



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HASTANELERDE HAZIRLANAN ONKOLOJİK İLAÇLARIN
İMHA MALİYETLERİNİN DÜŞÜRÜLMESİNDE ECZACININ
ROLÜ**

ÖZGE KANMAZ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. BARKIN BERK

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ÇAĞLAR MACİT

İSTANBUL-2019



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HASTANELERDE HAZIRLANAN ONKOLOJİK İLAÇLARIN
İMHA MALİYETLERİNİN DÜŞÜRÜLMESİNDE ECZACININ
ROLÜ**

ÖZGE KANMAZ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. BARKIN BERK

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ÇAĞLAR MACİT

İSTANBUL-2019

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık
Tez Sahibi : Özge KANMAZ
Tez Başlığı : Hastanelerde Hazırlanan Onkolojik İlaçların İmha
Maliyetlerinin Düşürülmesinde Eczacının Rolü
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 02 Ağustos 2019

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Kurumu

İmza

Prof.Dr. Barkın BERK

İstanbul Medipol Üniversitesi

Sınav Jüri Üyeleri

Dr.Öğr.Üyesi Nilay AKSOY

Altınbaş Üniversitesi

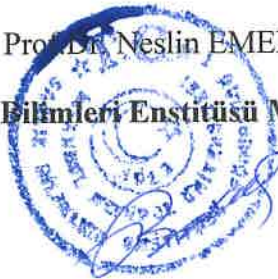
Dr.Öğr.Üyesi Çağlar MACİT

İstanbul Medipol Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 08/08/2019 tarih ve 2019/...25... - ...03. sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Özge KANMAZ

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın planlanması, yürütölmesi ve tamamlanmasında rehberlik yapan ve bana kıymetli vakitlerini ayıran değerli danışman hocalarım sayın Prof. Dr. Barkın BERK ve Dr. Öğr. Üyesi ağlar MACİT'e,

Çalışmanın yürütölmesi aşamasında desteklerini esirgemeyen, her konuda yardımcı olan sayın Başkanlarıma ve Hastane Yönetimlerine,

Tez çalışmam ve hastanede yürüttüğüm proje kapsamında önerileri ve fikirleriyle her zaman destek olan sevgili ablam Özlem BERKİL ve abim Hamza DİNÇ'e,

Hastanede yürütölen çalışma sırasında iş ve işleyişi beraber yürüttüğüm ve tez yazımı aşamasında destek olan değerli ekip arkadaşlarıma, Fatma SABAZ, Kübra GENÇEL, Serkan TOZAL'a

Her zaman ve her koşulda yanımda olan desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teőekkürler.

KISALTMALAR LİSTESİ

5-FU : 5-Florourasil

ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi

AML : Akut Miyeloid Lösemi

ASHP : Amerikan Sağlık Sistemi Eczacılar Birliği

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

DPD : Dihidropirimidin dehidrojenaz enzimi

HBYS : Hastane Bilgi Yönetim sistemi

HBV : Hepatit B virüsü

HCV : Hepatit C Virüs

HPV : Human Papilloma Virus

HEPA : High Efficiency Air Particulate

KLL : Kronik Lenfositik Lösemi

KML: Kronik miyeloid lösemi

MDS : miyelodisplastik sendrom

MM : Multipl miyelom

NHL : Non-Hodgkin lenfoma

NİOSH: Ulusal İş Güvenliği ve Sağlık Enstitüsü

SGK : Sosyal Güvenlik Kurumu

TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1.1. 2010-2018 yılları arası cinsiyete göre ölüm nedenlerinin dağılımı.....	6
Tablo 4.4.3.4.1 Biyolojik güvenlik kabinlerinin özellikleri.....	21
Tablo 4.10.1 Anti kanser ilaçlar.....	30
Tablo 4.10.2. İlaçların stabilite süreleri.....	45
Tablo 6.1 İmha tutarı kıyaslaması.....	58
Tablo 6.2 İmha tutarının tüketim tutarına oranlaması.....	60
Tablo 6.3 Uygulanamayan tedaviden dolayı imha edilen ilaç miktarları ve tutarları.....	61
Tablo 6.4 İmha miktarlarının tüketim miktarlarına oranlaması.....	63



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.4.3.4.1 İlaç hazırlama istemleri.....	22
Şekil 4.7.1 Temiz oda.....	26
Şekil 4.7.2 Pass-box sistemleri.....	27



İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
1.ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1.Kanser	6
4.1.1.Kanserin tarihçesi.....	7
4.1.2.Kanser risk faktörleri.....	8
4.1.3.Kanser süreci.....	11
4.1.4.Kanser tedavi modalitesinin seçimi	11
4.2.Kemoterapi	13
4.2.1.Kemoterapi nasıl çalışır	13
4.2.2.Kemoterapi nasıl kullanılır?.....	14
4.2.3.Kemoterapi tedavisinin amacı	15
4.3.Tehlikeli İlaçlar	15
4.3.1.Antineoplastik ilaçlarla güvenli çalışma	16
4.4.Antineoplastik ilaç hazırlama	17
4.4.1.İlaç hazırlama ortamı	17
4.4.2.Kemoterapi temiz odası	19
4.4.3.İlaç hazırlama sistemleri.....	19
4.5.Çalışmada mevzuatsal süreçler.....	22
4.6.Kurumumuzda onkolojik ilaç hazırlama sistemi.....	24
4.7.Maruziyetten koruyucu tedbirler.....	25
4.8.Kemoterapide multidisipliner yaklaşım	27
4.9.Çalışma Prosedürleri	28
4.10.Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar	29
4.10.1.Alkilleyici ajanlar	30
4.10.2.Platin koordinasyon kompleksleri.....	31

4.10.3.Antimetabolitler.....	32
4.10.4.Doğal ürünler	36
4.10.5.Antibiyotikler	40
4.10.6.Monoklonal antikorlar	42
4.10.7.Diğer Antineoplastik ilaçlar	44
5.GEREÇ VE YÖNTEM	55
6.BULGULAR.....	58
7.TARTIŞMA.....	65
8.SONUÇ.....	69
9.KAYNAKLAR.....	70
10.ÖZGEÇMİŞ.....	75

1.ÖZET

HASTANELERDE HAZIRLANAN ONKOLOJİK İLAÇLARIN İMHA MALİYETLERİNİN DÜŞÜRÜLMESİNDE ECZACININ ROLÜ

Kanser tüm Dünyada hızla yayılan, ölüm riski yüksek ve ülkemizde dolaşım sistemi hastalıklarından sonra en fazla ölüme sebep olan ikinci hastalıktır. Kanser tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve/veya kemoterapi kullanılmaktadır. Cerrahi ve radyoterapi daha lokal bir alana uygulanabiliyorken kemoterapi sistemik etki sağlamaktadır. Kemoterapi tedavisinde kullanılan ilaçlar yüksek maliyetli ilaçlar olduğu için sağlığa ayrılan bütçede önemli bir yer tutmaktadır. Çalışmamız kemoterapide kullanılan ilaçlarda yarım doz imha maliyetlerini, maliyet tasarrufu sağlayarak kemoterapi ilaçlarına ayrılan gideri azaltmayı ve maksimum düzeyde ilaç, hasta ve çalışan güvenliğini hedeflemektedir. Çalışmamızda üç eğitim araştırma hastanesinin ilaçları ortak kemoterapi ilaç hazırlama cihazlarında hazırlanmaktadır. Hastane otomasyon programları üzerinden fatura edilen ilaç miktarları ve yarım doz ilaç imha miktarları raporlanmıştır. Excelde raporlar pivot tabloyla birleştirilerek analiz yapılmıştır. Hastanelerden ilaç hazırlama ünitesine görevlendirilen eczacılar, sorumlu eczacılar, hekimler ve hastane yönetimleriyle birlikte ortak çalışmalar ve takipler yapılmıştır. Hafta içerisinde patolojiye göre kemoterapi seanslarının rasyonel dağılımı, makul doz yuvarlaması yapılmış ve en önemli unsur da bir hastanede kalan yarım doz ilacın diğer hastane için kullanımı sağlanmış ve ilaç imhalarının önüne geçilerek gider azaltılmıştır. 18 aylık süreci kapsayan çalışmamızda imha maliyetlerinde yaklaşık 255.979,20 ₺ tutarında gider azalması gerçekleşmiştir. Çalışma yapılan merkezde ilaç hazırlama hizmetinin onkoloji alanında profesyonel, donanımlı eczacılar tarafından takibinin ve organizasyonun yapılmış olmasının, ilaç, hasta güvenliği ve düşük maliyet açısından olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür. İstanbul, Ankara, İzmir gibi büyükşehirlerde büyük kompleks onkoloji merkezleri kurulmasının mevcut uygulamada olan sistemlerden daha etkin olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelime: Kemoterapi, Antineoplastik, İmha, Maliyet

2. ABSTRACT

PHARMACIST'S ROLE IN REDUCING THE DISPOSAL COST OF ONCOLOGY DRUGS PREPARED IN HOSPITALS

Cancer incidence, rising rapidly in the World, carries a high mortality rate and causes the most deaths after cardiovascular diseases in our country. Surgery, radiotherapy and chemotherapy are different ways in which cancer is treated. While surgery and radiotherapy can be used in treatment of a local area, chemotherapy yields a systemic effect. Drugs used in chemotherapy treatment occupy an important place in the budget allocated to health, given their high costs. This study aims that reduce the half dose costs, reducing the chemotherapy drugs expense by the cost saving and drug, patient and employee safety in maximum level. In our work, drugs of three educational research hospitals are prepared in shared chemotherapy drug preparation devices. Drug amounts, invoiced through hospital automation programs, and the disposal cost of half dose drugs were reported. These reports were then consolidated into pivot tables in Excel and analyzed. Together with pharmacists assigned to drug preparation units by hospitals, authorized pharmacists, physicians and hospital managers studies and follow-up analyses were undertaken. Chemotherapy sessions on weekdays based on pathology reports were rationally distributed, reasonable dose rounding was conducted and most notably, half dose drugs left unused in hospitals were put to use in others, whereby drug disposals were prevented and costs were reduced. Throughout this work spanning across 18 months a cost reduction of approximately 255.979,20 TL was generated in the amount of disposal costs. This work observed that, at the center where this study was conducted, having well-equipped pharmacists specialized in the field of oncology serve in and watch drug preparation services yields positive results both in drug and patient safety as well as in reducing costs. It is suggested that establishing large-scale, complex oncology centers in major cities like Istanbul, Ankara, Izmir will prove to be more effective than existing systems.

Keywords: Chemotherapy, Antineoplastic, Disposal, Cost

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser ülkemizde en sık görülen ölüm sebepleri arasında kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar yüksek maliyetli olduğu için devlete yükü de oldukça yüksektir. Yapılan bir çalışmada SGK tarafından 2012 yılında kanser ilaçlarına ayrılan doğrudan maliyet yaklaşık olarak 458 Milyon TL'dir. Bu maliyetin içinde dolaylı maliyetler bulunmamaktadır. Hastalığı tedavi etmek için yapılan harcamayı azaltma stratejileri geliştirerek daha verimli alanlara yatırım yapma olanakları sağlanmalıdır. Çalışmamızda kanser tedavisinde ortaya çıkan atık doz maliyetini azaltarak ilaç giderinin düşürülmesi hedeflenmiştir (1).

Kemoterapi tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçlar sadece kanserli hücreleri etkilememekte normal hücreleri de etkileyerek birçok olumsuzluğa sebep olmaktadır (2). Kanser vakalarının tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de giderek daha fazla artmasıyla, antineoplastik ajanların hazırlanması ve uygulanması sırasında, hazırlayan ve uygulayan personelin ilaçlara maruz kalması sonucu oluşan yan etkiler, mutajenik ve karsinojenik etkiler, bu işlemleri kontrol edecek ve yönetecek onkoloji birimlerinin, yani onkoloji hemşireliğinin ve eczacılığının önemini arttırmıştır. Kanser yönetimi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Tıpla ilişkili meslek grupları (eczacılar, hemşireler, fizyoterapistler vb.) ekipte yer almalıdır. Sitotoksik ilaçlar sadece hastaları değil ilacı uygulayan ve hazırlayan sağlık personelinin de olumsuz etkilemektedir. Antineoplastik ajanların güvenli kullanımı ve yönetimi, tüm dünyada ele alınan en önemli konulardan biridir. Tedaviyi uygulayan, ilaç hazırlayan ve stok yönetimini yapan personelin ilaçların ve tedavinin riskleri hakkında bilgili ve eğitilmiş olması gerekmektedir. Antineoplastik ilaçların hazırlanmasında ve uygulanmasında görevli personelin kemoterapi tedavisi, ilaçlar, yan etkileri, alınması gereken önlemler gibi konularda eğitim alması gerekmektedir. Ayrıca eldiven, koruyucu giysi, biyolojik güvenlik kabini vb. koruyucu önlemler hakkında bilgi sahibi olmalı gerekli tedbirleri her zaman almalıdır. Bu birimlerde her zaman yeterince kemoterapiye uygun nitelikte eldiven, maske, önlük, gözlük vs. bulundurulmalıdır (3).

İlaç yönetimi sağlık tesislerinde ilaçlarla ilgili en fazla bilgi birikimine sahip olan eczacının kontrolünde ve sorumluluğunda olmalıdır. İlaçların endikasyonları, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, olası yan etkileri, dökülme saçılma durumlarında oluşacak riskler ve alınması gereken önlemler konusunda sahip oldukları bilgilerin ışığında sadece eczane deposunda değil ilaçların sağlık tesisine girişinden hastaya uygulanmasına kadar ki tüm süreçte eczacılar etkin ve yetkili olmalıdır.

Kanser türlerine göre farklı tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Uygulanan protokole göre seçilen antineoplastik ilaç sayısı ve uygulama sıklığı farklılık göstermektedir. Tedaviye başlanılan onkolojik ilaç sayısı, piyasada mevcut doz formları ve uygulama sıklığı hem tedavi ilaç giderini hem de atık maliyetini etkilemektedir. Onkolojik ilaç dozları hastanın vücut yüzey alanına, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına, yaşına ve cinsiyetine göre hekim tarafından belirlenmektedir. Dolayısıyla her hastaya kullanılan doz miktarı değişkenlik göstermektedir. İlaç endüstrisinin her hastaya uygun doz formunda üretim yapması mümkün olmadığı için açılan ilaç başka bir hastaya kullanılamayacaksa stabilite süresi dolduğunda kalan dozun imha edilme mecburiyeti doğmaktadır.

Kanser prevalansındaki artış, demografik değişiklikler, yeni ve pahalı ilaçların tedaviye dahil edilmesi gibi nedenlerle kanser tedavisindeki giderler artış göstermiştir. Bilimsel ilerlemenin artmasıyla klinik çalışmalarda hastalara umut veren, etkinlik gösteren biyolojik ve sitotoksik yeni ajanların ruhsatlandırılması da artmıştır fakat bu yeni ilaçlar aynı zamanda tıbbi bakımda en yüksek maliyetli ilaçlardır. Ciddi maddi külfet getiren onkolojik tedavilerde gideri azaltmak için sağlık sistemi kaynaklarının hastalığı önleme veya erken teşhis edilmesi için kullanılması, kanıta dayalı tıbbin benimsenmesi gibi çeşitli stratejiler geliştirilmiştir (4). Bu durum ilaç ve tıbbi malzemelerin rasyonel kullanımıyla ilgili sağlık çalışanlarına da ahlaki ve ekonomik sorumluluklar getirmektedir.

Onkoloji tedavi maliyetleri, sağlığa ayrılan bütçenin önemli bir kısmını oluşturmakta olup her geçen yıl maliyet giderleri artış göstermektedir. Antineoplastik ilaçların büyük kısmı yüksek maliyetli ilaçlardır. Bu alandaki giderleri azaltabilmek için ilaçların stabilite süreleriyle ilgili yapılmış çalışmalar ve

prospektüs bilgilerine göre atık azaltma stratejileri geliştirilmiştir. Çalışma antineoplastik ilaç atıklarını azaltmayı, maksimum doz kullanılabilirliğini arttırmayı ve tıbbi tedarik giderlerini azaltmayı hedeflemiştir. Aynı zamanda yüksek maliyetli onkoloji ilaçlarının suiistimal riskine karşı gerekli önlemleri alıp ilaç güvenliğinin maksimum seviyeye çıkarılması hedeflenmiştir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1.Kanser

Kanser, vücuttaki belirli hücrelerin bölünmesi ve bu süreci durdurma yeteneği olmadan daha fazla hücre oluşturmasıyla ortaya çıkmaktadır. Birçok çeşit kanser türü olmasına rağmen, tümü anormal hücrelerin kontrol dışı çoğalmasıyla başlar. Tedavi edilmezse hastalık ciddi boyutlara ulaşabilmekte hatta ölüme sonuçlanabilmektedir. Kanser ülkemiz de dahil dünyadaki birçok ülkede ikinci en sık ölüm nedenidir (6,7).

Günümüzde kanser en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Hastalığın teşhisi ve tedavisi için yapılan ödemeler tüm dünyadaki sağlık harcamalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Tüm dünyada nüfusun yaşlanması, yaşlanmayla birlikte kansere yakalanma riskinin artması, geliştirilen yeni tanı yöntemleriyle hastalığın erken evrelerde teşhis edilebilmesi ve tedavi ihtimalinin artmasıyla yaşam süresinin uzaması, hastalıkla birlikte daha uzun yaşamak zorunda kalınmaktadır. Yeni, daha etkili fakat daha pahalı tedavi yöntemlerinin keşfedilmesi ve tedavide kullanılmasıyla kanser tedavisine ayrılan harcamalar artmıştır (8,23).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre iyi huylu ve kötü huylu tümörlere bağlı ölümler dolaşım sistemi hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır.

Tablo 4.1.1. 2010-2018 yılları arası cinsiyete göre ölüm nedenlerinin dağılımı (23)

Ölüm nedeni	Cinsiyet	2010 Toplam	2011 Toplam	2012 Toplam	2013 Toplam	2014 Toplam	2015 Toplam	2016 Toplam	2017 Toplam	2018 Toplam
Toplam	Toplam	294 501	312 249	320 967	360 873	383 676	397 037	420 189	423 878	421 164
	Erkek	161 734	171 734	175 980	198 882	208 856	215 977	228 954	231 075	228 887
	Kadın	132 767	140 515	144 987	161 942	174 747	180 994	191 170	192 744	192 090
	Bilinmeyen	-	-	-	49	73	66	65	59	187
Dolaşım sistemi hastalıkları	Toplam	116 712	121 143	121 740	143 071	153 649	159 194	166 069	167 267	161 920
	Erkek	57 841	60 142	60 542	71 020	75 604	79 216	82 536	83 394	80 877
	Kadın	58 871	61 001	61 198	72 050	78 044	79 975	83 532	83 873	81 020
	Bilinmeyen	-	-	-	1	1	3	1	-	23

İyi huylu ve kötü huylu tümörler	Toplam	63 930	67 450	69 270	76 534	78 074	79 160	81 647	81 886	83 163
	Erkek	41 678	43 755	44 924	49 901	50 798	51 256	52 910	52 900	53 452
	Kadın	22 252	23 695	24 346	26 633	27 276	27 903	28 737	28 986	29 709
	Bilinmeyen	-	-	-	-	-	1	-	-	2
Solunum sistemi hastalıkları	Toplam	24 418	31 384	31 024	35 331	40 593	43 820	49 296	50 224	52 568
	Erkek	14 971	19 230	18 785	21 182	23 738	25 593	28 482	28 717	30 047
	Kadın	9 447	12 154	12 239	14 149	16 854	18 226	20 814	21 506	22 520
	Bilinmeyen	-	-	-	-	1	1	-	1	1
Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları	Toplam	10 807	11 621	13 775	14 710	16 617	19 114	20 220	20 623	20 766
	Erkek	5 095	5 523	6 339	6 788	7 608	8 594	8 982	9 062	9 121
	Kadın	5 712	6 098	7 436	7 922	9 009	10 520	11 238	11 560	11 643
	Bilinmeyen	-	-	-	-	-	-	-	1	2
Endokrin, beslenme ve metabolizma ile ilgili hastalıklar	Toplam	18 993	19 634	19 255	20 092	19 430	19 804	20 731	20 219	20 074
	Erkek	8 023	8 259	8 172	8 551	8 264	8 386	8 788	8 736	8 581
	Kadın	10 970	11 375	11 083	11 541	11 166	11 418	11 942	11 483	11 492
	Bilinmeyen	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenme	Toplam	12 981	12 690	13 173	20 409	20 155	18 936	21 473	21 533	18 462
	Erkek	9 089	8 939	9 363	14 898	14 424	13 438	15 828	15 989	13 423
	Kadın	3 892	3 751	3 810	5 510	5 728	5 495	5 643	5 541	5 032
	Bilinmeyen	-	-	-	1	3	3	2	3	7
Diğer	Toplam	46 660	48 327	52 730	50 726	55 158	57 009	60 753	62 126	64 211
	Erkek	25 037	25 886	27 855	26 542	28 420	29 494	31 428	32 277	33 386
	Kadın	21 623	22 441	24 875	24 137	26 670	27 457	29 264	29 795	30 674
	Bilinmeyen	-	-	-	47	68	58	61	54	151

4.1.1.Kanserin tarihçesi

Yaklaşık 70-80 milyon yıl önce yaşamış olan dinazorların fosillerinde, 2003 yılında kanser hücresi kanıtları bulunmuştur. M.Ö. 3000 yıllarına ait mumyalarda kanserleşmiş hücrelerin kanıtları vardır. Aynı şekilde M.Ö. 1900-1600 Bronz Çağı dişi insan kafasında kanser kalıntıları bulunmuştur. (9)

Tarihte ilk defa Babil çivi yazısı tabletleri, Mısır papirüsleri ve eski Hint yazmalarında malign tümörlerle ilgili tanımlamalara rastlanılmaktadır. Antik döneme ait Yunan tıbbi kayıtlarında ve Galen' in çalışmalarında birçok kanser olgusuna rastlanılmaktadır. İlk defa Kanser terimi, Hipokrat (M.Ö. 460-377) tarafından organizmanın şifa bulmayan yeni yapılanmaları için kullanılmıştır. Hipokrat vücut

yüzeyinde büyüyen ve genellikle ülserle olan, kırmızı, sıcak, ağrılı diğerlerinden farklı karakterde olup daha yavaş büyüyen şişliklere “karkinos” ya da “karkinoma”, Galen (M.S. 2. Yüzyıl) ise yengece benzettiği görünümü nedeniyle “kanser” adını verdi. Başka bir yoruma göre ise bu tanımlama, kanser ağrısının yengeç ısırması ile oluşan, ortadan çevreye doğru yayılan kemirici tarzdaki ağrıya benzerlik göstermesi nedeniyle. Ayrıca benign ve malign tümörlerin ayrımını ilk defa Hipokrat yapmıştır. (10)

M.Ö. 1750 yıllarında Babil Hamurabi kanunlarında tümörlü hücrelerin cerrahi olarak çıkarılması için standart bir ücret (10 şekel) ve başarısızlık için ceza belirlenmiştir. Mısırdaki M.Ö.1600 yıllarında antik Mısır parşömenlerinde koterizasyonla sekiz meme kanseri vakasının tedavi edildiği yazılmıştır. Domuz beyniyle karıştırılan taze hurma karışımının vajina içine uygulanmasıyla uterus kanseri tedavisi; hurma ile karışık haşlanmış arpa ile mide kanseri tedavisi belirtilmektedir. Yaklaşık M.Ö. 250 yıllarında Çin, kanserin ilerlemesi, metastaz ve ölümlerle sonuçlanan ilk meme kanseri klinik tablosu ve tanıdan yaklaşık 10 yıl sonraki prognoz Nei Jing’in (Sarı İmparator) İç Hastalıkları Klasikinde tanımlanmıştır. İç Hastalıkları Klasikinde tümörlerin ilk tanımı ve spiritüel, farmakolojik, diyet, akupunktur ve solunum yolu hastalıkları tedavisi olmak üzere beş tedavi yöntemi verilmiştir. M.S. 50 Romalılar bazı tümörlerin cerrahi ile çıkarılabileceğine ve koterize edilebileceğine, fakat ilaçların işe yaramadığına inanmaktadırlar ve bazı tümörlerin yeniden büyüdüğünü kaydetmişlerdir. (9)

4.1.2.Kanser risk faktörleri

Kansere neden olan bilinen birçok risk faktörü aslında önlenabilir faktörlerdir. Kanser için başlıca önemli risk faktörleri,

1. Çevresel kirlenmeler
2. Tütün
3. Diyet ve obezite
4. Mesleki karsinogenler
5. Enfeksiyonlar
6. Üreme ile ilgili alışkanlıklar

Dünya çapında yaklaşık 1,3 milyar insan tütün ürünleri tüketmekte olup çoğunluğu hazır paketlenmiş sigara içmektedir. Sigara 16 çeşit kanserle ilişkilendirilmektedir ve küresel çapta kansere bağlı ölümlerin yaklaşık beşte birinden sorumludur.

Yapılan araştırmalara göre 2008 yılında dünya çapında tüm kanserlerin %16,1'i enfeksiyöz ajanlardan kaynaklanmaktadır. Avustralya ve Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde bu oran %3,3 iken, Sahra altı Afrika ülkeleri gibi az gelişmiş ülkelerde %32,7'dir. Helikobakter pilori, HPV, HBV ve HCV kansere neden olan önemli enfeksiyöz ajanlardandır.

Silika, mineral yağlar, kömür katranı, kömür zifti, dizel motor egzozu, dioksinler, asbestos, arsenik, tetrakloroetilen ve kuvvetli inorganik dumanlar ile vardiyalı çalışma, boyacılık ve kaynakçılık gibi mesleki maruziyetler, akciğer, nazofarenks, meme, melanom dışı deri kanserleri, özefagus, mesane ve mide kanseri gibi kanserlerle ilişkilendirilmektedir. Günümüzde bir diğer problem de yüksek riskli mesleklerin düşük gelirli ülkelerde icra ettirilmesidir.

Diyet, kilo ve yağ oranının henüz açıklanabilir hastalık yükü tam olarak bilinmese de obezite; özefagus, böbrek, meme (menopoz sonrası), kolorektal ve pankreas kanserleri için risk faktörüdür. Alkol tüketimi, karaciğer, sindirim ve solunum sistemi, kolorektal kanserlerle belirgin bir ilişki göstermektedir.

Ultraviyole (UV) radyasyon cilt kanseri için önemli bir risk faktörü olup ana kaynağı güneştir. Ayrıca en fazla rastlanan kanser tipi olan ve her yıl yaklaşık 13 milyon vakanın görüldüğü keratinosit (melanoma dışı) cilt kanser sebeptir. Keratinosit kanserler genellikle ölümcül seyretmemekte, ciddi düzeyde morbidite yükü ve ekonomik maliyet getirmektedir. Bronzlaştırma cihazları da kanserojen olarak sınıflandırılmasına rağmen hala çok kullanılmaktadır. Cilt kanseri için UV radyasyon güneş ışınları gibi çevresel faktörler dışında açık tenli olma ve güneşe duyarlılık gibi kalıtsal faktörler de önemli risk faktörlerindedir.

İçme sularında yüksek düzeyde arsenik bulunması akciğer, cilt ve mesane kanseri riskini yükseltir. Uranyum radyoaktif bozunmasından kaynaklanan radon

gazı toprakta ve kayalarda farklı konsantrasyonlarda bulunmakta olup Avrupa ve Amerika'da akciğer kanserinin en önemli ikinci sebebidir.

Gelişmiş ülkelerde ilk adet yaşı düşmüş ve ortalama doğum sayısı azalmıştır. Küçük yaşta adet görmenin östrojenin meme dokusunu daha uzun süre etkilemesi ve geç menopozda da daha uzun süre östrojene maruz kalınması sebebiyle meme ve endometrium kanseri östrojen seviyesiyle ilişkili olduğundan kanser risk artmaktadır. Doğan çocuk sayısı ve en az bir yıl emzirme kanser riskini azaltırken doğum kontrol hapları ve hormon tedavisi özellikle kombine preparatlar riski arttırmaktadır. (7,9,12,13,14)

Ülke veya bölgelerin kanser insidansını ve ölüm oranlarını, tarama ve erken tanı çalışmaları, tedaviye ulaşabilme uğraşları ve risk faktörleri belirler. Asya, Güney Amerika ve Sahra Altı Afrika ülkelerinin bazılarında kısmi yüksek olan mide, serviks ve karaciğer kanseri oranları kısmen sırasıyla helikobakter pilori, human papilloma virüs (HPV) ve kronik hepatit enfeksiyonları prevalansının yüksek olmasına bağlıdır. Yine Sahra Altı Afrika'da kaposi sarkomunun yüksek olmasının sebebi HIV enfeksiyonu prevalansının yüksek olmasıdır. Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde Batılılaşmış yaşam tarzıyla ilişkili kolorektal ve meme kanseri prevalansının daha yüksek olduğu, enfeksiyonla ilişkili kanser türlerinin çok düşük olduğu bilinmektedir. Ayrıca prostat, akciğer kanseri ve cilt melanomu büyük yük oluşturmaktadır.

Ülke veya bölgelerdeki farklılık riskli yaşam tarzı ve çevresel değişkenlerin değiştirilmesiyle kısmen önlenmektedir. Örneğin enfeksiyonların ortadan kaldırılmasıyla bazı kanserlerin önüne geçilebilir, sigara ve açık/kapalı alan hava kirliliği akciğer kanserlerinin üçte ikisinden fazlasından sorumlu olup gerekli önlemler alınarak risk faktörleri azaltılabilir.

Farkındalığın artmasıyla erken tanı uygulamaları sayesinde bazı bölgelerdeki morbidite ve mortalite oranlarında düşüşler gerçekleşmektedir. Aynı zamanda yeterli tedaviye erişim de mortaliteyi etkilemektedir. Mesela prostat kanserinde düşük gelirli bölgelerde tanı ve tedavi kurumlarına erişimin yeterli olmaması yüksek mortaliteden kısmen sorumludur. (9,15,16)

4.1.3.Kanser süreci

Kanseri önleme ve kontrol fırsatları, başta risk faktörlerini önlemek olmak üzere erken tanı, tedavi ve palyatif bakıma kadarki birçok aşamada vardır. (17)

1. Önleme
 - a. Tütün Kontrolü
 - b. Sağlıklı Diyet
 - c. Fiziksel Aktivite
 - d. Güneşten Korunma
 - e. Aşılama
2. Erken Tanı
 - a. Kolorektal Kanser Taraması
 - b. Meme Kanseri Taraması
 - c. Serviks Kanseri Taraması
3. Tedavi
 - a. Kemoterapi
 - b. Hormon Tedavisi
 - c. Radyasyon
 - d. Cerrahi
 - e. Ağrı Tedavisi ve Psikososyal Bakım
4. Sağ kalım ve Yaşam Kalitesi
 - a. Gözetim
 - b. Psikososyal Bakım
 - c. Uzun Dönem Etkilerin Tedavisi
5. Son Dönem Bakım
 - a. Terminal Dönem Hasta Bakımı (Palyasyon)

4.1.4.Kanser tedavi modalitesinin seçimi

Primer kanser tedavi yöntemleri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi olup bu tedaviler tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Genellikle kanser hücreleri, öncelikle cerrahi ve radyoterapi küçültülür veya ilerlemesi yavaşlatılır ardından kemoterapi veya kombine tedaviye geçilir. Kanser kemoterapisinde hedeflenen tümörün küçülmesini sağlamak, metastaz yapmasını engellemek ve tamamen yok

edecek sitotoksik etki sağlamaktır. İyileşen kanser hastalarında tedavi başarısı cerrahi %49, radyoterapi %40 ve kemoterapi %11 şeklindedir. (9,22)

A. Cerrahi

Kanser hastalığının bilinen en eski ve en efektif küratif yoludur. Cerrahi, kanser yayılım göstermediyse, tüm kanser hücreleri yaşamsal organlara hasar vermeden rezeke edilebiliyorsa ve hasta cerrahiyi atlatabilecekse seçilir. Eğer cerrahinin riski kanserin riskinden fazlaysa cerrahi önerilmez. (18,20,22)

Genellikle cerrahi birincil tümörün uzaklaştırılması için kullanılsa da izole metastazların tedavi amaçlı uzaklaştırılması da etkin olarak kullanılmaktadır. Bazen de palyatif amaçlı cerrahi kullanılmaktadır. Örneğin pankreas kanserli hastalarda biliyer bypass. (18,20,22, 38)

B. Radyoterapi

Radyoterapi cerrahinin bölgesel olarak kanseri tamamen temizleyemediği veya cerrahinin normal dokulara çok zarar vereceği durumlarda kullanılır. Bazı tümörlerin yok edilmesinde en az cerrahi kadar etkilidir. Kanserın iyonize radyasyona karşı hassasiyeti radyoterapinin uygunluğunu belirleyen önemli bir faktördür. Örneğin lenfomalar ve seminomlar radyoterapiye yüksek oranda hassasken, melanom ve sarkomlar daha az hassastır. (18,20,22,)

Radyoterapi genellikle primer tümör tedavisi veya küratif amaçlı kullanılsa da kemik metastazı, vena cava superior sendromu ve lokal nod metastazı gibi problemlerin palyatif yönetiminde de kullanılabilir. (18,20,22,40)

C. Hormonal Tedavi

Hormonun hücre reseptörlerine bağlanmasını engelleyen veya hormon düzeylerini azaltan sistematik bir tedavidir. Hormonal tedavi sitotoksik ajanlardan daha az yan etkiye sahiptir ve hasta tarafından daha iyi tolere edilir.(42)

D. Kemoterapi

Bir alanla sınırlı olmayan sistemik olarak yayılmış hastalığı tedavi etmek için kullanılmaktadır. Daha önceki dönemlerde lösemi gibi yaygın yayılım gösteren durumlarda, cerrahi veya radyoterapi sonrası nüks eden hastalıklarda kullanılmaktaydı. Fakat yaygın mikrometastazlar kanserin erken dönemlerinde gerçekleştiği için kemoterapi erken dönemde sistemik hastalığı tedavi etmek amacıyla uygulanmaya başlanmıştır. (18,20,22)

Hedefe yönelik tedavi, kanser hücreleri ile normal hücreler arasında ayrım yapabilen özel bir tedavidir. Monoterapi olarak veya kemoterapi, cerrahi veya radyoterapi ile kombine kullanılabilir. Kemoterapi ilaçlarından daha az ciddi yan etkileri vardır. (42)

4.2.Kemoterapi

Kemoterapi bir ilacın herhangi bir hastalığı tedavi etmek için kullanımudur. Fakat bir çok insan için kemoterapi kelimesi kanser tedavisi için kullanılan ilaçlar anlamına gelir. Tez yazım sürecinde konu kanser ve kanser tedavisi olduğu için kemoterapi teriminin de kanser tedavisinde kullanılması boyutuyla incelenecektir. Cerrahi ve radyasyon terapisi belirli bir bölgedeki kanser hücrelerini temizler veya zarar verir ancak kemoterapi sistematik bir ilaçtır ve tüm vücutta çalışabilmektedir. Bu sebeple kemoterapi, primer tümörden çok uzağa metastaz yapmış kanser hücrelerinde, birden fazla bölgede oluşan tümörlerde, cerrahi olarak temizlenemeyen tümörlerde ve son olarak da cerrahi ve radyasyon tedavisi ile uygulanan ilk tedaviden sonra hastalığın nüks etmesi durumunda kullanımını yaygındır. (41)

Kanser kemoterapisinde, ilaçlarla tümörün büyümesini engelleyecek sitotoksik etki hedeflenmektedir. Fakat kullanımdaki sitotoksik ajanlar kanser hücrelerine özel etki gösterememekte ve çoğalan hem normal hem anormal tüm hücreleri etkilemektedir. (19)

4.2.1.Kemoterapi nasıl çalışır

Kemoterapi, kanser hücreleri gibi hızla büyüyen ve bölünen hücreleri hedeflemektedir. Kemoterapi protokolleri kanser hücrelerinin uzağa metastaz yapmalarını kanser hücrelerini tahrip ederek korumayı kapsamaktadır. Ancak

kemoterapi sürecinde cilt, saç, bağırsak ve kemik iliği gibi bazı hızlı büyüyen sağlıklı hücreleri de etkileyebilmektedir. Bu durum da tedavinin bazı yan etkilerini oluşturmaktadır. (5,41)

Kemoterapi protokolleri, kemoterapinin sağlıklı hücreler üzerindeki olumsuz etkilerini en aza indirirken kanser hücrelerinin yok edilmesini en üst düzeye çıkarmaya çalışmaktadır. Pek çok farklı kanser türünün tanımlanması ve etkili kemoterapi protokolü çözümlerinin geliştirilmesi de dahil olmak üzere, başarılı kemoterapi protokolleri geliştirmede çok ilerleme kaydedilmiştir.

4.2.2.Kemoterapi nasıl kullanılır?

Bazen kemoterapi kanseri kendi başına tedavi eder fakat çoğunlukla cerrahi, radyoterapi veya biyolojik tedavi ile kombine kullanılır.

Kemoterapi, çok çeşitli terapi tedavilerini kapsar (25,26):

- Adjuvan kemoterapi: Tümörün cerrahi ile çıkarılmasından veya radyasyon tedavisinden sonra kalan kanser (mikroskopik) hücreleri yok etmek için verilen kemoterapidir. Adjuvan kemoterapi, olası kanser rekürrensini önlemek için verilir. (41)
- Neoadjuvan kemoterapi: Cerrahi işlemden önce verilen kemoterapidir. Cerrahi prosedürün geniş olmaması, kanseri küçültme girişimi için verilebilmektedir.
- İndüksiyon kemoterapisi: Kemoterapi bir remisyona neden olur. Bu terim, akut lösemilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.
- Konsolidasyon kemoterapisi: Bir kez remisyona ulaşıldığında kemoterapi verilir. Bu tedavinin amacı remisyona sürdürmektir. Bu terim, akut lösemilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.
- İdame Kemoterapisi: Bir remisyona ulaşılmasına yardımcı olmak için daha düşük dozlarda verilen kemoterapidir. İdame kemoterapisi sadece belirli tipte kanserler, en yaygın olarak akut lenfositik lösemi ve akut promyelositik lösemiler için kullanılır.
- Birinci basamak kemoterapi: Araştırma çalışmaları ve klinik deneylerle kemoterapinin belirli bir kanseri tedavi etme olasılığının en yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna standart tedavi de denebilir.

- İkinci basamak kemoterapi: Birinci basamak tedaviden sonra tedaviye yanıt alınmadıysa veya hastalık tekrar ortaya çıkmışsa uygulanan kemoterapidir. Bu duruma kurtarma tedavisi de denilmektedir.

- Palyatif kemoterapi: Palyatif, Kanserde anlamlı bir gerilemeyi beklemeden semptom yönetimini hedefleyen bir kemoterapi türüdür. (41)

4.2.3.Kemoterapi tedavisinin amacı

Kanser tedavisinde kemoterapi için 3 ana hedef vardır;

1. Küratif
2. Palyatif

Küratif amaçlı tedavi hastanın iyi edilmesi, hastalığı tamamen yok edilmesi hedeflenmektedir. Palyatif amaçlı tedavide ise kanserin yok edilmesi imkansız olan durumlarda hastalığın geriletilmesi, baskı altına alınması ve yaşamın uzatılması ya da uzatılması dahi mümkün değilse hastanın yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır.

Tüm kanser türleri için tedavi uygulanmadan önce bu iki hususun düşünülmesi gerekmektedir. Palyatif amaçlı bir yaklaşımda gereksiz tedavilerin uygulanması hastanın yaşam kalitesinin daha da bozulmasına yol açabilecektir. Küratif amaçlı bir tedavi planlanırken gerekli tüm radikal imkanların (gerekli olduğu durumlarda, deneyimli bir cerrah tarafından cerrahi tedavi, radyoterapi için deneyimli radyoterapist ve/veya deneyimli bir medikal onkolog tarafından kemoterapi uygulanması) kullanılması ve gerekirse tüm destek imkanlarının (transfüzyon, ağrı, antiemetik tedavi, beslenme ve psikolojik destek) sağlanması gerekmektedir. (17)

4.3.Tehlikeli İlaçlar

1990 yılında Amerikan Sağlık sistemi Eczacılar Birliği (ASHP)'in yapmış olduğu tehlikeli ilaç tanımı Ulusal İş Güvenliği ve Sağlık Enstitüsü (NIOSH) tarafından revize edilmiş, insanlar ya da hayvanlar üzerinde aşağıdaki kriterlerden herhangi birini içermesi durumunda tehlikeli ilaç sınıfına dahil edilebileceği belirtilmiştir.

1. Kanserojen
2. Teratojenik veya diğer gelişimsel toksisite
3. Üremeye etki eden toksik,
4. Düşük dozlarda organa etki eden toksisite,
5. Genotoksisite
6. Yukarıdaki kritere göre tehlikeli ilaç olarak belirlenmiş ilaçlara benzer yapıda ve toksik profilde olan yeni ilaçlar.

NİOSH tarafından oluşturulan ve sürekli güncellenen tehlikeli ilaçlar listesinde çoğunluğu antineoplastik ajanlar oluştururken listede bazı antibiyotikler, bazı antiviraller, monoklonal antikolar, bazı aşılar, topkial retinoidler, immunosupresif ajanlar ve diğer sınıflardan bazı etken maddeler bulunmaktadır.(29)

Tehlikeli ilaçların, kanser vakalarında artış, sitotoksik ilaçların kombine tedavilerde ve yüksek dozda kullanılması gibi sebeplerle kullanımı artmaktadır. Ayrıca immunosupresif özellik taşıyan antineoplastik ajanlar romatizmal rahatsızlıklar, deri rahatsızlıkları gibi hastalıklarda da kullanılmaktadır. (11)

4.3.1. Antineoplastik ilaçlarla güvenli çalışma

Antineoplastik ajanlar kanserli hücreleri yok etmekte veya çoğalmasını durdurmaktadır fakat bunu yaparken normal hücrelere de zarar vererek ciddi yan etkilere sebep olabilmektedir. Bu yan etkilere yalnızca tedavi alan hastalar değil, ilaçların depolanması, hazırlanması, taşınması, uygulanması ve uygulama sonrası bertarafı sırasında sağlık personeli de bu ilaçlara yüksek konsantrasyonda maruz kalabilmektedir. İlaçları hazırlarken, uygularken veya atıkların uzaklaştırılması sırasında solunum, emilim veya sindirim sistemiyle maruziyet ciddi sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Sitotoksik ilaçlarla tedavide hasta güvenliğinin yanı sıra sağlık çalışanlarının da korunması ve güvenli çalışma ortamı oluşturulması önemlidir.

Sitotoksik ilaçların büyük kısmı mukoz membran, göz ve deriye irritandır. Bu ilaçların tedavi dozunda maruziyetlerinde kanserojenik ve teratojenik etki gösterdiği bilinmektedir. Hasta ve çalışan güvenliği multidisipliner yaklaşım gerektirir. Doktorun ilacı order etmesiyle başlar, eczacının istemi kontrol etmesi ve ilacı

hazırlaması, hemşirenin tedaviyi uygulaması süreçlerinde maruziyetin önüne geçilmesi güvenli çalışma ortamı oluşturulması büyük önem arz eder.(35)

4.4.Antineoplastik ilaç hazırlama

Tehlikeli ilaçlara maruz kalmak kişilerde infertilite, düşük doğum riski, doğum kusurları ve bazı kanser tiplerine yol açabildiği bilinmektedir. Buharlar, sıızıntılar, dökülmeler ve iğne batmaları gibi yaralanmalar risk taşımaktadırlar. (29)

2003 yılında Pethran A. ve arkadaşları 3 yıldan uzun süren bir çalışma yapmış, çalışmada Almanya'daki 14 farklı hastanede çalışan 87 eczacı ve eczane teknikeri bir haftada ayrı ayrı 3 defa 24 saat idrar örneği toplamıştır. Siklofosfamid, ifosfamid, doksorubisin, epirubisin ve sisplatin ve karboplatinin platini katılımcıların idrar örneklerinde bulunup bulunmadığı incelenmiş yukarıda sayılan tüm antineoplastik ajanların katılımcıların üçte ikisinde tespit edilmiştir. (30)

4.4.1.İlaç hazırlama ortamı

Antineoplastik ilaçların hazırlama ortamında, hazırlayan personelin güvenliği, ilaç maruziyetini minimuma indirmek ve hazırlayan personelde oluşabilecek istenmeyen etkilerin oluşmaması için uygun koşulların oluşturulması çok önemlidir. Hazırlama ortamının penceresi olan, havalandırması olan, aydınlık, başka bir amaçla kullanılmayan en az dikey hava akımlı biyolojik güvenlik kabinin bulunduğu bir oda olması gerekmektedir. Oda içi sıcaklık 18-24 °C aralığında olmalı, sıcaklığın azaldığı veya arttığı durumlarda iklimlendirme sistemi devreye sokulabilmelidir.

İlaç hazırlama alanı depo veya başka amaçlarla kullanılmamalı, alanda yiyecek içecek bulundurulmamalıdır. Ayrıca alana sigara içilmemeli, yiyecek içecek tüketilmemeli ve sakız çiğnenmemelidir. Oda, ilaç hazırlayan personelin dikkatinin dağılmasını engelleyecek şekilde ve diğer personelin ilaç hazırlanan ortamla temasını en aza indirilecek şekilde mümkün olduğunca izole olmalıdır. İlaç hazırlama odalarına giriş, sadece yetkili personele izin verecek şekilde kilit sistemleri bulunmalıdır. Alanda bulunan cihazların bakım ve validasyon işlemleri rutin aralıklarla(yılda en az 2 defa) yapılmalıdır.

Antineoplastik ilaçların güvenli hazırlanması, hazırlayan personelin koruması için kabin içindeki havayı dışarı verme özelliğine sahip tam otomatik ilaç hazırlama

ünitesi (sınıf III), yarı otomatik ilaç hazırlama ünitesi (sınıf III) ve en az sınıf II B tipi güvenli kabin kemoterapi ilaç hazırlama üniteleri kullanılmalıdır. (38)

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Türkiye’de özellikli planlama gerektiren sağlık hizmetleri (2011-2023) kitabında hasta sayısı, diğer sağlık tesislerine uzaklık gibi özelliklere göre kurulması önerilen hazırlama üniteleri sınıflandırılmıştır. (6)

Tam otomatik/robotik ilaç hazırlama sistemleri (sınıf III) planlaması yapılan sağlık tesisleri;

- Günlük 50 ve üzeri hasta sayısı ile sistem daha verimli çalışacağı için 50 hastanın üstüne çıkabilecek potansiyelde olmalıdır.
- Robot kurulacak alan robot sayısına göre değişkenlik göstermekle birlikte en az 80 m² ve optimum 350 cm yükseklikte olmalıdır. Bu ortama robotların da içinde bulunduğu temiz oda kurulacaktır.
- Bünyesinde kapsamlı onkoloji merkezleri (KOM) ya da onkoloji tanı ve tedavi merkezleri (OTTM) bulunmalıdır.

Yarı otomatik ilaç hazırlama sistemleri (sınıf III) planlaması yapılan sağlık tesisleri;

- Günlük 20 ve üzeri hasta sayısı ile sistem daha verimli çalışacağı için 20 hastanın üstüne çıkabilecek potansiyelde olmalıdır.
- Sistem kurulacak alan cihaz sayısına göre değişkenlik göstermekle birlikte en az 50 m² ve optimum 350 cm yükseklikte olmalıdır. Bu ortama sistemlerin de içinde bulunduğu temiz oda kurulacaktır.
- Bünyesinde kapsamlı onkoloji merkezleri (KOM), onkoloji tanı ve tedavi merkezleri (OTTM) veya onkoloji hizmet birimlerinden (OHB) biri bulunmalıdır.

Manuel ilaç hazırlama sistemleri ;

- Günlük 20’ye kadar hasta sayısı olan merkezler için uygundur.

- Tam otomatik/robotik sistem veya yarı otomatik sistem ilaç hazırlama ünitesi olmayan onkoloji tanı ve tedavi merkezleri (OTTM) veya onkoloji hizmet birimlerine (OHB) kurulması planlanır.

4.4.2.Kemoterapi temiz odası

Onkolojik ilaçların güvenli ve steril alanda hazırlanabilmesi için homojen ve negatif basınç özelliğine sahip laminar hava akımlı, HEPA filtreleri yerleştirilmiş odalardır. Havadaki partikül konsantrasyonunu, partiküllerin oda içine giriş çıkışı kontrol edilebilmekte, gerektiği durumlarda nem, ısı, basınç gibi parametreler ayarlanabilmektedir. (38)

4.4.3.İlaç hazırlama sistemleri

- A. Robotik İlaç Hazırlama Sistemleri
- B. Tam Otomatik İlaç Hazırlama Sistemleri
- C. Yarı Otomatik İlaç Hazırlama Sistemleri
- D. Manuel İlaç Hazırlama Sistemleri

4.4.3.1.Robotik ilaç hazırlama sistemleri

Hazırlayana ve çevreye yönelik riskleri engelleyecek şekilde geliştirilmiş tam kapalı sistemlerdir. Tam doz takibi ve kullanımına olanak sağlamaktadır. Robot, ilaç hazırlanmaya başlamadan ve işlemin sonunda tartılarak istenilen pozolojiyi tam olarak sağlamaktadır. İlaçlar kapalı ortamda hazırlandığı için aynı flakondan birden fazla hastaya kullanılmasına olanak sağlamakta, tam dozda hazırlanabildiği için hazırlayıcı hatası minimuma indirilmekte ve daha yüksek bir etkinlik sağlanmaktadır.(45)

Onkolojik ilaçlar robot içinde oluşturulan negatif basınç altında hazırlanmaktadır. Robot iç mekanda temiz oda standardında çalışmaktadır. Bu sayede ilaçlar kimyasal ve biyolojik kontaminasyondan korunmaktadır. UV ışık kaynağı ile robot çalışmadığı zamanlarda sterilizasyon işlemi devreye girmektedir.

Hazırlayan kişi tarafından barkod kullanılarak robotta hazırlanan torbada doğru ilacın olduğu kesinleştirilir. Robotun içinde yer alan barkod okuyucu ve flakon tanımlama sistemi ile ek güvenlik önlemleri alınmaktadır. Tam kapalı sistemler ile hazırlayıcının onkolojik ilaçlara maruziyetin önüne geçilmektedir. Delici

yaralanmaların ve sürekli ilaçla temasın önüne geçilmektedir. Ampul formlar ve viskozitesi yüksek antineoplastik ilaçlar hazırlanamamaktadır. (34)

4.4.3.2.Tam otomatik ilaç hazırlama sistemleri

Tam otomatik ilaç hazırlama sistemleri de robotik sistemler gibi tam kapalı sistemlerdir. Dolayısıyla her iki sitemde de çalışan güvenliği ilaçla teması azalttığı için üst düzeyde tutulmuştur. Aynı zamanda doz kontrolü ve takibi açısından maksimum kontrol sağlanabilmektedir. İlaçlar kapalı ortamda hazırlandığı için aynı flakondan birden fazla hastaya kullanılmasına olanak sağlamakta ve flakon içerisindeki ilacın tamamı kullanıldığı için ilaç tasarrufu sağlanabilmektedir. Yine hem tam otomatik hem de robotik sistemlerde ilacın içindeki dozun tamamı kullanılabilirdiği için ilaç tasarrufu da sağlanabilmektedir. Hastaya özel etiketleme sistemiyle hazırlanan ilaçlar barkod sistemiyle doğrulanır. Yazılımla entegre kamerayla, ilaç flakonlarıyla görsel eşleştirme barkodlama yapabilmektedir. Ampul formlar hariç viskoz ve akışkan tüm antineoplastik ilaçlar hazırlanabilmektedir. Volumetrik dolun ve gravimetrik doğrulama yaparak her seferinde doğru dozda ilaç hazırlamayı hedeflemektedir.

İlaçlar kapalı ortamda hazırlandığı için aynı flakondan birden fazla hastaya kullanılmasına olanak sağlamakta ve flakon içerisindeki ilacın tamamı kullanıldığı için ilaç tasarrufu sağlanabilmektedir.(43)

4.4.3.3.Yarı otomatik ilaç hazırlama sistemleri

Yarı otomatik ilaç hazırlama cihazı ve kapalı sistem ilaç hazırlama aparatlarıyla güvenli ilaç hazırlama prensiplerini karşılayan sistemlerdir. Negatif basınç ortamı olduğu için kalan ilaçların steril kalmasını sağlamaktadır. (44)

4.4.3.4.Manuel ilaç hazırlama sistemleri

Tüm tehlikeli ilaçlar çalışan güvenliğini korumak amacıyla kabin içindeki havayı dışarı verme özelliğine sahip olan class II B2 veya class III biyolojik güvenlik kabini içerisinde hazırlanmalıdır. Eğitim almış kişiler tarafından dikey hava akımlı biyolojik kabinler kullanılmalıdır. Biyolojik kabin içerisinde Biyolojik güvenlik kabinlerinde düzenli aralıklarla HEPA filtre değişimi, kalibrasyon ve bakım yapılmalıdır. (27)

Tablo 4.4.3.4.1: Biyolojik güvenlik kabinlerinin özellikleri (27)

Sınıflar ve Alt Tipler	Hava Akımı	Yorumlar
Class I	Hava öndeki girişten kabin içerisine çekilir ve HEPA filtreden geçtikten sonra oda içerisine veya dışarıya atılır.	Uçucu olan ve olmayan toksik ürünlerde kullanılabilir (uçucu ürünler için havanın dışarıya atılması mecburidir).
Class II	Ön kısım açıktır ve aşağıya doğru inen hava perdesi ürünü korur. Kabin içerisindeki akım ise personeli korur. Havanın HEPA filtreden geçirilerek dışarı atılması çevreyi korur.	
A1	Havanın %70'i kabin içerisinde sirküle olur, %30'u ise oda içerisine verilir veya dışarı atılır. Pozitif basınçlı ortama sahiptir.	Önceki isim Tip A. Uçucu toksik ürünler için uygun değildir.
A2	Havanın %70'i kabin içerisinde sirküle olur, %30'u ise HEPA filtreden geçirilerek oda içerisine verilir veya dışarı atılır. Negatif basınçlı ortama sahiptir.	Önceki ismi Tip B3. Havanın dış ortama atılması kaydıyla, çok düşük miktardaki uçucu ürünlerle çalışmak uygundur.
B1	Havanın %30'u kabin içerisinde sirküle olur. %70'i ise HEPA filtreden geçirilerek dışarıya atılır. Negatif basınçlı ortama sahiptir.	Düşük miktardaki toksik ürünlerle çalışmak için uygundur. İlaç hazırlamanın sık yapılmadığı kurumlar uygun olabilir.
B2	Havanın %100'ü HEPA filtreden geçirilerek dışarı atılır. Negatif basınçlı ortama sahiptir.	Uçucu toksik ürünler için uygundur. Tehlikeli ilaçlar için önerilmektedir.
Class III	Kabin tamamen kapalı ve hava geçirmezdir. Kabin paneliyle bütünlük olan eldivenler aracılığıyla çalışılmaktadır. Hava HEPA filtreler üzerinden girer ve çıkar. Ekipmanların kabine girişi ve çıkışı hava kilitleri üzerinden gerçekleşir. Negatif basınçlı ortama sahiptir.	Uçucu toksik ürünler için uygundur. Tehlikeli ilaçlar için kullanılabilir.



Açık Sistem

Havalandırıcı Sistem

Kapalı Sistem

Şekil 4.4.3.4.1. İlaç Hazırlama Sistemleri (31)

4.5.Çalışmada mevzuatsal süreçler

21.04.2015 tarih, 29333 sayılı Resmi Gazetede yayınlanmış olan “Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ” ile Sağlık Uygulama Tebliği'nin 4.1.2 alt maddesinin 3 ve 4 üncü fıkralarında düzenleme yapılmıştır. Bu düzenleme ile daha önce ayaktan tedavilerde hasta ilacını reçetesiyle serbest eczaneden alırken artık parenteral ilaçların hastanelerce temini zorunlu hale getirilmiştir. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu ve Sağlık Güvenlik Kurumu tarafından ortak çalışılarak hastanelerce temini zorunlu kemoterapi ilaç listesi (ek 4-H) hazırlanmıştır. Bu liste sadece parenteral ilaçları kapsamaktadır. Bahse konu düzenleme 01.07.2015 tarihinden itibaren geçerli olmuştur. Bu tarihten itibaren antineoplastik ilaçların serbest eczanelerden temini durdurulmuş artık tedaviyi sağlayan hastane ilaç temin etmek zorunda olmuştur. Sağlık tesisi tarafından ilaç temin edilememe durumunda hasta mağduriyeti yaşanmaması için Başhekimlik onayıyla serbest eczaneden ilaç alımı yapılabilmekte fakat böyle bir durumda ilaçlar için ödenen tutarlar global bütçe kapsamında sağlık tesisinin ödeneğinden kesilecektir. Serbest Eczaneden alınan ilaçlar için kesilen para sağlık tesisi için yüksek gider/zarar oluşturmaktadır çünkü ihale yoluyla ilaçlar çok daha ucuza alınmakta ve SGK'ya faturalandırılabilir. (32)

05.08.2015 tarih 29436 sayılı Resmi Gazetede “Kemoterapi ünitesi olan sağlık tesislerinde kemoterapi ilaçlarının hastaya kullanılan miktar kadarı fatura edilecektir” maddesi yayınlanmıştır. Piyasada belirli dozaj formlarında ilaçlar bulunmaktadır. Fakat hastalara uygulanan ilaç dozajları ve protokoller farklılık göstermektedir. Bazen bir hastaya bir kutu ilacın sadece yarısı veya %60’ı kullanılmaktadır. Bu madde eklenmeden önce, hastalar ilaçlarını serbest eczanelerden aldıkları dönemde her hastaya ayrı ayrı ilaç reçetelendirilmekte, ilacın ne kadarı kullanılırsa kullanılsın SGK tam kutu fiyatını ödemektedir, kullanılmayan kalan ilaç atılmaktadır. Dolayısıyla Devletin onkoloji ilaçlarına ayırdığı para yüksek meblağları oluşturmaktadır. Yayınlanan bu maddeyle artık hastaya kullanılan miktar faturalandırılacak kalan miktar stabilite koşullarının uygun olması durumuna göre başka bir hastaya kullanılarak faturalandırılabilir. (33)

Sağlık tesisleri için yapılan ihalelere artık ayaktan ve yatan kemoterapi hastalarında kullanılacak ilaçlar da dahil edilmiştir. İhale hazırlanırken ihtiyaç duyulan kalemlerde miktar belirlemede, daha önceki yıllardaki tüketim verileri incelenerek hekim sayısı vs. gibi durumlar da dikkate alınarak miktar belirlenmektedir. İhale sonu %20 eksiliş/artış hakkı kullanılarak da firma veya kurum zor durumda kalmadan daha isabetli ihale miktarı belirlenebilmektedir. Fakat yeni durumda ilk defa ayaktan hastaların ilaçları sağlık tesisi tarafından karşılanacağı için elimizde net veriler olmadan hekimler, kemoterapi ünitesinde görev yapan hemşireler ve sorumlu eczacılarla ortak yapılan toplantılar sonucu rakamlar belirlenmeye çalışılmıştır. Her ne kadar hassas bir şekilde miktar belirlense de sistem oturana kadar zaman zaman problemler yaşanmıştır. Bu süreçte Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Kurumu Tedarik Planlama, Stok ve Lojistik Dairesi Başkanlığı tarafından ortak kullanılan bir yazılım programı üzerinden tüm Türkiye’deki sağlık tesislerinin kemoterapi ilaçlarına özel stok durumu bilgisi yayınlanmış ve ilgili daire Başkanlığı üst yazıyla herkese ihtiyacı olan kuruma yardım etme mecburiyeti getirmiştir. Ayrıca Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü tarafından yaklaşık 17 kalem (ilk başta bu sayı daha azdı zamanla yeni geri ödemeye giren ilaçlar da dahil edildiği için sayı artmıştır) antineoplastik ilaç merkezi satın almayla alınmakta, Türkiye geneli bir havuz oluşturulmakta böylelikle bu kalemlerde sistem oturana kadar

mümkün olduğunca problem yaşanmadan veya minimum düzeyde geçici problemlerle süreç atlatılmıştır.

4.6.Kurumumuzda onkolojik ilaç hazırlama sistemi

Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından yayınlanan Türkiye’de Özellikli Planlama Gerektiren Sağlık Hizmetleri kitapçığında hasta sayısı, diğer sağlık tesislerine uzaklık gibi özelliklere göre kurulması önerilen hazırlama üniteleri sınıflandırılmıştır.(6) Tez çalışması yapılan üç Eğitim Araştırma Hastanesinde kemoterapi hizmeti verilmektedir. A sağlık tesisinde günlük ortalama 30 hasta, B sağlık tesisinde günlük ortalama 35 hasta ve C sağlık tesisinde günlük ortalama 60 hastaya kemoterapi hizmeti verilmektedir. Bahsi geçen kitapçığa göre A ve B sağlık tesislerinde yarı otomatik, C sağlık tesisinde tam otomatik/robotik sistemler kurulabilmektedir. Fakat yukarıda anlatıldığı üzere robotik/tam otomatik sistemler yarı otomatik sistemlere göre daha donanımlı, daha güvenli ve hazırlayan personele daha az bağımlı ama daha yüksek maliyetli sistemlerdir. Dolayısıyla tam otomatik/robotik sistemler, hasta sayısı az olan sağlık tesislerinde kurulum ve işleyiş gideri yüksek olduğu için ve daha fazla fiziki alan kaplayacağından aynı zamanda hasta sayısı az olduğu için maruziyet riski de kısmen daha az olacağından tercih edilmemektedir. Tez çalışması yapılan sağlık tesisleri için farklı bir sistem geliştirilmiş, ortak bir alanda üç sağlık tesisinin de ortak kullanımında olacak şekilde robotik sistem ihale edilmiştir. Böylelikle üç ayrı yerde kurulum için alan ayırmak zorunda kalınmamıştır. Aynı zamanda temiz oda kurulumu maliyetli bir işlem olduğu için tek bir yerde steril oda kurulmuş böylelikle maliyet üçte bir oranına düşürülmüştür. Üç sağlık tesisinin toplam hasta sayısı günlük ortalama 125 civarı olduğu için robotik sistem daha düşük maliyete gelmektedir. Bu şekildeki bir kurguyla en iyi, en güvenilir ve en donanımlı hizmet düşük maliyetli olarak hayata geçirilmiştir. Fakat bu sadece ilaç hazırlama sistemiyle ilgili kısımdır. Böyle bir kurgunun da farklı handikapları oluşacaktır. Örneğin üç sağlık tesisinin farklı yönetimleri, ayrı bütçeleri ve ödenekleri, ayrı depoları ve her kurumun kendi stoğuna kayıtlı ilaçları bulunmaktadır. Bahse konu kurguda üç sağlık tesisinin ilaçları aynı robot içinde hazırlanacağı için ortak alanda bulunmak zorundadır. Dolayısıyla sağlık tesislerinden görevlendirilen personellerin iş takibini titizlikle yapması gerekmektedir.

Kemoterapi ünitesinde çalışma sistemi gelen orderlara göre ilaçlar robota yüklenmekte, belirlenen sıraya göre hazırlanmakta, hazırlanan ilaçlar tedavinin uygulanacağı hastaneye uygun koşullarda götürülmektedir. Robotun çalışma sisteminde yarım kalan ilaç bekletilmekte stabilite koşullarının uygun olması durumunda yeniden aynı ilaç grubundan hazırlanacağı zaman yarım kalan ilaçtan hazırlanmaya başlamaktadır.

Hazırlanan ilaçlar araçla diğer hastanelere götürülmektedir. Maruziyet riskini önlemek ve çalışan güvenliği açısından araç içerisinde dökülme ve saçılma kiti hazır bulundurulmaktadır. Ayrıca tehlikeli ilaçlar kurum dışına ilaçların hasar görmesini engelleyecek tekerlekli, dış kısmı sert olası darbelere karşı koruyacak materyalle kaplı, kilitli özel ilaç taşıma çantalarıyla taşınmaktadır.

4.7.Maruziyetten koruyucu tedbirler

Tez çalışması yapılan sağlık tesisleri için kemoterapi ilaç hazırlama ünitesinde robotik sistemler kurulmuştur. Robotik sistemler yukarıda da anlattığımız gibi tam kapalı sistemlerdir. Dolayısıyla hem ünite içinde ilaç hazırlama alanında hem de ilaç hazırlama alanının dışında order kontrolü yarım doz takibi vb. masa başı işleriyle ilgilenen eczacılar ve diğer personel için çalışan güvenliği maksimum seviyede tutulmaktadır.

Ünitede temiz oda kurulumu yapılmış olup temiz odalara geçiş antre alanıyla (airlock olarak adlandırılmaktadır) sağlanmaktadır. Bir kapı açıldığında diğer kapının açılmaması sağlanarak kademeli geçiş için interlock kilit sistemi mevcuttur. Bu alana giriş, kartlı sistem veya şifreyle sağlanmaktadır. Personel antre alanında minimum düzeyde partikül yayılımı sağlayacak dokumasız tekstilden üretilmiş kıyafetlerini ve koruyucu ekipmanlarını giymektedir. Çıkmadan önce de tüm koruyucu ekipmanları ve kıyafetleri bu alanda çıkararak kirli kutusuna atmaktadır.



Şekil 4.7.1 : Temiz Oda (34)

Temiz odada hazırlanmış ilaçlar ve temiz odaya alınacak ilaçlar pass-box adı verilen antre alanlarında kullanılan interlock sistemlere sahip kutularla kapalı devre (resirküle) sistemlerle sağlanmaktadır. Kaliteli hava akımı ile kirli alan-temiz alan arası etkin bir fiziksel hava perdesi oluşturulmaktadır. Transfer yapılan kapılardan

herhangi biri 15 sn'den fazla açık kaldığında sistem görsel ve işitme uyarı vermektedir.



Şekil 4.7.2. Pass-box Sistemleri (34)

Oda kullanılmadığı zaman bekletme (stand-by) moduna alınmakta böylelikle UV lambalar devreye girmekte ortamda bakteri üremesi engellenmektedir. Temiz oda tehlikeli ilaçlar hazırlandığından dolayı çalışan güvenliği ve çevreyi korumak için homojen ve negatif basınç özelliğine sahip dikey (laminar) hava akımlı, hepa filtreler ile donatılmıştır. Antineoplastik ilaçlar robot içinde oluşturulan negatif basınç altında hazırlanmaktadır. Pozitif basınçlı hava perdeleriyle final torba kontaminasyona karşı korunmaktadır. Temiz odada sistemler havadaki partikül konsantrasyonunu, oda içerisine giren partikül sayısını ve odada bulunan partikülleri minimuma indirecek şekilde kontrol edebilmektedir. Ayrıca nem, ısı, basınç uyarı yapabilmektedir.

4.8.Kemoterapide multidisipliner yaklaşım

Kanser tedavisi uzun soluklu ve kompleks bir tedavi olup, bir doktor, eczacı ve hemşireden oluşan profesyonel bir sağlık ekibinin iş birliğiyle yürütülmektedir. Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar sitotoksik ve dar terapötik aralıklı

ilaçlardır. Bu sebeple hastalar üzerinde yan etkilerin/problemlerin görülme ihtimalinin en yüksek olduğu ilaç gruplarından olan antineoplastik ilaçlar, kanser tedavisi hazırlık ve uygulama aşamasıyla ilgilenen sağlık çalışanları üzerinde karsinojenik, mutajenik ve genotoksik etkilere sebep olabilmektedir.

Zaman içerisinde hastanelerde klinik eczacılık ve farmasötik bakım kavramlarının ortaya çıkıp gelişmesiyle eczacılar ilaç ve hasta güvenliğini sağlamak için farklı görevlerde aktif rol almış ve eczacılık uygulamaları hızlı bir gelişim göstermiştir. Eczacıların tedavilerde aktif rol alması ilaç hatalarının azalmasını, tedavi başarısının artmasını sağlamış, dolayısıyla sağlık harcamalarında tasarruf sağlanmasında önemli katkıları olmuştur. (36) Klinik eczacılık uygulamaları haricinde hastane eczanesinde ve tıbbi sarf depoda, ilaçların ve tıbbi malzemelerin temini, hazırlanması, dağıtımı, paketlenmeleri süreçlerinin kontrolünde eczacıların aktif rol alarak yönetmesi ve uygulamalara dahil olması kalitenin artmasını ve hataların azalmasını sağlamaktadır. Uluslararası Eczacılık Federasyonu'nun (FİP) 2008 yılında hastaneye ilaç temini ilaçların hazırlanması ve dağıtımı, ilaçların uygulanması, tedavide ilaç seçimi, hasta takibi, hastane içi eğitimler gibi başlıklar altında hastane eczacılarının yapması gereken görevlerin belirlendiği bir rapor sunmuş, 2014 yılında rapor revize edilmiştir. (37)

4.9.Çalışma Prosedürleri

Hastanın laboratuvar sonuçlarına göre uygulanacak tedavi belirlenmektedir. Hekim tarafından hastanın raporuna ve laboratuvar sonuçlarına göre order yazılır. Eczacı rapor, protokol bilgileri ve order uyumunu kontrol etmektedir. Eczacı tarafından ilaçların ve hastaların özelliğine göre hazırlama siklusu planlanır. Hazırlama personeli sistemin içine ilaçları, enjektör, torba gibi tıbbi sarf malzemeleri yükler. Cihaz ürün doğruluk kontrolünü yaptıktan sonra uygun dozu sağlamak için hassas tartım yapar ve sulandırılması gereken ilacı sulandırır. Dolumu yapılmış torbalar hastaya kullanılmak üzere cihazdan alınır. Gün sonunda artan ilaçların içindeki miktar mililitre ve miligram cinsinden etiketlenmiş olarak cihazdan çıkarılır. Açılmış ve bir kısmı kullanılmış ilaçlar steril ortamda tutularak stabilite süresi elverdiği süre içerisinde tekrar başka bir hastaya kullanılmak üzere saklanır. İlaç şişesi açıldıktan sonra mikrobiyolojik ve fizikokimyasal stabilitesi korunmuş ise

kalan ilaç kullanılabilir. Sitotoksik atıklar ağız açılmaz kaplarda tutulur. Maruziyet ve çevresel kirliliğin önüne hepa filtrelerle ve hava perdeleriyle geçilmektedir. Disposable enjektörler kullanılarak çapraz kontaminasyonun önüne geçilmektedir. (38)

4.10.Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar

Kanser kemoterapisinde kullanılan bileşikler, yapı ve etki mekanizması açısından farklıdır. Kanser yapısı ve biyolojisiyle ilgili yeni bilgiler edindikçe, yeni ve kansere daha özgül hedeflerin (büyüme faktörü reseptörleri, hücre içi sinyalleme yolları, epigenetik süreçler, tümör damarlanması, DNA onarım kusurları ve hücre ölüm yolları gibi) bulunmasına yol açmıştır. Genellikle sitotoksik ilaçlar tolere edilebilir en yüksek dozlara yakın ve tümörün yeniden büyümesini engellemek için tolere edilebilir en sık sürede verildiği için kombine tedavilerde toksisite örtüşmemelidir. (28)

Tedavi planlaması yapılırken, her hasta ilaçları tolere edemediğinden ve her ilaç rejimi her hastaya uygun olmayacağından, kemik iliği rezervi, karaciğer ve böbrek işlevi, genel performans durumu ve eş zamanlı tıbbi sorunların tümü birden değerlendirilmelidir. (27,28)

Çoğu sitotoksik ajan ve monoklonal antikorlar için hastaya uygulanacak doz ayarlamasının hastanın vücut yüzey alanına göre yapılması yaygın olarak kabul edilmiştir. Bazı ilaçlarda (ipilimumab, bevacizumab, transtuzumab, panitumumab, brentuximab, ranucirumab) mg/kg'a göre, bazı monoklonal antikorlarda (alemtuzumab, ofatumumab, pertuzumab) ise sabit bir dozda uygulanmaktadır. Kemoterapötik ilaçların büyük bir kısmı dar terapötik aralıklı olduğu için doz ayarlaması hassasiyetle yapılmalı aksi takdirde hasta ölümüyle veya ciddi doku/organ hasarıyla sonuçlanabilmektedir. (28,29)

Tablo 4.10.3: Anti kanser ilaçlar (19,47)

Antikanser İlaçlar						
Antimetabolitler	Antibiyotikler	Alkilleiyici Ajanlar ve Platin Kompleksleri	Bitki Alkaloidleri ve Diğer Doğal Ürünler	Steroid Hormonlar ve Antagonistleri	Monoklonol Antikorlar	Diğerleri
Kapesitabin	Bleomisin	Busulfan	Dosetaksel	Tamoksifen	Bevasizumab	Bortezomib
Kladribin	Daktinomisin	Karmustin	Paklitaksel	Anastrozol	Setuksimab	İmatinib
Sitarabin	Daunorubisin	Iorambusil	Vinblastin	Bikalutamid	Rituksimab	Hidroksiüre
Fludarabin	Doksorubisin	Siklofosfamid	Vinkristin	Östrojenler	Trastuzumab	Tretionin
5-Fluorourasil	Epirubisin	Dakarbazin	Vinorelbin	Eksemestan	Trastuzumab Emtansin	Talidomid
Gemsitabin	İdarubisin	İfosfamid	Etoposid	Flutamid	Panitumumab	Lapatinib
6-Merkaptopürin	Lipozomal Doksorubisin	Lomustin	Teniposid	Goseralin		Sunitinib
Metotreksat		Mekloreタミン	Topotekan	Letrozol		Sorafenib
6-Tiyoguanin		Melfalan	İrinotekan	Löprolid		Dasatinib
Pemetrekset		Prokarbazin	Trabektadin	Megestrol asetat		Lenalidomid
5-Azasitidin		Bendamustin	Mitoksantron	Nilutamid		Temsirolimus
Deoksi-5-azasitidin		Temozolamid	Asparaginaz	Prednizon		Everolimus
Pentostatin		Sisplatin	Kabazitaksel	Amino glutetimid		İnterferon-alfa
Klofarabin		Karboplatin		Mitotan		İnterleukin-2
Desitabin		Oksaliplatin				Nilotinib

4.10.1. Alkilleiyici ajanlar

Alkilleiyici ajanların terapötik ve toksik özelliklerinin temelini, hızla çoğalan dokuların DNA bütünlüğü ve işlevi ile etkileşme ve hücre ölümünü indüklemeye kapasiteleri oluşturur. Akut etkiler hızlı çoğalan hücrelerde oluşur fakat böbrek karaciğer gibi mitotik göstergeleri düşük olan dokularda hasar verici etkiler gecikmeli olarak ortaya çıkabilmektedir. Tek ajan olarak kullanıldıklarında genellikle hızla direnç gelişme olasılığı yüksektir.(19,46,47,49)

4.10.1.1. Siklofosfamid

Oral veya intravenöz uygulanabilmektedir. Geniş klinik etkinlik spektrumuna sahiptir. Meme ve over kanserleri, Non-Hodgkin lenfomalar, diğer lenfoid malignansiler, çocuklardaki solid tümörlerde birçok ilaç kombinasyonunun temel

bileşenidir. Meme kanseri cerrahisinden sonra doksorubisin ve yardımcı tedavi olarak bir taksan ile kombine halde kullanılırken, Burkitt lenfoma için tek ajan olarak kullanılabilir. Güçlü immünoşüpresif özellikleri nedeniyle otoimmün bozuklukların tedavisinde (romatoid artrit, Wegener granülomatozu ve nefrotik semptomlar) kullanılmakta fakat akut toksik etkileri, teratojenik etkiler, sterilite, lösemi potansiyeli nedeniyle neoplastik olmayan durumlar için dikkatli olunmalıdır. (19,46,47,49)

4.10.1.2.İfosfamid

Siklofosfamidin bir analogudur. İlk zamanlarda ciddi idrar yolu ve MSS toksisitesi nedeniyle ifosfamidin kullanımını kısıtlamıştır fakat yeterli hidrasyon ve mesna ile kombine uygulanmasıyla mesane toksisitesi azalmıştır. Nüks eden germ hücreli testis kanseri, pediatrik ve yetişkin sarkomlarda genellikle birinci seçenektir. (19,46,47,49)

4.10.1.3.Bendamustin

Antimetabolit ve alkilleyici özellikleri bulunan bendamustin, kronik lenfositik lösemi (KLL), multipl miyelom (MM) ve yavaş ilerleyen Non-Hodgkin lenfomanın tedavisi için onaylanmıştır. İntravenöz infüzyon ile uygulanmaktadır. (19,46,47,49)

4.10.1.4.Dakarbazin

Dakarbazinin en önemli klinik endikasyonu Hodgkin hastalığının tedavisidir. Tek başına veya kombinasyon olarak kullanılabilir. Erişkin sarkom ve malign melanomlarda orta düzeyde etkilidir. İlacın ekstrevasyonu ciddi ağrıya ve doku hasarına sebep olabilmektedir. (19,46,47,49)

4.10.2.Platin koordinasyon kompleksleri

Kolon, over, baş ve boyun, over, mesane, ösefagus ve akciğer kanserlerinin tedavisinin temelini oluşturmakta ve geniş antineoplastik etkinliğe sahiptirler. (47)

4.10.2.1.Sisplatin

Sisplatin sadece intravenöz kullanılabilir. Sisplatinin merkezi sinir sistemine geçişi zayıftır, böbrek, incebağırsak, karaciğer ve testislerde yüksek derişimlerde bulunur. İlacın çoğu kovalan olarak peptidlere bağlıdır, ilk 24 saatte uygulanan dozun dörtte biri kadarı ve 5. günde %43'ü kadarı idrarda saptanır. Etoposid,

bleomisin, ifosfamid veya vinblastin ile kombine olarak testis kanserini %90 oranında tedavi etmektedir. Karboplatin veya sisplatin, paklitaksel ile kombine kullanıldığında over karsinomlu hastaların büyük çoğunluğunda tam yanıt oluşturmaktadır. Serviks ve endometriyum, baş ve boyun, mesane kanserlerinde, anal ve rektal karsinomlarda, akciğerin tüm karsinom biçimlerinde ve çocukluk çağı neoplazmalarında tedaviye yanıt oluşturmaktadır. Ayrıca sisplatin hücreleri radyasyon tedavisine duyarlı hale getirmekte ve radyasyon ile birlikte verildiğinde lokal olarak ilerlemiş baş ve boyun, ösefagus ve akciğer tümörlerinin kontrolünü arttırmaktadır. Tedaviden önce 1-2 litre serum fizyolojik infüzyonu verilerek yeterli hidrasyon sağlanıp klorür diürezi ile böbrek toksisitesi önlenmektedir. Aluminyum sisplatinini etkisiz hale getirdiği için ilaç, hazırlanırken ve uygulanırken, alüminyum içeren iğneler gibi infüzyon gereçleri ile temas ettirilmemelidir. (19,46,47,49)

4.10.2.2.Karboplatin

Karboplatin ve sisplatin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, ileri evre küçük hücreli akciğer kanseri ve suboptimal kitle çıkarımı yapılmış over kanserinde eşit derecede etkilidir fakat baş ve boyun, germ hücresi ve ösefagus kanserlerinde sisplatinden daha az etkilidir. Karboplatin sisplatinini tolere edemeyen hastalarda etkili bir alternatif olabilmektedir. Karboplatin sisplatine göre daha az nörotoksosite, bulantı, nefrotoksosite ve ototoksositeye sebep olur. (19,46,47,49)

4. 10.2.3.Oksaliplatin

Oksaliplatin kolorektal ve gastrik kanserler gibi diğer platin ajanlarından farklı bir etkinlik spektrumuna sahiptir. 5-FU ile kombinasyon halinde kombinasyon halinde kolorektal kanserin kemoterapisi için onaylanmıştır. (19,46,47,49)

4.10.3.Antimetabolitler

4.10.3.1.Metotreksat

Birçok antimetabolit gibi metotreksat da kanserli hücreler için kısmen seçicidir dolayısıyla kemik iliği ve bağırsak epiteli gibi hızlı çoğalan sağlıklı hücreleri de öldürmektedir. Verilen metotreksat dozunun yaklaşık yarısı plazma proteinlerine bağlanır ve salisilatlar, tetrasiklinler, sülfonamidler, kloramfenikol, salisilatlar gibi

ajanlar ilacı plazma proteinlerinden ayırarak kendileri bağlanabildiği için bu ilaçlarla aynı zaman diliminde kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır. Metotreksatın yaklaşık %90'ı ilk 12 saat içinde idrarla atıldığından dolayı NSAİD gibi böbrek kan akımını azaltan, sisplatin gibi nefrotoksik olan veya aspirin, piperasilin gibi zayıf organik asit yapısındaki ilaçlarla eş zamanlı kullanım ilaç atılımını geciktireceği için ciddi miyelosüpresyona yol açabilmektedir. Ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına dikkat edilmeli yüksek doz kullanımından kaçınılmalı ve tedaviye başlanmadan önce yoğun hidrasyon yapılmalıdır. (19,46,47,49)

Metotreksat çocukluk dönemi akut lenfoblastik lösemi (ALL) için kritik bir ilaçtır. ALL tedavisinde, remisyon indüksiyonunda ve konsolidasyonda ve remisyonların idamesinde yüksek doz metotreksat çok önemlidir. Burkitt ve diğer non-Hodgkin lenfomaların tedavisinde kombine kullanımı yararlıdır. Baş ve boyun, meme, mesane ve over karsinomların tedavisinde kombine kullanılmaktadır. Osteosarkomun yardımcı tedavisinde Kalsiyum folinat kurtarması ile birlikte yüksek doz metotreksat standart kullanılmaktadır ve merkezi sinir sistemi lenfomalarında yüksek tedavi oranı oluşturmaktadır. Ayrıca dirençli romatoid artritte remisyonu indüklemek için düşük dozlarda kullanılmaktadır. (19,46,47,49)

4.10.3.2.Florourasil (5-FU)

İlaç karaciğer, bağırsak mukozasında, tümör hücrelerinde ve diğer dokularda bulunan dihidropirimidin dehidrojenaz enzimi (DPD) tarafından etkisizleştirildiği için oral yolla alındıktan sonra emilimi öngörülemediğinden sadece parenteral yolla uygulanır. Bu enzimin kalıtsal eksikliği durumunda ilaca duyarlılık oldukça yükselmektedir.

Metastatik kolon, üst gastrointestinal kolon ve meme karsinomu tedavisinde %10-20 oranında kısmi yanıtlar oluşturduğu için genellikle tek ajan olarak kullanılmaz. Kalsiyum folinat ve oksaliplatin veya irinotekan ile kombine olarak kolorektal kanserinde yardımcı tedavide sağ kalım avantajı sağlamaktadır. 5-FU baş ve boyun kanserlerinde sisplatin ile, kolon kanserinde oksaliplatin veya irinotekan ile kombine kullanıldığında tedavide daha yüksek cevap alınmaktadır. 5-FU radyasyona karşı güçlü bir duyarlılaştırıcı olduğu için lokal ilerlemiş ösefagus, pankreas, mide, anüs, serviks ve baş ve boyun kanserlerinin birincil tedavisinde radyasyon ile

kombine kullanımı yararlı olmaktadır. Derinin premalign keratozlarının ve çeşitli yüzeysel bazal hücreli karsinomların topikal tedavisinde 5-FU oldukça olumlu sonuçlar vermektedir. (19,46,47,49)

4.10.3.3.Sitarabin

İlaç intravenöz infüzyon veya enjeksiyon, subkutan ve intratekal uygulanabilmektedir fakat oral olarak aktif değildir. Hızlı intravenöz infüzyonla yavaş infüzyona göre hastalar daha yüksek total dozları tolere edebilmektedir. Plazmadaki ilaç derişimleri, taşımayı doygunluğa ulaştırmak ve hücre içi aktivasyon için gerekli olan düzeyin hızla altına indiği için, hekimler 20-50 kat daha yüksek serum düzeyleri sağlayabilmek için yüksek doz rejimler kullanmaktadır ve bu rejimler Akut Miyeloid Lösemi (AML)'de remisyon indüksiyonu ve konsolidasyonunda daha iyi sonuçlar vermektedir. Genellikle çocuklar yetişkinlere göre daha yüksek sitarabin dozunu tolere edebilmektedir. Monoterapi veya diğer kemoterapötiklerle kombine halde kullanılabilir. Akut Miyeloid Lösemi (AML), Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Kronik Miyeloid Lösemi, orta derecede Non-Hodgkin lenfomalar ve yüksek maligniteli Non-Hodgkin lenfomaların (lenfoblastik Non-Hodgkin lenfomalar ve Burkitt tipi Non-Hodgkin lenfomalar vb.) tedavisinde kullanılmaktadır. Sitarabin tek başına veya metotreksat ve kortikosteroidlerle kombine intratekal olarak merkezi sinir sistemini etkileyen lösemi ve lenfomaların tedavi ve profilaksisinde etkilidir. (19,46,47,49)

4.10.3.4.Gemsitabin

Gemsitabin yapısal ve metabolik yapıları bakımından sitarabin'e çok benzerdir fakat etki spektrumları açısından büyük farklılıklar vardır. Sitarabin genellikle sadece akut lösemilerde kullanılırken, gemsitabin solid tümörlerin çoğunda etkilidir. Kombine veya monoterapi olarak kullanılmaktadır. Metastatik veya lokal olarak ilerlemiş, küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde endikedir. İlerlemiş meme, prostat ve küçük hücreli kanser hastalarında da bir ölçüde aktif bulunmuştur. İlerlemiş böbrek, mesane ve pankreas kanserlerinde de etkilidir. Platin veya taksana dirençli nüks over kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. (19,46,47,49)

Ürün açıldıktan sonra 2-8 derecede 28 gün saklanabilir. %0,9 sodyum klorür çözeltisinde seyreltilmesinden sonra 2-25 mg/ml (2.0 mg/ml, 12 mg/ml ve 25 mg/ml)

arasında final konsantrasyona ulaştığında kimyasal ve fiziksel kullanımda kararlılık, 2-8°C arasında 28 gün için gösterilmiştir. Seyreltme kontrollü ve aseptik koşullar altında gerçekleşmiyorsa 2-8°C arasında en fazla 24 saat saklanabilir. Liyofilize toz halindeki ürünler, kimyasal ve fiziksel açıdan 24 saat boyunca 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında stabildir. Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan çözelti hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, hazırlanan çözeltinin kullanım öncesi saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Sulandırarak hazırlama/seyreltme kontrollü ve aseptik koşullar altında gerçekleşmiyorsa normalde oda sıcaklığında en fazla 24 saat saklanabilir. Sulandırılarak hazırlanan gemsitabin çözeltisi kristalizasyona yol açacağından buzdolabında saklanmamalıdır.(49,50)

4.10.3.5.Fludarabin

Oral ve intravenöz yolla kullanılabilir, her iki yöntemle de eşit etkinliğe sahiptir. Fludarabin B-hücreli kronik lenfositik lösemili (KLL) hastaların başlangıç tedavisi için ve daha önce en azından bir standart alkilleyici ajan içeren tedaviye cevap vermemiş ya da hastalığı böyle bir tedaviye rağmen ilerleme göstermiş B-hücreli kronik lenfositik lösemili (KLL) hastaların tedavisinde endikedir. Fludarabin daha önce en azından bir standart alkilleyici ajan içeren tedaviye cevap vermemiş ya da hastalığı böyle bir tedaviye rağmen ilerleme göstermiş düşük dereceli non-Hodgkin lenfomalı hastaların (Lg-NHL) tedavisinde endikedir. Ürün sulandırarak hazırlama/seyreltme işleminden sonra 2-8°C'de 24 saat süre ile saklanabilir. (19,46,47,49)

4.10.3.6.Desitabin

Desitabinin yüksek konsantrasyonla verilmesinden ziyade ilaca maruziyetin artması etkinliği bakımından önemlidir. Desitabin aşırı blast artışı gösteren dirençli anemi Tip 1 ve Tip 2 (RAEB-1 ve RAEB-2) erişkin miyelodisplastik sendrom (MDS) hastalarında ve diğer miyelodisplastik sendrom alt tiplerine eşlik eden sitogenetik kötü risk, ağır dishematopoez klinik kanamalara neden olabilecek trombositopeni, yoğun enfeksiyonla seyreden lökopeni ve transfüzyonlarla düzeltilemeyen derin refrakter anemi hallerinde endikedir. Ayrıca standart indüksiyon kemoterapisi için aday olmayan yetişkinlerde, Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre yeni tanı konmuş de novo ya da sekonder akut miyeloid

lösemi (AML) tedavisinde endikedir. Aynı zamanda Desitabin orak hücreli anemi ve diğer talasemiler ile kronik miyeloid lösemi (KML), akut miyeloid veya lenfositik lösemi ve solid organ kanserleri (örn; küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) dahil diğer hematolojik malinitelerin tedavisi için de araştırılmaktadır; solid organ tümörleri ile ilişkili olarak devam eden araştırmalar, minimal hastalık kalıntısı olmasına rağmen nüks riski yüksek hastaları kapsayacaktır (örn; rezeksyon yapılmış kolon, akciğer, baş ve boyun kanserleri). (19,46,47,49)

Seyreltikten sonra: Konsantre (10 ml steril enjeksiyonluk su içinde) seyreltikten sonraki 15 dakika içinde kullanılmayacaksa, soğuk [2-8°C arası] infüzyon sıvıları kullanılarak seyreltilmelidir. İntravenöz infüzyon için hazırlanan bu seyreltilmiş çözelti 2°C ila 8°C arası sıcaklıkta en fazla 3 saat ve uygulama öncesinde oda sıcaklığında (20-25°C) 1 saat bekletilmelidir. (49,50)

4.10.3.7.Azasitidin

Azasitidin ile tedavi Miyelodisplastik sendrom (MDS) hastalarında tedaviye yanıtı anlamlı düzeyde arttırmakta, lösemik transformasyon riskini azaltmakta, yaşam kalitesini ve sağ kalımı arttırmaktadır. (19,46,47,49)

Buzdolabında saklanmayan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında, hazırlanan tıbbi ürün 25°C'de 45 dakika ve 2-8°C'de 8 saat süre ile kimyasal ve fiziksel stabilitesini korur. Hazırlanan tıbbi ürünün raf ömrü buzdolabında (2-8°C) saklanan enjeksiyonluk su ile uzatılabilir. Buzdolabında (2-8°C) saklanan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında, hazırlanan tıbbi ürün 2-8°C'de 22 saat süre ile kimyasal ve fiziksel stabilitesini korur. (49,50)

4.10.4.Doğal ürünler

4.10.4.1.Vinblastin

Vinka alkaloidi olan vinblastin zakkumgiller familyasından vinca rosea bitkisinden ekstrasyonla elde edilmektedir. Vinkristin ve vinblastin farmakolojik etki ve kimyasal yapısı bakımından birbirlerine benzeseler de toksisite ve etki spektrumları oldukça farklıdır. Mevcut vinka alkaloidleri içerisinde vinkristinin terminal yarı ömrü en kısa ve klerensi en yüksektir. Vinblastin sadece intravenöz yoldan uygulanabilmektedir aksi takdirde ölümcül olabilmektedir. (19,46,47,49)

Mesane kanseri, meme kanseri, melanoma, ilerlemiş testis kanseri, lenfositik lenfoma, histiyositik lenfoma, mycosis fungoidesin ilerlemiş safhaları, kaposi sarkomunda endikedir. Özellikle lenf nodüllerinin büyümesine bağlı olarak radyoterapinin uygulanamadığı yaygın Hodgkin hastalığında kullanılması tavsiye edilmektedir. (19,46,47,49)

4.10.4.2.Vinkristin

Zakkumgiller familyasından catharanthus rosea (Cezayir menekşesi) bitkisinden ekstrasyonla elde edilmektedir. Vinkristin ve vinblastin uzun süreli doku maruziyeti sonucu eşit toksik etki gösterir fakat vinkristinin hücre retansiyonu daha fazla olduğu için bolus dozla verildiğinde daha potent olmaktadır. Diğer vinka alkaloidlerinin doz sınırlayıcı toksisitesi miyelosupresyon iken, vinkristinin doz sınırlayıcı toksisitesi nörotoksisitedir.

Vinkristin kan-beyin bariyerini aşamadığı için yanlılıkla intratekal uygulanırsa BOS'tan kolayca ayrılamayacağından intratekal uygulama ölümle sonuçlanmaktadır. Kazara intratekal müdahale yapıldıysa hemen nöroşirürjik müdahale yapılmalıdır.

Malign lenfomalar (Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma dahil), multiple miyelom, meme karsinomu, yumuşak doku sarkomları, osteojenik sarkom, baş ve boyun kanserleri, lösemiler (akut lenfoblastik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyelojen lösemi ve kronik miyelojen lösemnin blastik krizleri) ve Ewing sarkoma dahil pediyatrik solid tümörler de endikedir. (19,46,47,49)

4.10.4.3.Vinorelbin

Catharanthus rosea (Cezayir menekşesi) bitkisinden ekstraksiyonla elde edilir. Vinorelbin oral ve intravenöz yolla uygulanabilmektedir. Vinkristin ve vinblastine etki spektrumu açısından benzese de vinkristine göre nörotoksisitesi daha düşüktür. İlerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde endikedir. Lokal ileri (evre IIIB) ve metastatik (evre IV) hastalıkta veya evre I harici hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası tek başına ya da platin grubu ilaçlarla kombine olarak ve metastatik meme kanserinde kullanılmaktadır. (19,46,47,49)

Vinorelbin enjeksiyonluk formu serum fizyolojik veya %5 dekstroz çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında veya buzdolabında 8 gün fiziksel ve kimyasal stabildir. Aseptik koşullarda hazırlanmamışsa 2-8 derecede 24 saat içinde kullanılmalıdır. (30)

4.10.4.4.Etoposid

Parenteral ve oral yolla kullanılabilir. Yarı sentetik ilaç olan etoposid *Podophyllum peltatum* bitkisinin rizom ve köklerinden elde edilmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde etkindir. Hodgkin hastalığının yeniden indüksiyon tedavisinde, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin palyatif tedavisinde, akut myelositik löseminin, Hodgkin dışı lenfoma (non-Hodgkin lenfoma)'nın, koriyon karsinomanın indüksiyon tedavisinde yanıt alınabilmektedir. Ürün açıldıktan ve çözelti hazırlandıktan sonra oda sıcaklığında 24 saat bekletilebilmektedir. (19,46,47,49)

4.10.4.5.Dosetaksel

Parenteral yolla uygulanan yarı sentetik bir ilaçtır. Meme kanserinin tedavisinde endikedir. Baş ve boyun, prostat, akciğer, gastrik, over ve kolorektal kanserlerde erken klinik cevapları yüksektir. Dosetakselle hazırlanmış çözeltiler oda sıcaklığında (15-25 °C) veya buzdolabında (2-8 °C) 8 saat stabildir. (19,46,47,49)

4.10.4.6.Topotekan

Çin'de yetişen *Camptotheca acuminata*'dan elde edilen intravenöz yolla kullanılan bir antineoplastik ajandır. Primer tedavinin başarısız olduğu kemoterapiye duyarlı küçük hücreli akciğer kanseri ve metastatik over kanserinde primer tedavide veya primer tedavinin başarısız olduğu hastalarda endikedir. Seyreltilerek kullanıma hazır hale gelen topotekan oda sıcaklığında 24 saat stabil kalabilmektedir. (19,46,47,49)

4.10.4.7.İrinotekan

İrinotekan Çin'de yetişen *Camptotheca acuminata*'dan elde edilen, ilerlemiş kolorektal kanserlerin tedavisinde endike olan antineoplastik bir ajandır. Primer tedavi sonrası yineleme gösteren veya tedaviye dirençli küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında ikinci basamak tedavide kullanılır. İlaç seyreltikten sonra 2-8 °C'de

72 saat kimyasal ve fiziksel stabildir. Seyreltilme işleme aseptik koşullarda yapılmamışsa çözelti 2-8 °C'de 24 saat içinde kullanılmalıdır eğer kullanılmazsa imha edilmelidir. (19,46,47,49)

4.10.4.8.Trabektadin

Ecteinasidia turbinata adlı deniz tunikatından elde edilmektedir. İfosfamide veya antrasiklin grubu antibiyotiklere cevap vermeyen veya bu ilaçların kullanılmadığı durumlarda ilerlemiş ve metastatik yumuşak doku sarkomların tedavisinde endikedir. Aynı zamanda platine duyarlı tekrar eden over kanserlerinin tedavisinde lipozomal doksorubisin ile kombine kullanılmaktadır. Seyreltilmiş çözelti oda sıcaklığında 30 saate kadar stabildir. Eğer aseptik koşullarda seyreltilmediyse 2-8 °C'de 24 saat içinde kullanılmalıdır eğer kullanılmazsa imha edilmelidir. (19,46,47,49)

4.10.4.9.Mitoksantron

Kimyasal yapısı daunorubisin, doksorubisin ve idarubisin gibi antrasiklinlere benzeyen fakat kardiyotoksitesinin daha düşük olması sebebiyle doksorubisin veya daunorubisin yerine tercih edilebilen bir antrasenediondur. Akut miyelojen Lösemi (AML)'nin tedavisinde sitarabin vb. ilaçlarla kombine kullanılmaktadır. İlerlemiş, ağrılı seyreden ve hormon tedavisine dirençli prostat kanseri hastalarında kortikosteroidler ile kombine kullanılmaktadır. Deneklerin rastgele seçildiği kontrollü araştırmalar, hidrokortizon veya prednison ile kombine mitoksantron kullanan hastalarda ağrı şiddeti ve analjezik kullanımının azaldığı belirtilmiştir. Primer karaciğer karsinom, solid tümörler (over kanseri, meme kanseri ve çeşitli sarkomlarda), kronik miyelojen lösemi (CML), akut lenfositik lösemi (ALL), non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve pediyatrik lösemilerde endikedir. (19,46,47,49)

Parenteral yoldan kullanılmakta olup aseptik koşullarda açılmış ve saklanan flakonlar oda sıcaklığında 7 gün fiziksel ve kimyasal olarak stabil kalmaktadır. Ancak aseptik koşullarda hazırlanmadıysa oda sıcaklığında en fazla 24 saat saklanabilmektedir. (49,50)

4.10.4.10.Kabazitaksel

Porsuk ağacının yapraklarından elde edilen bir prekürsörden yarı sentetik olarak hazırlanmaktadır. Parenteral yolla kullanılmaktadır. Dosetaksel ve diğer antineoplastik ajanlara dirençli tümörlerde kullanılmaktadır. Hormon tedavisine ve dosetaksel tedavisine dirençli metastatik prostat kanserinde prednizolon ile kombine kullanılmaktadır. Kabazitaksel ile hazırlanan infüzyonluk çözelti 15-30°C'de 8 saat, 2-8°C'de 48 saat saklanabilmektedir. Seyreltme işlemi aseptik koşullarda yapılmadıysa 2-8 °C'de 24 saat içinde kullanılmalıdır eğer kullanılmazsa imha edilmelidir. (19,46,47,49)

4.10.5.Antibiyotikler

4.10.5.1.Bleomisin

Streptomyces verticillus kültürlerinden fermantasyonla elde edilmektedir. Gastrointestinal kanaldan çok az absorbe edildiği için oral yolla verilmez, parenteral yol tercih edilmektedir. Bleomisin dozu böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır, Aksi takdirde akciğerde toksik etki gösterebilir, Bleomisin hemodiyalizle uzaklaştırılmamaktadır. Testis kanseri, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı, , baş ve boyun, penis, serviks ve vulvada ortaya çıkan skuamöz hücreli karsinom'un tedavisinde endikedir. (19,46,47,49)

4.10.5.2.Doksorubisin

Doksorubisin diğer adıyla Adriamisin *Streptomyces peucetius* var. *caesius*'tan elde edilmektedir. Daunorubisinden bir hidroksil grubu eksiktir, ikisi de akut miyelojen lösemide benzer etki göstermesine rağmen doksorubisin göğüs kanseri gibi solid tümörlerde daha etkindir. Doksorubisin meme, mesane, akciğer, yumurtalık kanserleri, tiroid bezi, kemik sarkomu ve yumuşak doku sarkomu, Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenfomalar, nöroblastoma, Wilms' tümörü, akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi gibi çeşitli neoplastik hastalıkların gerilemesinde kullanılmaktadır. Adriamisin transüretal rezeksiyon (önleyici tedavi) sonrasında veya tedavi amaçlı intravesikal yoldan verildiğinde yüzeysel mesane tümörlerinde kullanılmaktadır. (19,46,47,49)

Işıktan korunan cam kap içerisinde oda sıcaklığında 7 gün, 2-8 °C'de 28 gün fiziksel ve kimyasal olarak stabildir. Çözelti hazırlama işlemi aseptik koşullarda yapılmadıysa 2-8 °C'de 24 saat stabildir. (30,31)

4.10.5.3.Lipozamal doksorubisin

Lipozamal doksorubisin, antrasiklin yapılı bir kemoterapötik olan doksorubisinin şiddetli toksisite etkilerini azaltmak amacıyla bir lipozom taşıyıcı içine katılarak özel geliştirilmiş bir formülasyonudur. İntravenöz yoldan uygulanır. AİDS'le ilişkili kaposi sarkomu, paklitaksel ve sisplatin kemoterapisine refrakter metastatik over kanserinin tedavisinde endikedir. (19,46,47,49)

Seyreltilerek hazırlanmış çözelti 2-8°C arasında 24 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir. Kısmen kullanılmış flakonlar atılmalıdır. (49,50)

4.10.5.4.Epirubisin

Antrasiklin yapısında yarı sentetik bir kemoterapötik ajandır. Doksorubisinle benzer etki ve toksisite spektrumu olmasına rağmen toksisite insidansları farklıdır. Eşit molar dozlarda Epirubisin daha düşük kardiyotoksisite ve miyelotoksisite insidansına sahiptir. Lösemi, malign lenfoma, multiple miyeloma, akciğer, mide, over, meme ve kolorektal karsinomlarda endikedir. Ayrıca mesanenin papiller transisyonel hücreli karsinomu, in-situ karsinoma ve transüretal rezeksiyondan sonra yüzeysel mesane karsinomunda nükslerin önlenmesinde intravesikal uygulamanın yararlı olduğu gözlenmektedir. Ürünü sulandırdıktan sonra oda sıcaklığında 24 saat, 2-8 °C'de 48 saat saklanabilmektedir. (19,46,47,49)

4.10.5.5.İdarubisin

İdarubisin daunorubisinin analogu olup daunorubisinden bir metoksi eksik sentetik bir ajandır. Metoksi grubu olmadığı için lipofilitei artmakta ve DNA bağlanmasını arttırmaktadır. Genellikle diğer antineoplastik ajanlarla kombine kullanılmaktadır. Akut miyeloid lösemi (AML) remisyon indüksiyonunda primer tedavide veya tekrarlanmış veya inatçı olguların remisyon indüksiyonunda ayrıca çoğunlukla ikinci basamak akut lenfositik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılmaktadır. İntravenöz yolla uygulanır, iğne damara iyice girdikten sonra çözelti verilmektedir aksi takdirde ekstrasvazyon durumunda ağır selülit ve nekroza

yol açabilmektedir. Venöz sklera riskinden dolayı aynı toplardamara tekrarlayan enjeksiyonlar ve küçük damarlara uyulama yapılmamalıdır. Seyreltilmiş ilaç 2-8°C'de 48 saat ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat süre ile kimyasal stabildir. (19,46,47,49)

4.10.6.Monoklonal antikolar

4.10.6.1.Bevasizumab

Yeni kan damarlarının oluşmasını engelleyerek etki gösteren ilk ilaçtır. Bevasizumab bir monoklonal antikordur, yeni kan damarlarının oluşumunu uyaran vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) adında doğal bir proteini hedefleyerek inhibe etmektedir. Dolayısıyla kan damarlarının büyümesini uyaramadığı için tümör ihtiyacı olan kan, besin ve oksijeni alamaz. Metastatik kolorektal kanserinde ve metastatik rektum kanserinde kombine olarak hastaların primer tedavisinde endikedir. En ölümcül kanserlerden biri olan kolorektal kanserde IFL veya Saltz rejimiyle (irinotekan, 5-Florourasil, Leucovarin) kombine kullanıldığında hastanın ömrünü yaklaşık 5 ay uzatabilmektedir. Malign glioma (WHO Evre IV globlastoma) ve serviks kanserinde progresyona kadar kullanımı endikedir. Seyreltilmiş ilaç 2-8 °C sıcaklıkta en fazla 8 saat saklanabilir, ışıktan korunmalıdır. (19,46,47,49)

4.10.6.2.Setuksimab

Mürin miyelom gibi bir memeli hücre kültüründe üretilen spesifik olarak insan epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) bloke eden rekombinant bir monoklonal antikordur. Daha önce anti-EGFR tedavisi almamış EGFR-pozitif metastatik kolorektal kanserinde tek ajan olarak kullanılmıştır, irinotekanı tolere edemeyen hastalarda ve oksaliptin, irinotekan ve 5-florourasile refrakter hastalarda irinotekan ile kombine kullanımı endikedir. Sisplatin ile tedavi edilemeyen, lokal veya bölgesel olarak ilerlemiş baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlarda (HNSCC) radyasyon tedavisi ile kombine, nüks veya metastatik HNSCC tedavisinde monoterapi veya platin ve 5-florourasil içeren tedavi rejimiyle kombine kullanılmaktadır. Hazırlanmış infüzyon çözeltisi 2°C-8°C arasındaki sıcaklıklarda 12 saate kadar stabil kalır; 20°C ile 25°C arasındaki kontrollü oda sıcaklığında 8 saat stabil kalabilmektedir. (19,46,47,49)

4.10.6.3.Panitummab

Özgül olarak EGFR'nin hücre dışı bölgesine bağlanan, bir memeli hücre dizisinde (CHO) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen tümüyle insan monoklonal IgG2 antikoru. Yan etkileri açısından Setuksimaba benzemekle beraber farklı olarak antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksositeye sebep olmaz ve reseptöre daha yüksek afinite göstermektedir. Standart kemoterapinin yetersiz kaldığı metastatik kolorektal kanserli hastalarda, hastalıkta progresyonsuz sağ kalımı artırır. Seyreltilmiş çözeltinin saklama süresi oda sıcaklığında 6 saati, 2-8°C'de 24 saati geçmemelidir. Dondurulmamalıdır. (19,46,47,49)

4.10.6.4.Rituksimab

Kemoterapötik ajan olarak ilk kullanılan monoklonal antikor olup genetik olarak dizayn edilmiştir. Çin hamster over hücresinden elde edilmiştir. Nükseden veya dirençli B-hücre non-Hodgkin lenfoma (NHL) tedavisinde kombine kullanımında sağ kalım ve yanıt oranında belirgin artışlar olmaktadır. Kronik lenfositik lösemi (KLL), mantle hücre lenfoması, Waldenström mako albuminesi, marjinal alan lenfomlarını içeren diğer ağrısız B-hücre NHL'de cevap oranlarını iyileştirmektedir. Siklofosamid verilemeyen veya refrakter ciddi, aktif granülamatoz polianjiitis ve mikroskobik polianjiitis tedavisinde glukokortikoidlerle kombine uygulanmaktadır. Ayrıca romatolojik hastalık, otoimmün hemolitik anemi, trombotik trombositopenik purpura, kriyoglobulin ile indüklenen böbrek hastalığı ve multiple skleroz gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. (19,46,47,49)

Sodyum klorür çözeltisiyle seyreltildiğinde 30 gün süresince 2°C-8°C'de ve sonra da 24 saat süresince 30°C'nin altındaki sıcaklıkta fiziksel ve kimyasal olarak stabildir. %5'lik glikoz çözeltisiyle seyreltildiğinde 2°C-8°C'de 24 saat ve sonra da 12 saat süresince oda sıcaklığında fiziksel ve kimyasal olarak stabildir. Çözelti hazırlama işlemi aseptik koşullarda yapılmadıysa 2-8 °C'de 24 saat stabildir.(49,50)

4.10.6.5.Trastuzumab

Trastuzumab Çin hamster over hücreleri ile üretilir. İnsanlaşmış (hümanize) bir monoklonal antikor olan Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteini (HER2) hedeflemektedir. Aşırı HER2 ekspresyonu yapan metastatik meme

kanserinde ve mide kanserinde endikedir. Erken evre meme kanserinde HER2 pozitif hastalarda adjuvant veya neoadjuvant tedavilerde endikedir. (19,46,47,49)

Çözelti Steril enjeksiyonluk su ile hazırlandıysa 2-8°C'de 48 saat süreyle stabildir. %0,9 sodyum klorürle hazırlanan infüzyon çözeltisi 30°C'yi geçmeyen sıcaklıklarda 24 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir. Çözelti hazırlama işlemi aseptik koşullarda yapılmadıysa 2-8 °C'de 24 saat stabildir. (49,50)

4.10.6.6.Trastuzumab emtansin

HER2 hedefli bir antikor ilaç konjugatıdır. Metastatik meme kanseri için daha önce trastuzumab ve bir taksan tedavisini ayrı veya kombine halinde görmüş HER2-pozitif metastatik meme kanseri olan hastaların tedavisinde endikedir. İlaçla tedaviden önce, hastaların ya önceden metastatik hastalığa karşı tedavi görmüş olması ya da adjuvan tedavi sırasında veya adjuvan tedavinin tamamlanmasını izleyen 6 ay içinde hastalığının pregreyon göstermiş olması gerekir. İntravenöz yoldan uygulanır. (19,46,47,49)

4.10.7.Diğer Antineoplastik ilaçlar

4.10.7.1.Bortezomib

Proteazom aracılı protein yıkımının inhibitörüdür. Memelerin hücrelerinde 26S proteazomun aktivitesini geri dönüşlü biçimde inhibe etmek için özel olarak üretilmiştir. Kanser hücreleri normal hücrelere göre proteazom inhibisyon etkisine daha duyarlı olduğundan kanser hücrelerine sitotoksik etkisi bulunmaktadır. Bortezomib, daha önce en az iki tedavi görmüş ve son tedaviden sonra progresyon gösteren multipl miyelom (MM) tedavisinde tek ilaç veya lipozomal doksorubisin veya deksametazon ile kombine kullanımı endikedir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan ve önceden tedavi edilmemiş multipl miyelomlu hastalarda melfalan ve prednizon ile kombine kullanılmaktadır. Prognozu kötü agresif non-Hodgkin lenfoma olan tedaviye refrakter ve nüks mantle hücreli lenfomanın tedavisinde endikedir. Aynı zamanda radyasyon duyarlılaştırıcı etki göstermekte ve antrasiklinler, İMİD'ler alkilleyci ajanlar ve histondeasetilaz inhibitörleri gibi antineoplastik ajanlara karşı duyarlılaştırmaktadır. (19,46,47,49)

Tablo 4.10.2. İlaçların stabilite süreleri (49,50)

Etkin madde	Ticari ad	Uyarılar	Stabilite
5-Florourasil	Fluorouracil -Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Flakon açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.
5-Florourasil	Fluro-5 -Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Flakon açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.
5-Florourasil	5-Frotu - Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Flakon açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.
Azasitidin	Azadin - Toz	Stabilite süresini uzatmak için soğuk çözücü kullanılmalıdır. Sitotoksik	2-8°C'de saklanmayan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında, hazırlanan tıbbi ürün 25°C'de 45 dakika ve 2-8°C'de 8 saat süre ile kimyasal ve fiziksel stabilitesini korur. 2-8°C'de saklanan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında, hazırlanan tıbbi ürün 2-8°C'de 22 saat süre ile kimyasal ve fiziksel stabilitesini korur.
Azasitidin	Vidaza -Toz	Stabilite süresini uzatmak için soğuk çözücü kullanılmalıdır. Sitotoksik	Buzdolabında (2-8°C) saklanan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında, hazırlanan tıbbi ürün 2-8°C'de 22 saat süre ile kimyasal ve fiziksel stabilitesini korur.
Bendamustin HCL	Bendamus -Toz	Dekstrozla kullanılmaz. Işıktan koruyunuz. Soğuk zincir. Sitotoksik	Flakon açıldıktan sonra hemen sulandırılıp, 0.9 sodyum klorür çözeltisiyle seyreltilmelidir. Flakon tek kullanımlıktır.
Bevasizumab	Altuzan - Sıvı	Dekstrozla kullanılmaz. Işıktan koruyunuz. Soğuk zincir	Seyreltikten sonra 2-8°C 24 Saat kimyasal ve fiziksel olarak stabildir.

Bleomisin sülfat	Blemisin - Toz	Dekstrozla sulandırılmaz. Işıktan koruyunuz. Soğuk zincir, sitotoksik	Sulandırıldıktan sonra kimyasal ve fizyolojik raf ömrü 25°c'de 24 saattir.
Bleomisin sülfat	Bleosin-S - Toz	Dekstrozla sulandırılmaz. Işıktan koruyunuz. Soğuk zincir, sitotoksik	Seyreltikten sonra kimyasal ve fizyolojik raf ömrü 15-25°c'de 24 saat olarak saptanmıştır.
Dakarbazin	Dakarbaz - Toz	Heparinle geçimsizdir. Işıktan koruyunuz, sitotoksik	Solüsyon uygulamadan hemen önce hazırlanmalı ve 25°c'de 8 saat, 4°c'de 24 saat içinde kullanılmalıdır.
Desitabin	Dacogen - Toz	Stabilite süresini uzatmak için soğuk çözücü kullanılmalıdır. Sitotoksik	Seyreltikten sonraki 15 dakika içinde kullanılmayacaksa, soğuk [2-8°C arası] infüzyon sıvıları kullanılarak seyreltilmelidir. Hazırlanan infüzyon çözeltisi 2°C-8°C sıcaklıkta en fazla 3 saat ve uygulama öncesinde oda sıcaklığında (20-25°C) 1 saat bekletilmelidir.
Dokсорubisin HCL	Adrimisin - Toz	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Sulandırıldıktan sonra 25°c'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında (2-8°c'de) 48 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.
Dokсорubisin HCL	Doxorubicin - Toz	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Sulandırıldıktan sonra 2°c-8°c'de buzdolabında 24 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir. Işıktan koruyunuz.
Dokсорubisin HCL	Doxtu - Konsantre Çözelti	Işıktan koruyunuz. Soğuk zincir, sitotoksik	%0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonda ve %5'lik dekstroz ile ışıktan korunarak cam kap içerisinde hazırlandığında, 2-8°c'de 28 gün, 25°c'de 7 gün olduğu fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.

Dosetaksel	Doxitax - Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Fiziksel ve kimyasal olarak, sulandırıldıktan sonra ön karışım çözeltisi 2-8° C 'de buzdolabında ve 25° C 'nin altındaki oda sıcaklığında 8 saat stabildir, infüzyon çözeltisi 25°c'nin altındaki oda sıcaklığında 4 saat stabildir.
Dosetaksel	Doxel - Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	2°C- 8°C arasında veya 25° C 'nin altındaki oda sıcaklığında saklandığında ön karışım çözeltisinin fiziksel ve kimyasal stabilitesi 8 saattir.
Dosetaksel	Taxotere - Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Fiziksel ve kimyasal olarak 2°C -8°C buzdolabında veya oda sıcaklığında 8 saat süreyle stabildir. İnfüzyon çözeltisi oda sıcaklığında 4 saat içinde kullanılmalıdır.
Epirubicin	Pırucin -Toz	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Sulandırılmış ürün oda koşullarında (25° C 'de) saklandığında 24 saat, buzdolabında (2-8° C 'de) saklandığında 48 saat stabildir.
Epirubicin	Epirubicin Ebewe - Sıvı	Soğuk zincir, sitotoksik	Tamamen aseptik şartlarda hazırlandığında, karanlık ortamda, 7 gün (25°C) oda sıcaklığında veya 28 gün 2-8°c'de kimyasal olarak stabildir. Mikrobiyolojik açıdan 2-8°c'de en fazla 24 saat saklanmalıdır.
Epirubicin	Epirutu - Sıvı	Işıktan koruyunuz, Soğuk zincir, sitotoksik	Seyreltikten sonra 2-8°C arasında (buzdolabında) saklanması koşuluyla ışıktan korunarak 24 saat içinde kullanılmalıdır.

Etoposid	Etopex - Sıvı	Uygulama konsantrasyonu 0,4 mg/ml yi geçmemelidir. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Flakonu 25°c'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız. %5 dekstroz ve %0.9 nacı çözücülerinden biri ile seyreltilmiş çözeltinin, oda sıcaklığında ışıktan korunarak muhafaza edildiğinde 24 saat içinde IV infüzyon için kullanılmalıdır.
Etoposid	Etosid -Sıvı	Uygulama konsantrasyonu 0,4 mg/ml yi geçmemelidir. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Flakonlar konsantrasyonu 0.2-0.4 mg/ml olacak şekilde seyreltikten sonra oda sıcaklığında (25°C) 0.2 mg/ml konsantrasyonunda 96 saat, 0.4 mg/ml konsantrasyonunda 24 saat stabildir.
Etoposid	Etoposid - Sıvı	Uygulama konsantrasyonu 0,4 mg/ml yi geçmemelidir. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Hazırlanan çözelti derhal kullanılmazsa oda sıcaklığında en fazla 24 saat bekletilebilir.
Fludarabin	Darabın Toz		Ürün sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra 2-8° C 'de 24 saat süre ile saklanabilir.
Fludarabin	Fludalym - Toz	Sitotoksik	Ürün sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra 2-8° C 'de 24 saat süre ile saklanabilir.
Fludarabin	Fludara -Toz	Sitotoksik	Çözelti hazırlandıktan sonra oda sıcaklığında 8 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir
Fludarabin	Flumen - Sıvı	Soğuk zincir, sitotoksik	Sulandırıldıktan sonra ise 2-8° C 'de 8 saat saklanabilir.
Gemsitabin	Gemful - Sıvı	İnfüzyon süresinin 1 saati aşması ve dozlama sıklığının artması toksisiteyi arttıracaktır. Kristalizasyona sebep olacağı için buzdolabına koymayınız. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Kimyasal ve fiziksel kullanımda kararlılık, 2-8°C arasında 28 gün için gösterilmiştir.

Gemsitabin	Gemko-Toz	İnfüzyon süresinin 1 saati aşması ve dozlama sıklığının artması toksisiteyi arttıracaktır. Kristalizasyona sebep olacağı için buzdolabına koymayınız. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Kimyasal ve fiziksel açıdan 24 saat boyunca 15-30°C arasındaki sıcaklıkta stabildir.
Gemsitabin	Gemsibin -Toz	İnfüzyon süresinin 1 saati aşması ve dozlama sıklığının artması toksisiteyi arttıracaktır. Kristalizasyona sebep olacağı için buzdolabına koymayınız. Sitotoksik	Kimyasal ve fiziksel açıdan 24 saat boyunca 25°C altındaki oda sıcaklığında stabildir.
Gemsitabin	Gemcitabine Kabi - Toz	İnfüzyon süresinin 1 saati aşması ve dozlama sıklığının artması toksisiteyi arttıracaktır. Kristalizasyona sebep olacağı için buzdolabına koymayınız. Sitotoksik	Kimyasal ve fiziksel açıdan 25°C'de 24 saat boyunca stabildir.
İdarubisin	Idamen - Sıvı	Işıktan koruyunuz, Soğuk zincir, sitotoksik	Seyreltilmiş çözelti, ışıktan korunduğu takdirde 2-8°C'de ve oda sıcaklığında (25°C) 24 saat süresince kimyasal olarak stabildir.
İdarubisin	Idarub-Toz	Sitotoksik	Seyreltilmiş çözelti, 2-8°C'de 48 saat ve oda sıcaklığında (20-25°C) 24 saat süresince kimyasal olarak stabildir. Bununla birlikte, iyi farmasötik uygulamalar ile paralel olması açısından, çözeltinin normalde 2-8°C'de 24 saatten daha uzun süre saklanması önerilir.
İfosfamid	Holoxan -Toz	Sitotoksik	Çözücü ilavesi ile çözündürülerek hazırlanmış solüsyon hazırlandıktan sonra 2-8°C'de 24 saat içinde kullanılmalıdır.
İrinotekan	İrinocam - Sıvı	%0.9 sodyum klorür ile hazırlanan çözeltinin buzdolabında saklanması önerilmez. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	%5 dekstroz içinde seyreltilmiş ve 2-8°C'de ışıktan korunarak saklanan çözeltiler 48 saat süreyle fiziksel ve kimyasal yönden stabildir. Enjeksiyonluk %5 dekstroz veya sodyum klorür ile hazırlanması durumunda, oda sıcaklığında tutulursa 6 saat içinde kullanılmalıdır.

İrinotekan	Irontu – Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	İrontu ilk açılmadan sonra 2-8°C'de saklanırsa 48 saat, 15-25°C'de saklanırsa 24 saat içinde kullanılmalıdır.
İrinotekan	Iroten - Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	İROTEN çözeltisi ilk kırmadan (açılmadan) sonra 2-8°C'de saklanırsa 48 saat, 30°C'de saklanırsa 24 saatte kullanılmalıdır.
Kabazitaksel	Jevtana -Sıvı	İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanması ve uygulanması için pvc infüzyon kapları veya poliüretan infüzyon setleri kullanmayınız.konsantrasyon 0,10-0,26 mg/ml arası olmalıdır. Sitotoksik	Konsantrenin çözücü ile ilk seyreltilmesi sonrasında kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi oda sıcaklığında (15-30°C) 1 saattir. İnfüzyon poşetinde/torbasında final seyreltme sonrasında kimyasal ve fiziksel stabilitesinin oda sıcaklığında 8 saate kadar devam ettiği (1 saatlik infüzyon süresi dahil) ve buzdolabı koşullarında 48 saat (1 saatlik infüzyon süresi dahil) devam ettiği gösterilmiştir.
Karboplatin	Carbodex -Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Oda sıcaklığında ışıktan korunarak 72 saat süreyle saklanabilmektedir.
Karboplatin	Carboplatin Dbl - Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleşmemiş ise 2-8 °c'de en fazla 24 saat süreyle saklanmalıdır
Karboplatin	Carboplatin Ebewe - Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	%5 glukoz çözeltisi içerisinde 2-8°C'de ve ışıktan koruyarak 25°C'de 28 gün boyunca saklanabilmektedir. Çözelti, ışık koruması olmaksızın 25°C'de saklanmış ise 24 saat stabildir.
Karboplatin	Carboplatin Teva - Sıvı	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	2-8°C'de en fazla 24 saate kadar saklanabilir.
Lipozomal Doksorubisin	Caelyx - Sıvı	Seyreltme işlemi Dekstroza yapılmalıdır. Soğuk zincir, sitotoksik	2 ile 8°C arasında 24 saat süreyle kimyasal ve fiziksel olarak stabiliteye sahip olduğu gösterilmiştir.
Mesna	Uromitexan - Sıvı		Kalan doz atılır.

Metotreksat	Methotrexate Dbl -S1V1	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	İnfüzyon için kullanıma hazırlanmış solüsyonlar, hemen kullanılmadığında, 2°C-8°C'de 24 saate kadar saklanabilir.
Metotreksat	Methotrexate - S1V1	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	İnfüzyon için kullanıma hazırlanmış solüsyonlar, hemen kullanılmadığında, 2°C-8°C'de 24 saate kadar saklanabilir.
Mitoksantron	Mitoxantrone - S1V1	Sitotoksik	Flakon açıldıktan sonraki raf ömrü kullanıma hazırlanmış çözeltinin +25°C'de kimyasal ve fiziksel olarak 7 gün süreyle stabil kaldığı kanıtlanmıştır. Aseptik koşullarda hazırlanmadıysa 25°C altındaki oda sıcaklığında en fazla 24 saat saklanabilir.
Mitoksantron	Mitoxantrone - S1V1	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Flakon açıldıktan sonraki raf ömrü kullanıma hazırlanmış çözeltinin +25°C'de kimyasal ve fiziksel olarak 7 gün süreyle stabil kaldığı kanıtlanmıştır. Aseptik koşullarda hazırlanmadıysa 25°C altındaki oda sıcaklığında en fazla 24 saat saklanabilir.
Oksaliptin	Ploxal-S - S1V1	Seyreltme işlemi %5 Dekstroz çözeltisiyle yapılmalıdır. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Seyreltilmesi sonrasında, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin +2°C-+8°C'de 24 saat, +25°C'de 6 saat devam ettiği gösterilmiştir.
Oksaliptin	Curatinox - S1V1	Seyreltme işlemi %5 Dekstroz çözeltisiyle yapılmalıdır. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Seyreltilmesi sonrasında, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin +2°C-+8°C'de 24 saat, +25°C'de 6 saat devam ettiği gösterilmiştir.
Oksaliptin	Eloxatin - S1V1	Seyreltme işlemi %5 Dekstroz çözeltisiyle yapılmalıdır. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Seyreltilmesi sonrasında, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin +2°C-+8°C'de 24 saat, +25°C'de 6 saat devam ettiği gösterilmiştir.

Oksaliptatin	Linoxa - Sıvı	Seyreltme işlemi %5 Dekstroz çözeltisiyle yapılmalıdır. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Seyreltilmesi sonrasında, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin +2°C-+8°C'de 24 saat, +25°C'de 6 saat devam ettiği gösterilmiştir.
Pamidronat Disodyum	Pamidria-Sıvı		Seyreltme sonrası 2-8°C'de veya 25°C'nin altında 24 saat süreyle kimyasal ve fiziksel olarak stabildir.
Panitumumab	Vectibix - Sıvı	Toplam ilaç+ serum hacmi 100 ml olmalıdır. Dekstrozla kullanılmaz. Işıktan koruyunuz. Soğuk zincir	Kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları olarak 2°C-8°C'de 24 saati geçmemelidir Seyreltilmiş çözelti dondurulmamalıdır.
Pemetrekset	Alimta - Toz	Sitotoksik	Pemetrekset infüzyon çözeltilerinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 2-8°C buzdolabında 24 saattir. .
Pemetrekset	Pemtrex - Toz	Sitotoksik	Pemetrekset infüzyon çözeltilerinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 2°C-8°C buzdolabında veya 25°C sıcaklıkta 24 saattir.
Pemetrekset	Prexet - Toz	Sitotoksik	Pemetrekset infüzyon çözeltilerinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 2-8°C veya 25°C sıcaklıkta 24 saattir.
Pertuzumab	Perjeta - Sıvı	Işıktan koruyunuz, Soğuk zincir,	Kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilite 30° C 'de 24 saat için kanıtlanmıştır.
Ritüksimab	Mabthera - Sıvı	Uygulama konsantrasyonu 1-4 mg/ml olmalıdır. Veriliş hızı yavaştan artmaya başlayarak toplam 4 saattir. Işıktan koruyunuz, Soğuk zincir	Seyreltilen ürün fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat süresince 2-8° C 'de ve sonra da 12 saat süresince stabildir.
Setüksimab	Erbıtux - Sıvı	Soğuk zincir	Kimyasal ve fiziksel geçerli stabilitesinin 2°C-8°C'de 48 saat olduğu gösterilmiştir.

Siklofosamid	Endoxan - Toz	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	2-8°C arası sıcaklıkta 48 saat süreyle kimyasal ve fiziksel olarak stabil kaldığı gösterilmiştir.
Sisplatin	Cisplatin - Sıvı	Uygulama hızı 1 mg/dk yi geçmemelidir. Buzdolabında saklamayınız. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	2-8°C de 48 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.
Sisplatin	Cisplatin Ebewe - Sıvı	Uygulama hızı 1 mg/dk yi geçmemelidir. Buzdolabında saklamayınız. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Seyreltikten sonra sonuçtaki sisplatin konsantrasyonu 0.1 mg/ml olan çözeltide 2-8°C'de 48 saat için gösterilmiştir
Sisplatin	Cisplatin Dbl - Sıvı	Uygulama hızı 1 mg/dk yi geçmemelidir. Buzdolabında saklamayınız. Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Seyreltikten sonra kimyasal ve fiziksel stabilite 20°C'da 14 gündür.
Sitarabin	Alexan -Sıvı	İntratekal verilecek ise dekstrozla kullanılmamalıdır. Sitotoksik	Seyreltikten sonra fiziksel ve kimyasal stabilite 2-8°C'de 4 gün ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat olarak belirtilmiştir.
Sitarabin	Cytarabine Dbl - Sıvı	İntratekal verilecek ise dekstrozla kullanılmamalıdır. Sitotoksik	Seyreltikten sonra 2-8°C'de 7 gün fiziksel ve kimyasal olarak stabildir. Serum içindeki çözelti 2-8°C 24 Saat stabildir.
Sitarabin	Korabin - Sıvı	İntratekal verilecek ise dekstrozla kullanılmamalıdır. Sitotoksik	Seyreltikten sonra fiziksel ve kimyasal stabilite 2-8°C'de 4 gün ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat olarak belirtilmiştir.
Sitarabin	Cytu - Sıvı	Sitotoksik	%0.9'luk sodyum klorür çözeltisi ve %5'lik dekstroz çözeltisi ile seyreltikten sonra 2-8°C'de 72 saat ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.

Topotekan	Tekan L -Toz	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Seyreltilmiş çözelti, 25°C'nin altında 24 saat stabildir.
Topotekan	Topoxim -Toz	Işıktan koruyunuz. Sitotoksik	Sulandırma ve seyreltme aseptik koşullarda yapıldığı takdirde ürün, flakonun ilk açılmasından sonra 2-8°C sıcaklıklarda 24 saat veya oda sıcaklığında 24 saat içerisinde kullanılmalıdır.
Trabektedin	Yondelis -Toz	Soğuk zincir, sitotoksik	Hazırlanan çözelti 25°C'de 30 saat stabildir.
Trastuzumab	Herceptin -Toz	Soğuk zincir	Fiziksel ve kimyasal olarak 2-8°C'de saklandığında 48 saat süreyle stabildir. Hazırlanan solüsyonu dondurmamızı.
Trastuzumab Emtansin	Kadcyla - Toz	Soğuk zincir, sitotoksik	Sulandırılmış çözeltinin kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi, 2°C ila 8°C'de 24 saate kadar gösterilmiştir.
Vincristin Sülfat	Vincristine - Sıvı	Işıktan koruyunuz, Soğuk zincir, sitotoksik	Seyreltildiğinde, 2-8°C'de 48 saat süreyle veya 15 ila 25°C'de 24 saat süreyle fiziksel ve kimyasal olarak stabildir.
Vinorelbin	Navelbine - Sıvı	Işıktan koruyunuz, Soğuk zincir, sitotoksik	Oda sıcaklığında (20°C ± 5°C) veya buzdolabında (2-8°C) 8 gün boyunca kimyasal ve fiziksel stabilitesini muhafaza eder.
Vinorelbin	Renovel - Sıvı	Dekstrozla kullanılmaz. Işıktan koruyunuz, soğuk zincir, sitotoksik.	Kapağı açılmamış, kutusu içerisinde ışıktan korunarak ve buzdolabında 2-8°C 'de saklanan vinorelbin flakon, ambalajında belirtilen son kullanma tarihi kadar; 25°C'ye kadar oda sıcaklığında ise 72 saat stabil kalır. Bu ürün dondurulmamalıdır.

5.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda ilaç prospektüs bilgileri ve RxMediaPharma'da belirtilen ilaçların fiziksel ve kimyasal stabilite süreleri dikkate alınarak, stabil kaldığı süre zarfında ilaçlar uygun koşullarda saklanmış ve üç sağlık tesisi tarafından ortak kullanılan ilaçlarda planlamalar yapılmış, ortak kullanılan ilaçlar mümkün olabildiğince aynı günlerde toplanmış ve ortak kullanım sonucu atık doz miktarı azaltılması hedeflenmiştir.

Çalışmanın süreci 2017 Kasım ayından 2019 Mayıs ayına kadarki süreci kapsamaktadır. Tez çalışması yapılan üç Eğitim Araştırma Hastanesinin kemoterapötik ilaçları aynı robotik ilaç hazırlama ünitesinde hazırlanmakta fakat depoları, ilaçları, bütçeleri ve yönetimleri farklı olduğu için her hastane işleyişini ayrı yürütmektedir. İşleyişin ayrı yürütülmesi, ilaçların aynı ilaç hazırlama ünitesinden çıkmasından sağlanan avantajı ortadan kaldırmıştır. İlaç yarım doz imhalarında şöyle bir paradoks vardır. İlaç tüketimi arttıkça imha edilen doz artmaktadır fakat ilaç tüketimi çok az olan durumlarda da tüketime göre imha miktarı artmaktadır. Çünkü stabilite süresi kısa olan ilaçlar açıldıktan sonra kullanılabilir başka hasta olmaması durumunda ilacın kalan dozu imha edilmektedir. Çalışma yapılan sağlık tesislerinde örneğin A sağlık tesisinde kullanılmayacak olan yarım doz bir flakon B sağlık tesisinde kullanılarak yeni bir flakon açılması önlenebilecek ve ilacın kalan dozunun imha edilmesinin önüne geçilebilecektir.

Kemoterapi ilaç hazırlama ünitesinde ilaçları hazırlanan, üniteye uzak hastanelerin, üniteye stok, imha, order ve ilaç raporu takibi yapmak amacıyla sürekli görevlendirilen eczacısı olmaması nedeniyle ilaçlar sadece o günkü hastalara kullanılacak kadar gönderilmekteydi. Fakat yeni hasta tedavi planlaması ve hekim tarafından doz değişikliği olduğu durumlarda ilaç hazırlama ünitesinde fazladan ilaç bulunmadığı için eczaneden üniteye tekrar araçla ilaç getirtilmek zorunda kalınmakta ve bu durum da kısmi gecikmelere sebebiyet vermekteydi. Aynı zamanda bu durum sebebiyle sağlık tesislerinin ilaçları robotla sırayla hazırlandığı ve tedavilerin yetişebilmesi adına sabah erken saatlerde hazırlık aşaması başlatıldığı için ilacı geç gelen sağlık tesisine ait hastanın tedavisi, robot başka bir sağlık tesisi tarafından kullanıldığından dolayı vaktinde uygulanabilmesi amacıyla biyolojik kabinde manuel hazırlanmak zorunda kalıyordu.

Her sağlık tesisinden ilaç hazırlama ünitesinde işleyiş ve kontrol süreçlerini yönetebilecek bir eczacı görevlendirmesi sağlanarak imha maliyetlerini azaltmak ve ilaç güvenliğini maksimum seviyeye çıkarabilmek hedeflenmiştir.

2018 Temmuz ayının sonunda 2 sağlık tesisinden birer eczacı görevlendirmesi yapılmış, bir sağlık tesisimizden eczacı sayısı yeterli olmadığı için görevlendirilen bir eczacının denetiminde bir hemşire görevlendirilmiştir. 2019 yılında görevlendirilen hemşire yerine bir eczacı görevlendirilmesi de yapılmıştır.

2017 Kasım ayından itibaren sağlık tesislerinin yarım doz imhaları takip edilmiş, hastane otomasyon programı üzerinden veriler çekilerek analiz yapılmıştır. Veriler, “2017 Kasım- 2018 Temmuz” ve “2018 Ağustos-2019 Nisan” olmak üzere iki bölüme ayrılmıştır. Çalışmada “2017 Kasım-2018 Temmuz” ayları arası 1. Dönem, “2018 Temmuz- 2019 Nisan” ayları arası 2. Dönem olarak adlandırılacaktır.

Hastane otomasyon programı (HBYS)’den imha edilen ilaç doz miktarları, hastaya kullanılan miktarlar ve hastanın tedavisi planlandığı halde çeşitli sebeplerle gelmeyen/uygulanamayan hastalar için hazırlanmış fakat imha edilmek mecburiyetinde kalmış ilaçların imha miktarları, her hastane için ayrı ayrı excele raporlanmış ve excelde pivot tabloyla analizler yapılmıştır. İş zekası programından da ilaçların birim fiyatları excel formatında raporlanmış, excelde pivot tablo çalışılarak analiz yapılmıştır. Çalışmamızda ilaçlar etken madde bazlı değerlendirilmiştir, aynı etken maddeye ait farklı ticari müstahzarlar ve farklı dozaj formlarının birim fiyatları değişkenlik göstermekte olup verilerin daha sağlıklı incelenebilmesi için 2018 yılında stok girişi ve çıkışı yapılan ilaçlara ait ortalama bir değer alınmış ve tüm yıllarda ortak bir dil kullanılabilmesi için aynı birim fiyat kullanılmıştır. Sağlık tesislerinde tam doz kullanıldığı için imha yapılmayan ilaçlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Üç sağlık tesisinde stabilite süresi kısa olan ve yüksek maliyetli ilaçlarda, hiçbir şekilde hasta mağduriyeti oluşturmuyacak tarzda hastanın tedavi planlaması olabildiğince aynı günlerde toplanmıştır. Ayrıca hasta yararı da gözetilerek, hastaların takibini yapan hekimlerle görüşülerek en yakın dozaj formundaki şişeye uygun doz yuvarlaması (yaklaşık %5) yapılmaktadır. (51)

İlaç maliyetlerimizi minimum seviyelere çekmek için bir diğer çalışma metodumuz ise ilaç alım ihaleleri üzerinedir. Minimum maliyeti yakalama adına rekabet ortamı yaratılarak ilaç alım süreci gerçekleştirilmektedir.



6.BULGULAR

Aşağıdaki tablolarda sağlık tesisleri tarafından ortak kullanılan ilaçlara ait veriler sunulmuştur. İncelenen etken maddelerin bazıları iki, bazıları da üç sağlık tesisi tarafından kullanılmaktadır. Tabloda listelenen verilerde iki dönemde HBYS üzerinden yapılan mg bazlı yarım doz imha miktarı, yarım doz imha tutarı, belirlenen dönemlerde hastaya kullanılan ve HBYS üzerinden hastaya faturalandırılan mg bazlı ilaç miktarı, ilaçlı tedaviler hazırlandıktan sonra hastanın gelmemesi veya çeşitli sebeplerle uygulanamaması sonucunda hazırlanan ilaçların imha miktarları çekilmiş ve son olarak da imha edilen miktarın tüketilen miktara oranlaması yapılmıştır.

Üç sağlık tesisinin kullandığı ilaçlar incelendiğinde 1. dönem sonunda yaklaşık 428.837,90 ₺ tutarında kemoterapi ilacı imhası, 2. dönem sonunda yaklaşık 172.858,60 ₺ tutarında kemoterapi ilacı imhası gerçekleştirilmiştir. İkinci dönem sonunda eczacıların gözetimi ve kontrolünde yaklaşık 255.979,20 ₺ tutarında imha gideri azaltılmıştır. Veri analizi 2017, 2018 ve 2019 yıllarını kapsadığı için birim fiyatlarda ortak bir dil kullanılabilmesi amacıyla ortalama değerler alınmıştır. Dolayısıyla tutar bazlı hesaplamalarda bulunan değerler yaklaşık rakamlardır.

Tablo 6.1: İmha Tutarı Kıyaslaması

Etken Madde	2018 Ortalama Birim Fiyat (mg)	1.Dönem Toplam İmha Miktarı (mg)	2.Dönem Toplam İmha Miktarı (mg)	1.Dönem Toplam İmha Tutarı (₺)	2.Dönem Toplam İmha Tutarı (₺)
Azasitidin	3,70 ₺	7.680	6.012	28.370,00 ₺	22.208,80 ₺
Bendamustin	4,80 ₺	1.173	254	5.607,00 ₺	1.214,10 ₺
Bevasizumab	6,20 ₺	4.700	2.414	29.156,00 ₺	14.973,70 ₺
Bleomisin	3,30 ₺	210	386	688,00 ₺	1.264,50 ₺
Bortezomib	67,30 ₺	232	121	15.614,00 ₺	8.120,00 ₺
Dakarbazin	0,00 ₺	6.354	7.238	228,00 ₺	259,50 ₺
Desitabin	37,10 ₺	2.238	258	83.020,00 ₺	9.570,70 ₺
Doksorubisin	0,40 ₺	3.334	1.175	1.300,00 ₺	458,40 ₺
Dosetaksel	1,60 ₺	5.592	1.736	8.695,00 ₺	2.699,10 ₺
Epirubisin	1,10 ₺	1.759	1.091	2.000,00 ₺	1.240,40 ₺
Etopozid	0,10 ₺	7.064	4.172	438,00 ₺	258,50 ₺

Fludarabin	1,80 ₺	1.182	597	2.100,00 ₺	1.060,90 ₺
Flurourasil	0,00 ₺	48.318	83.412	298,00 ₺	515,30 ₺
Gemsitabin	0,10 ₺	69.900	100.937	4.303,00 ₺	5.413,40 ₺
İdarubisin	12,60 ₺	85	127	1.072,00 ₺	1.595,60 ₺
İfosfamid	0,10 ₺	25.450	21.354	2.272,00 ₺	1.906,70 ₺
İrinotekan	0,60 ₺	17.282	2.900	9.692,00 ₺	1.626,60 ₺
Kabazitaksel	110,60 ₺	351	23	38.838,00 ₺	2.544,90 ₺
Karboplatin	0,20 ₺	28.458	8.731	5.140,00 ₺	1.576,90 ₺
Lipozomal Doksorubisin	33,30 ₺	131	199	4.361,00 ₺	6.638,30 ₺
Mesna	0,00 ₺	25.640	21.350	404,00 ₺	336,30 ₺
Metotreksat	0,10 ₺	7.885	2.455	981,00 ₺	305,40 ₺
Mitoksantron	4,80 ₺	71		340,00 ₺	0,00 ₺
Okzaliptatin	1,60 ₺	14.005	2.388	22.968,00 ₺	3.916,00 ₺
Pamidronat	2,70 ₺	240	60	658,00 ₺	164,40 ₺
Panimumumab	9,50 ₺	2.577	2.462	24.390,00 ₺	23.301,70 ₺
Ritüksimab	5,70 ₺	5.516	2.223	31.398,00 ₺	12.650,70 ₺
Setüksimab	4,50 ₺	1.345	951	6.097,00 ₺	4.311,30 ₺
Siklofosfamid	0,00 ₺	45.082	12.332	1.461,00 ₺	399,60 ₺
Sisplatin	0,50 ₺	3.852	3.704	1.926,00 ₺	1.852,00 ₺
Sitarabin	0,00 ₺	24.201	8.417	895,00 ₺	311,40 ₺
Topotekan	50,80 ₺	132	66	6.722,00 ₺	3.338,30 ₺
Trastuzumab	7,90 ₺	7.679	2.496	60.736,00 ₺	19.741,90 ₺
Trastuzumab Emtansin	20,60 ₺	1.204	695	24.748,00 ₺	14.275,30 ₺
Vinblastin	1,60 ₺	207	158	336,00 ₺	255,80 ₺
Vinkristin	4,50 ₺	29	24	132,00 ₺	110,00 ₺
Vinorelbin	2,10 ₺	707	139	1.452,00 ₺	285,50 ₺
Trabektedin	4.521,90 ₺		0		1.356,60 ₺
Genel Toplam		371.866	303.056	428.837,90 ₺	172.858,60 ₺
				İmha tutar bazında fark	255.979,20 ₺

Aşağıdaki tabloda toplam imha tutarlarının toplam tüketim tutarlarına oranlarını kümülatif olarak ayrı dönemler halinde incelendiğinde 1.Dönemde toplam tüketimimize göre imha oranımız %4,2 iken yapılan çalışmalar sonucunda 2.dönemde bu oran %1,4 e kadar düşmektedir.

Tablo 6.2: İmha tutarının tüketim tutarına oranlaması

Etken Madde	2018 Ortalama Birim Fiyat	1.Dönem Toplam İmha Tutarı	2.Dönem Toplam İmha Tutarı	1.Dönem Toplam Tüketim Tutarı	2.Dönem Toplam Tüketim Tutarı
Azasitidin	3,69 ₺	28.370,50 ₺	22.208,78 ₺	190.579,18 ₺	140.079,32 ₺
Bendamustin	4,78 ₺	5.606,94 ₺	1.214,12 ₺	152.056,58 ₺	55.615,30 ₺
Bevasizumab	6,20 ₺	29.156,47 ₺	14.973,74 ₺	1.903.255,86 ₺	1.999.773,95 ₺
Bleomisin	3,28 ₺	687,96 ₺	1.264,54 ₺	16.177,87 ₺	14.794,42 ₺
Bortezomib	67,27 ₺	15.613,71 ₺	8.119,99 ₺	120.679,82 ₺	84.680,37 ₺
Dakarbazin	0,04 ₺	227,79 ₺	259,48 ₺	4.330,00 ₺	5.777,08 ₺
Desitabin	37,10 ₺	83.019,95 ₺	9.570,66 ₺	124.604,12 ₺	46.740,46 ₺
Doksorubisin	0,39 ₺	1.300,28 ₺	458,37 ₺	26.024,45 ₺	23.082,32 ₺
Dosetaksel	1,55 ₺	8.695,21 ₺	2.699,06 ₺	310.101,19 ₺	281.039,40 ₺
Epirubisin	1,14 ₺	1.999,90 ₺	1.240,41 ₺	71.701,75 ₺	79.792,29 ₺
Etopozid	0,06 ₺	437,61 ₺	258,46 ₺	24.903,84 ₺	24.524,64 ₺
Fludarabin	1,78 ₺	2.100,45 ₺	1.060,89 ₺	8.814,06 ₺	10.973,15 ₺
Flurourasil	0,01 ₺	298,48 ₺	515,28 ₺	54.960,51 ₺	57.458,40 ₺
Gemsitabin	0,06 ₺	4.303,04 ₺	6.213,68 ₺	222.515,58 ₺	290.850,69 ₺
İdarubisin	12,61 ₺	1.071,75 ₺	1.595,65 ₺	17.923,46 ₺	27.209,86 ₺
İfosfamid	0,09 ₺	2.272,43 ₺	1.906,70 ₺	44.769,92 ₺	45.564,69 ₺
İrinotekan	0,56 ₺	9.691,95 ₺	1.626,56 ₺	82.739,57 ₺	97.280,14 ₺
Kabazitaksel	110,65 ₺	38.837,78 ₺	2.544,93 ₺	107.993,37 ₺	9.073,21 ₺
Karboplatin	0,18 ₺	5.139,80 ₺	1.576,90 ₺	83.581,37 ₺	105.775,80 ₺
Lipozomal Doksorubisin	33,29 ₺	4.361,14 ₺	6.638,25 ₺	123.410,20 ₺	127.205,39 ₺
Mesna	0,02 ₺	403,83 ₺	336,26 ₺	10.273,10 ₺	9.262,34 ₺
Metotreksat	0,12 ₺	980,89 ₺	305,40 ₺	15.059,55 ₺	11.309,20 ₺
Mitoksantron	4,79 ₺	339,98 ₺	0,00 ₺	1.225,86 ₺	249,00 ₺
Okzaliplatin	1,64 ₺	22.968,04 ₺	3.915,99 ₺	395.686,08 ₺	397.268,68 ₺
Pamidronat	2,74 ₺	657,79 ₺	164,45 ₺	2.302,25 ₺	3.535,60 ₺
Panitumumab	9,46 ₺	24.390,13 ₺	23.301,71 ₺	425.667,95 ₺	538.968,03 ₺
Ritüksimab	5,69 ₺	31.397,62 ₺	12.650,69 ₺	1.496.788,92 ₺	2.164.557,64 ₺
Setüksimab	4,53 ₺	6.097,47 ₺	4.311,30 ₺	688.329,32 ₺	749.072,79 ₺
Siklofosfamid	0,03 ₺	1.460,77 ₺	399,59 ₺	36.133,91 ₺	40.809,33 ₺
Sisplatin	0,50 ₺	1.926,00 ₺	1.852,00 ₺	169.730,50 ₺	177.236,50 ₺
Sitarabin	0,04 ₺	895,44 ₺	311,43 ₺	48.312,08 ₺	40.529,84 ₺
Topotekan	50,77 ₺	6.722,33 ₺	3.338,32 ₺	25.336,95 ₺	29.278,20 ₺
Trastuzumab	7,91 ₺	60.736,28 ₺	19.741,86 ₺	2.172.356,26 ₺	3.541.679,04 ₺

Trastuzumab Emtansin	20,55 ₺	24.748,04 ₺	14.275,34 ₺	991.833,18 ₺	1.155.429,23 ₺
Vinblastin	1,62 ₺	336,40 ₺	255,82 ₺	1.957,43 ₺	4.162,54 ₺
Vinkristin	4,49 ₺	131,65 ₺	109,96 ₺	2.361,74 ₺	3.178,47 ₺
Vinorelbin	2,05 ₺	1.452,04 ₺	285,48 ₺	36.962,24 ₺	24.791,42 ₺
Trabektedin	4.521,93 ₺		1.356,58 ₺	0,00 ₺	12.209,21 ₺
Genel Toplam		428.837,86 ₺	172.858,62 ₺	10.211.440,00 ₺	12.430.817,94 ₺
		Toplam İmha / Toplam Tüketim Oranı		4,2%	1,4%

Ayrıca ilaçlı hasta tedavileri için ilaçlar hazırlandıktan sonra hastanın gelmemesi, grip, gastroenterit gibi sağlık problemleri yaşaması veya ilaç alerjileri durumunda hazırlanan ilaçlar kullanılamamakta ve imha edilmektedir. Aşağıdaki tabloda hazırlanan fakat yukarıda sayılan sebeplerden dolayı gelmeyen veya tedavisi yarım kalan hastaların imha edilen ilaçlarının analizi bulunmaktadır. Birinci dönemde yaklaşık 16.017,70 ₺ tutarında imha varken ikinci dönemde 31.451,40 ₺ tutarında imha yapılmıştır.

Tablo 6.3: Uygulanamayan tedaviden dolayı imha edilen ilaç miktarları ve tutarları

Etken Madde	2018 Ortalama Birim Fiyat (mg)	1.Dönem Hasta imha miktarı (mg)	2.Dönem Hasta İmha miktarı (mg)	1.Dönem Hasta İmha Tutarı	2.Dönem Hasta İmha Tutarı
Azasitidin	3,70 ₺	150	300	554,10 ₺	1.108,20 ₺
Bendamustin	4,80 ₺	0	0	0,00 ₺	0,00 ₺
Bevasizumab	6,20 ₺	350	640	2.171,50 ₺	3.970,70 ₺
Bleomisin	3,30 ₺	39	87	127,80 ₺	285,00 ₺
Bortezomib	67,30 ₺	8,2	9,5	551,60 ₺	639,10 ₺
Dakarbazin	0,00 ₺	2.100,00	3.603,00	75,30 ₺	129,20 ₺
Desitabin	37,10 ₺	38	0	1.409,60 ₺	0,00 ₺
Doksorubisin	0,40 ₺	230	538	89,70 ₺	209,80 ₺
Dosetaksel	1,60 ₺	677	1.195,00	1.052,70 ₺	1.858,20 ₺
Epirubisin	1,10 ₺	0	475	0,00 ₺	540,10 ₺
Etopozid	0,10 ₺	540	2.156,00	33,50 ₺	133,60 ₺
Fludarabin	1,80 ₺	0	0	0,00 ₺	0,00 ₺

Flurourasil	0,00 ₺	12.870,00	71.664,00	79,50 ₺	442,70 ₺
Gemsitabin	0,10 ₺	0	15.000,00	0,00 ₺	923,40 ₺
İdarubisin	12,60 ₺	0	0	0,00 ₺	0,00 ₺
İfosfamid	0,10 ₺	15.500,00	21.100,00	1.384,00 ₺	1.884,00 ₺
İrinotekan	0,60 ₺	120	840	67,30 ₺	471,10 ₺
Kabazitaksel	110,60 ₺	10	0	1.106,50 ₺	0,00 ₺
Karboplatin	0,20 ₺	200	4.980,00	36,10 ₺	899,40 ₺
Lipozomal Doksorubisin	33,30 ₺	0	75	0,00 ₺	2.496,80 ₺
Mesna	0,00 ₺	15.500,00	21.100,00	244,10 ₺	332,30 ₺
Metotreksat	0,10 ₺	0	0	0,00 ₺	0,00 ₺
Mitoksantron	4,80 ₺	0	0	0,00 ₺	0,00 ₺
Okzaliptatin	1,60 ₺	1.875,00	1.159,00	3.075,00 ₺	1.900,80 ₺
Pamidronat	2,70 ₺	0	0	0,00 ₺	0,00 ₺
Panitumumab	9,50 ₺	0	924	0,00 ₺	8.745,20 ₺
Rituksimab	5,70 ₺	0	560	0,00 ₺	3.187,60 ₺
Setuksimab	4,50 ₺	0	0	0,00 ₺	0,00 ₺
Siklofosfamid	0,00 ₺	1.550,00	6.245,00	50,20 ₺	202,40 ₺
Sisplatin	0,50 ₺	130	1.764,00	65,00 ₺	882,00 ₺
Sitarabin	0,00 ₺	0	0	0,00 ₺	0,00 ₺
Topotekan	50,80 ₺	1,8	0	91,40 ₺	0,00 ₺
Trastuzumab	7,90 ₺	468	0	3.701,60 ₺	0,00 ₺
Trastuzumab Emtansin	20,60 ₺	0	0	0,00 ₺	0,00 ₺
Vinblastin	1,60 ₺	31,6	60	51,30 ₺	97,30 ₺
Vinkristin	4,50 ₺	0	4,5	0,00 ₺	20,20 ₺
Vinorelbin	2,10 ₺	0	45	0,00 ₺	92,40 ₺
Trabektedin	4.521,90 ₺	0	0	0,00 ₺	0,00 ₺
Genel Toplam		52.388,60	154.524,00	16.017,70 ₺	31.451,40 ₺

Aşağıdaki tabloda 3 hastanenin toplam imha miktarının tüketim miktarına oranlaması incelenmiştir. İmha tüketim oranları iki dönem kıyaslandığında ikinci dönemde genellikle düşüş göstermesine rağmen Azasitidin, Bleomisin, Flurourasil, Gemsitabin, Lipozomal Doksorubisin ve Trabektedin etken maddelerinde artış görülmektedir.

Tablo 6.4: İmha miktarlarının tüketim miktarlarına oranlaması

Etken Madde	1.Dönem İmha miktarı (mg)	2.Dönem İmha miktarı (mg)	1.Dönem Toplam Tüketim (mg)	2.Dönem Toplam Tüketim (mg)	1.Dönem İmha / Tüketim Oranı	2.Dönem İmha / Tüketim Oranı
Azasitidin	7.680	6.012	51.590,5	37.920	14,9%	15,9%
Bendamustin	1.173	254	31.811	11.635	3,7%	2,2%
Bevasizumab	4.699,5	2.413,5	306.771	322.328	1,5%	0,7%
Bleomisin	210	386	4.938,3	4.516	4,3%	8,5%
Bortezomib	232,1	120,7	1.794	1.258,8	12,9%	9,6%
Dakarbazin	6.354	7.238	120.781	161.146	5,3%	4,5%
Desitabin	2.238	258	3.359	1.260	66,6%	20,5%
Doksorubisin	3.334,3	1.175,4	66.734,5	59.190	5,0%	2,0%
Dosetaksel	5.592	1.735,8	199.430	180.740	2,8%	1,0%
Epirubisin	1.759	1.091	63.065	70.181	2,8%	1,6%
Etopozid	7.064	4.172	401.999	395.878	1,8%	1,1%
Fludarabin	1.182	597	4.960	6.175	23,8%	9,7%
Flurourasil	48.318	83.412	8.896.886	9.301.239	0,5%	0,9%
Gemsitabin	69.900	100.937	3.614.613	4.724.670	1,9%	2,1%
İdarubisin	85	126,6	1.421,5	2.158	6,0%	5,9%
İfosfamid	25.450	21.354	501.399,0	510.300	5,1%	4,2%
İrinotekan	17.282,2	2.900,4	147.537	173.465	11,7%	1,7%
Kabazitaksel	351	23	976	82	36,0%	28,0%
Karboplatin	28.458	8.731	462.773	585.659	6,1%	1,5%
Lipozomal Doksorubisin	131	199,4	3.707	3.821	3,5%	5,2%
Mesna	25.640	21.350	652.260	588.085	3,9%	3,6%
Metotreksat	7.885	2.455	121.057,5	90.910	6,5%	2,7%
Mitoksantron	71		256	52	27,7%	0,0%

Okzaliplatin	14.004,9	2.387,8	241.272	242.237	5,8%	1,0%
Pamidronat	240	60	840,0	1.290,0	28,6%	4,7%
Panitumumab	2.577	2.462	44.975	56.946	5,7%	4,3%
Rituksimab	5.516	2.222,5	262.959	380.274	2,1%	0,6%
Setuksimab	1.345	951	151.834	165.233	0,9%	0,6%
Siklofosamid	45.082	12.332	1.115.158	1.259.450	4,0%	1,0%
Sisplatin	3.852	3.704	339.461	354.473	1,1%	1,0%
Sitarabin	24.201	8.417	1.305.732	1.095.401	1,9%	0,8%
Topotekan	132,4	65,8	499	576,7	26,5%	11,4%
Trastuzumab	7.679	2.496	274.655	447.781	2,8%	0,6%
Trastuzumab Emtansin	1.204,0	694,5	48.253	56.212	2,5%	1,2%
Vinblastin	207,4	157,7	1.206,8	2.566,3	17,2%	6,1%
Vinkristin	29,3	24,5	526,0	707,9	5,6%	3,5%
Vinorelbin	707	139	17.997	12.071	3,9%	1,2%
Trabektedin		0,3		2,7	0,0%	11,1%
Genel Toplam	371.866	303.056	19.465.487	21.307.890	1,9%	1,4%

7.TARTIŞMA

İlaç atığının azaltılması ilaç kullanımını sınırlamadığı ve hasta bakım kalitesini etkilemediği için cazip bir maliyet azaltma stratejisidir. Fakat genel olarak ilaçların açıldıktan sonra stabilite süreleri uzun olmadığı ve SGK tarafından hastaya kullanılan kadarının mg bazında faturalandırılması zorunluluğu getirildiği için her ne yapılırsa yapılsın kemoterapi ilaç hazırlama ünitesinde açılmış flakonlardaki ilaçların kullanılabilceği hasta yoksa ilaçların stabilite süreleri dolmakta ve imha edilmektedir. (55)

Çalışma yapılan sağlık tesislerinde Türkiye'deki hastanelerden farklı bir uygulama bulunmaktadır. Üç eğitim araştırma hastanesinin ilaçları bir sağlık tesisinde kurulu bulunan ortak robotik ilaç hazırlama ünitesinde hazırlanmakta sonrasında uygulanmak üzere uygun koşullarda sağlık tesislerine dağıtımı yapılmaktadır. Mevcut uygulama ile ilgili hastaneler her ne kadar ortak ünite kullanmış olsa da hazırlama hizmetinin sorumluluğu kendilerinde olduğu için işleyişi, ilacını ve imhasını takip edebilmektedir. Bu durum kemoterapi uygulama aşamasında gerçek verilere ulaşılmasına olanak vermekte, ilacın gerçekte kaç mg kullanıldığıнын, kaç mg faturalandırıldığıнын ve ne kadarının imha edildiğinin verilerine ulaşılabilmesini sağlamaktadır. Hastalara flakon doz içeriğinin tamamı mg bazında değil kullanılan ilaç miktarı kadarı mg bazında fatura edildiği için yersiz SGK faturalandırılmasının ve SGK'nın zarar etmesinin önüne geçilmektedir.

Çalışmanın birinci döneminde kemoterapi ilaç hazırlama ünitesinde sürekli bir eczacı bulunmadığı ve ünite de ilaç hazırlama ve imha işlemlerinde her hastane kendi işleyişine göre hareket edip ortak hareket edilmediği için ortak kullanılan ilaçlarda imha fazla olmaktadır. Çalışmamızın ikinci döneminde imha maliyetlerini düşürebilmek için üniteye görevlendirilen eczacılar ve hastane yönetimleriyle ortak çalışmalar, doğru yönlendirmeler ve takipler yapılmıştır. Kemoterapi ilaç hazırlama ünitesinde görevlendirilen eczacılar tarafından, hekimlerin laboratuvar sonuçlarına bakıp tedavi almasını uygun bulduğu hastaların tedaviden bir gün önce gelen tedavi tabelalarına (order) göre ilaç hazırlama planlaması yapılmakta aynı etken maddeye ait ilaçlar robota ortak yüklenmekte ve yüklenen etken maddeye ait tedaviler tüm hastaneler için aynı anda hazırlanmaktadır. Örneğin A hastanesinin hastaları için

robota yüklenen ilaçtan yarım kalan doz varsa kalan doz B hastanesi için de kullanılmıştır. Böylelikle imha miktarı azaltılmıştır. Gün sonunda kullanılan ilaç dozajları ve imha olan dozlar eczacılar tarafından hesaplanarak hasta sayılarına göre üç sağlık tesisi arasında kullanılan ilaç ve imha doz paylaşımı yapılmaktadır. (52)

Hastanın yüzey alanına göre doz ayarlaması yapılan ilaçlarda bazen bir kutu içinde bulunan dozajın sadece küçük bir kısmı kullanılmakta özellikle stabilite süresi kısa olan ilaçlarda kalan doz imha edilmektedir ve ciddi maliyet ortaya çıkmaktadır. Bu imha maliyetini düşürebilmek amacıyla sirkülasyonu çok olmayan, maliyeti yüksek ve stabilite süreleri kısa olan ilaçlarda hasta mağduriyeti oluşturmayacak şekilde hastaların tedavileri üç sağlık tesisi için olabildiğince aynı güne toplanmış ve imha edilecek doz minimuma düşürülmektedir. Örneğin stabilite süresi 8 saat olan bir ilaçta bir hastane Salı günü diğer hastane Çarşamba günü tedavi planlaması yapsa her iki günden de imha edilecek doz oluşmaktadır. Çalışma yapılan sağlık tesislerinden de örnek verilecek olursak Bevasizumab Pazartesi ve Salı günleri, Trastuzumab Pazartesi, Salı, Çarşamba ve Perşembe, Bortezomib Pazartesi ve Perşembe günleri gibi belirlenmiştir.(54)

Çalışmamızda stabilite süresi dolduğu için imha edilen ilaç miktarları, hastaya kullanılan ve faturalandırılan ilaç miktarları ve hasta gelmediği veya alerji gastroenterit gibi sağlık problemlerinden dolayı hastaya uygulanamayan ilaç miktarları analiz edilmiştir. Eczacıların kontrolünde yukarıda sayılan önlemler alınarak iki dönem arasında yaklaşık 255.979,20 ₺ tutarında imha gideri azaltılmıştır. Kullanılan ilaçların büyük çoğunluğunda tüketime göre imha oranında azalma olmasına rağmen Azasitidin, Bleomisin, Flurourasil, Gemsitabin, Lipozomal Doksorubisin ve Trabektedin' de artış olmuştur. Sebepleri araştırıldığında Trabektedin ikinci dönem kullanılmaya başlandığı için ilk döneme göre artış gibi gözükmektedir. Flurourasil, Gemsitabin ve Lipozamal doksorubisin gelmeyen/uygulanamayan hastalar için hazırlanmış ilaçların imhaları arttığı için tüketime göre imha miktarında artış olmuştur. Azasitidin ve bleomisin içinse; ilaçlar hastaların yüzey alanına göre ayarlandığı için arta kalan doz bazen daha fazla olabilmektedir.

Gelmeyen veya ilaç uygulanamayan kemoterapi hastaları için de sağlık tesisleri tarafından özellikle daha maliyetli kalemler için hasta ve hasta yakınları aranmaya başlanmış gelip gelmeyecekleri teyit edilmiş fakat yine de hasta geleceğini belirtip gelmediği zamanlarda hazırlanmış çözeltiler imha edilmek zorunda kalınmıştır.

Doz en yakın dozaj formundaki şişeye uygun kemoterapi ajanlarının makul miktarda doz yuvarlaması (hesaplanan dozun %5'i dahilinde) yapılarak stabil olmayan ilaçlarda atık israfının önüne geçilebilmektedir. Doz yuvarlaması yapmadan önce hekimlerle istişare edilmekte, hekimlerin bilgisi dahilinde hasta yararı gözetilerek işlem yapılmaktadır. (53)

İlaç maliyetlerimizi minimum seviyelere çekmek için en önemli kısımlardan biri de ilaç alım ihaleleridir. İlaç ihalesi hazırlarken mümkün olduğunca rekabete açık hale getirilmektedir. Bazen doz aralığı seçilmekte bazen hacim ölçüsü aralığı belirlenmektedir. İlaç ihaleleri yapılırken dozaj formlarına göre birim fiyat araştırması yapılarak en uygun fiyat alınacak şekilde ihale yapılmaktadır. Örneğin okzalipatin 100 mg flakonun birim (mg) fiyatı, okzalipatin 200 mg flakona göre çok daha ucuza gelmektedir veya karboplatin 600 mg flakon karboplatin 450 mg flakondan daha ucuza alınabilmektedir. Bazen de daha düşük teklif atılan kalemler değişmektedir. İhale öncesi ihale edilecek kalemler belirlenirken daha uygun fiyat teklifi atıldığı biliniyorsa ucuz olan kalem yazılıyor ya da genellikle "Karboplatin 450mg veya 600 mg flakon" şeklinde doz aralığı ya da hacim aralığı gibi aralık belirlenip ölçü birimi mg veya litre olarak ihale edilip tüm dozaj formları arasında rekabet sağlanmaktadır. Bazı durumlarda ise ihale ölçü birimi olarak adet yerine mg ölçü birimi olarak baz alınmakta dolayısıyla rekabet sağlanabilmekte ve en uygun fiyat teklifi alınabilmektedir. Ayrıca alış birim fiyatları dikkate alınarak farklı dozaj formları da ihale edilmektedir. Böylelikle hastanın tedavi planlamasına göre iki flakon açılması gerekiyorsa ikinci flakon hastanın dozuna uygun en az ilaç imha edilebilmesi için daha küçük dozaj formundaki ilaçlar kullanılmaktadır.

İlaç güvenliğini sağlayabilmek için robotik ilaç hazırlama ünitesi içerisine ve üç sağlık tesisinin ilaçlarının depolandığı alana kameralar takılmış olup düzenli takip

yapılmaktadır. Ünite içerisinde veya depoda oluşabilecek olası suistimallerin önüne geçilmesi hedeflenmiş ve kontrol altına alınarak takibi sağlanmıştır.

Sağlık Bakanlığımız tarafından ilaç kutuları üzerinde karekod uygulaması zorunluluğu getirilip ilaçların üretim aşamasından hastaya ulaşana kadar ki süreçleri takip altına alınmıştır. Bu uygulama sayesinde ilaçların çalınma ve sahte ilaç üretme ihtimalleri minimuma indirilmiştir. Fakat sahte ilaç üreticilerinin kullanılmış karekodlu ilaç kutularını bir şekilde temin edip sahte ilaç üretim ihtimalleri her zaman bulunmaktadır. Atılan kutuların kötü amaçla kullanılmasının önüne geçilebilmesi için karton öğütme cihazlarının alım süreçleri başlatılmış olup eczacıların gözetiminde kutular imha edilecektir.



8.SONUÇ

İstanbul, Ankara, İzmir gibi büyükşehirlerde ayrı ayrı her hastanede kemoterapi hizmeti verilmesi yerine büyük kompleks onkoloji merkezleri kurulmasının maliyet, ilaç, hasta ve çalışan güvenliği açısından daha etkin ve faydalı olacağı düşünülmektedir. Tez çalışmamda da belirttiğim üzere hasta sayısı daha az olan kurumlarda kalan dozun kullanılacağı hasta olmadığı için imha edilen doz miktarı artmakta dolayısıyla kısıtlı kaynaklara sahip devlet bütçesinde gideri arttırmaktadır. Bu şekilde imha giderleri azaltılarak kaynakların ülkenin geliştirilmesine veya ihtiyaç olan diğer alanlarda daha verimli kullanılmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca hasta sayısı az olan kurumlarda tam otomatik veya robotik sistemler ve temiz oda kurulumu maliyeti arttırdığı için manuel ilaç hazırlama veya çalışanın daha fazla müdahalesine ihtiyaç duyan manuel ilaç hazırlamadan hallice donanımlı yarı otomatik sistemler kurulmaktadır. Bu sistemler de tam kapalı sistemler olmadığı için çalışan maruziyeti riski daha yüksek olmaktadır. Aynı zamanda manuel ilaç hazırlama alanında, ilaç hazırlama için kullanılan sarf malzemelerin içinde ilaç kalabildiği için dozajlama tam ve doğru yapılamamakta, hastaya hazırlanan ilaçta hedeflenen doza ulaşılamamakla birlikte ilaç dozaj kaybı oluşmakta ve bu da yersiz israfa sebebiyet vermektedir. Temiz oda kurulumu ihale fiyatlarını arttırdığı için ilaç hazırlama hizmeti verecek sağlık tesisi sayısını azaltarak birkaç merkez üzerinden hazırlama hizmetinin yürütülmesi gider azaltılmasında katkı sağlayacaktır. Kurulan bu merkezlerde ilaç hazırlama hizmetinin onkoloji alanında profesyonel, donanımlı eczacılar tarafından takibinin ve organizasyonun yapılması ilaç, hasta güvenliği, maliyetin düşürülmesi açısından önemli bir etki oluşturacaktır.

9.KAYNAKLAR

1. Torun P, Kutlar A. Türkiye’de Kanserin Ekonomik Maliyetleri: Bir Hesaplanabilir Genel Denge Modeli Yaklaşımı. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 21(1): 87-101, 2018.
2. Eren E, Ata A, Arıcan A. Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Nefrotoksisite. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 26 (3): 229 -235, 2012.
3. Sessink PJM, Wittenhorst BCJ, Anzion RBM. Exposure of Pharmacy Technicians To Antineoplastic Agents: Reevaluation After Additional Protective Measures. Archives of Environmental Health 52(3): 240-244, 1997.
4. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. J Clin Oncol, 21(7):1404-1411, 2003.
5. Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 5(3): 154-65, 2016.
6. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye’de Özellikli Planlama Gerektiren Sağlık Hizmetleri 2011-2023. s.35-97, Ankara, 2011.
7. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-nedir-belirtileri>, Erişim tarihi:20 Mart 2019
8. Tatar M. Türkiye’de Sağlık ve Kanser Harcamaları, Türkiye’de Kanser Kontrolü. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. No: 777, Ankara, s.65-69, 2009.
9. Jemal A, Vineis P, Bray F, Torre L, Forman D (Editörler). Kanser Atlası. İkinci Baskı. S. 14-102. Atlanta, GA: Amerikan Kanser Derneği, 2014.
10. Atıcı E. Tıp Tarihinde Kanser Ve Lösemi. Türk Onkoloji Dergisi 22(4): 197–204, 2007.
11. Demirel A, Kırnap M. Romatoid Artrit Tedavisinde Geleneksel ve Güncel Yaklaşımlar. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 19(1) 74-84, 2010
12. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Sak Sd, Tükün A, Yalçın B. Meme Kanseri Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. The Journal Of Breast Health. 7(2): 47-67, 2011
13. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, Alcohol, and Tobacco as Risk Factors for Cancers of the Esophagus and Gastric Cardia:

- Adenocarcinoma versus Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 4: 85-92, 1995.
14. Cassidy J, Bisset D, Obe RAJS, Payne M. *Oxford Onkoloji El Kitabı*. s.5-18, 215-227 3.Baskı, Çeviren Demir L. İstanbul Tıp Kitabevleri, 2017
 15. Macleod U, Mitchell ED, Burgess C, Macdonald S, Ramirez AJ. Risk Factors For Delayed Presentation And Referral Of Symptomatic Cancer: Evidence For Common Cancers. *British Journal Of Cancer*. 101(S2), s.92-101, 2009
 16. Turan H. Çevre ve Kanser. S.133-143. Editörler Demir G, Serdengeçti S. Güncel Klinik Onkoloji. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri No.37. İstanbul, 2003
 17. Onat H, Mandel NM. Kanser Hastasına Yaklaşım Tanı Tedavi Takipte Sorunlar. *Nobel Tıp Kitabevleri*. S.11-14, 87-93, 2002
 18. Skeel RT, Sümbül AT. Kanserli Hastada Tedavi Seçimi. S.63-68. *Kanser Kemoterapisi El Kitabı Sekizinci Baskı*. Skeel RC, Khleif SN (Editörler), Onat H (Çeviri Editörü) Çukurova Nobel Tıp Kitabevi, 2013.
 19. Howland RD, Mycek MJ. *Farmakoloji Üçüncü Baskı*. S.453-485. Onat F, Gören Z, Karaalp A (Çeviri Editörleri). *Nobel Tıp Kitabevleri*. İstanbul, 2009.
 20. Kutluk T, Kars A. Kanser Konusunda Genel Bilgiler. Sağlık Bakanlığı Kanser ve Savaş Dairesi Başkanlığı. S.26-32. Ankara, 2001.
 21. TC Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçlarla Güvenli Çalışma Rehberi, Ankara, 2008.
 22. Ölgen S, Bıçak I, Nebioğlu D. Angiogenesis ve Kanser Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 31(3):193-214, 2002
 23. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083. Erişim Tarihi: 20.05.2019.
 24. Özkan S, Keskinlik B. *Türkiye Kanser İstatistikleri*. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015
 25. Caley A, Jones R. The Principles of Cancer Treatment By Chemotherapy. *Surgery*. 30(4): 186-190, 2012
 26. Bhosle J, Hall G. Principles of Cancer Treatment By Chemotherapy. *Surgery*, 4(27):173-177, 2009
 27. Türk Kamu Eczacıları Derneği. *Onkolojide Tehlikeli İlaçlarla Güvenli Çalışma ve Eczacılık Uygulamaları Rehberi*. Ankara. 2016

28. Onkoloji Hemşireliği Derneği, Antineoplastik İlaçların Güvenli Kullanım Standartları Rehberi, 2003
29. NIOSH Alert, Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous drugs in Health Care Settings, 2004
30. Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm C-H, Boos K-S and Nowak D. Uptake of Antineoplastic Agents in Pharmacy and Hospital Personnel. Part I: Monitoring of Urinary Concentrations. *Int Arch Environ Health*. 76:5-10, 2003
31. [https://docplayer.biz.tr/1352168-Saglik Çalisanlari ve Kemoterapi Dr. Mehmet Ali Özcan Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü 2014](https://docplayer.biz.tr/1352168-Saglik-Calisanlari-ve-Kemoterapi-Dr.-Mehmet-Ali-Ozcan-Dokuz-Eylul-Universitesi-Onkoloji-Enstitusu-2014). Erişim Tarihi: 10.04.2019
32. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. 21 Nisan 2015. Sayı: 29333. Başbakanlık Basımevi. Ankara
33. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. 5 Ağustos 2015. Sayı: 29436. Başbakanlık Basımevi. Ankara
34. www.rivosem.com.tr Erişim Tarihi: 20 Mart 2019
35. Schreiber C, Radon K, Pethran A, Schierl R, Schierl K, Grimm CH, Boos KS, Nowak D. Uptake of Antineoplastic Agents in Pharmacy Personnel. Part II: Study of Work-Related Risk Factors. *Int Arch Occup Environ Health*. 76: 11–16, 2003.
36. Galindo C, Olivé M, Lacasa C, Martínez J, Roure C, Lladó M, Romero I, Vilà A. Pharmaceutical Care: Pharmacy Involvement in Prescribing in an Acute-care Hospital. *Pharm World Sci*. 25: 56-64, 2003.
37. <https://www.fip.org/files/content/pharmacy-practice/hospital-pharmacy/hospital-activities/basel-statements/fip-basel-statements-on-the-future-of-hospital-pharmacy-2015.pdf> Erişim Tarihi: 17 Nisan 2019
38. <https://khgmstokyonetimidb.saglik.gov.tr/TR,44814/eczacilik-hizmetleri-ve-medikal-depolara-iliskin-talimatlar-hakkinda.html> Erişim Tarihi: 22 Nisan 2019
39. Rosenberg SA. Principles of Surgical Oncology. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; s:283-291, 2008.
40. Lawrence TS, Ten Haken RK, Giaccia A. Principles of Radiation Oncology. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice*

- of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, s:307-327, 2008.
41. Corrie PG. Cytotoxic Chemotherapy Clinical Aspects. *Medicine J.* 36: 24-28, 2008.
 42. Cassidy J, Bissett D, Spence RA, Payne M. Editörler: Cassidy J, Bissett D, Spence RA, Payne M, *Oxford Handbook Of Oncology. Üçüncü Baskı. Çeviren Demir L. İstanbul Tıp Kitabevleri, Press; 2010, S:177-208, 2017.*
 43. <http://www.meditera.com.tr> Erişim Tarihi: 25 Mart 2019
 44. <http://www.onkofar.com> Erişim Tarihi: 25 Mart 2019
 45. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, Belisle CD, Wong ST, Sylvester KW ve ark. Impact of Robotic Antineoplastic Preparation on Safety, Workflow, and Costs . *Journal Of Oncology Practice*, 8(6), 2012.
 46. Karaalp A, Kılıç G. *Farmakoloji Dördüncü Baskı. S.324-337. Alış EA, Toprak S. (Editörler). Tumor Danışmanlık-Yayncılık. 2006.*
 47. Hilal Dandan R, Brunton LL. *Goodman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı İkinci Baskı. Erdem ŞR, Altundağ Ö. Tosun Metiner, Aydın S. (Çeviri Yazarları). S. 1015-1091. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara. 2017*
 48. İsmayilov KA. *Hematolojik Malignite Tanısı Koyulan Hastalarda Obezite Sıklığı, Obez Hastalarda Uygulanan Ve Vücut Yüzey Alanına Göre Hesaplanan Kemoterapi Dozları Arasındaki Farklılığın Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. S.20-27. İstanbul. 2018.*
 49. Üstünes, L. *Rx-Media Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı. İzmir, Turkey: GEMAŞ A.Ş, 2019*
 50. www.stabilis.org, Erişim Tarihi: 1-25 Nisan 2019
 51. Dooley MJ, Singh S, Michael M: Implications of Dose Rounding of Chemotherapy to the Nearest Vial Size. *Support Care Cancer*, 12(9):653–656, 2004.
 52. Fasola G, Aprile G, Marini L, Follador A, Mansutti M, Miscoria M. Drug Waste Minimization as an Effective Strategy of Cost-Containment in Oncology. *BMC Health Services Research*, 14:57 s. 1-7, 2014.

53. Nagwa I. Impact of Dose Rounding of Cancer Therapy on Cost Avoidance: a Pilot Study. *Farmeconomia. Health Economics and Therapeutic Pathways.* 14(4): 169-172, 2013.
54. Fasola G, Aita M, Marini L, Follador A, Tosollini M, Mattioni L, Mansutti M, Piga A, Brusaferrero S, Aprile G. Drug Waste Minimisation and Cost-Containment in Medical Oncology: Two-Year Results of a Feasibility Study. *BMC Health Services Research*, 8:70, S.1-8, 2008.
55. Karakoç MD. A Cost Saving and Waste Minimization Study About Handling of the Antineoplastic Agents. *Turk J Pharm Sci*;14(3):304-310, 2017.



10.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Özge	Soyadı	KANMAZ
Doğum Yeri	Keşan	Doğum Tarihi	06.09.1985
Uyruğu	T.C	TC Kimlik No	
E-mail	ozgekanmaz@gmail.com	Tel	

Eğitim Düzey

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2008
Lise	Bursa Şükrü Şankaya Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Eczacı (Uzman)	İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü	2018-...
Eczacı (Uzman)	İstanbul Çekmece Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği	2014-2017

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Savısal	Esit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office programları (Word, Excel)	Çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.