KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL TRIAL
Ege Klin Tıp Derg 2020;58 (2): 120- 125

Kemoterapi Almakta Olan Onkoloji Hastalarında İlaç-ilaç, İlaç-besin Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Drug-drug and Drug-nutrient Interactions in Oncology Patients Receiving Chemotherapy

Zeynep Güneş ÖZÜNAL* 0000-0002-3060-1507
Feride Sinem AKGÜN 0000-0001-6537-866X**
Esra SAĞLAM* 0000-0002-0021-8400
Orhan TÜRKEN*0000-0002-4075-6692**

* Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, İstanbul,
** Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, İstanbul,
*** Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, İstanbul,

Yazışma Adresi: Feride Sinem AKGÜN
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD.
Feyzullah Cad. No:39, İstanbul
Email: bfsakgun@hotmail.com

Öz

Amaç: Kanser tanısı almış hastalarda bitkisel ve destek ürünlerinin kullanımı yaygındır. Bitkisel ve destek ürünlerinin hastalara faydası olabileceği gibi direk toksik etkileri ve ilaç etkisini değiştirebilme olasılıkları da bulunmaktadır. Bu potansiyel etkileşimler acile başvurulara neden olabilmektedir. Bu çalışmada kemoterapi almakta olan hastaların bitkisel ve destek ürünlerinin kullanım sıklığının, ilaç-besin etkileşimi olasılığının değerlendirilmesi planlanmıştır.

Yöntem: Kemoterapi alan hastaların tanıları, ilaç tedavileri, bitkisel ve destek ürünlerinin kullanımı ile ilgili bilgiler retrospektif olarak değerlendirildi. Potansiyel ilaç-besin etkileşimi, ilaç-ilaç etkileşimleri Lexicomp® programı ile analiz edildi. İlaç-besin etkileşim riski tespit edilen hastaların acile başvuruları ve acil servisteki tedavileri elektronik kayıtlardan incelendi.

Bulgular: Onkoloji servisinde 1-31 Mart 2018 tarihleri arasında kemoterapi alan 38 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların %57'si bitkisel ve destek ürünleri aldıklarını bildirdi. İlaç dışında kullanılan ajanların %50'sinin bitkisel destek ürünü; %31'inin propolis, arı sütü ve bal gibi arı ilişkili ürünler olduğu belirtildi. Toplam üç hastada ilaç-besin etkileşim riski bulundu. Bu hastaların acil servise başvuruları öngörülen advers etkiler açısından değerlendirildi.

Sonuç: Kemoterapi alan hastalarda bitkisel ve destek ürünleri kullanımı sıktır. Potansiyel ilaç-ilaç dışı kullanılan besin desteği etkileşimi, hastanın tedavisi ve genel sağlık durumu açısından önemlidir. Hastanın ilaç dışı destek ürünü kullanımı hekim tarafından mutlaka sorgulanmalı ve potansiyel ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri çok disiplinli bir ekip tarafından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler : Acil servis, Farmakoloji, İlaç-besin etkileşimi, İlaç-ilaç etkileşimi, Onkoloji

Abstract

Objective: The use of nutritional supplement is common in patients diagnosed with cancer. Beside its potential benefits, nutritional supplement may have direct toxic effects as well as may alter the drug effect. Drug-nutrient interactions in these patients may also lead to emergency admissions. The aim of this study was to evaluate the use of nutritional supplement in patients receiving chemotherapy.

Material-method: The diagnosis, treatment and non-drug use of che mother apy patients were evaluated retrospectively. The patients who had potential drug-nutrient interactions were examined with online Lexicomp®drug interaction soft ware. The patients's records those have drug-nutrient interaction possiblity are detected.

Geliş Tarihi: 12.12.2019
Kabul Tarihi: 20.04.2020

Results: Patient who received chemotherapy in oncology department between 1-31 March 2018 are evaluated. Total of 38 patients' data is screened. It was found that 57% of the patients received supplements**.** It was observed that 50% of the nutritional supplements were herbal supplement products and 31% were bee related products such as propolis, royal jelly and honey. Three patients are found to have drug-nutrient interaction possibility. Their emergency admissions are evaluated for predicted adverse effects.

Conclusion: Nutrition interaction is important for the patient's treatment and over all health status. The use of nutritional supplement of the patient should be questioned by the physician and the potential drug-drug and drug-nutrient interactions should be evaluated by a multi disciplinary team.

Keywords: Drug-nutrient interaction, Drug-drug interaction, Emergency department**,** Oncology, Pharmacology

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre kanser ikinci en sık ölüm nedenidir (1). Birçok kanser türünde tedavinin önemli bir parçasını kemoterapi oluşturmaktadır. Kemoterapötik ilaçlar ya da diğer yöntemler ile tedavi edilen hastalar, çoğunlukla ilaç dışı besin destek ürünlerini de kullanmaktadır. Tüm dünyada ilaç dışı tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin kullanım oranının 2000'li yıllardan sonra arttığı bildirilmekte ve kanser hastalarının yaklaşık %40'ı ilaç dışı tedavi yöntemleri kullanmaktadır (2). Bitkisel destek ürünleri bunların arasında önemli yer tutmaktadır. Kanser tanısı almış hastaların ülkelere göre değişmekle birlikte %35-50'sinin bitkisel tedavi kullandığı bilinmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bitkisel tedavi kullanım sıklığı %50'nin üzerine de çıkabilmektedir (3).

Kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçların ciddi advers etkileri ve dar terapötik aralıkları nedeniyle ilaç-ilaç etkileşimi görülme oranları oldukça fazladır. Bu ilaçlar, besinler veya bitkisel ürünlerle de etkileşebilir, meydana gelen farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimler hastanın bireye özgü ilaç yanıtını değiştirebilir (4). Bitkisel destek ürünleri ile yapılan tedaviler de direk toksik etkilere ve bitki-ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler antineoplastik ilaçların etkisini değiştirebilir. Genel algının aksine, başta bitkisel destek ürünleri olmak üzere besin destekleri bahsedilen nedenlerle her zaman güvenli değildir ve acil servislere başvurulara neden olabilir (5).

Bu çalışmada kemoterapi almakta olan hastaların besin destek kullanımı ve ilaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimi potansiyellerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu araştırma TC. Maltepe Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 6 Kasım 2019 tarihli ve 2019.900.67 sayılı izni ile yapıldı. Onkoloji servisinde kemoterapi almakta olan hastaların cinsiyet, yaş ve onkolojik tanıları incelendi. Kullanılan antineoplastikler, diğer tedavileri için kullanılan ilaçlar, ilaç dışı ürün kullanımları ve acil servise başvuruları ile ilgili bilgileri değerlendirildi.

Veriler hasta dosyaları ve hastane elektronik kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Her bir hastanın potansiyel ilaç-ilaç ve ilaç-bitkisel destek ürünü etkileşimleri ile ilgili risk skorlaması, online Lexicomp® (Wolters Kluwer, Hudson, OH)programı kullanılarak yapıldı (6). Bu sınıflandırmada A-Bilinen bir etkileşim olmadığını, B- Etkileşim olabilme ihtimaline rağmen müdahale gerekmediğini, C- Klinik anlamlı bir etkileşim olabileceği ve tedavinin yakından izlenmesi gerektiğini, D- Klinik anlamlı etkileşim olduğu ve tedavi değişiminin göz önünde bulundurulması gerektiğini, X- Klinik olarak önemli derecede etkileşimleri, beraber kullanımının riskinin faydasından fazla olduğu ve beraber kullanımının genel olarak kontrendike olduğunu ifade etmektedir. İlaç dışı destek ile ilaç etkileşimi potansiyel olarak klinik anlamlı olabilecek (C veya D) riskte tespit edilen hastaların acile başvuruları ve hastanedeki takip süreçleri beklenen advers reaksiyonlar açısından değerlendirildi. Hastaların onkolojik hastalıklarının dışında kullandıkları ilaçlar; diğer ilaçlar Anatomik, Terapötik, Kimyasal (ATC) sistemine göre sınıflandırıldı. (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2020. Oslo, 2019)

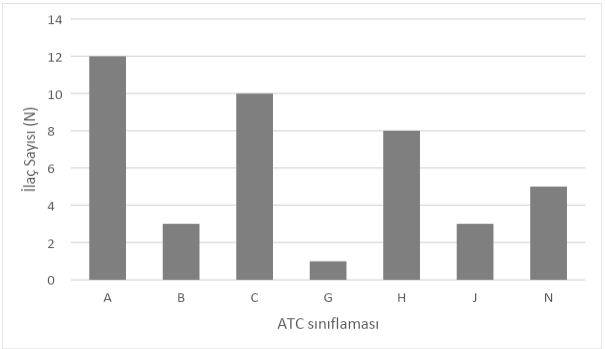
Bulgular

Çalışmamızda 1-31 Mart 2019 tarihleri arasında kemoterapi almakta olan 38 hasta verilerine ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık kullanılan antineoplastik ilaçlar; 5-flourourasil (n=11), bevasizumab (n=8), paklitaksel (n=8), irinotekan (n=7) ve sisplatin (n=7) idi. Kemoterapi almakta olan hastaların %57'sinin aynı zamanda ilaç dışı destek aldıkları; bu bitkisel desteklerin sıklık sırasına göre zerdeçal, zencefil, çörek otu olduğu ve propolisin apiterapi olarak sıklıkla kullanıldığı belirlendi (Tablo 1). Hastaların kullandıkları bitkisel destek ürünleri, alfabetik sırayla, acıbadem, andız, civan perçemi, ceviz, çam sakızı, çörek otu, karabiber, karanfil, pancar, reishi, uhud, üzüm çekirdeği ekstresi, yeşil çay, zencefil, zerdeçal, zeytinyağı ve zeytin yaprağıydı. Arı ilişkili ürünlerle tedavi; apiterapi olarak ise arı sütü, bal ve propolis, diğer besin destek ürünü olarak da köpek balığı kıkırdağı kullanımı bildirildi. Probiyotik olarak ise kapsül şeklinde preparatlar kullanılabildiği gibi kefir gibi probiyotik içerikli içeceklerin de ilaç dışı kullanılan besin destekleri arasında yer aldığı görüldü.

Tablo 1. Demografik özellikler, kanser, tanısı, tedavi ve besin destek kullanımı özellikleri.

Yaş (Yıl)	57 ±12.7
	n=38 (%)
Cinsiyet	
Kadın	18 (47)
Erkek	20 (53)
Kanser tanısı	
Meme	8 (21)
Akciğer	7 (18)
Gastrointestinal sistem (kolon, rektum, mide, pankreas)	12 (32)
Hematolojik (Lenfoma, multiplmiyelom)	2 (5)
Genital (Over, Endometrium)	2(5)
Ürolojik (Prostat, Böbrek, Mesane)	2 (11)
Diğer (yumuşak doku, baş-boyun, periton)	3 (5)
	n=38 **Medyan (P25-P75)**
Onkolojik tanının tedavisinde kullanılan ilaç sayısı	2 (1-3)
Diğer hastalıkların tedavisi için kullanılan ilaç sayısı	1 (1-2)
Besin destek kullanımı	**n=37 (%)**
Var	21 (57)
Yok	16(43)
Bitkisel destek kullanımı	**n=19 (%)**
Zerdeçal	8 (42)
Zencefil	4 (21)
Çörek otu	3 (16)
Reishi	2 (15)
Üzüm ekstresi	2(15)
Apiterapi desteği kullanımı	**n=12 (%)**
Arı sütü	3 (25)
Bal	2 (17)
Propolis	11 (92)
Probiyotik destek kullanımı	**n=4**

Hastaların onkolojik hastalıklarının tedavisi dışında kullandığı ilaçların değerlendirilmesi sonucunda en sık kullandıkları ilaç grubunun sindirim sistemi ilaçları olduğu, bunu kalp damar sistemi ilaçlarının ve endokrin sistem ilaçlarının takip ettiği görülmüştür (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların onkolojik tanılarının tedavisi dışında kullandıkları ilaçların sayısı ve ATC sınıflamasına göre dağılımı. A- Sindirim sistemi ilaçları, B- Kan ve kan yapıcı organlar, C- Kalp damar sistemi ilaçları, G- Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları, H- Endokrin Sistem ilaçları, J- Enfeksiyona Karşı Kullanılan (Antienfektif) İlaçlar, N- Sinir sistemi ilaçları.

Tablo 2. İlaç-ilaç, İlaç-besin potansiyel etkileşimi

İlaçsınıfı	**İlaç/besin**	**Potansiyel etkileşen ilaç/besin**	**Hasta sayısı (n)**	**Etkileşimk ategorisi**
Anti-neoplastik	Bevasizumab	Zoledronik asit	1	C
	Bortezomib	Diltiazem	1	C
	Dosetaksel	Sisplatin	3	D
	Epirubusin	Siklofosfamid	1	C
	Fluorourasil	Folinik asit	7	C
	Paklitaksel	Transtuzumab	1	C
	Paklitaksel	Karboplatin	2	D
	Paklitaksel	Sisplatin	1	D
	Rivaroksaban	**Reishi**	**1**	**D**
Diğer	**Essitalopram**	**Zerdeçal**	**1**	**D**
	İnsülinaspart	**Zencefil**	**1**	**C**
	Lansoprozol	Zoledronik asit	1	C
	Nateglinid	Metformin	1	C
	Tamsulosin	Metoprolol	1	C
	Zencefil	Reishi	1	D
	Zencefil	Zerdeçal	1	D

Toplam 36 hasta birden fazla ilaç veya ilaç dışı destek kullandığını belirtti. Bu hastaların olası ilaç-ilaç ve ilaç besin etkileşimleri risk skorları değerlendirildi. Bu hastaların %42'si potansiyel etkileşim açısından risk altında değilken, hastaların %31'inin tedavilerinin etkileşim yönünden takip edilmesi gerektiği (C grubu etkileşim risk skoru), hastaların %28'de ise klinik anlamlı etkileşim olasılığının olduğu ve tedavi değişiminin göz önünde bulundurulması gereken (D grubu etkileşim risk skoru) ilaç-ilaç veya ilaç-besin etkileşimi riski taşıdığı saptandı. X grubu etkileşim riski saptanmadı.Klinik anlamlı olabilecek olan C ve D grubu etkileşimlerden%14'ü (n=3) ilaç-besin kullanımı ile ilişkiliydi (Tablo 2). Bu etkileşimlerin bir hastada hipoglisemiye, iki hastada kanamaya neden olabileceği öngörüldü (6,7,8). Hipoglisemi riski öngörülen mesane kanseri tanısı olan hastada insülin aspart ve zencefil potansiyel etkileşimi bulunmaktaydı. Aynı hastada reishi, zencefil etkileşimi olması da potansiyel riskler arasındaydı (8). Bu hastada acile başvuruları sonucundaki tedavilerinde hipoglisemi ilişkili bir bulgu saptanmadı, eritrosit süspansiyonu gibi kan ürünü kullanımı mevcuttu. İdrar tetkikinde hematüri tespit edildiği görüldü. Hastadaki klinik ve laboratuvar bulgularında besin-ilaç etkileşiminin hastalığın doğal seyrine katkısını retrospektif olarak değerlendirmek mümkün olamadı.

Kanama riski olduğu öngörülen pankreas kanseri tanısı olan hastada ilaç-besin etkileşimi değerlendirilmesinde kanser dışı tanısı için kullanmakta olduğu dabigatran ile reishi mantarının potansiyel olarak risk skorlamasına göre klinik anlamlı etkileşimi saptandı. Acil servise başvuruları ve takip eden tedavileri incelendi, trombosit süspansiyonu tedavisi aldığı tespit edildi.

Üçüncü hastanın kolon kanseri tanısı vardı ve kanama riski öngörüldü. Bu hastada psikiyatrik hastalığının tedavisinde kullanılan essitalopram ile zerdeçal kullanımının kanama riskini potansiyel olarak artırabileceği tespit edildi. Hastanın acile başvuruları ve hastanedeki tedavileri sırasında kan ürünleri kullanıldığı, klinik tablonun kolon kanseri ile ilişkili olabileceği, essitalopram ve zerdeçal ilaç-besin etkileşiminin katkısının dışlanamayacağı düşünüldü.

Hastalarda antineoplastik ilaçları ile diğer ilaçları arasında da potansiyel etkileşim olasılığı saptandı. Baş boyun kanseri tanısı olan hastada bevasizumab ve bifosfonat grubu arasında ilaçların etkililiğini ve güvenliliğini etkileyebilecek ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeli varlığı gözlendi. Hastaların antineoplastik ilaçları dışındaki ilaçları arasında da tedavi izlemi gerektiren potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri tespit edildi. Bir hasta nateglinid ve metformin kullanımının hipoglisemi riski düşünüldü. Eşlik eden hipertansiyon tanısı olan başka iki hastada bortezomib ile lerkanidipinin ve tamsulosin ile metoprololün birlikte kullanımının hipotansiyon advers etki riskini arttırabileceği öngörüldü.

Tartışma

Çalışmamızda hastaların %57'sinin reçete edilen ilaçları dışında destek aldığı saptanmıştır ve bu oran uluslararası literatür ile uyumlu bulunmuştur (2). Türkiye'de 472 kanser hastasının bitkisel ürün kullanımını araştıran başka bir çalışmada hastaların %68,2'sinin bitkisel ürün kullandığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada bitkisel ürünler kullanım sıklığa göre sıralandığında ısırgan otunun ilk sırada yer aldığı, kekik, zencefil, çörek otu ve zerdeçalın onu izlediği görülmektedir (9). Isırgan otu ve kekik kullanımı çalışmamızdaki hastalarda belirtilmemiştir. Isırgan otu ile ilgili Avrupa İlaç ajansının raporunda kanser tedavisinde yeterli kanıtların bulunmadığı gösterilmiş, alerjik reaksiyonlar ve gastrointestinal istenmeyen etki olasılığını artırdığı belirtilmiştir (10). Zencefil, zerdeçal ve çörek otunun kullanımı çalışmamızda da sık tespit edilmiştir. Avrupa ilaç ajansı zerdeçalın güvenliliği ile ilgili raporunda zerdeçalın ilaç etkileşimleri yönünden yeterince kanıtı olmadığı yönünde görüş yer almaktayken (11) çörek otu konusunda raporu literatürde bulunamamıştır. Düzenleyici otoritelerin besin desteklerinin kullanımı konusunda yayınları hekimlerin ve hastaların bilgilendirilmeleri için önemlidir. Çalışma grubu hastalarında,ısırgan otunun kullanılmamasının nedeni istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle düzenleyici otoritelerin güvenli olmadığı yönünde bilgi sağlaması ve hastaların bilinçlenmiş olması olabilir.

Çalışmamızda antineoplastik olarak en sık kullanılan ilaç 5-flourourasil, antimetabolitler grubundan bir ilaçtır ve metabolizmasından dihidropirimidin dehidrojenaz enzimi sorumludur (12). Jermini ve ark. en sık kullanılan 5-flourourasilin hastaların kullandığı bitkisel desteklerden olan zerdeçal ile etkileşiminin olmadığını fakat, CYP3A4 ile ilişkili olarak Panaxpp. ile teorik olarak etkileşimi olabileceğini belirtmiştir (13). Çalışmamızdaki hastaların Panaxpp. kullanımına ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

Kemoterapi ve klinik anlamlı etkileşimleri değerlendiren Jermini ve ark. ları çok sayıda bitkiyi incelemiş ve başlıca dört bitkiyi bu hasta popülasyonunda öncelikli olarak riskli tanımlamıştır. Bu besinler; greyfurt, sarı kantaron, deve dikeni ve zerdeçal olarak belirtilmiştir (13). Bunların arasında hasta grubumuzda yalnızca zerdeçal kullanımı ile ilişkili bilgi bulunmaktadır.

Zencefil; kanser hastaları tarafından sık kullanılan besinlerden biridir. Safra taşları veya safra ilişkili hastalıkları, kanama bozuklukları olan hastaların zencefil kullanmaması gerektiği bildirilmiştir (14). Literatürde rituksimab kullanan bir vakada zencefil kullanımı ile hipogliseminin tetiklenebileceği, aynı zamanda dasatinib, imritumumab, tositumumab tedavisi sırasında kullanımının da trombosit agregasyonunda bozulma ve antikoagulan etki nedeni ile kanamayı arttırıcı yönde etkisi olabileceği bildirilmiş ve dikkatli olmak gerekmektedir (3,15). Bizim çalışmamızda literatürde riskli olduğu belirtilen bu kemoterapi ilaçları ve zencefil kullanımı bulunmamaktadır. Aynı zamanda zencefille hipoglisemi yapıcı ilaçların beraber kullanımı hipoglisemi riskini arttırabilmektedir (**7**). Çalışmamızdaki bir hastada hipoglisemi riskini arttıran zencefil ve insülin ile potansiyel etkileşim riski bulunmuştur fakat acil servise başvurusunda hipoglisemi ilişkili bulgu ve tetkik tespit edilmemiştir.

Zerdeçal; bitkisel destek olarak kanser hastalarının sık kullandığı besinlerden biridir. Zerdeçalın MCF-7 meme kanseri hücre hattında yapılmış bir çalışmada etopositleri inhibe ederek kemoterapinin etkilerini azalttığı, hücre kültüründe yapılmış başka bir çalışmada da CYP1A2, CYP 2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 enzimlerini inhibe ettiği potansiyel klinik etkileşimleri bildirilmiştir (3,13,16). Kemoterapi almakta olan hastalara zerdeçal kullanmamalarını önermek uygun olabilir. Çalışmamızda zerdeçal ile essitalopramın potansiyel etkileşimi saptanmıştır. Bu etkileşim kanama riskinin artabileceği yönündedir. Onkoloji hastalarının tedavi süreçleri cerrahi girişimleri de kapsayabileceği için tedavi ve takiplerinde kanama riskinin artmaması için dikkatli olunması uygun olur (6). Avrupa ilaç ajansı zerdeçalın güvenliliği ile ilgili bir rapor yayınlamış,ilaç etkileşimlerinin kanama üzerindeki etkilerinin kanıtlarını yeterli bulmamış ve safra yolu hastalıklarında kullanımının güvenli olmayacağını bildirmiştir (11). Çörek otu yağı ile ilgili ilaç-bitki etkileşimlerinin sorgulandığı Lexicomp® etkileşim veri tabanında yer almamaktadır (6). Çörek otunun akut ve kronik toksisitesini değerlendiren deneysel bir çalışma kullanımının güvenliliğini destekleyen bir parametre olan LD50 dozunun yüksek olduğunu belirtmiş, hematolojik parametrelerde hemoglobinde yükselme, trombosit ve lökosit sayılarında düşme saptanmıştır (17). Reishi; kanser hastalarının kullandığı bir mantar türüdür. Etkililiğini ve güvenliliğini araştıran klinik araştırmalar mevcuttur (18,19). Gastrointestinal etkileri ve uyku bozuklukları advers etkileri arasında yer almaktadır (19). Kanama riskini arttırıcı başka bir ilaç veya besin ile etkileşimi nedeniyle klinik anlamlı olabilecek kanamaya yatkınlık beklenebilir (6). Pankreas kanseri tanısı olan hastamızda da bigatran ile reishi kullanımı ile potansiyel etkileşimi öngörülmüştür. Apiterapi; arı ilişkili ürünlerin tedavi amacıyla kullanımı anlamına gelmektedir. Bal, propolis, arı sütü gibi ürünler bu besin grubunda değerlendirilmiştir. Balın kanserde etkili olabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur.

Ben-Arye ve ark'nın yaptığı çalışmada balın Kıbrıs'ta en sık kullanılan besin destek tedavisi olduğu bildirilmiştir (3). Hücre çoğalmasını inhibe edebileceği, apopitozisi indükleyebileceği ve hücre siklüsünü etkileyebildiği öne sürülmüştür (20). Geleneksel olarak uzun zamandır kullanılan balın güvenliliği ile ilgili gastrointestinal rahatsızlıklar ve spesifik çiçeklerin balına bağlı hepatit vakası bildirilmiştir (21). İçeriğindeki bileşenlerin çokluğu ve değişkenliği nedeniyle potansiyel ilaç-besin etkileşimini öngörmek pek mümkün görünmemektedir. İlacın etkisini değiştirebilme ihtimali dışlanamamaktadır. Propolis ile yapılmış hayvan toksisite çalışmalarından yola çıkarak insanda güvenli doz 70 mg/gün olarak öngörülmektedir (22). Propolisin ilaç etkileşimlerini değerlendiren bir hücre kültürü çalışması CYP1A2 enzimi tarafından metabolize edilen ilaçların etkisini değiştirebileceğini göstermiştir (23). Çalışmamızda propolisonline Lexicomp® veri tabanında yer almadığı için ilaç-besin etkileşimlerinde değerlendirilememiştir. Türkiye'de birinci basamak sağlık hizmetlerinde hastaların bitkisel ürün kullanımını araştıran bir çalışmada hastaların Tilia platy phyllos, Salvia officinalis, Camellia sinensis, Linumusitatissimum gibi ürünler kullandığı bildirilmiştir (24). Bu hasta popülasyonun kullandığı bitkiler çalışmanın gerçekleştiği dönemdeki onkoloji hastalarının sık kullandıkları bitkisel destekler ile örtüşmemektedir. Onkoloji hastalarının diğer tanıları için kullanmakta oldukları ilaçların da ilaç-ilaç ve ilaç-bitki etkileşimleri açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada klinik olarak etkili olabilecek ilaç dışı destek etkileşimlerin kemoterapi dışındaki ilaçlar ile ilgili olduğu tespit edilmiştir. Kemoterapi dışında diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da ilaç güvenliliği açısından bir tehdit oluşturabilmektedir. Çalışmada potansiyel etkileşim tespit edilen hastalardaki hipoglisemi, kanamaya yatkınlık gibi olasılıklar morbidite ve mortalite açısından önemli faktörlerdendir. Çalışmamızda hastaların genellikle birden fazla bitkisel ürünü bir arada kullandıkları görülmüştür ki bitki-bitki etkileşimleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu etkileşimler ülkelere göre değişiklik gösterebilmektedir. Bitkisel, hayvansal ürünler gibi içerikler nedeniyle ilaçlardan farklı olarak hekimler daha az kontrollü bir alanda ilaç tedavisinin sorumluluğunu almak durumunda kalmaktadırlar. Hastaların kullandıkları içeriklerin çeşitlilikleri göz önünde bulundurulduğunda etkileşim değerlendirme yazılımları, etkileşim olasılığını aydınlatmada yeterli olmayabilir. Bir hastamızda bifosfanat grubu ilacın toksik etkisinin kemoterapide kullanılan bevasizumab tarafından arttırabilme potansiyeli literatürde mevcuttur (25). Aynı ilacın etkisinin eşlik eden proton pompa inhibitörü kullanımı ile azalabileceği de daha önceden rapor edilmiştir (26). Dolayısı ile onkolojik hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların da diğer ilaçların etkisini değiştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda saptanan kemoterapi ilaçları arasında potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri değerlendirildiğinde taksan grubu ve platinum grubu ilaçlar arasında beraber kullanımının klinik anlamlı olarak kemik iliğinin baskılanmasına neden olabileceği, mümkünse tedavi değişikliği yapılması, mümkün olmadığı şartlarda da taksanların platinum türevi ilaçlardan daha önce verilmesinin önerildiği kanıtlarla desteklenmektedir (6).

Etkileşim olasılığı saptanan üç hastanın ikisinde acil servise başvurularında öngörülen advers etkileri düşündüren tedavi saptanmıştır. Pankreas kanseri tanısı olan dabigatran-reishi mantarı kullanan hastanın ve kolon kanseri tanısı olan essitalopram-zerdeçal kullanan hastanın potansiyel ilaç-besin etkileşimi acil servise başvurularına katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmanın kısıtlılıklarından olan retrospektif tasarımı nedensellik ilişkisini daha net değerlendirmeye imkan vermemiştir. Çalışmamızda kullandığımız online Lexicomp® veritabanında zencefil, zerdeçal ve reishi bulunmaktadır (6). Diğer birçok bitkisel ürünle ilgili potansiyel ilaç bitki etkileşimlerini değerlendirmek bu veritabanıyla mümkün olamamaktadır. Her bir hasta için bitki-bitki etkileşimlerini de göz önünde bulundurmak üzere literatür taraması yapılması gerekebilir. Ne var ki yine ilaçlar ile karşılaştırıldığında güvenliliklerini destekleyen kanıtlar yeterli olmayabilir. Türkiye'de hekimler hastalarında bitkiler ile advers etki ortaya çıktığında farmakovijilans merkezine raporlamaları için özendirilmelidir. Böylece ülkelere göre farklılık gösteren bitkilerin güvenliliği ile ilgili verilerin toplanması mümkün olabilir. Literatürde klinik araştırmalara alınan hastalarda ilaç-ilaç etkileşimi Lexicomp® ile değerlendirilmiş ve olasılık oranı %24 olarak saptanmıştır (27). Çalışmamızdaki oran %28, bu değerden biraz yüksektir. Çalışmamızda kullanılan ilaçların ve besin desteklerin ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri değerlendirildiğinde en riskli grup olarak D grubu etkileşimler tespit edilmiştir. Onkoloji alanında kimi zaman bu risk göze alınabilir. X grubu etkileşimin yer almaması ilaç etkileşimlerinin hastanın tedavi planında göz önüne alındığını desteklemektedir. İlaç dışı tamamlayıcı kullanım oranı son yıllarda artmış olup birçoğunun etkililikleri şüpheli, güvenlilikleri kanıta dayalı değildir. Ne var ki tamamlayıcı tedavilerin kimi zaman psikolojik faydaları olabilir (28). Hekimler bu nedenlerle hastalarıyla ilaç dışı besin destekleri konusunda konuşmaya açık olmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada kemoterapi almakta olan onkoloji hastalarının ilaç-besin potansiyel etkileşimi ve öngörülen advers etkiler açısından acil servise başvuruları değerlendirildi. Hastaların %8 (n=3)'inde klinik anlamlı olabilecek etkileşim olasılığı saptandı. Bu olası etkileşimlerin yanı sıra ilaç-ilaç etkileşimleri de acile servise başvurulara neden olabilmektedir. Çalışmanın amacı besin-ilaç etkileşiminin etkisini değerlendirmek olduğu için, ilaç-ilaç etkileşimlerinin acil servise başvuruları değerlendirilmedi. Uygun yaklaşım hastaların ilaç dışı yönelimlerini sorgulayarak hastaların kullanmayı planladıkları bitkisel ürünün antineoplastik ilaç ile etkileşimleri ve bitki-ilaç etkileşimi yönünden değerlendirilerek hastanın aydınlatılması olabilir. Onkoloji, farmakoloji gibi çok disiplinli bir ekip ile her hastaya özgü kanıta dayalı bilgilendirme, bu alandaki hastaların ilaç tedavilerinin etkililiği ve güvenliliğine katkı sağlayabilir. Onkoloji hastalarının ilaç ilişkili risklerini daha net saptayabilmek için prospektif çalışmaların katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Teşekkür
Hemşire Merve Deniz Senetçi'ye katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Kaynaklar:

1. World HealthOrganization, [WHO], Cancer, 2018. Availablefrom: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer Accesed on 9/2/2020
2. Horneber M,Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How manycancerpatientsusecomplementaryandalternativemedicine: a systematicreviewandmetaanalysis. IntegrCancerTher. 2012; 11(3):187-203doi: 10.1177/1534735411423920. Epub 2011 Oct 21
3. Ben-Arye E, Samuels N, Goldstein LH, Mutafoglu K, Omran S, Schiff E, et al. Potentialrisksassociatedwithtraditionalherbalmedicineuse in cancercare: A study of MiddleEasternoncologyhealthcareprofessionals. Cancer2016;15;122(4):598-610doi: 10.1002/cncr.29796. Epub 2015 Nov 24
4. Scripture CD, Figg WD. Druginteractions in cancertherapy. NatRevCancer 2006; 6(7):546-558
5. Constable S, Ham A, Pirmohamed M. Herbalmedicinesandacutemedicalemergencyadmissionstohospital. Br J ClinPharmacol. 2007; 63(2): 247–248. Publishedonline 2006 Nov 10doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02817.x
6. Lexicomp®interactionanalyser (LexicompInc., Ohio, USA). Availablefrom: http://www.uptodate.com, Accessed on 9/2/2020
7. Hui H, Tang G,Go VL.HypoglycemicHerbsandTheir Action Mechanisms. ChinMed, 2009, 4:11
8. Tsai HH, Lin HW, Lu YH, ChenYL, MahadyGB. (2013). A review of potentialharmfulinteractionsbetweenanticoagulant/antiplateletagentsand Chineseherbalmedicines. PloSone, 8(5), e64255doi:10.1371/journal.pone.0064255
9. Tuna S, Dizdar O, Calis M. Theprevalence of usage of herbalmedicinesamongcancerpatients. JBUON 2013;18(4): 1048-1051
10. Assessmentreport on Urticadioica L.,Urticaurens L., folium, EMA/HMPC/508013/2007. Accesed on 1/2/2020
11. Assessmentreport on Curcuma longa L.,rhizoma, EMA/HMPC/749518/2016 Accesed on 14/2/2020
12. MaurieMarkman. Pharmacogenomics of 5-Fluorouracil: ClinicalImplications. https://www.medscape.com/viewarticle/748244 accessed on 9/02/2020
13. Jermini M, Dubois J, Rodondi PY, Zaman K, Buclin T, Csajka C, et al. Complementarymedicineuseduringcancertreatmentandpotentialherb-druginteractionsfrom a cross-sectionalstudy in an academiccentre. SciRep. 2019;25;9(1): 5078 doi: 10.1038/s41598-019-41532-3
14. Singh D, Gupta R, Saraf SA. Herbs-aretheysafeenough? anoverview. CritRevFoodSciNutr. 2012;52(10):876-898 doi: 10.1080/10408398.2010.512426
15. Yap KY, See CS, Chan A. Clinically-elevant chemo therapy interactions withcomplementaryandalternativemedicines in patientswithcancer. Recent Pat FoodNutrAgric. 2010;2(1):12-55
16. Sasaki T, Sato Y, Kumagai T, Yoshinari K, Nagata K. Effect of healthfoods on cytochrome P450-mediated drugmetabolism. J PharmHealthCareSci. 2017;10;3:14doi: 10.1186/s40780-017-0083-x
17. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M. Acuteandchronictoxicity of Nigellasativafixedoil. Phytomedicine. 2002 Jan;9(1):69-74
18. Gao Y, Dai X, Chen G, Ye J, Zhou S. A randomized, placebo-controlled, multicenterstudy of Ganodermalucidum (w.curt.:fr.) Lloyd (aphyllophoromycetideae) polysaccharides (ganopoly) in patientswithadvancedlungcancer. International Journal of MedicinalMushrooms 2003;5(4):369-381
19. Jin X, Ruiz BJ, Sze DM, Chan GC. Ganodermalucidum (Reishimushroom) forcancertreatment. Cochrane Database SystRev. 2016;5;4:CD007731doi: 10.1002/14651858.CD007731.pub3.
20. Othman NH. Honeyandcancer: sustainableinverserelationshipparticularlyfordevelopingnations-a review. EvidBasedComplementAlternatMed. 2012; Article ID: 410406, 10 pagesdoi: 10.1155/2012/410406.
21. Porcza LM, Simms C, Chopra M. HoneyandCancer: CurrentStatusandFutureDirections. Diseases. 2016;30;4(4). pii: E30doi: 10.3390/diseases4040030
22. Burdock GA. Review of thebiologicalpropertiesandtoxicity of beepropolis (propolis). FoodChemToxicol. 1998;36(4):347-363
23. Ryu CS, Oh SJ, Oh JM, et al. Inhibition of Cytochrome P450 byPropolis in Human LiverMicrosomes. ToxicolRes. 2016;32(3):207–213doi:10.5487/TR.2016.32.3.207
24. Sarikaya Ö, Gündüz N, Saglam E, Gören MZ. Behaviouralpatternsaboutherbalsupplementuse in patientsadmittedto a primaryhealthcarecentre in Istanbul, TurkishJournal of PublicHealth, 2010;(8): 1-9
25. Lescaille G, Coudert AE, Baaroun V, Ostertag A, Charpentier E, Javelot MJ, et al. Clinicalstudyevaluatingtheeffect of bevacizumab on theseverity of zoledronicacid-relatedosteonecrosis of thejaw in cancerpatients. Bone 2014;58: 103-107doi: 10.1016/j.bone.2013.10.002. Epub 2013 Oct 9
26. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. ArchInternMed. Proton pumpinhibitoruseandtheantifractureefficacy of alendronate. 2011;13;171(11):998-1004doi: 10.1001/archinternmed.2011.20. Epub 2011 Feb 14
27. Marcath LA, et al. Prevalence of drug-drug interactions in oncology patients enrolled on National Clinical Trials Network oncology clinical trials. BMC Cancer, 2018. 18(1): p. 1155
28. Downer SM, Cody MM, McCluskey P, Wilson PD, Arnott SJ, Lister TA, Slevin ML.Pursuitandpractice of complementarytherapiesbycancerpatientsreceivingconventionaltreatment. BMJ. 1994;9;309(6947): 86-89