multicenter, randomized study of genetically modified recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in cancer patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2012;20(8):1875-84.
62. Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood*. 1991;78(11):2791-808.
63. Eaves CJ. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. *Blood*. 2015;125(17):2605-13.
64. Bociek RG, Armitage JO. Hematopoietic growth factors. *CA Cancer J Clin*. 1996;46(3):165-84.
65. Arvedson T, O'Kelly J, Yang BB. Design rationale and development approach for pegfilgrastim as a long-acting granulocyte colony-stimulating factor. *BioDrugs*. 2015;29(3):185-98.
66. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1131-9.
67. Bendall LJ, Bradstock KF. G-CSF: From granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(4):355-67.
68. Crawford J, Blackwell S. , Hematopoietic Growth Factors. Perry MC, Doll DC, Freter CE. editors. *Perry's The Chemotherapy Source Book*; Lippincott Williams & Wilkins (LWW). Philadelphia, 2012.
69. Welte K. G-CSF: filgrastim, lenograstim and biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(7):983-93.
70. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, Sternberg C, Wong G, Grous J, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated

morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med*. 1988;318(22):1414-22.

71. Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2015;23(11):3131-40.

72. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4198-214.

73. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff DA, Kuderer NM, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2475-84.

74. Botteri E, Krendyukov A, Curigliano G. Comparing granulocyte colony-stimulating factor filgrastim and pegfilgrastim to its biosimilars in terms of efficacy and safety: A meta-analysis of randomised clinical trials in breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018;89:49-55.

75. Amgen. Product Monograph Neupogen® (filgrastim) .2018 [İnternet]. [Erişim Tarihi:15.05.2018].Erişimadresi:<https://www.amgen.ca/products/~media/a9ddd99af4b44bbd890222e34be4f7aa.ashx>.

76. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood*. 1996;88(6):1907-29.

77. Eczacıbaşı. Granocyte Kısa Ürün Bilgisi 2014 [İnternet]. [Erişim Tarihi: 15.05.2018]Erişimadresi:http://www.tebrp.com/tebrp_plus/uygulama?operation=urun_detay&u=MTQ0NzI=.

78. Martin M, Lluch A, Segui MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol*. 2006;17(8):1205-12.

79. Hara T, Tsurumi H, Kasahara S, Kanemura N, Yoshikawa T, Goto N, et al. Low-dose granulocyte colony-stimulating factor overcomes neutropenia in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma with higher cost-effectiveness. *Int J Hematol*. 2005;82(5):430-6.

80. Hashino S, Morioka M, Irie T, Shiroshta N, Kawamura T, Suzuki S, et al. Cost benefit and clinical efficacy of low-dose granulocyte colony-stimulating factor after standard chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Lab Hematol*. 2008;30(4):292-9.

81. Crawford J. Once-per-cycle pegfilgrastim (Neulasta) for the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Semin Oncol*. 2003;30(4 Suppl 13):24-30.

82. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta). *Curr Pharm Des*. 2004;10(11):1235-44.

83. Amgen. Neulasta® Prescribing Information. 2002 [İnternet] .[Erişim Tarihi: 15.05.2018] Erişim adresi: https://pi.amgen.com/~/media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/neulasta/neulasta_pi_hcp_english.pdf.
84. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. Clin Pharmacokinet. 2011;50(5):295-306.
85. Yang BB, Savin MA, Green M. Prevention of chemotherapy-induced neutropenia with pegfilgrastim: pharmacokinetics and patient outcomes. Chemotherapy. 2012;58(5):387-98.
86. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2011;11:404.
87. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol. 2007;25(21):3158-67.
88. Almenar Cubells D, Bosch Roig C, Jimenez Orozco E, Alvarez R, Cuervo JM, Diaz Fernandez N, et al. Effectiveness of daily versus non-daily granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumours undergoing chemotherapy: a multivariate analysis of data from current practice. Eur J Cancer Care (Engl). 2013;22(3):400-12.
89. Hershman D, Hurley D, Wong M, Morrison VA, Malin JL. Impact of primary prophylaxis on febrile neutropenia within community practices in the US. J Med Econ. 2009;12(3):203-10.
90. Teva. Lonquex® Product Information. [İnternet]. [Erişim Tarihi: 01.06.2018] Erişim adresi: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002556/WC500148380.pdf.
91. Green Cross. Neulapeg® Product Information. [İnternet]. [Erişim Tarihi: 01.06.2018] Erişim adresi: <http://www.globalgreencross.com/upload/products/global/20170516/D1901B4B5893495E88CA66D94E7F862C.pdf>.
92. Cortes de Miguel S, Calleja-Hernandez MA, Menjon-Beltran S, Vallejo-Rodriguez I. Granulocyte colony-stimulating factors as prophylaxis against febrile neutropenia. Support Care Cancer. 2015;23(2):547-59.
93. Gavioli E, Abrams M. Prevention of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) induced bone pain using double histamine blockade. Support Care Cancer. 2017;25(3):817-22.
94. Lambertini M, Del Mastro L, Bellodi A, Pronzato P. The five "Ws" for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs). Crit Rev Oncol Hematol. 2014;89(1):112-28.
95. Kirshner JJ, Heckler CE, Janelsins MC, Dakhil SR, Hopkins JO, Coles C, et al. Prevention of pegfilgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of rochester cancer center

clinical community oncology program research base. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1974-9.

96. Gregory SA, Schwartzberg, L. S., Mo, M., Sierra, J., Vogel, C. Evaluation of reported bone pain in cancer patients receiving chemotherapy in pegfilgrastim clinical trials: a retrospective analysis *Commun Oncol*. 2010;7:297-308.

97. UpToDate. Filgrastim (including biosimilars of filgrastim): Drug information. [İnternet]. [Erişim Tarihi: 20.05.2018] Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/filgrastim-including-biosimilars-of-filgrastim-druginformation?search=filgrastim&source=search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=default&display_rank=1#F171171.

98. Keating GM. Lenograstim: a review of its use in chemotherapy-induced neutropenia, for acceleration of neutrophil recovery following haematopoietic stem cell transplantation and in peripheral blood stem cell mobilization. *Drugs*. 2011;71(6):679-707.

99. von Minckwitz G, Kummel S, du Bois A, Eiermann W, Eidtmann H, Gerber B, et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol*. 2008;19(2):292-8.

100. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer*. 2009;101 Suppl 1:S11-4.

101. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005;353(10):977-87.

102. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.

103. European Society of Pharmacy. What is Clinical Pharmacy? [İnternet]. [Erişim Tarihi: 01.06.2018] Erişim adresi: <http://www.escpweb.org/content/escp-mission-vision>.

104. American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816-7.

105. Wiedenmayer K, Summers RS, Clare AM, Gous AGS, Everard M. Developing pharmacy practice A focus on patient care: World Health Organization and International Pharmaceutical Federation 2006; 2006.

106. Eddlemon JK, Hayman JN, Breland BD. Establishment and operation of an oncology satellite pharmacy. *Am J Hosp Pharm*. 1984;41(10):2045-8.

107. Imamura M, Ogawa D, Takatori T, Yamaguchi M, Takata T, Hada T, et al. A retrospective study of the effects of oncology pharmacist participation in treatment on therapeutic outcomes and medical Costs. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(11):1956-62.

108. Ribed A, Romero-Jimenez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):280-8.

109. Gatwood J, Gatwood K, Gabre E, Alexander M. Impact of clinical pharmacists in outpatient oncology practices: A review. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(19):1549-57.
110. Valgus J, Jarr S, Schwartz R, Rice M, Bernard SA. Pharmacist-led, interdisciplinary model for delivery of supportive care in the ambulatory cancer clinic setting. *J Oncol Pract*. 2010;6(6):e1-4.
111. Ruder AD, Smith DL, Madsen MT, Kass FH, 3rd. Is there a benefit to having a clinical oncology pharmacist on staff at a community oncology clinic? *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(4):425-32.
112. Krzemieniecki K, Sevela P, Erdkamp F, Smakal M, Schwenkglenks M, Puertas J, et al. Neutropenia management and granulocyte colony-stimulating factor use in patients with solid tumours receiving myelotoxic chemotherapy--findings from clinical practice. *Support Care Cancer*. 2014;22(3):667-77.
113. Tesch H, Ulshofer T, Vehling-Kaiser U, Ottillinger B, Bulenda D, Turner M. Prevention and treatment of chemotherapy-induced neutropenia with the biosimilar filgrastim: a non-interventional observational study of clinical practice patterns. *Oncol Res Treat*. 2015;38(4):146-52.
114. Kraj L, Krawczyk-Lipiec J, Gorniewska J, Orlik G. Efficacy and safety of biosimilar filgrastim in primary and secondary prevention of febrile neutropenia. *Biomed Rep*. 2017;7(2):143-7.
115. Nahon S, Rastkhah M, Ben Abdelghani M, Soumoudronga RF, Gasnereau I, Labourey JL. Zarzio(R), biosimilar of filgrastim, in prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in routine practice: a French prospective multicentric study. *Support Care Cancer*. 2016;24(5):1991-8.
116. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(9):1917-27.
117. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90(3):190-9.
118. Barnes G, Pathak A, Schwartzberg L. G-CSF utilization rate and prescribing patterns in United States: associations between physician and patient factors and GCSF use. *Cancer Med*. 2014;3(6):1477-84.
119. Aapro M, Bokemeyer C, Ludwig H, Gascon P, Boccadoro M, Denhaerynck K, et al. Chemotherapy-induced (febrile) neutropenia prophylaxis with biosimilar filgrastim in elderly versus non-elderly cancer patients: Patterns, outcomes, and determinants (MONITOR-GCSF study). *J Geriatr Oncol*. 2017;8(2):86-95.
120. Kalinka-Warzocho E, Plazas JG, Mineur L, Salek T, Hendlisz A, DeCosta L, et al. Chemotherapy treatment patterns and neutropenia management in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(2):360-7.
121. Marciano I, Ingrassiotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirolo R, et al. How did the introduction of biosimilar filgrastim influence the prescribing Pattern of granulocyte colony-stimulating factors? results from a multicentre, population-

based study, from Five Italian centres in the years 2009-2014. *BioDrugs*. 2016;30(4):295-306.

122. Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(1):15-21.

123. Andres E, Mourot-Cottet R. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia - an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(11):1235-42.

124. Coates TD. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis 2018. [Internet]. [Erişim Tarihi: 20.05.2018] Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/drug-inducedneutropeniaandagranulocytosis?search=neutropenia&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7.

125. Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(3):323-35.



8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

683

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

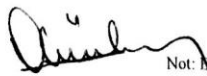
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Febril Nötropeni Gelişim Riski Olan ve Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) Kullanan Kanser Hastalarının Patient Risk Score (PRS) ile Takibi ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	KA-17056

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 06100 Sıhhiye – Altındağ / ANKARA
	TELEFON	0 312 305 1082 – 0312 680 1147
	FAKS	0 312 310 0580
	E-POSTA	klinetik@hacettepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Saadetin KILIÇKAP			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Preventif Onkoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Preventif Onkoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	----			
	DESTEKLEYİCİ	----			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	----			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	----			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☒			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	31.03.2017	0.1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	31.03.2017	0.1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	31.03.2017	0.1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	---	---	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. F. Alev TÜRKER
İmzası:



Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		*Febril Nötropeni Gelişim Riski Olan ve Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) Kullanan Kansere Hastalarının Patient Risk Score (PRS) ile Takibi ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		KA-17056	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	08.05.2017 imza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☒	
	İLAN	☒	EK-4: G-CSF Bilgi-İzlem Formu
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017/05- 30 (KA-17056)	Toplantı Tarihi: 11.05.2017 (İlk değerlendirme tarihi: 13.04.2017)	
	Üniversitemiz Kanser Enstitüsü Preventif Onkoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Saadetin KILIÇKAP'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Aygün EKİNCİOĞLU ve Ecz. Elif ARAS ile birlikte çalışacakları "Febril Nötropeni Gelişim Riski Olan ve Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) Kullanan Kansere Hastalarının Patient Risk Score (PRS) ile Takibi ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi" başlıklı proje öneri dosyası, araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve bilgi edinilmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.		
	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

20 Ekim 2016 tarih 29862 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Kişisel Sağlık Verilerinin İşlenmesi ve Mahremiyetinin Sağlanması Hakkında Yönetmeliğin 8. maddesinin 4. fıkrası uyarınca bu çalışmaların Sağlık Bakanlığı bünyesinde kurulan Kişisel Sağlık Verileri Komisyonu tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. F. Alev TÜRKER						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım*		İmza
Prof. Dr. F. Alev Türker Başkan	İç Hst. Onkoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Zafer Çehreli, Başkan Yardımcısı	Pedodonti	Hacettepe Ü. Dişhek. F.	E	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mutlu Hayran, Raporör	Epidemiyoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	KONGREDE
Prof. Dr. Fatma Gümrük	Çocuk Sağl. ve Hst. Hematoloji BD.	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	RAPORLU
Prof. Dr. Murat Yurdakök	Çocuk Sağl. ve Hst. Neonatoloji BD.	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Türkan Eldem	Far. Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ecz. F.	K	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nilgün Sayınalp	İç Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	KONGREDE
Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nuket Örnek Buken	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Uğur	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. İnci Erdemli	Farmakoloji	Hacettepe Ü. Eczacılık F.	K	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Erdem Karabulut	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ümit Murat Şahiner	Çocuk Sağl. ve Hst. Alerji BD.	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Av. Meltem Onurlu	Hukuk	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Av. Ç. Ziya Akçağlayan	Hukuk	Emekli (sivil üye)	E	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. F. Alev TÜRKER
İmzası:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır

EK-2: Febril Nötropeni Riskine Göre Kemoterapi Protokolleri

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 47 (2011) 8–32

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: www.ejconline.com

Position Paper

2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours

M.S. Aapro ^{a,*,m}, J. Bohlius ^{b,n}, D.A. Cameron ^{c,o}, Lissandra Dal Lago ^{d,p},
J. Peter Donnelly ^{e,q}, N. Kearney ^{f,r}, G.H. Lyman ^{g,s}, R. Pettengell ^{h,t},
V.C. Tjan-Heijnen ^{i,u}, J. Walewski ^{j,v}, Damien C. Weber ^{k,w}, C. Zielinski ^{l,x}

^a Multidisciplinary Oncology Institute, Clinique de Genolier, 1, route du Muils, 1272 Genolier, Switzerland

^b Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland

^c Department of Oncology, University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, UK

^d EORTC Headquarters, Av. E. Mounier 83, 1200 Brussels, Belgium

^e Radboud University Nijmegen, Department of Medical Oncology, Nijmegen, The Netherlands

^f School of Nursing and Midwifery, University of Dundee, 11 Airlie Place, Dundee, Scotland, UK

^g Duke University and Duke Comprehensive Cancer Center, Durham, NC, USA

^h Department of Haematology, St George's Hospital, University of London, London, UK

ⁱ Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

^j The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Institute and Oncology Centre, Warszawa, Poland

^k Radiation Oncology, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

^l Clinical Division of Oncology, Department of Medicine I, Medical University Vienna, Austria

Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk (%)
Breast cancer	>20	AC → docetaxel ^{43,109,110}	5–25
		Docetaxel → AC ¹⁰⁹	40
		Doxorubicin/docetaxel ^{111,112}	33–48
		Doxorubicin/paclitaxel ^{43,86,113}	21–32
		TAC ^{43,60,114}	22–25 (no PP)
			5–7 (PEG-F PP)
		DD/DDG FEC ¹¹⁵	71/59
		DDG ^c doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide ¹¹⁶	2 (with PP)
		DDG ^c doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel ¹¹⁶	2 (with PP)
		DDG epirubicin/cyclophosphamide ¹¹⁷	8 (with PP)
	10–20	AC ^{b,43}	10–20
		Doxorubicin/vinorelbine ¹¹⁸	15
		Docetaxel ^{43,119}	16–17
		Capecitabine/docetaxel ^{43,119}	13
		Cyclophosphamide/mitoxantrone ¹²⁰	11
		FEC-D ^{77,80}	25–46 in clinical practice
		FEC-100 ^{121,d}	13 despite PP
			17 despite SP
		AC ^{122,d}	14
		Epidoxorubicin/cyclophosphamide ^{a,123}	13
	<10	CEF ¹¹⁷	14
		FEC 120 ^{117,124}	9–14
		CMF ^{125,126}	0–3
		CMF oral ¹²⁴	1
		Doxorubicin/cyclophosphamide ¹²⁰	0–3
		Doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide ¹¹⁶	3
		Doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel ¹¹⁶	5
		FAC 50 ¹²⁷	5
		Epirubicin/cyclophosphamide ± lonidamide ¹²⁸	7
Small cell lung cancer	>20	ACE ^{1,14,45,88,129,130}	24–57
		Topotecan ^{a,43,131}	28
		ICE ¹³²	24
		VICE ¹³³	70
		DDG ^c ACE ^{88,129}	34–56
	10–20	DDG ^c ICE ¹³²	18
		DDG ^c CAV → PE ¹³⁴	4
		CAV ¹³⁵	14
		Etoposide/carboplatin ⁴³	10–20
		Topotecan/cisplatin ^{43,136}	19
	<10	Tirapazamine/cisplatin/etoposide/irradiation ¹³⁷	14
		CODE ¹³⁸	19
		CAV → PE ^{138,139}	3–9
		Paclitaxel/carboplatin ¹⁴⁰	9
Non-small cell lung cancer	>20	Docetaxel/carboplatin ^{43,85}	26
	10–20	Etoposide/cisplatin ^{a,141}	54
		Cisplatin/vinorelbine/cetuximab ¹⁰⁵	22
		VIG ^{43,142}	25
		Paclitaxel/cisplatin ^{43,143}	16
	<10	Docetaxel/cisplatin ^{143,144}	5–11
		Vinorelbine/cisplatin ^{145,146}	1–10
		Paclitaxel/carboplatin ^{143,147,148}	0–9
		Gemcitabine/cisplatin ^{149,150}	1–7
		Gemcitabine/cisplatin ¹⁴³	4
		Bevacizumab/paclitaxel/carboplatin ¹⁰⁶	5.2

Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk (%)
Non-Hodgkin's lymphoma/chronic lymphocytic leukaemia	>20	DHAP ^{43,151}	48
		ESHAP ^{43,151-153}	30-64
		R-ESHAP as salvage after prior rituximab (R) ¹⁵⁴	33.5%
		CHOP-21 ^{4,155}	17-50
		DD/DDG ^c VAPEC-B ^{43,156}	44/23
		DD/DDG ^c ACVBP ^{18,43}	78/52
		Hyper CVAD + rituximab (Burkitt's lymphoma) ⁴³	
		ICE/R-ICE ^{43,157,158}	11.5-24 with PP
		Stanford V ¹⁵⁹	Grade 3-4 neutropenia, 25%
		MOPPEB-VCAD ¹⁵⁹	Grade 3-4 neutropenia, 49%
	10-20	FC ¹⁶⁰	35
		FC ⁸²	10%, despite PP ^e
		FCR ⁸⁴	Grade 3-4 neutropenia 33.7%
		ACOD ^{43,161}	11
		R-CHOP-21 ^{43,161}	19
		Fludarabine/mitoxantrone ^{43,162}	11
		Dose adjusted EPOCH ^{163,164}	19% of cycles ¹⁶³
			51 ¹⁶⁴
		Mega CHOP-R-Ara-C cyclophosphamide (mantle cell) ¹⁶⁵	15
		RGemP ¹⁶⁶	61% grade 3 or 4 neutropenia
Hodgkin's disease	>20	BEACOPP ¹⁶⁸⁻¹⁷⁰	43% grade 3 or 4 neutropenia ¹⁶⁷
			>90% grade 4 leukopenia ¹⁶⁸ 54% grade 3-4 neutropenia ¹⁶⁹
			10% septic deaths ¹⁷⁰
		ABVD (Hodgkin's lymphoma) ¹⁷¹	4
		CEC ¹⁶⁹	48% grade 3-4 neutropenia
Ovarian cancer	>20	IGEV ¹⁷²	28% grade 3-4 neutropenia
	10-20	Docetaxel ^{43,173}	33
	<10	Paclitaxel ^{2,43,174}	22
		Topotecan ^{43,175,176}	10-18
Urothelial cancer	>20	Paclitaxel/carboplatin ^{177,178}	3-8
		Gemcitabine/cisplatin ¹⁷⁹	9
Germ cell tumours	>20	Paclitaxel/carboplatin ¹⁸⁰	25
		MVAC ¹⁸¹	26
		DDGc MVAC ¹⁸¹	10
Colorectal cancer	>20	BOP → VIP-B46	46
		VeIP ^{43,182}	67
	10-20	Cisplatin/etoposide ^{43,183}	10
		BEP → EP ⁸⁷	13
Metastatic gastric cancer	10-20	5-FU/leucovorin ^{184,185}	1-15
		FOLFIRI ^{186,187}	3-14
		FOLFOX ^{188,189}	0-8
		IFL ^{43,190}	3-7
		Irinotecan ^{191,192}	
Metastatic gastric cancer	>20	LVFU	20
		LVFU-cisplatin	40
		LVFU-irinotecan ^{d,193}	24
		DCF ¹⁹⁴	29
		TC ¹⁹⁵	21
	>20	TCF ¹⁹⁵	41
		ECF ¹⁹⁵	18
		Docetaxel-irinotecan ^{196,d}	14.9
	10-20	FOLFOX-6 ^{197,d}	11

Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk (%)
Other malignancies	>20	Irinotecan (Metastatic colorectal cancer) ^{191,192}	2-7
		TIC (head and neck cancers) ^{43,198}	30
		MAID (sarcoma) ^{43,199}	58
		Paclitaxel/cisplatin (cervical cancer) ^{43,200}	28
	10-20	Gemcitabine/irinotecan (pancreatic cancer) ^{43,147}	17
		Stanford V (Hodgkin's lymphoma) ^{159,171}	14
	<10	Doxorubicin/cisplatin (endometrial cancer) ²⁰¹	2
		TAP (endometrial cancer) ²⁰¹	3
		TPF (laryngeal cancer) ²⁰²	10.9
Oesophageal	10-20	ECF	13.2
		ECX	10.5
		EOF	11.5
		EOX ²⁰³	9.8

The abbreviations used are those in common usage in each indication: 5-FU, 5-fluorouracil; ABVD, doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine; AC, doxorubicin/cyclophosphamide; AC → T, doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel; ACE, doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide; ACOD, doxorubicin/cyclophosphamide/vincristine/prednisolone; ACVBP, doxorubicin or mitoxantrone with cyclophosphamide/vindesine/bleomycin; Ara-C, cytarabine; BEACOPP, bleomycin/etoposide/doxorubicin/cyclophosphamide/vincristine/procarbazine/prednisone; BEP → EP, bleomycin/etoposide/cisplatin followed by etoposide/cisplatin; BOP → VIP-B, bleomycin/vincristine/cisplatin followed by cisplatin/ifosfamide/etoposide/bleomycin; CAV, cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine; CE, cyclophosphamide/epirubicin; CEC, cyclophosphamide/lomustine/vindesine/melphalan/prednisone/epidoxirubicin/vincristine/procarbazine/vinblastine/bleomycin; CEF, cyclophosphamide/epirubicin/5-FU; CHOP-21, cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone; CMF, cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil; CODE, cisplatin/vincristine/doxorubicin/etoposide; CVAD, cyclophosphamide, vincristine, adriamycin and dexamethasone; DCF, docetaxel/cisplatin/fluorouracil; DD, dose-dense; DDG, dose-dense with G-CSF; DHAP, cisplatin/cytarabine/dexamethasone; ECF, Epirubicin/cisplatin/fluorouracil; ECX, Epirubicin/cisplatin/capecitabine; EOF, Epirubicin/oxaliplatin/fluorouracil; EOX, Epirubicin/oxaliplatin/capecitabine; EPOCH, etoposide/prednisone/vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin; ESHAP, etoposide/methylprednisolone/cytarabine/cisplatin; FAC, fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide; FC, fludarabine/cyclophosphamide; FCR, fludarabine/cyclophosphamide/rituximab; FEC, cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil; FEC-D, FEC/docetaxel; FMD, fludarabine/mitoxantrone; FN, febrile neutropenia; FOLFIRI, 5-FU/l-folinic acid/d,l-folinic acid/irinotecan; FOLFOX, 5-FU/folinic acid/oxaliplatin; FN, febrile neutropenia; hyper CVAD, fractionated cyclophosphamide/vincristine/doxorubicin/dexamethasone; ICE, ifosfamide/carboplatin/etoposide; IFL, irinotecan/5-FU/calcium folinate; IGEV, ifosfamide/Mesna gemcitabine, vinorelbine, G-CSF; LVFU, leucovorin-primed fluorouracil; MAID, mesna/doxorubicin/ifosfamide/dacarbazine; MOPPEB, mechlorethamine/vincristine/procarbazine/prednisone/etoposide/bleomycin; MVAC, methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin; PE, cisplatin/etoposide; PEG-F, peg-filgrastim; PP, primary prophylaxis; Q2 W, once every 2 weeks; R-CHOP-21, rituximab/CHOP; R-ESHAP, rituximab/etoposide/methylprednisolone/cytarabine/cisplatin; R-GemP, rituximab/gemcitabine/methylprednisolone; R-GemOx, rituximab/gemcitabine/oxaliplatin; R/ICE, ifosfamide/carboplatin/etoposide/rituximab; SP, secondary prophylaxis; Stanford V, mustard/doxorubicin/vinblastine/vincristine/bleomycin/etoposide/prednisone; T → AC, docetaxel followed by doxorubicin/cyclophosphamide; TAC, docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide; TAP, paclitaxel/doxorubicin/cisplatin; TC, docetaxel/cyclophosphamide; TCF, docetaxel/cyclophosphamide/fluorouracil; TIC, paclitaxel/ifosfamide/carboplatin; TPF, docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil; VAPEC-B, vincristine/doxorubicin/prednisolone/etoposide/cyclophosphamide/bleomycin; Velp, vinblastine/ifosfamide/cisplatin; VICE, vincristine/ifosfamide/carboplatin/etoposide; VIG, vinorelbine/ifosfamide/gemcitabine.

Dosing details of those regimens not covered in the EORTC 2006 Guidelines¹⁹ are presented in Appendix 4.

^a In these studies patients had adverse risk factors and may have been at increased risk of FN.

^b Although this risk level is indicated by the NCCN analysis, some clinicians believe AC to be a low-risk regimen.

^c DDG indicates dose-dense regimens supported by primary prophylactic G-CSF to reduce the incidence of neutropenia. Please note that data shown in this table are examples only.

^d Phase II clinical trial data.

^e Ninety four percent of patients received filgrastim.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2016 Myeloid Growth Factors

[NCCN Guidelines Index](#)

[MGF Table of Contents](#)

[Discussion](#)

Examples of Disease Settings and Chemotherapy Regimens with a High Risk for Febrile Neutropenia (>20%)

- *This list is not comprehensive*; there are other agents/regimens that have a high risk for the development of febrile neutropenia.
- The type of chemotherapy regimen is only one component of the Risk Assessment. (See [Patient Risk Factors for Developing Febrile Neutropenia, MGF-2](#))
- The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (ie, treatment naive vs. heavily pretreated patients). (See [MGF-1](#))

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

- ALL induction regimens (See [NCCN Guidelines for ALL](#))

Bladder Cancer

- MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) (neoadjuvant, adjuvant, metastatic)¹

Breast Cancer

- Docetaxel + trastuzumab (metastatic or relapsed)²
- Dose-dense AC followed by T* (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel) (adjuvant)³
- TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) (adjuvant)⁴

Esophageal and Gastric Cancers

- Docetaxel/cisplatin/fluorouracil⁵

Hodgkin Lymphoma

- BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)⁶

Kidney Cancer

- Doxorubicin/gemcitabine⁷

Non-Hodgkin's Lymphomas

- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) (diffuse large B-cell lymphoma [DLBCL], peripheral T-cell lymphomas [PTCL], 2nd line)⁸
- RICE* (rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide)⁹
- CHOP-14* (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) ± rituximab^{10,11}
- MINE (mesna, ifosfamide, novantrone, etoposide) (DLBCL, 2nd line, refractory)¹²
- DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) (PTCL, DLBCL, 2nd line)¹³
- ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cisplatin, cytarabine) (DLBCL, PTCL, 2nd line, recurrent)¹⁴
- HyperCVAD + rituximab (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone + rituximab)^{15,16}

Melanoma

- Dacarbazine-based combination (dacarbazine, cisplatin, vinblastine) (advanced, metastatic, or recurrent)¹⁷
- Dacarbazine-based combination with IL-2, interferon alpha (dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, interferon alpha) (advanced, metastatic, or recurrent)¹⁷

Ovarian Cancer

- Topotecan¹⁸
- Paclitaxel¹⁹
- Docetaxel²⁰

Soft Tissue Sarcoma

- MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)²¹
- Doxorubicin²²

Small Cell Lung Cancer

- Topotecan²⁴

Testicular Cancer

- VIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)²⁵
- VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin)
- BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)^{26,27}
- TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)²⁸

*In general, dose-dense regimens require growth factor support for chemotherapy administration.

[See Disease Settings and Chemotherapy Regimens with an Intermediate Risk for Febrile Neutropenia, MGF-A \(2 of 4\)](#)

[See Chemotherapy Regimen References, MGF-A \(3 of 4\)](#)



NCCN Guidelines Version 2.2016 Myeloid Growth Factors

[NCCN Guidelines Index](#)
[MGF Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Examples of Disease Settings and Chemotherapy Regimens with an Intermediate Risk for Febrile Neutropenia (10%–20%)

- This list is not comprehensive; there are other agents/regimens that have an intermediate risk for the development of febrile neutropenia.
- The type of chemotherapy regimen is only one component of the Risk Assessment. [See Patient Risk Factors for Developing Febrile Neutropenia \(MGF-2\).](#)
- The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (ie, treatment naive vs. heavily pretreated patients). ([See MGF-1](#))

Occult Primary - Adenocarcinoma

- Gemcitabine/docetaxel²⁹

Breast Cancer

- Docetaxel every 21 days³⁰
- CMF classic (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil) (adjuvant)³¹
- AC (doxorubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel (adjuvant) (taxane portion only)³²
- AC + sequential docetaxel + trastuzumab (adjuvant)³³
- FEC (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel³⁴
- Paclitaxel every 21 days (metastatic or relapsed)³⁵
- TC^a (docetaxel, cyclophosphamide)³⁶

Cervical Cancer

- Cisplatin/topotecan (recurrent or metastatic)^{37,38,39}
- Paclitaxel/cisplatin³⁹
- Topotecan (recurrent or metastatic)⁴⁰
- Irinotecan (recurrent or metastatic)⁴¹

Colorectal Cancer

- FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin)⁴²

Esophageal and Gastric Cancers

- Irinotecan/cisplatin⁴³
- Epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil⁴⁴
- Epirubicin/cisplatin/capecitabine⁴⁴

Multiple Myeloma

- DT-PACE (dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide)⁴⁵

- DT-PACE + bortezomib (VTD-PACE)⁴⁶

Non-Hodgkin's Lymphomas

- EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) (AIDS-related NHL, Burkitt lymphoma, recurrent, other NHL subtypes)⁴⁷
- EPOCH + IT chemotherapy (AIDS-related NHL, DLBCL, recurrent)⁴⁷
- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) (DLBCL, PTCL, 2nd line)⁴⁸
- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) + rituximab (DLBCL, 2nd line, Burkitt lymphoma, other NHL subtypes)⁴⁸
- FMR (fludarabine, mitoxantrone, rituximab)⁴⁹
- CHOP + rituximab (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, rituximab)^{50,51} including regimens with pegylated liposomal doxorubicin^{52,53} or mitoxantrone⁵⁴ substituted for doxorubicin

Non-Small Cell Lung Cancer

- Cisplatin/paclitaxel (advanced/metastatic)⁵⁵
- Cisplatin/vinorelbine (adjuvant, advanced/metastatic)⁵⁶
- Cisplatin/docetaxel (adjuvant, advanced/metastatic)^{55,57}
- Cisplatin/etoposide (adjuvant, advanced/metastatic)⁵⁸
- Carboplatin/paclitaxel^b (adjuvant, advanced/metastatic)⁵⁹
- Docetaxel (advanced/metastatic)⁵⁷

Ovarian Cancer

- Carboplatin/docetaxel⁶⁰

Pancreatic Cancer

- FOLFIRINOX^c

Prostate Cancer

- Cabazitaxel^{d,61}

Small Cell Lung Cancer

- Etoposide/carboplatin⁶²

Testicular Cancer

- Etoposide/cisplatin⁶³

Uterine Sarcoma

- Docetaxel (advanced or metastatic)⁶⁴

^aRisk for febrile neutropenia has been reported variably as intermediate risk or high risk depending on the study.

^bIf carboplatin dose is AUC >8 and/or patient is of Japanese ancestry.

^cA small retrospective trial had a 17% risk of febrile neutropenia in the neoadjuvant setting⁶⁵ and a randomized trial had a 5.4% risk in the metastatic setting (G-CSF was administered to 42.5% of patients who received FOLFIRINOX).⁶⁶ While G-CSF was not recommended as primary prophylaxis, it may be considered in patients with high-risk clinical features.

^dThe published results for cabazitaxel have an 8% rate of febrile neutropenia but neutropenic deaths were reported. Primary prophylaxis with G-CSFs should be considered in patients with high-risk clinical features.

[See Chemotherapy Regimen References, MGF-A \(4 of 4\)](#)

[See Disease Settings and Chemotherapy Regimens with a High Risk for Febrile Neutropenia, MGF-A \(1 of 4\)](#)

EK-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Değerli Katılımcı,

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü ve Gündüz Tedavi Ünitesinde size verilen sağlık bakım hizmetine katkıda bulunmak amacıyla ‘Febril Nötropeni Gelişim Riski Olan ve Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) Kullanan Kansere Hastalarının Patient Risk Score (PRS) ile Takibi ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi [ateş ile birlikte seyreden kandaki nötrofil (vücuttaki enfeksiyonu atmak için çalışan özel beyaz kan hücreleri) değerlerinde azalma ile gözlenen duruma neden olan kemoterapi ilaçlarını kullanan ve kandaki granülosit (beyaz kan hücrelerinin bir bölümünü oluşturan çeşitli hücre tipi) değerlerini arttırmaya yönelik ilaç kullanan hastalarda, bu durumun ve istenmeyen etkilerin değerlendirilmesi]] isimli, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’ndan Prof.Dr. Saadettin Kılıçkap ve H.Ü Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı’nda Yrd.Doç.Dr. Aygin Ekincioglu ve Doç.Dr. Kutay Demirkan’ın danışmanlığında, Ecz. Elif Aras’ın ortak katılımı ile bir çalışma yapmaktayız ortak katılımı ile bir çalışma yapmaktayız. Bu çalışma, Ecz. Elif Aras’ın Klinik Eczacılık Yüksek Lisans Tezi olarak yürütülecektir.

Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılma kararınızdan önce, çalışma hakkında bilgi almak isterseniz çalışmada monitör olarak görev alan ve çalışma süresince sizinle iletişimde olabilecek Ecz. Elif Aras’a sorularınızı iletebilirsiniz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmada; ateş (vücut ısısının artması) ile birlikte nötrofil değerlerindeki azalma olasılığı %10-20 arasında veya %20’den fazla olan kemoterapi ilaçlarını kullanan hastaların, doktor ile birlikte bir eczacı tarafından hastanın her tedavi küründe, geçmişe yönelik değerlendirilmesi bir puanlama sistemi ile yapılacaktır. Kan değerlerinin normal (istenen) aralıklara getirilmesi amacıyla, hastanede doktor tarafından size reçete edilen ilacın kullanımına bağlı gelişebilecek bazı istenmeyen etkiler, size eczacı tarafından yöneltecek olan sorular ile izlenip saptanması amaçlanmaktadır.

Bu çalışma kapsamında 80 gönüllü hastaya ulaşılacağı öngörülmektedir.

Bu çalışma süresince (çalışmaya katıldığınız andan itibaren 3 ay boyunca), size bazı sorular sorulacak ve gerekli bazı bilgiler toplanacaktır. Bu çalışmada, klinik eczacı olan ve çalışma kapsamında monitör olarak görev alan Ecz. Elif Aras, kullandığınız ilaçları gözden geçirecek ve tedavi sırasında gözlenebilecek olası istenmeyen etkiler hakkında size bazı sorular yöneltecek ve sizden kan değerlerinin normal aralıklara getirilmesi amacıyla kullandığınız ilaç tedavisi süresince Bilgi-İzlem Formu’nu (EK-4) doldurup bir sonraki randevunuza getirmenizi isteyecektir. Gerekli durumlarda Ecz. Elif Aras, doktorunuz ile iletişime geçecektir. Size ait tüm hastalık bilgileriniz ve kullanmakta olduğunuz ilaçlar, hastanede kullanılan Nucleus® sisteminden edinilecek ve eczacı tarafından incelenecektir.

Kullanmakta olduğunuz G-CSF ilacı ile karşılaşabileceğiniz yan etkiler; ilacınızın Kısa Ürün Bilgisi/ Kullanım Talimatı (KÜB/KT)’sinde bulunmakta olup; bu ilaçlara özgü genel olası yan etkiler kas-iskelet sistemi ve baş ağrısı, trombositopeni, lökositoz, deri döküntüleri, bulantı, AST /ALT yükselmesi olarak bilinmektedir.

Sizden çalışma için herhangi bir kan ve doku örneği alınmayacak, herhangi bir tetkik istenmeyecektir. Rutin tedaviniz içerisinde yapılan tetkiklerin sonuçları kullanılacaktır. Çalışma kapsamında size ait olan bilgilere gerekli kişi ve kurumların (izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri) erişimi olacak ancak bu bilgilerin gizliliği muhafaza edilecek ve sadece bilimsel amaçla, kimlik bilgileriniz paylaşılmadan kullanılacaktır. Bu bilgilerin saklanması ve gizliliğinin korunması bu onam formu ile aşağıda imzası bulunan kişilerce taahhüt edilmektedir.

Araştırmayla ilgili katılım durumunuzu etkileyebilecek yeni bilgilerin olması durumunda, araştırmacılar tarafından gerekli bilgilendirilmeler size yapılacaktır.

Eczacının ilaçlarınız hakkında yapacağı bu izlem ile tedavinizde doktorunuzun bilgisi dışında herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Ayrıca, doktorunuzun bilgisi dahilinde gerek duyulduğunda size ilaçlarınız ile ilgili bilgiler de verilecektir. Katılımınız çalışmanın başarısı için önemlidir ancak istediğiniz zaman çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. İsteddiğiniz takdirde, monitöre bilgi vermek suretiyle çalışmadan ayrılabilirsiniz. Çalışma süresince, çalışma ile ilgili bir sorunuz olursa (7 gün 24 saat süre ile aşağıda telefon numarası belirtilen) Prof.Dr. Saadettin KILIÇKAP ile 05056604536 nolu telefondan irtibata geçebilirsiniz.

Katılımcının Beyanı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum (toplam 2 sayfa). Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen doktor tarafından yapıldı. Çalışmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak çalışmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum

Katılımcı

Adı, soyadı:

İmza:

Görüşme Tanığı:

Adı, soyadı:

İmza:

Katılımcı ile görüşen doktor

Adı Soyadı, unvanı: Saadettin

KILIÇKAP, Prof.Dr.

Adres: Hacettepe Üniversitesi

Kanser Enstitüsü Prevanif

Onkoloji Ababilim Dalı

Telefon: 05056604536

İmza

EK-4: Hasta İzlem Formu

DEMOGRAFİK VERİLER			
Tarih:		Hasta Adı Soyadı:	
Doğum Tarihi:		Sigara: ☐ Yok ☐ Var Miktar:	
Boy:		Alkol: ☐ Yok ☐ Var Miktar:	
Kilo:		Medeni Durum: Eğitim düzeyi:	
Bilinen Alerji:		Bitkisel Ürün Kullanımı: ☐ Yok ☐ Var (.....)	
HASTANIN MEDİKAL ÖYKÜSÜ			
Kanser Tanı (yıl):		Daha önce Aldığı Kemoterapiler:	
Hastanın alacağı protokol (kür sayısı):		Daha önce kemoterapi protokolünde bir erteleme var mı: Hastaneye yatış öyküsü var mı:	
Radyoterapi:		Radyoterapi geçmişi:	
Hastanın diğer kronik hastalıkları (varsa):		Hastanın kullandığı diğer (kanser dışı) ilaçlar(varsa):	
Ateş:	Nabız:	Solunum Sayısı:	Kan basıncı:
FEBRİL NÖTROPENİ ÖYKÜSÜ VE GCSF TEDAVİSİ			
Protokolün Febril Nötropeni Riski:			
Hastanın Kullanacağı G-CSF ve dozu: () Primer profilaksi amaçlı: () Sekonder profilaksi amaçlı:		Geçirilmiş Febril Nötropeni: ()Var ()Yok Geçirilmiş Febril Nötropeni sayısı: Kemoterapiden ne kadar sonra gözlemlendi: Kullanılan ilaç:	
Hastanın PRS Değerlendirmesi			
Yaş	☐ <65 ☐ ≥65	3 puan	
Febril nötropeni öyküsü	☐ Var ☐ Yok	3 puan	
İlerlemiş Hastalık	☐ Var ☐ Yok	1,5 puan	
Performans Skoru Nutrisyonel Durum	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ ☐ Kötü ☐ İyi	1,5 puan	
Antibiyotik profilaksisi	☐ Var ☐ Yok	0,5 puan	
Cinsiyet	☐ Erkek ☐ Kadın	0,5 puan	
Hemoglobin <12 g/dL	☐ Evet ☐ Hayır	0,5 puan	
Böbrek, Kardiyovasküler, Karaciğer Hastalığı	☐ Var ☐ Yok	0,5 puan	
		TOPLAM SKOR	
ECZACI NOTLARI:			
ECZACI NOTLARI:			
ECZACI NOTLARI:			

LABARATUVAR BULGULARI					
Zaman	0.	Tarih (1.kür)	Tarih (2.kür)	Tarih (3.kür)	
Lab.bulguları					
Eritrosit (3,83-5,08 x10 ⁶ /µL)					
Hemoglobin (11,7-15,5g/dL)					
Hematokrit 34,5-46,3 %)					
RDW (11,7-14,6 %)					
Lökosit (4,1-11,210 ³ µL)					
Trombosit (159-388x10 ³ µL)					
Nötrofil (1,8-6,4 x10 ³ µL)					
ESR (0-25)					
CRP					
Prokalsitonin					
ALT (<35 U/L)					
AST (<35 U/L)					
ALP (30-120 U/L)					
GGT (<38 U/L)					
Protein,Total(Kan)(6,4-8,3 g/dL)					
Albümin(Kan)(3,5-5,2 g/dL)					
Globulin (1,5-4,6 g/dL)					
BUN (8-23mg/dL)					
Ürik Asit (2,6-6 mg/dL)					
Kreatinin (Kan)(0,51-0,95 mg/dL)					
GFR (>60)					
Sodyum (Na)(136-146 mEq/L)					
Klor (Cl) (101-109 mEq/L)					
Potasyum(K) (3,5-5,1 mEq/L)					
Magnezyum (Mg)(1,8-2,5 mg/dL)					
D. Kalsiyum (Ca)					
Fosfor (P)(2,5-4,5 mg/dL)					
Kolesterol					
Glukoz, Açlık(Kan)					
INR					
APTT					
Fibrinojen					
LDH					
Eczacının Notu:					

EK-5: PRO-CTCAE: Kemoterapi Kaynaklı Yan Etkiler

A. Karın Ağrısı				
Son 7 günde, ne sıklıkta karın ağrınız vardı?				
☐ Hiç	☐ Nadiren	☐ Ara sıra	☐ Sıklıkla	☐ Neredeyse hep
Son 7 günde, karın ağrınızın en kötü halinin şiddeti ne kadardı?				
☐ Hiç	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Çok şiddetli
Son 7 günde, karın ağrınız genel veya günlük aktivitelerinizi ne kadar etkiledi?				
☐ Hiç	☐ Çok az	☐ Biraz	☐ Sık sık	☐ Çok fazla
B. Genel Ağrı				
Son 7 günde, ne sıklıkta ağrınız vardı?				
☐ Hiç	☐ Nadiren	☐ Ara sıra	☐ Sık sık	☐ Neredeyse hep
Son 7 günde, ağrınızın en kötü halinin şiddeti ne kadardı?				
☐ Hiç	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Çok şiddetli
Son 7 günde, ağrınız genel veya günlük aktivitelerinizi ne kadar etkiledi?				
☐ Hiç	☐ Çok az	☐ Biraz	☐ Sık sık	☐ Çok fazla
C. Baş Ağrısı				
Son 7 günde, ne sıklıkta baş ağrınız vardı?				
☐ Hiç	☐ Nadiren	☐ Ara sıra	☐ Sıklıkla	☐ Neredeyse hep
Son 7 günde, baş ağrınızın en kötü halinin şiddeti ne kadardı?				
☐ Hiç	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Çok şiddetli
Son 7 günde, baş ağrınız genel veya günlük aktivitelerinizi ne kadar etkiledi?				
☐ Hiç	☐ Çok az	☐ Biraz	☐ Sık sık	☐ Çok fazla
D. Kas Ağrısı				
Son 7 günde, ne sıklıkta kas ağrınız vardı?				
☐ Hiç	☐ Nadiren	☐ Ara sıra	☐ Sık sık	☐ Neredeyse hep
Son 7 günde, kas ağrınızın en kötü halinin şiddeti ne kadardı?				
☐ Hiç	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Çok şiddetli
Son 7 günde, kas ağrınız genel veya günlük aktivitelerinizi ne kadar etkiledi?				
☐ Hiç	☐ Çok az	☐ Biraz	☐ Sık sık	☐ Çok fazla
E. Eklem Ağrısı				
Son 7 günde, ne sıklıkta eklem ağrınız vardı?				
☐ Hiç	☐ Nadiren	☐ Ara sıra	☐ Sık sık	☐ Neredeyse hep
Son 7 günde, eklem ağrınızın en kötü halinin şiddeti ne kadardı?				
☐ Hiç	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Çok şiddetli
Son 7 günde, eklem ağrınız genel veya günlük aktivitelerinizi ne kadar etkiledi?				
☐ Hiç	☐ Çok az	☐ Biraz	☐ Sık sık	☐ Çok fazla
F. Morarma				
Son 7 günde, kolaylıkla morarma durumunuz oldu mu?(siyah veya mavi leke)				
☐ Evet		☐ Hayır		

G. Burun Kanaması				
Son 7 günde, ne sıklıkla burnunuz kanadı?				
☐ Hiç	☐ Nadiren	☐ Ara sıra	☐ Sık sık	☐ Neredeyse hep
Son 7 günde, burun kanamanızın en kötü halinin şiddeti ne kadardı?				
☐ Hiç	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Çok şiddetli
H. Enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişkinlik				
Son 7 günde, enjeksiyon bölgesinde herhangi bir ağrı, şişlik veya kızarıklık şikayetleriniz oldu mu?				
☐ Evet		☐ Hayır		☐ Kişiye uygun bir soru değil
İ. Halsizlik				
Son 7 günde, halsizliğiniz, yorgunluğunuz veya enerji eksikliğinizin en kötü halinin şiddeti ne kadardı?				
☐ Hiç	☐ Hafif	☐ Orta	☐ Şiddetli	☐ Çok şiddetli
Son 7 günde, halsizlik, yorgunluk veya enerji eksikliğiniz genel ve günlük aktivitelerinizi ne kadar etkiledi?				
☐ Hiç	☐ Çok az	☐ Biraz	☐ Sık sık	☐ Çok fazla

Hastanın Adı Soyadı:	Tarih:
Kullanılan Kemoterapi Protokolü:	Kemoterapi Kür Sayısı:
Tedaviye başlangıç zamanı:	Kullanılan GCSF ilaç :
Tedavinin Bitiş zamanı:	Müstahzar®:

Neden bu ilacı (.....) kullanıyorum?

Kemoterapi tedavisinin bir yan etkisi olan nötropeninin (nötrofil düzeylerinin anormal düşüşü) tedavisi veya önlenmesi amacıyla kullanılır.

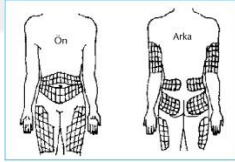
Ne kadar süre ile bu ilaç(.....)kullanmalıyım?

Bu tedaviyi doktorunuzun öngördüğü süre içerisinde kullanmanız gerekmektedir.

Bu ilacı nasıl kullanmalıyım?

Genellikle günlük olarak derinin hemen altındaki dokuya enjeksiyon yoluyla (Cilt altı, subkutan enjeksiyon olarak bilinir) verilir. Aynı zamanda bu ilaç günlük olarak damar içine yavaş enjeksiyon şeklinde (İntravenöz enjeksiyon olarak) de verilebilir.

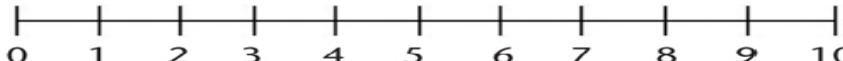
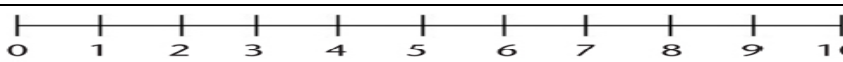
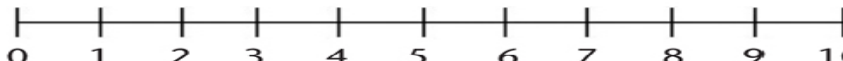
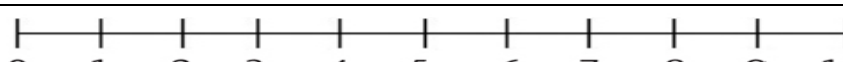
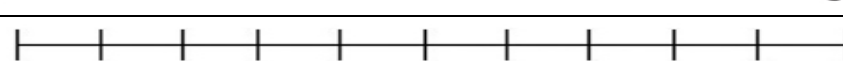
- Buzdolabından çıkardıktan sonra ilacın oda sıcaklığına gelmesini bekleyin.
- Uygulamadan önce ellerinizi mutlaka yıkayın.
- İğnenin ucundaki kılıfı nazikçe çıkarın.
- Alkollü mendille deriyi temizleyin
- Derinizi sıkıştırmadan iki parmak arasında tutunuz ve iğnenin hepsinin deri içerisine girmesini sağlayınız. Sabit bir basınçla basarak enjektör boşalana kadar itiniz. Aşağıdaki şekilde uygulama yerleri gösterilmiştir.
- İğneyi çıkarınız ve deriyi bırakınız.
- Hiçbir şekilde deriyi ovalamayın.
- Her enjektör tek kullanım içindir.



Bu ilacı kullanırken nelere dikkat etmeliyim?

- Kullanmadan önce çözeltinin berrak olmasına dikkat ediniz. Berrak olmayan çözeltiler kullanılmamalıdır.
- İlacınız ile ilgili olarak beklenmeyen bir durum olduğunda (döküntü, alerji gibi) doktorunuza ve eczacınıza bilgi veriniz.
- G-CSF tedavisi alırken, kullandığınız diğer ilaçları doktorunuza ve eczacınıza bildiriniz.
- İlacınızı buzdolabında 2-8 °C’de saklayınız. Dondurulmamasına özen gösteriniz

G-CSF kullandığınız 1 hafta süre ile aşağıdaki VAS ölçeğinde sizin için en uygun sayıyı işaretleyiniz.

						
1.Gün (.../.../...)	 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ağrı yok Dayanılmaz ağrı					
2. Gün (.../.../...)	 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ağrı yok Dayanılmaz ağrı					
3.Gün (.../.../...)	 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ağrı yok Dayanılmaz ağrı					
4.Gün (.../.../...)	 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ağrı yok Dayanılmaz ağrı					
5.Gün (.../.../...)	 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ağrı yok Dayanılmaz ağrı					
6.Gün (.../.../...)	 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ağrı yok Dayanılmaz ağrı					
7.Gün (.../.../...)	 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ağrı yok Dayanılmaz ağrı					

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Elif ARAS
 Doğum yeri ve tarihi : Erzurum – 12.07.1991
 Uyuğu : T.C
 İletişim adresi : Çamlıtepe Mahallesi Uğurlu Sokak 24/9 Çankaya-ANKARA
 Telefon : 05377893189

II- Eğitimi

Lisansüstü	Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı, ANKARA	2016-Devam Ediyor
Lisans	Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, ERZURUM	2010-2014
	Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, KAYSERİ	2009-2010
Lise	Çan İbrahim Bodur Anadolu Lisesi- ÇANAKKALE	2005 - 2009

III- Bilimsel Faaliyetler

Yayınlar:

Aras E, Tecen Yucel, K, Bayraktar Ekincioglu A, Güllü İ. Kapesitabin Kaynaklı El-Ayak Sendromu: Vaka Raporlarının Sistematik Derlemesi. Clin. Exp. Health Sci: DOI: 10.5152/clinexphealthsci.2018.1250

Bildiriler:

1. **Aras E**, Tecen K, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K. Onkoloji Hastalarında İlaçla İlgili Problemlerin Çözümlemesinde Klinik Eczacının Katkısı, 3. Ulusal Klinik Eczacılık Farmasötik Bakım Kongresi, 9-12 Şubat 2017, Antalya. (Bildiri Özet Kitapçığı, s. 62)
2. **Aras E**, Tecen K, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K. Drug Related Problems In Patients on Oncology Wards, 46t ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, 9-11 October 2017, Heidelberg- Germany. (Abstract Book, p.119)
3. **Aras E**, Tecen K, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Kılıçkap S. Evaluation of G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) Use in Oncology Outpatient Clinic by the PRS (Patient Risk Score) Assessment, , 46t ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, 9-11 October 2017, Heidelberg-Germany. (Abstract Book, p.119)
4. Tecen K, Kara E, Ecemiş S, **Aras E**, Özdemir N, Bayraktar-Ekincioglu E, Morris-Hawes E, Demirkan K. Are Physicians Confused In The Management

- Of Dyslipidemia?, 46th ESCP Symposium Of Clinical Pharmacy, 9-11 October 2017, Heidelberg, Germany. (Abstract Book, p.162)
5. **Aras E**, Tecen-Yücel K, Özdemir N, Bayraktar- Ekincioglu A, Demirkan K, Kılıçkap S. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) Kullanımının Hasta Risk Skoru (PRS) ile Değerlendirilmesi, 5. Tüm Kamu Eczacıları Derneği Kongresi, Antalya, 7-11 Mart 2018. (Bildiri Özetleri Kitabı, s.13)
 6. Tecen-Yücel K, **Aras E**, Özdemir N, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K. Nefroloji Servisinde Klinik Eczacılık Uygulamaları. 5. Tüm Kamu Eczacıları Derneği Kongresi, Antalya, 7-11 Mart 2018. (Bildiri Özetleri Kitabı, s.31)
 7. **Aras E**, Bayraktar- Ekincioglu A, Demir M, Laçın Ş, Bozbulut UB, Kılıçkap S. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) Kullanımının Patient Risk Score (PRS) ile Değerlendirilmesi ve Ağrı Yan Etki Takibi, 7. Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi, 21-25 Mart Antalya, 2018.(Kongre Kitabı, s.265-266)
 8. **Aras E**, Özdemir N, Tecen-Yucel K, Bayraktar-Ekincioglu A, Kılıçkap S. Patients' Attitudes on Safe Handling of Oral Chemotherapeutics, 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, 26-29 June, 2018 (oral presentation accepted)

Katılınan kongre, sempozyum, kurs vb. bilimsel toplantılar:

- Ekincioglu A, Demirkan K, Kara E, Aras E. ‘‘İlaç etkileşimlerinin saptanması ve yorumlanması çalıştayı’’, 3. Ulusal Klinik Eczacılık Bakım Kongresi, Antalya, 9-12 Şubat 2017.(Davetli konuşmacı)
- Ulusal Klinik Eczacılık Farmasötik Bakım Kongresi, Antalya-Türkiye, 9-12 Şubat 2017.
- Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi, Dalaman- Türkiye 2017.
- Aras, E. Sunum başlığı Kapsamlı Kanser Merkezlerinde Klinik Eczacılık Sempozyumu, Ankara-Türkiye, 2017. (davetli konuşmacı)
- Aras, E. Sunum başlığı Kemoterapi Tedavisine Genel Bakış Oturumu, Onkolojide Klinik Eczacılık Uygulamaları Sunumu, Uluslararası III. Tıbbi Tedarik Zinciri Yönetimi Kongresi-Hastane Eczacılığı Kurs Programı, Antalya-Türkiye,2017. (davetli konuşmacı)
- Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi, Antalya- Türkiye 2018