

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ADİYAMAN EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ REANİMASYON,
DAHİLİYE ve KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM HASTALARINA
KULLANILAN İLAÇLARIN POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Burak Gökhan AVCI
TIBBİ FARMAKOLOJİ

ADİYAMAN

2018

T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ADYAMAN EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ REANİMASYON,
DAHİLİYE ve KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM HASTALARINA
KULLANILAN İLAÇLARIN POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Burak Gökhan AVCI

Danışman Öğretim Üyesi:
Prof. Dr. İdris TÜREL

ADYAMAN

2018

KABUL ve ONAY

Anabilim Dalı: FARMAKOLOJİ ve KLİNİK FARMAKOLOJİ

Program: TIBBİ FARMAKOLOJİ

Tez Başlığı: Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi reanimasyon, dahiliye ve kardiyoloji yoğun bakım hastalarına kullanılan ilaçların potansiyel ilaç-ilâç etkileşimlerinin araştırılması

Öğrenci Adı-Soyadı: Burak Gökhan AVCI

Savunma Sınavı Tarihi: 12/02/2018

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Mehmet Kaya Özer
(ADYÜ)



Tez danışmanı: Prof. Dr. İdris TÜREL
(ADYÜ)



Üye: Yrd. Doç. Dr. Oruc ALLAHVERDİYEY
(Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi)



Üye: Yrd. Doç. Dr. Ali PARLAR
(ADYÜ)



Üye: Yrd. Doç. Dr. Hasan AYDIN
(ADYÜ)



ONAY

Bu tez Adıyaman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsün Yönetim Kurulu kararıyla .../ .../2018 tarihinde kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Abdulkaki AKSAKAL

Müdür V.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimi sürecinde her türlü olanağı sağlayan, bilimselliği ve kişiliği ile her anlamda örnek oluşturan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. İdris TÜREL'e;

Her zaman tüm samimiyetiyle yanımda olan, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Mehmet Kaya ÖZER'e ve Yrd. Doç. Dr. Ali PARLAR'a;

Tez çalışması sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen bölüm arkadaşlarıma;
ve hayatımın her anında yanımda olan, varlıkları ile kendimi güvende hissetmeme neden olan sevgili aileme sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunmaktan onur duyarım.

Ecz. Burak Gökhan AVCI

Ocak, 2018

ÖZET

Amaç: Yapılan bu çalışmada, 18 yaş ve üzeri yoğun bakım hastalarına yapılan tedaviler esnasında karşılaşılan, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin, polifarmasi varlığı ve sıklığının ve tedavi uyumunun araştırılarak istatistiksel bir veri analizi yapılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu değişkenlerin hastane kalış süresi ve mortalite gibi hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkileri ve ilişkileri araştırılmıştır.

Materyal ve metot: Çalışmaya Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi reanimasyon, kardiyoloji ve dahiliye yoğun bakımda en az 2 gün yatan, 18 yaş ve üzeri 359 hasta arasından 100 hasta SPSS 22.0 programı kullanılarak rastgele örneklem seçim uygulaması ile seçilmiştir. Veriler 1 Ekim 2015 ve 31 Mart 2016 tarihleri arasında adı geçen yoğun bakımlarda yatmış olan hastaların, hastane bilgi yönetimi sistemi üzerinden kişi adına istemi yapılan ilaç listesi üzerinden toplanmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programında yapıldı. Anlamlılık seviyesi en az $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmanın materyalini oluşturan 100 hastada toplam 386 adet bağımsız ilaç-ilaç etkileşim çifti ve hastaların yattığı süre zarfında ise 3643 adet toplam etkileşim tespit edilmiştir. Yapılan incelemelere göre ilaç etkileşimi cinsiyetten bağımsız olarak bulunmuştur. Çalışmada, polifarmasi varlığının ilaç etkileşim sıklığını artırdığı saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıca servislerde kullanılan ilaçlar bazında, en fazla etkileşen ilaç çifti albuterol-furosemid olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Yaptığımız çalışmada, bölgesel bazda ve yoğun bakımlarda ilaç etkileşiminin görülme sıklığı yüksek bulunmuştur. Hastalarda görülen bu ilaç etkileşimleri türüne göre bazı durumlarda hayatı tehdit edecek boyutlardaki ilaç etkileşimi olduğu saptanmıştır. Bu durumları önlemek amacıyla, hastane bilgi sistemine entegre şekilde bir ilaç etkileşim analiz programı kullanılmalı, yazılan reçeteler eczacılar tarafından kontrol edilmeli ve başta hekimler olmak üzere sağlık çalışanlarının ilaç etkileşimi üzerine olan farkındalığının artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İlaç-ilaç etkileşim, mortalite, polifarmasi, yoğun bakım ünitesi.

ABSTRACT

Aim: In this study, it is aimed to analyze statistical data by investigating potential drug-drug interactions, polypharmacy presence and frequency and treatment compatibility encountered during treatment of intensive care patients aged 18 years and over. It is also aimed to investigate the effects of these variables on the quality of life of patients such as hospitalized period and mortality.

Material and method: Among the 359 patients aged 18 years and over, at least two days hospitalized in the reanimation, cardiology and internal intensive care unit of Adiyaman Training and Research Hospital 100 patients were selected by random sampling with SPSS 22.0 program. The data were collected from patients who were hospitalized in intensive care units between October 1, 2015 and March 31, 2016 through the hospital information management system on behalf of the individual. Statistical analyzes were performed in the SPSS 22.0 program. The level of significance was at least $p < 0.05$.

Results: A total of 386 independent drug-drug interaction pairs were found in 100 patients who constituted the study material and 3643 total interactions were detected during the period that the patients were in the hospital. According to the investigation of drug interactions, it was found to be independent of gender. In study, the presence of polypharmacy increased the drug interaction frequency ($p < 0.05$). Among the drugs used in the services, the most interacting drug pair was identified as albuterol-furosemide.

Conclusion: In the study we performed locally, the incidence of drug interactions was high in intensive care units. These drug interactions seen in patients have been found to be life-threatening drug interactions in some situations. In order to prevent these situations, a drug interaction analysis program integrated into the hospital information system should be used, written prescriptions should be controlled by pharmacists, and studies should be carried out to raise the awareness of health professionals, primarily physicians, on drug interaction.

Key words: Drug-drug interaction, mortality, polypharmacy, intensive care unit.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Mekanizması.....	2
2.1.1. Farmasotik Faktörler	2
2.1.2. Farmakokinetik Faktörler	2
2.1.3. Farmakodinamik Faktörler	7
2.2. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Önemi	8
2.3. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Epidemiyolojisi.....	9
2.4. Polifarmasi	11
2.4.1. Polifarmasiye Yol Açan Durumlar	11
2.4.2. Polifarmasinin Sonuçları.....	12
3. MATERYAL ve METOT	15
3.1. Çalışma Tasarımı	15
4. BULGULAR.....	17
4.1. Minor Etkileşim Türünde En Sık Görülen İlaç Etkileşim Çiftleri.....	22
4.2. Monitor Closely Etkileşim Türünde En Sık Görülen İlaç Etkileşim Çiftleri	23
4.3. Serious-Use Alternative Etkileşim Türünde En Çok Görülen İlaç Etkileşim Çiftleri.....	24
4.4. Contraindicated Etkileşim Türünde En Sık Görülen İlaç Etkileşim Çiftleri	26
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	38
EKLER	46
ÖZGEÇMİŞ	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	: Asetilsalisilik asit
ATP	: Adenozin trifosfat
AUC	: Area under the curve (Eğri altında kalan alan)
COOH	: Karboksil grubu
CYP	: Stokrom - P
EH	: Epoksit Hidrolaz
FMO	: Flavın içeren monooksijenaz
GST	: Glutasyon-S- Transferaz
INR	: International nationalized ratio (Uluslar arası düzeltme oranı)
MT	: Metiltransfereaz
NAT	: N-Asetiltransferaz
NH ₂	: Amino grubu
O	: Oksit grubu
OH	: Hidroksil Grubu
P-gp	: P-Glikoprotein
PCI	: Perkütan koroner girişim
SH	: Sülfidril grubu
UGT	: UDP-glukuroniltransferaz
SULT	: Sülfotransferaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. P-450 İzoenzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların oranı	6
Şekil 2. Türkiye'deki 2012 yılı 65 yaş ve üzeri nüfus yapısı şeması	10
Şekil 3. Hastaların Cinsiyet Dağılımı	18
Şekil 4. Çalışmadaki hastaların kaldığı yoğun bakım servislerine göre dağılımı.....	18
Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastaneden çıkış tablosu	19
Şekil 6. Hastaların, yoğun bakım servislerine kabul tanı kriterlerine göre sınıflandırılması	20
Şekil 7. Toplam belirlenen ilaç-ilaç etkileşiminin yüzde dağılımı	21
Şekil 8. Minor etkileşim sınıfında en fazla görülen ilaç etkileşimleri	22
Şekil 9. Monitor closely etkileşim sınıfında en fazla görülen ilaç etkileşimleri.....	23
Şekil 10. Serious-use alternative etkileşim sınıfında en fazla görülen ilaç etkileşimleri.	25
Şekil 11. Contraindicated tip etkileşim sınıfında en fazla görülen ilaç etkileşimleri	26

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İlaç etkileşimlerinin ciddiyeet bakımından sınıflandırılması	16
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri	17
Tablo 3.Yoğun bakıma kabul edilen ve ilaç etkileşimi belirlenen hasta sayısının, ilaç etkileşim sayısı ile doktor branşı bazında sınıflandırılması.....	28
Tablo 4.Yoğun bakıma kabul edilen hastaların branş bazında ve polifarmasi varlığı yönünden değerlendirilmesi.....	29
Tablo 5. İlaç-ilaç etkileşim varlığı ile cinsiyet ve polifarmasi varlığı arasındaki ilişki	30
Tablo 6. İlaç-ilaç etkileşim varlığı ile hastane kalış süresi ve kalem bazlı kullanılan ilaç sayısı arasındaki ilişki.....	30
Tablo 7. Polifarmasi varlığı ile yaş, kalem bazlı kullanılan ilaç sayısı ve hastane kalış süresi arasındaki ilişki.....	31

1. GİRİŞ

Hastalıkların teşhisi, tedavisi ve profilaksisinde kullanılan, biyolojik etkinliği olan saf kimyasal bir maddeye ya da ona eşdeğer olan bitkisel veya hayvansal kaynaklı, optimum miktarda etkin madde ve yardımcı maddeler içeren karışım ilaç olarak adlandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ise ilacı “fizyolojik sistemleri ya da patolojik durumları alanın yararı için değiştirmek ya da incelemek amacıyla kullanılan ya da kullanılması öngörülen bir madde ya da “ürün” olarak tanımlamaktadır. Bir ilacın, kullanılan diğer bir ilacın etkisini nitel ve/veya nicel yönden değiştirmesine bu iki ilacın etkileşmesi denilmektedir. İlaç etkileşmesi için iki ilacın, genel olarak birlikte kullanılması ve vücutta aynı zamanda bulunması gerekmektedir. Etkileşme, birçok zaman istenmeyen ve bazı zamanlarda ise; tahmin edilemeyecek şekilde oluşmaktadır. İlaçların etkileşmesinin yararlı olduğu zamanlarda, istenerek oluşturulabilmektedir (1).

İlaç etkileşimleri, ilaçların birbirlerinin etkilerini değiştirme mekanizmasına göre farmasötik, farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşme olarak üçe ayrılmaktadır: Farmasötik ilaç etkileşmesi; iki veya daha fazla ilacın direkt olarak fizikokimyasal mekanizmalardan dolayı aralarındaki etkileşme türüdür. Farmakodinamik etkileşme; ilaçların sinerjistik veya antagonistik etkileri sonucu oluşmaktadır. Farmakokinetik etkileşme türü ise bir ilacın diğer bir ilacın absorpsiyon, dağılım, eliminasyon ve metabolizmasını değiştirmesiyle ortaya çıkmaktadır (2) .

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Mekanizması

2.1.1. Farmasotik Faktörler

Bazı ajanlar kimyasal ve fiziksel faktörlere bağlı olarak etkileşmektedir. Asidik bir yapıya sahip olan heparin, bazik karakterdeki protamin ile karıştığı zaman inaktif tuzlarına dönüşmektedir. Ayrıca ilaçların, uygulandığı cam ya da plastik malzemelerle etkileşmesi bu etkileşme türünün örneklerindendir (1).

2.1.2. Farmakokinetik Faktörler

a-)Absorpsiyon Düzeyinde Farmakokinetik Etkileşmeler

Absorpsiyon mekanizmaları; pasif difüzyon, aktif taşıma, kolaylaştırılmış difüzyon, iyon çifti taşıma sistemi ve endositoz şeklinde gruplandırılmaktadır (3).

Bir ajanın absorpsiyonu ikinci bir ajan tarafından değiştirebilmektedir. Özellikle absorpsiyonu zor olan ilaçlar için bu tür etkileşme söz konusudur. İlacın absorpsiyon hızı veya derecesinin başka bir ilaç tarafından değiştirilmesi ile etki şiddeti buna bağlı olarak azalabilmekte veya artabilmektedir. Bu düzeyde etkileşme çeşitli fizyolojik ve fizikokimyasal reaksiyonların sonucu oluşabilmektedir. Genellikle ilaç emilim oranında meydana gelen %20'den fazla değişim, klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir (4).

Absorpsiyon düzeyinde farmakokinetik etkileşmeler, çeşitli düzeylerde ve çeşitli faktörlerle gerçekleşmektedir:

a-) Mide pH'sını değiştiren bir ilaç, katı farmasötik şeklindeki diğer ilacın farmasötik şeklinin parçalanmasını, ilacın çözünme ve dolayısıyla absorpsiyon hızını değiştirebilmektedir. H_2 reseptörü antagonistleri doza bağlı olarak mide pH'sını saatlerce, proton pompa inhibitörleri yaklaşık olarak 19 saat boyunca mide pH'sını 5'in üzerinde tutmaktadır. Bu da kimyasal olarak, zayıf baz yapısında olan (ketokonazol gibi) ilaçların emilimini azaltmaktadır (5, 6).

b-) Mide ya da barsak lumeninde bir ilaç diğer bir ilacı bağlayabilmekte veya onunla kompleks oluşturarak emilimini yavaşlatabilmekte veya tamamen engelleyebilmektedir. Çözelti halinde iyonlarına ayrılan bileşikler diğer ilaçlarla çözünmeyen bileşikler oluşturabilmektedir. Örnek olarak; kinolon grubu antibiyotikler, magnezyum ve

alüminyum içeren antiasitler, sükralfat içeren ilaçlar veya belirli tampon çözeltilerle kombinasyon halinde kullanıldıkları zaman zor emilebilen kompleksler oluşturabilmektedir. Bu da kinolonların konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanı (AUC) %30 ile %50 oranında azaltabilmektedir (7-10) Bu tür etkileşimin klinik açıdan diğer bir örneği; tetrasiklin ve demir bileşiklerinin birlikte kullanılmasıyla meydana gelen komplekslerdir. Bu tür bir etkileşme tetrasiklinlerin konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanı, %80'e varacak oranda azaltabilmektedir (11-13).

c-) Mide boşalma hızını ve barsak geçiş zamanını etkileyen bir ilaç; diğer bir ilacın absorpsiyon hızını değiştirebilmektedir. Özellikle antikolinergik ilaçlar (antihistaminikler gibi) kendileriyle birlikte verilen diğer ilaçların emilimini yavaşlatabilmektedir (14).

d-) Mide-barsağın yapısında bulunan epitelin absorpsiyonla ilgili mekanizmalarını ya da epitelin kendi yapısını bozabilen bir ilaç, diğer kullanılan ilaçların emilimini de bozabilmektedir. Aminoglikozit grubu antibiotiklerden bazıları (neomisin gibi), geri dönüşlü bir mekanizma ile barsak epitelyum dokusunu bozabilmektedir. Bu durum malabsorpsiyon sendromuna neden olarak; penisilinlerle birlikte, ayrıca glukoz, tiamin, siyanokobalamin, demir gibi besin öğelerinin emilimini de bozmaktadır. Kolşisin de, villuslara hasar vererek benzer etki oluşturmaktadır (5).

e-) Permeabilite-glikoprotein (P-gp), çeşitli yabancı ve endojen maddeleri hücrelerden uzaklaştıran bir pompa gibi görev yapmakta ve dışarı atım proteini olarak da adlandırılmaktadır. Taşımadan sorumlu bir protein olan P-gp; böbrek, karaciğer, testis, bağırsak ve beyin kapillerleri gibi çeşitli doku ve organ hücrelerinde bulunan ve Adenozin trifosfat (ATP) bağlanmasını sağlayan kaset B1 (ATP Binding Cassette B1) alt ailesine (ABCB1, MDR/TAB) ait olan geçirgenliği düzenleyen protein tipidir. P-gp ile bazı ilaçların etkileşimleri, bu ilaçların biyoyararlanımlarında düşüşe ve kan-beyin bariyerinden geçişlerinde azalmaya yol açabilmektedir. P-gp'nin indüksiyonuna bağlı olarak ilaç etkinliğinde azalmanın gösterilmesi P-gp'ye olan ilgiyi arttırmıştır (15).

f-) İki farklı sitokrom-P (CYP) izoformu olan CYP3A4 ve CYP3A5 barsaktaki toplam P450 proteininin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadırlar ve oral yoldan verilen ilaçların sistemik biyoyararlanımını önemli derecede etkilemektedirler (16-19). Örneğin tedaviye ilk giren H₂ reseptör antagonisti olan simetidin, enzim inhibisyonu yapması nedeniyle beta-blokörler; verapamil, varfarin, teofilin gibi ilaçların klirenslerini azaltmakta ve bunlara ait istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5).

g-) Antibakteriyel özelliğe sahip bazı ilaçlar barsak florasını etkileyerek enterohepatik dolanımına giren ilaçların reabsorpsiyonlarını bozmakta o ilaçlarla dolaylı biçimde etkileşebilmektedirler. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin (ampisilin gibi) uzun süreli kullanımından dolayı da bağırsak florası bozulmaktadır (20).

b-) Dağılım Düzeyinde Farmakokinetik Etkileşmeler

İlaçlar arasında dağılım düzeyinde etkileşme; plazma proteinlerine yüksek derecede bağlanan iki ilacın proteinlerin bağlanma kısımları için birbiriyle yarışması sonucu meydana gelebilecek etkileşmelerdir. Bu tür etkileşmeler sıklıkla plazma proteinlerine fazla bağlanan asidik yapıdaki ilaçlar arasında görülmektedir. Proteine afinitesi fazla olan ilaç, afinitesi düşük olan ilacı bağlanma yerinden kovarak proteine kendisi bağlanmaktadır. Proteinden ayrılan ilacın serbest hali dolaşım dışına çıkarak vücut sıvılarında dağıldığı ve etki yerinde belli bir konsantrasyona ulaştığı için, ilacın dağılım hacmi artmaktadır. Buna bağlı olarak ilacın etkisinde de artış beklenebilmektedir. Bu etkileşme türü; sanal dağılım hacmi küçük olup, plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlanan ve tedavi indeksi dar olan bazı ilaçlar için (ör: Antikoagülanlar ve antidiyabetikler gibi) klinik sonuçları bakımından önemli olmaktadır (1).

c-) Metabolizma Düzeyinde Farmakokinetik Etkileşmeler

İlaç metabolizması; başlıca karaciğerde yapılmak üzere suda çözünmeyen kimyasalların, idrar veya safra ile kolayca atılabilen moleküllerine dönüşmesini sağlamaktadır. Bir başka ifadeyle lipofilik karakterdeki bileşiklerin iyonize bileşiklere dönüştürülerek böbrekten elimine edilmesinin sağlanmasıdır. Bazı istisnalar dışında, tüm ksenobiyotikler faz 1 ve faz 2 enzim sistemi olarak isimlendirilen yolaklarda metabolize edilmektedir. Faz 1 reaksiyon enzimleri ile oksidasyon, indirgenme ve hidroliz reaksiyonları gerçekleştirilmektedir; faz 2 reaksiyon enzimleri ise faz 1 sonunda oluşan ürünlerin konjugasyonunu sağlayan enzimlerdir. Faz 1 enzimleri ile karboksil (-COOH), hidroksil (-OH), oksit (-O-), amino (NH₂) veya sülfidril (-SH) gibi fonksiyonel gruplar ilaca bağlanmaktadır. Bu fonksiyonel grupların ilaca bağlanması ile ilacın sudaki çözünürlüğü arttırılmış olmaktadır; ancak ilacın biyolojik özellikleri belirgin olarak değişebilmektedir. Faz 1 enzimleri aracılığıyla gerçekleşen reaksiyonlar genellikle aktif ilacın inaktivasyonuna neden olmaktadır. Metabolizma sonucu aktif hale dönüşen ilaçlara ön ilaç denilmektedir. Kısacası faz 1 reaksiyonlarının çoğu ilaçların

biyolojik inaktivasyonu ile sonuçlanırken, faz 2 reaksiyonları da, ilaçların dokulardan daha kolay eliminasyonu olacak şekilde, suda daha kolay çözünen ve daha ağır molekülü metabolitlerin oluşumuna neden olmaktadır (20).

Faz 1 oksidasyon reaksiyonları; CYP'ler, flavin içeren monooksijenazlar (FMO) ve epoksit hidrolazlar (EH) ile gerçekleştirilmektedir.

Glutatyon-S-tranferaz (GST), UDP-glukuroniltransferaz (UGT), sülfotransferaz (SULT), N-asetiltransferaz (NAT) ve metiltrasnferaz (MT) gibi faz 2 enzimleri; konjugasyonda rol oynayan birkaç süper enzim ailesini oluşturmaktadır (21-25).

- **Sitokrom P-450 Sistemi**

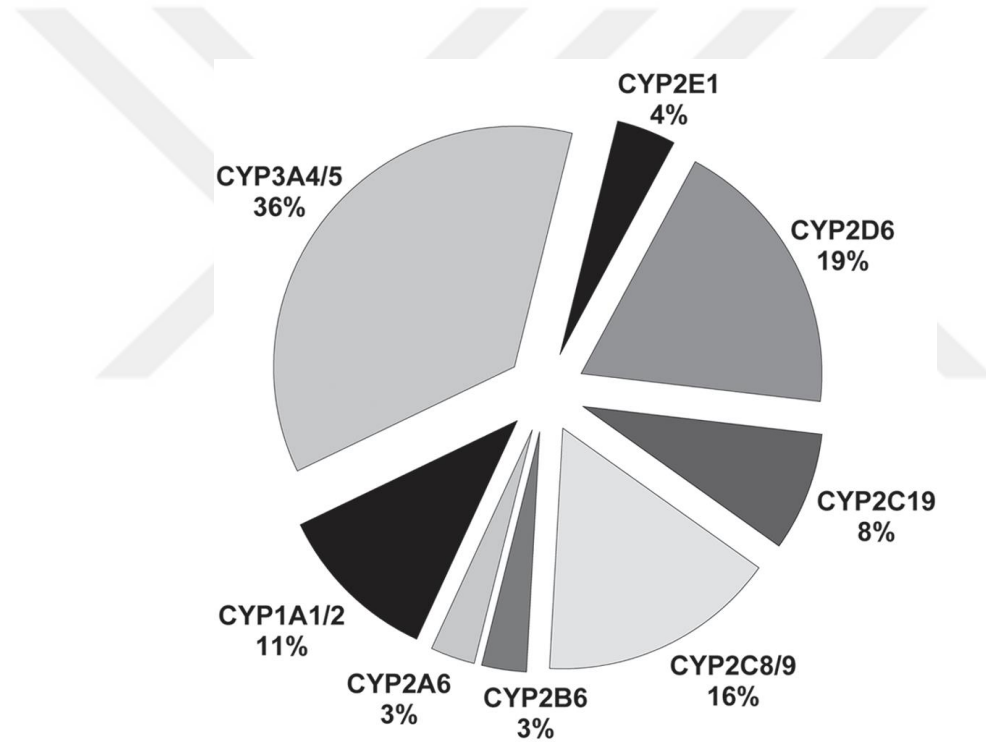
Faz I metabolizması büyük ölçüde P450 enzimleri ile gerçekleşmektedir. P450 enzim sistemi; kullanılan ilaçların, insektisidlerin (böcek öldürücü), kimyasalların vb. metabolize edildiği sistemdir. İnsanlarda tanımlanmış en az 12 sitokrom P450 ailesi bulunmaktadır ve tespit edilebilmiş gen sayısı 50 civarındadır (26). Aminoasit dizilerine göre enzimler; aile ve alt ailelere gruplandırılmaktadır. Adlandırma yapılırken CYP2C9 örneğinde olduğu gibi; CYP ön eki kullanıldıktan sonra, aile grubunu gösteren bir sayı, arkasından alt aile grubunu belirten bir harf ve spesifik izoformu gösteren bir sayı konularak isimlendirme yapılmaktadır (27).

Endoplazmik retikulumlar ve karaciğer sitokrom P450 enzimlerinin bulunduğu yerlerdir. Ayrıca bağırsak mukozası (CYP3A3/4), böbrek (CYP3A5) ve beyinde (CYP2D6) bulunmaktadırlar (28, 29). Karaciğerdeki CYP enzimlerinin miktarı; kişinin cinsiyetine, beslenme alışkanlığına, içinde bulunduğu çevresel etmenlere göre değişiklik göstermektedir (30).

Birden çok ilaç veya onun metaboliti tarafından indüklenen veya inhibe edilen CYP izoformları, ilaçların klirensinde değişikliğe yol açmaktadır. Bir veya daha çok sayıda CYP izoformunun sentezinin, bir ilaç tarafından uyarılması sonucu gelişen indüksiyon genellikle haftalar süren bir zaman dilimini kapsamaktadır (27). CYP izoformlarının inhibisyonu kompetitif veya non-kompetitif inhibisyon şeklinde olmaktadır. Aynı CYP izoformu, iki ilacı aynı anda inhibe edebildiğinde ise kompetitif inhibisyon olmaktadır. İlacın CYP izoformuna geri dönüşümü olmayan şekilde bağlandığında ortaya çıkan durum, non-kompetitif inhibisyon tipidir. İnhibisyonun oluşması, ilacın uygulanmasından hemen sonra meydana gelmektedir. İnhibitör etkinin süresi; ilaç kullanımı bırakıldıktan sonra; ilacın inhibisyon türü ve yarı ömrü tarafından belirlenmektedir. İnhibe edici ilaç, sistemden uzaklaştıktan sonra etkilenen enzimin

tekrar yapılması gerektiğinden dolayı non-kompetitif inhibisyon, daha uzun sürelidir (31).

Ksenobiyotik metabolizmasında yer alan CYP enzimleri, yapılarından kaynaklı olarak birçok farklı kimyasal maddeyi metabolize etme kapasitesine sahiptir. Bu durum CYP enzimlerinin hem birçok forma sahip olmasına hem de yapısal olarak farklı kimyasalları metabolize etme yeteneğine bağlanmaktadır. Ayrıca CYP enzimleri, molekül üzerinde farklı pozisyonlarda bulunan bir bileşiği, metabolize edebilme özelliğine sahiptir. Aynı CYP enziminin metabolize ettiği ilaçlar birlikte uygulandığı takdirde, enzimin aktif kısmına bağlanabilmek için ilaçlar birbiriyle yarışmaktadırlar. Bu durum; ilaçlardan birinin metabolizmasında azalma ve plazma düzeyinde artışa neden olmaktadır (32).



Şekil 1. P-450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların oranı (32)

- **Genetik Polimorfizm**

Bireyler arasındaki metabolik değişkenliklerin önemli bir nedeni genetik yapıdaki farklılıklardandır. Bu farklılıklar genetik polimorfizm olarak bilinmektedir ve genellikle de otozomal resesif olarak geçmektedir (26).

İlaç metabolizmasında yer alan enzimlerin, sentez hızının veya niteliğinin genetik polimorfizm göstermesinden dolayı ilaç eliminasyon hızı genetik yapıya göre farklılık göstermektedir. İlaç metabolizmasından sorumlu olan enzimlerin, sentez veya yapısının

bozuk olan fenotipine yavaş metabolizör, normal olan fenotipine ise hızlı metabolizör adı verilmektedir. ABD’ de yapılan in vitro deneylerde beyazların neredeyse %90’ının karaciğerindeki alkol dehidrojenazın, etil alkolü yavaş; Doğu Asya kökenlilerin %90’ında ise hızlı metabolize eden formda bulunduğu gösterilmiştir (1).

d-) Eliminasyon Düzeyinde Farmakokinetik Etkileşmeler

Böbrekler, vücuttan değişmeden atılan ilaçların ve ilaç metabolitlerinin itrahında rol oynayan en önemli organlardır. Vücutta; reaksiyonlar sonucu böbreklerden değişmeye uğramadan atılan bir ilacın, itrahını değiştiren mekanizmalar o ilacın kinetiğini, bundan dolayı olarak da etkisini büyük oranda değiştirebilmektedir. İlaçların, böbreklerden itrahında yer alan başlıca mekanizmalar glomerüler filtrasyon, tübüler salgılama ve tübüler reabsorpsiyondur. İlaç eliminasyon hızı, ilaçların plazma proteinlerine bağlanmaları, renal klerens düzeyinde etkileşmeleri, böbrek kan akımı ve idrar pH’sı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bu değişim ilacın kinetiğinin değişmesinde rol almaktadır (1). Glomerüler filtrasyon renal kan akımı, kalp tarafından vücuda pompalanan kan miktarı ve ilaçların proteinlere bağlanma derecesinden etkilenebilmektedir (33).

Böbreklerden ilaç eliminasyonunda en sık rastlanan ilaç etkileşimleri tübüler salgılama esnasında görülmektedir. Aynı proksimal tübüler aktif geçiş sistemini paylaşan birçok organik anyonik ve katyonik ilaçlar ve metabolitler sekresyon için birbiriyle yarışmaktadır (34).

Proksimal tübülün apikal membranında çok fazla ilaç çeşidini lümen içerisine taşıyabilen P-glikoprotein tanımlanmıştır. Bir takım deneysel araştırmalar, böbrekteki P-glikoprotein inhibisyonu sonucu plazma ilaç konsantrasyonunun arttığı ve bu olayın ilaç etkileşimlerine yol açtığı gösterilmiştir (32).

Kinolonlar (35), makrolidler (36) ve azol türevi antifungaller (37) böbrek P-glikoproteinine afinite göstermektedir. Bu afinite önemli potansiyel ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır.

2.1.3. Farmakodinamik Faktörler

İlaçların, plazma ve etki yeri düzeylerinde değişme olmadan, etki yerinde (reseptörlerde) etkileşme ya da ilaçların birbirlerine zıt veya aynı yönde etki yapması sonucu, bir ilacın diğerinin etkisini artırmasına veya azaltmasına farmakodinamik etkileşme denilmektedir (3). Bu gruba giren etkileşmelerde bir ilacın, diğer ilacın

etkisini azaltmasına ya da arttırmasına göre antagonizma ya da sinerjizma diye adlandırılan farklı iki durum ortaya çıkmaktadır (1).

a-) Farmakodinamik Sinerjizma

İki ilacın ayrı ayrı oluşturdıkları etki, birlikte gösterdikleri etkinin toplamı kadar ise buna aditif etki denilmektedir. Aslında aditif etki bir tür sinerjizmadır, çünkü iki ilaç birbirinin etkisini artırmaktadır. İki ilaç, aynı nitelikte biyolojik yanıt oluşturduğunda sinerjizma iki biçimde olabilmektedir: Gözlenen etki; iki ilacın etkilerinin toplamı kadar ise bu aditif etkileşme, iki ilacın etkilerinin toplamından fazla ise potansiyatif etkileşme olarak tanımlanmaktadır (2).

b-) Farmakodinamik Antagonizma

Farmakodinamik antagonizma mekanizması bakımından üç şekilde sınıflandırılmaktadır:

- 1-) Kimyasal antagonizma: İki ilacın birbiri ile kimyasal olarak kompleks oluşturması sonucu etkin olan ilacın etkisiz hale getirilmesi olayıdır. Metal iyonları ile şelatörlerin etkileşmesi, heparin ile protamin sülfatın etkileşmesi gibi.
- 2-) Fizyolojik (bağımsız) antagonizma: Bir ilacın etkisinin, farklı bir reseptör ya da mekanizma aracılığıyla zıt yönde etkili diğer bir ilaç tarafından azaltılması ya da ortadan kaldırılması olayıdır. Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon (nitratlar ve noradrenalin gibi) yapan iki ilacın birbirlerinin etkilerini azaltması bu tür bir antagonizmadır.
- 3-) Farmakolojik antagonizma: Aynı reseptöre bağlanabilen bir endojen agonist ile bir ilaç arasında ya da iki ilaç arasında oluşan antagonizma şeklidir. Bu tür antagonizma kompetitif ya da non-kompetitif olabilmektedir (20).

2.2. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Önemi

İstenilmeyen ilaç etkileşimleri ile çok sık karşılaşılması, hastaların morbidite ve mortalite oranını artırması ve ciddi anlamda halk sağlığı sorunu oluşturması; ülke politikacılarını, sağlık uzmanlarını ve toplumu etkileyen küresel manada bir endişe kaynağına neden olmaktadır (38, 39).

İlaçların kullanımına bağlı gelişen etkileşimler, hastane tedavisi esnasında gelişen en yaygın komplikasyon türü olarak ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasından önlenebilir olanların oranı %3-5 arasındadır (40). İlaç kullanımından dolayı ortaya çıkan

alerjik reaksiyonlar veya tahmin edilemeyen advers etkiler %25 civarındadır. Tedavi aşamasında; hastaya kullanılan ilaçların tedavi yönetimi ve dozajlama uygulamalarında karşılaşılan olaylar toplam gerçekleşen komplikasyonların %70'ini oluşturmaktadır (41).

Advers ilaç olayları; hatalı ilaç tedavisi ve ilaç-ilaç etkileşimlerini içermektedir (38). Dünya sağlık örgütü advers ilaç reaksiyonlarını ilaçların; tedavi, profilaksi veya teşhis için normal dozunda kullanıldığı esnada ortaya çıkan istenmeyen, amaçlanmayan veya bilinçli yapılmamış herhangi bir zararlı reaksiyon olarak tanımlamaktadır (42).

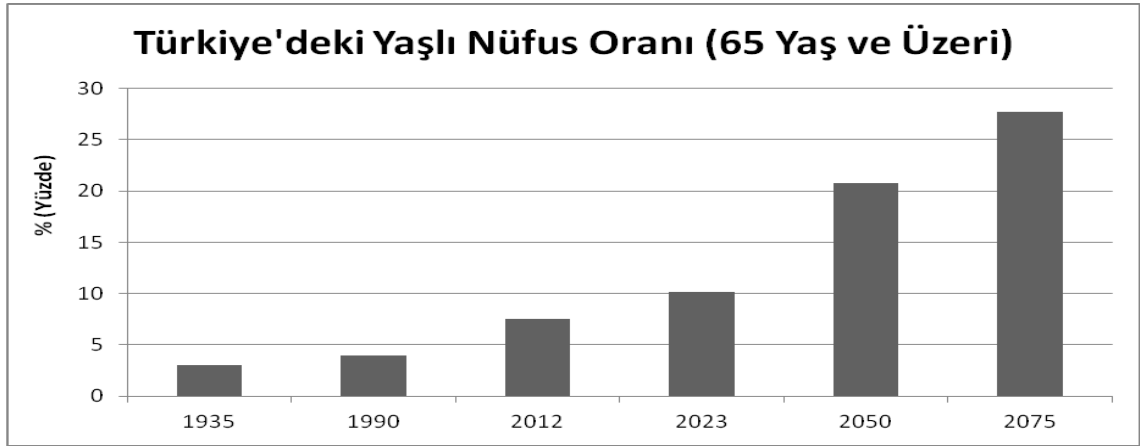
Iyer ve ark.'na göre (43); tüm advers ilaç reaksiyonlarının %30'dan fazlası, erken teşhis ile önlenabilir ilaç-ilaç etkileşimi kaynaklıdır. Hasta güvenliği konusunda, sağlık çalışanları arasında artan endişeye rağmen, yoğun bakım ünitesi gibi özellikli birimlerde önlenabilir hatalar hala sıklıkla yapılmaktadır. Yoğun bakım servisindeki hastaların durumlarının ciddiyetinden dolayı, advers reaksiyon riski yüksek olan ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bu durum hastaları, alerjik risk ve ilaç-ilaç etkileşimi gibi istenmeyen ilaç olaylarına karşı daha savunmasız hala getirmektedir. Ayrıca yoğun bakım hastalarının tedavisi esnasında çoklu ilaç kullanımı, hastada görülebilecek advers ilaç riskini artırmaktadır (41).

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin şiddeti ve görülme sıklığı hastanın yoğun bakım servisinde kalış süresine de bağlıdır. Yaşlanmaya bağlı olarak fizyolojik değişiklikler ve kullanılan ilaçların sayısı, potansiyel ilaç-ilaç etkileşim riskini arttırmaktadır (44-46).

2.3. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Epidemiyolojisi

İlacın temel görevi, fizyolojik sistemleri ya da patolojik durumları insanın faydasına değiştirmesi olarak görülmektedir. Ancak, tanı ve tedavi amacıyla kullanılan ilaçların kullanımları esnasında, hem yararlı etkilerinin görülmesi, hem de doğal olarak öngörülen ya da öngörülemeyen yan etkiler, alerjik reaksiyonlar, toksik etkiler ve ilaç-ilaç etkileşimleri gibi istenmeyen durumlar oluşabilmektedir. İlaç-ilaç etkileşimleri çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan bir tedavi problemi ve yatan hastalardaki mortalite ve morbidite oranlarındaki artışın çok önemli bir sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (47).

Günümüzde ilaç etkileşimleri küresel manada bir sorundur. Amerika'da yapılan bir araştırmaya göre, ayakta tedavi gören hastaların %30.3'ü potansiyel olarak ilaç-ilaç etkileşim riski altında bulunmaktadır (48).



Şekil 2. Türkiye'deki 2012 yılı 65 yaş ve üzeri nüfus yapısı şeması (48)

Ülkemizdeki yaşlı nüfus oranı da tüm dünyada olduğu gibi günden güne artmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2012 yılında 65 yaş ve üzeri yaşlı nüfus oranı %7.5'tir. 2023'te 8.6 milyon olan yaşlı nüfus (65 ve üzeri yaştakiler) 2050'de 19.5 milyona, 2075'te ise 24.7 milyona çıkacaktır. Yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı 2023'te %10.2'ye 2050'de %20.8'e, 2075'te %27.7 şeklinde olacağı tahmin edilmektedir (Şekil 2) (49).

İnsanlarda yaşlanmaya bağlı olarak organ fonksiyonları azalırken, ayrıca kronik hastalık sayısı da artmaktadır. 65 yaş üzerindeki bireylerin %90'ında 1, %35'inde 2, %23'ünde 3, %15'inde ise 4 veya daha fazla kronik hastalığın bir arada olduğu bilinmektedir. Bu durumdan dolayı, yaşlılar birçok ilacı beraber kullanmaktadır. Yaşlılarda birden çok kronik hastalığın olması, vücuttaki fizyolojik değişiklikleri de beraberinde getirmektedir. Bu sebepten dolayı, ilaçların vücuttaki metabolizmasının değişmesi, ilaç advers etkilerinin ve potansiyel ilaç-ilac etkileşim riskinin artması, yaşlılarda tedaviyi zorlaştıran faktörlerdendir (50).

Yoğun bakım hastaları arasında yapılan bir araştırma da (51); yoğun bakım hastalarının en az bir ilaç-ilac etkileşimine maruz kalma oranının %45-73 arasında ve tüm önlenebilir ilaç yan etkilerinin ise %10-16'sının bir ilaç-ilac etkileşimiyle ilgili olduğu ortaya konmuştur.

İlaç etkileşimleriyle sık karşılaşılması; uygun tedavi yöntemi açısından bu etkileşimlerin araştırılması önemlidir. İlaç etkileşimleri için risk faktörleri hasta kaynaklı ve ilaç kaynaklı olabilmektedir (52). İlaç kaynaklı risk faktörlerinden bazılarına değinilecek olunursa; ilaç-ilac etkileşimi ilaçların birlikte verilmesiyle

karşılaşılan ilaç kaynaklı problemlerden bir tanesidir. İlaç-ilaç etkileşimine bağlı olarak ilacın plazma ve doku konsantrasyonlarının artması akut zehirlenmelere yol açabildiğinden dolayı bu tür etkileşimler terapötik indeksi dar olan ilaçlarda istenmemektedir. Digoksin, lityum ve varfarin (ve diğer oral antikoagülanlar); tedavi indeksi dar ilaçların başlıca örnekleridir ve diğer ilaçlarla etkileşimleri sonucunda kolayca toksisite gösterebilmektedirler. İlaçla ilgili diğer bir özellik ise; ilacın tedavi edici dozu ilaç etkileşimine bağlı olarak ilacın etki yerindeki konsantrasyonunun azalması, etkinliğin kaybolmasına yol açabilmektedir; buna bağlı olarakta tedavi altındaki hastanın hastalığı alevlenebilmektedir (1).

Hasta ile ilgili risk faktörleri, aşağıdaki riskler açısından ilaç etkileşimlerini daha da önemli hale getirmektedir (51): Bunlar ise;

- Hastanın yaşlı olması,
- Hastanın yoğun bakım servisinde kalıyor olması,
- Hastanın bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçları kullanıyor olması,
- Hastanın cerrahi müdahale altında olması şeklinde sıralanabilmektedir.

2.4. Polifarmasi

Genel olarak, birden fazla hastalık için aynı anda, çok sayıda ilacın birlikte kullanımı anlamına gelen polifarmasi, çoklu ilaç kullanımını tanımlamaktadır (53). Polifarmasi teriminin; aşırı ilaç kullanımı ve çoklu ilaç kullanımına anlam kazandırmak için ilk olarak 150 yıl kadar önce literatüre girmiş olduğu görülmektedir (54). Genel olarak literatüre bakıldığında polifarmasi tanımı için kesin bir fikir birliği olmamakla birlikte farklı birçok tanımlama kullanıldığı görülmektedir (55).

Dünya sağlık örgütü polifarmasiyi; birçok ilacın aynı anda kullanılması veya aşırı sayıda ilaç kullanımı şeklinde tanımlamıştır (56). Beş veya daha fazla ilacın bir arada kullanımı (57) da kullanılan diğer tanımlardan biridir. Yaptığımız bu çalışmada polifarmasi tanımlamalarından olan; 5 ya da daha fazla ilaç kullanımı baz alınarak, bu tanıma uygun şekilde hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

2.4.1. Polifarmasiye Yol Açan Durumlar

Birçok kronik hastalığın toplumda görülmesi, kişilerin yaşlanmasıyla birlikte artmakta ve bu hastalıkların tedavisi çoklu ilaç kullanımını gerektirmektedir. Yaşlı insanlar hastalıkları nedeniyle birden fazla hekime başvurarak çoklu reçetelerin yazılmasına sebebiyet vermektedir. Farklı hekimler tarafından yazılan çok sayıda ilacın,

birarada kullanılması ilaçların aynı içerik ve sınıfa ait olma durumunu ortaya çıkarabilmektedir. Gereksiz ilaçlara devam edilmesi hasta için önemli riskler oluşturmaktadır (58).

Hastaların ileri yaşta ve bakım evinde kalıyor olması, polifarmasiye sebep veren risk faktörleri olarak kanıtlanmıştır (59, 60). Hastaya kullanılan bir ilacın yan etkisini ortadan kaldırmak için hastaya başka bir ilaç verilmesine "reçete kaskadı" denilmektedir. Bu da polifarmasiye sebep olan önemli bir nedendir (61).

Hastaya veya hastanın bakıcısına bağlı olan birtakım faktörler de polifarmasinin bir nedeni olabilmektedir. Bu faktörler arasında bilinç sorunları, göz bozuklukları ve başka fonksiyonel bozukluklar ile durumun farkındalığının yetersizliği de gösterilebilmektedir. Polifarmasinin reçete yazan hekime göre değişen faktörleri ise ilacın etki ve potansiyel etkileşimleri konusunda yeterli bilgi ve donanıma sahip olmamalarından kaynaklanmaktadır (62).

2.4.2. Polifarmasinin Sonuçları

İlaç tedavisi; hastaların sağlığına kavuşmalarını ve kendilerini tam bir iyilik hali içerisinde hissetmelerini amaçlamaktadır. Fakat gerekli ya da gereksiz çoklu ilaç kullanımı bazı problemlere sebep olmaktadır. Polifarmasi ile ilgili sorunlar olarak; ilaç yan etkileri, tedavi masraflarının artması, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç uyumunun eksikliği ve ilaç uygulama hataları şeklinde belirlenmektedir (63).

Polifarmasinin yaşlılarda sebebiyet verebileceği önemli sorunlar; potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkileridir. Birden fazla hastalığın varlığı, yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler ve ilaçların vücuttaki metabolizmasının değişmesi gibi durumlar ilaç-ilaç etkileşimlerine ve ilaç yan etkilerine karşı yaşlı popülasyonunu daha savunmasız hale getiren faktörlerdendir (64).

Hastanın hastane başvurularını ve hastanede kalış süresini artırması polifarmasinin önemli sonuçları arasındadır. Polifarmasi; düşmeye bağlı olarak oluşan kalça kırığı riskini, hastada gelişebilecek depresif durumları, kilo kaybetme, bilinç durumundaki dengesizlik riskini artırmaktadır (65, 66). Kullanılan ilaç sayısı potansiyel ilaç-ilaç etkileşim riski oranını artırmaktadır ve bu oran sekiz ve daha fazla ilaç kullanımında ise %100'e ulaşabilmektedir (67). Yaşlılarda mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri de polifarmasinin bireyde sebebiyet verdiği fiziki düşmedir. Ayaktan tedavi gören yaşlılar arasında yapılan kesitsel bir çalışmada hastaya reçete edilen ilaç sayısının düşme riskiyle anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (68).

Yapılan diğer çalışmalar göstermektedir ki; polifarmasinin sebep olduğu düşmeden kaynaklı olarak hem hastanede yatan hasta sayısının hemde bakımevinde kalan hasta sayısının arttığı bulunmuştur (69). Yaşlı hastaların düşme sebepleri göz önüne alındığında özellikle belirli grup ilaçların kullanımının endişe verici olduğu görülmektedir. Psikotropik ve kardiyovasküler ilaçlar düşme riskinde artışa neden olduğundan özellikle önemlidir (70-71).

Polifarmasi ayrıca yaşlıları yetersiz beslenme riski içine sokabilmektedir. 65 yaş ve üzeri hasta popülasyonunda yapılmış bir çalışma (72) da; polifarmasi varlığı ile beslenme yetersizliği arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur: Çoklu ilaç kullanımı çözünebilir ve çözünmeyen lif, yağda eriyen vitaminler, B vitaminleri ve minerallerin alımının azalması ve glukoz, kolesterol ve sodyum alımının artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Polifarmasi; potansiyel ilaç-ilaç etkileşim ve advers etki riskinde, hastaneye yatış gereksiniminde, tedavi harcamalarında, tedaviye uyum oranlarında ve bundan dolayı ortaya çıkan sorunlarda artışa sebep olmaktadır. Sonuç olarak polifarmasi ile ilişkili sorunlar; potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç advers etkileri, tedavi masraflarının artması, ilaç uyumsuzluğu, hastane yatışlarının artması, tedavi yanlılıkları olarak sıralanabilmektedir (63). İlaç etkileşimleri hastanın bireysel durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, ilaç kombinasyonlarında yan etki riski gözetilmeli, doz ayarlaması duruma göre belirlenmeli ve yarar-zarar riskine göre değerlendirme yapılmalıdır (51).

Polifarmasinin önlenmesindeki önerileri özetleyecek olursak; hastaların poliklinik muayeneleri esnasında kullanmakta olduğu diğer reçeteli-reçetesiz ilaçların hepsini getirmesini istemek, hastalığına uygun endikasyonda ilaç yazıldığından emin olup, diğer ilaçlarla olan etkileşimini göz önünde bulundurmak, hastanın fiziki durumunu ve yaşını göz önünde bulundurarak ilacın dozunu ayarlamak, yan etki riskini bilmek ve reçete kaskadından kaçınmak, polifarmasiyi önlemede faydalı olabilmektedir. Yapılan bu çalışma, polifarmasiyi ve neden olabileceği komplikasyonları azaltmak için, polifarmasi bilinci oluşturularak mümkün olduğunca buna yönelik adım atılmasını, daha da önemli kılmaktadır.

Yapılan çalışmada; en hassas hasta grubu olarak görülen yoğun bakım hastalarındaki ilaç-ilaç etkileşimleri ve buna bağlı olarak gelişen polifarmasi ve hastane yatış süresinin uzaması gibi diğer komplikasyonlar araştırılmıştır. Bu çalışmada; hastalarda görülen ilaç-ilaç etkileşimlerinin oluşmasını en aza indirmek; gerek tedaviyi

düzenleyen hekimin gerekse de reçete yazılmasından sonraki kısımda görev alan; eczacı, hemşire ve sağlık memurlarının bu konuda farkındalığının artırılması ve bu konunun öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.



3. MATERİYAL ve METOT

3.1.Çalışma Tasarımı

Bu çalışmaya; Ekim 2015 - Mart 2016 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi reanimasyon, dahiliye ve koroner yoğun bakım ünitelerinde en az 2 gün kalmış, 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. Çalışma verilerinin toplanmasına Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalı Etik kurul çalışma onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Kriterler dahilinde oluşan toplam hasta sayısı 359'dur. Çalışmada değerlendirilecek 100 hasta ise; SPSS 22.0 programı kullanılarak rastgele örneklem seçim uygulaması ile yapılmış olup, çalışma bu 100 hasta üzerinden yürütülmüştür.

Hastaların verileri, hastane bilgi yönetim sistemi tarafından günlük olarak hastaya istenilen ilaçların 24 saatlik dozları göz önüne alınarak toplanmıştır. Toplanan veriler hastanın yaşı, cinsiyeti, hastanın yattığı servis adı, hastane kalış süresi, hastaneden çıkış şekli, polifarmasi varlığı, kalem sayı bazlı ilaç sayısı, reçete edilen toplam ilaçları şeklinde gruplandırılarak Microsoft-Excel programında total bir veri dosyası haline getirilmiştir.

Hastaya 24 saat içerisinde kullanılan ilaçların listesi oluşturulmuş olup; ikili gruplar şeklinde ilaç etkileşimleri incelenmiştir. Bu ilaç etkileşim çifti olarak küçük-önemsiz (minor), önemli (monitor closely), ciddi (serious-use alternative) ve kontrendike (contraindicated) olmak üzere toplamda 386 adet benzersiz ilaç etkileşim çifti tanımlanmıştır. İlaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi internet ortamında bir 'interaction checker' programı olan Medscape ile yapılmıştır. Bu programın seçilme sebebi; ilaç-ilaç etkileşiminin ciddiyet düzeyine göre sınıflandırılması, ilaç etkileşiminin mekanizması ve hastada takip edilmesi gereken parametreler konusunda bilgi vermesi ve ayrıca tüm dünyada yaygın olarak kullanılması etkili olmuştur.

Daha sonra oluşturulan ikili grup şeklindeki ilaç-ilaç etkileşimleri ciddiyetine göre minor, monitor closely, serious-use alternative ve contraindicated olmak üzere 'medscape' programındaki tanımlar göz önüne alınarak tarafımızca 4 grupta sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. İlaç etkileşimlerinin ciddiyet bakımından sınıflandırılması

<u>Etkileşim Düzeyi</u>	<u>Tanım</u>
Minör (Küçük, önemsiz)	İlaçlar arasında görülen etkileşim türü, klinik olarak minimal riski ifade etmektedir.
Monitor closely (Önemli)	İlaçlar arasında görülen etkileşim türü bakımından, hastanın yakın izlem gerektirdiği etkileşim sınıfıdır.
Serious-use alternative (Ciddi)	İlaçlar arasında ciddi etkileşim vardır, doktor tarafından gerek görülmesi halinde alternatif farmakolojik eşdeğer ilaç tedavisine geçilmelidir.
Contraindicated (Kontrendike)	Kesinlikle birlikte kullanılmamalıdır.

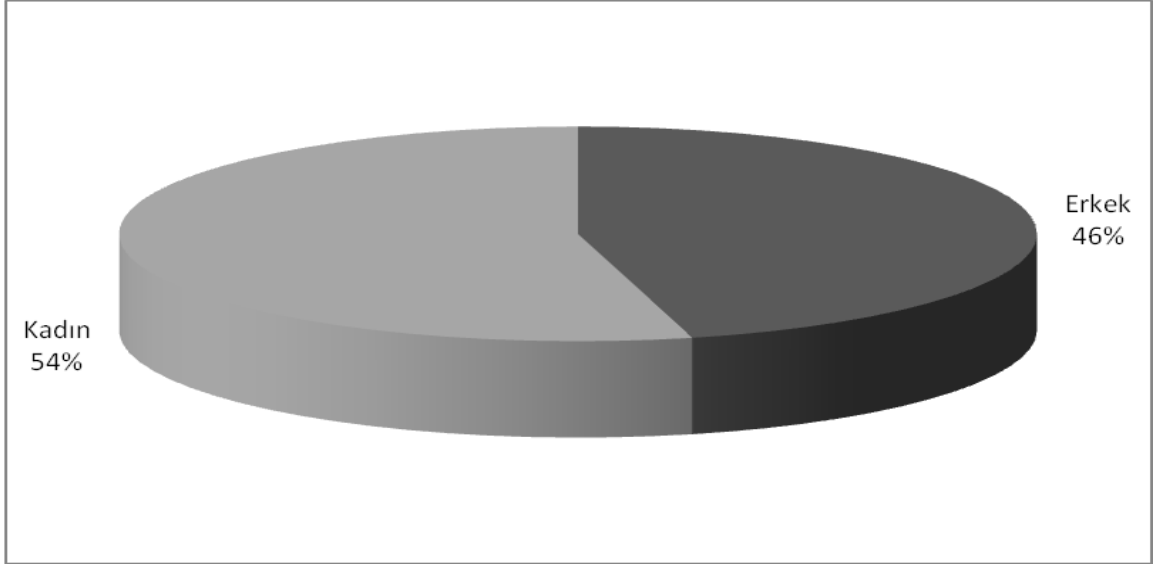
Oluşturulan bu dosyalar total veri çalışma dosyası şeklinde excelden, SPSS (Statistical Program for Social Sciences) sürüm 22.0.0 paket programına aktarıldı. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programında yapıldı. Kantitatif değişkenlerin normal dağılışı uygunluğu tek örnek Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun karşılaştırmasında normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde medyan (min-max) olarak verildi. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare ve Fisher Exact testlerinden yararlanıldı. Sonuçlar frekans ve yüzde olarak verildi. Anlamlılık seviyesi en az $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Ayrıca potansiyel ilaç etkileşimlerinin; cinsiyet, yaş, polifarmasi varlığı ve kullanılan ilaç sayıları arasındaki ilişkiler tablolar kullanılarak verildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Ekim 2015 - Mart 2016 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi reanimasyon, dahiliye ve koroner yoğun bakım ünitesinde en az 2 gün kalmış, 18 yaş üstü, yoğun bakım servislerinden taburcu olarak çıkan ya da ölen 359 hasta arasından rastgele örneklem seçim yöntemiyle seçilen 100 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan 100 yoğun bakım hastasının 46'sı (%46) kadın ve 54'ü (%54) erkektir (Şekil 3). Hastaların hastane kalış süresi en az 2, en fazla 21 gün olmak üzere ortalama 5.39 gündür (Tablo 2).

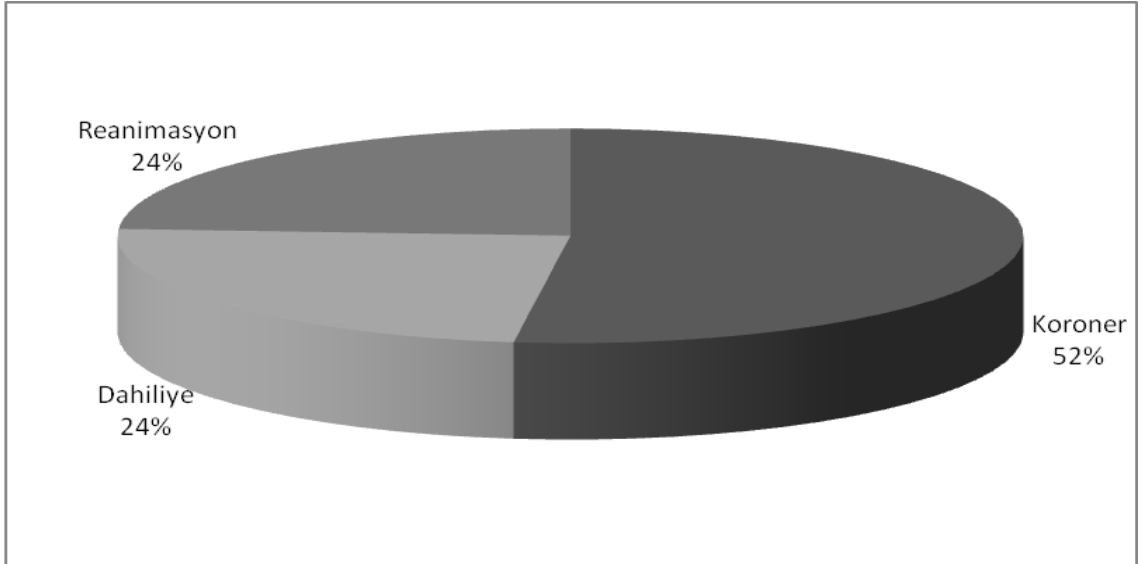
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet, n (%)	
Erkek	46 (46)
Kadın	54 (54)
Yaş, (minimum-maksimum)	
Ortalama	70.3 (21-96)
Erkek	67.04 (21-90)
Kadın	73.07 (28-96)
Hastane kalış süresi	
Ortalama (minimum-maksimum)	5.39 (2-21)
Polifarmasi varlığı n, (%)	
93 (93)	
İlaç-ilaç etkileşmesi varlığı, n (%)	
96 (96)	
Hastaların yattığı servis sayısı, n (%)	
Reanimasyon yoğun bakım	24 (24)
Koroner yoğun bakım	52 (52)
Dahiliye yoğun bakım	24 (24)
Hastane çıkış türü, n (%)	
Taburcu	44 (44)
Ölüm	56 (56)
Kalem bazında kullanılan ilaç sayısı	
Ortalama (minimum-maksimum)	14.38 (3-35)
Hastalara kullanılan toplam ilaç sayısı	
Ortalama (minimum-maksimum)	138.64 (6-677)
İlaç-ilaç etkileşmesi sayısı	
Ortalama (minimum-maksimum)	36.43 (0-193)
İlaç-ilaç etkileşim türünün varlığı, n (%)	
Minor	752 (20.64)
Monitor closely	2570 (70.54)
Serious-use alternative	313 (8.6)
Contraindicated	8 (0.22)



Şekil 3. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

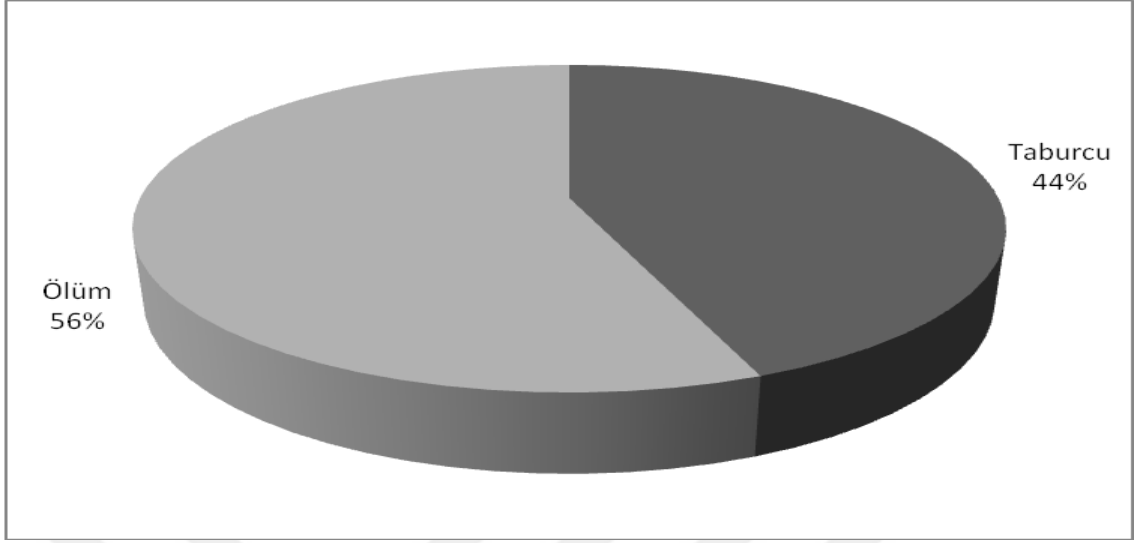
Hastaların ortalama yaşı 70.3'tür. Yoğun bakımda kalış süreleri ortalaması 5.39 gündür (Tablo 2). Çalışmaya dahil edilen hastaların 24'ü (%24) reanimasyon yoğun bakım, 52'si (%52) koroner yoğun bakım ve 24'ü (%24) dahiliye yoğun bakım servisinde yatmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Çalışmadaki hastaların kaldığı yoğun bakım servislerine göre dağılımı

Tüm hastaların 93 (%93) tanesinde polifarmasi gözlenirken, 96 (%96) hastada ilaç-ilaç etkileşimi saptanmıştır (Tablo 2). Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak hastaların hastaneden ayrılma türü bakımından taburcu edilme ya da hastanın ölmesi

olarak sınıflandırıldığında 56 (%56) hastada ölüm gerçekleşirken, 44 (% 44) hasta taburcu olarak hastaneden ayrılmıştır (şekil 5).

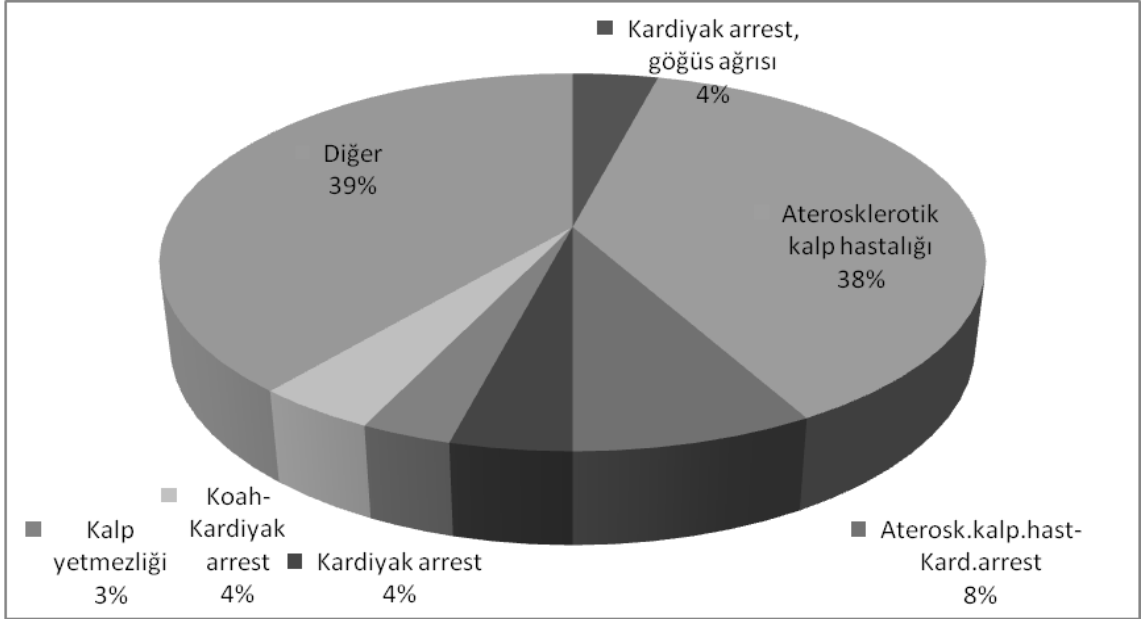


Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastaneden çıkış tablosu

Çalışmaya dahil edilen hastalara kullanılan ilaçların etkileşimlerinin analiz edilmesi için, total veri dosyasının oluşturulması esnasında, gerek ilacın formundan kaynaklı olması, gerekse de ilacın vücutta sistemik olarak kullanılmamasından dolayı; göz damlaları, enteral ve parenteral beslenme ürünleri, topikal krem ve merhemler, lavman ve enemalar, serumlar ve kan hacmini artıran ürünler çalışma dışında bırakılmıştır. Ayrıca ilaç-ilaç etkileşiminin analiz edildiği programın bünyesinde bulunmayan; lidokain+epinefrin, tenoksikam, tiyopental sodyum flakon, betametazon asetat+betametazon disodyum fosfat, sefoperazon/sulbaktam sodyum, metamizol, deksketoprofen ilaçları da çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların tedavisi esnasında her bir hastaya kullanılan toplam ilaç sayısının ortalaması 138.64'tür. Her bir hastaya kullanılan kalem bazlı ilaç sayısının ortalaması ise 14.38'dir (Tablo 2). Tedavi esnasında hastanede kaldıkları süre boyunca hastalara kullanılan toplam ilaç sayısı minimum 6 ve maksimum 677 olmak üzere; kullanılan toplam ilaç sayısının ortalaması ise 138.64'tür. Hastaların yoğun bakım servislerine kabul edilme nedenleri olan, hasta tanısına göre gruplandırılma yapıldığında 39 farklı tanı şekli ortaya çıkmıştır. Bunlar tek başına sadece bir tanı olarak hastaya tanımlanan tanı şekli ya da birden fazla tanı aynı anda tanımlanarak sınıflandırma yapılmıştır. Yani bir hasta sadece I46 kardiyak arrest tanısıyla yatırılmış olup bazı hastalar ise I46-kardiyak arrest ve R07.3-göğüs ağrısı birlikte tanı konulmuş olup sınıflandırılma

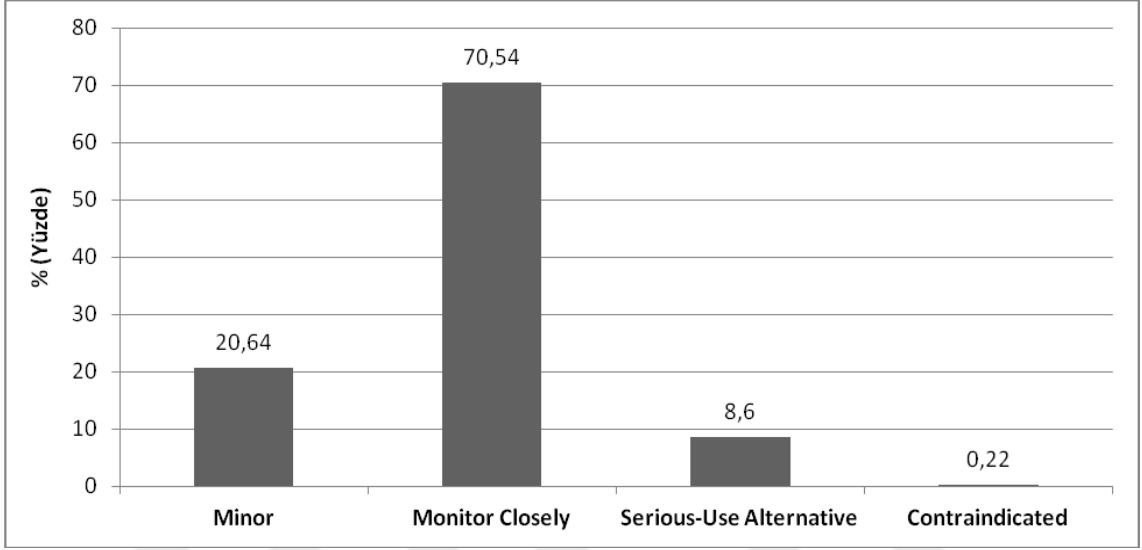
yapılırken tek tanı kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı tablosu yapıldığında en fazla görülen tanı I25.1 olan aterosklerotik kalp hastalığı tanısıdır. Bu tanıların pasta şeklinde tablosu yapılırken 3 tanı ve daha alt sayılı tanı, diğer kısmına dahil edilmiştir. Diğer kısımdaki tanılarda R51-baş ağrısı ve G46.0-orta serebral arter sendromu gibi tanıların mevcut olup tanımlanan tanı sayısı üç ve altındaki tanıların diğer kısmında gruplandırılmıştır (şekil 6).



Şekil 6. Hastaların, yoğun bakım servislerine kabul tanı kriterlerine göre sınıflandırılması

Tedavi esnasında hastalara kullanılan ilaçlarda saptanan etkileşim varlığı, kullanılan medscape programı tarafından 4 farklı grupta sınıflandırılmıştır. Bulunan verilere göre ilaç etkileşimleri kullanılan ilaç sayısına, polifarmasi varlığına, hastane yatış süresine ve hasta tanısındaki ciddiyete göre değişmektedir. Ayrıca bir hastada birden fazla ilaç etkileşim şeklinin varlığı tespit edilmiştir. Örneğin 1 numaralı hastada 7 adet minor tip etkileşim varlığı tespit edilirken toplam ilaç etkileşim sayısı 18'dir. 79 (%79) hastada minor tip etkileşim, 95 (%95) hastada monitor closely tip etkileşim, 78 (%78) hastada serious-use alternative tip etkileşim ve 6 (%6) hastada contraindicated tip etkileşim birden fazla sayıda görülmüştür. Toplam olarak belirlenen farklı ilaç etkileşim sayısına bakıldığında 100 hasta için dört etkileşim sınıfında toplamda 386 adet olarak; minor tip etkileşen ilaç çifti 54 adet, monitor closely tip etkileşen ilaç çifti 292 adet, serious-use alternative tip etkileşen ilaç çifti 38 adet ve contraindicated tip etkileşen ilaç çifti 2 adet olarak bulunmuştur. Bu bulunan ilaç-ilaç etkileşim çiftleri hastalarda birden

fazla defa gözlenmiştir. Toplam olarak 3643 adet ilaç-ilaç etkileşimi saptanmıştır. Bunlardan 752 (%20.64) tanesi minor tip etkileşim, 2570 adet (%70.54) monitor closely tip etkileşim, 313 adeti (%8.6) serious-use alternative ve 8 adet (%0.22) contraindicated tip etkileşim varlığı tespit edilmiştir (Tablo 2). Elde edilen bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise etkileşimlerin etkileşim tipine göre anlamlı olarak dağıldığı belirlendi ($p<0.001$) (şekil 7).



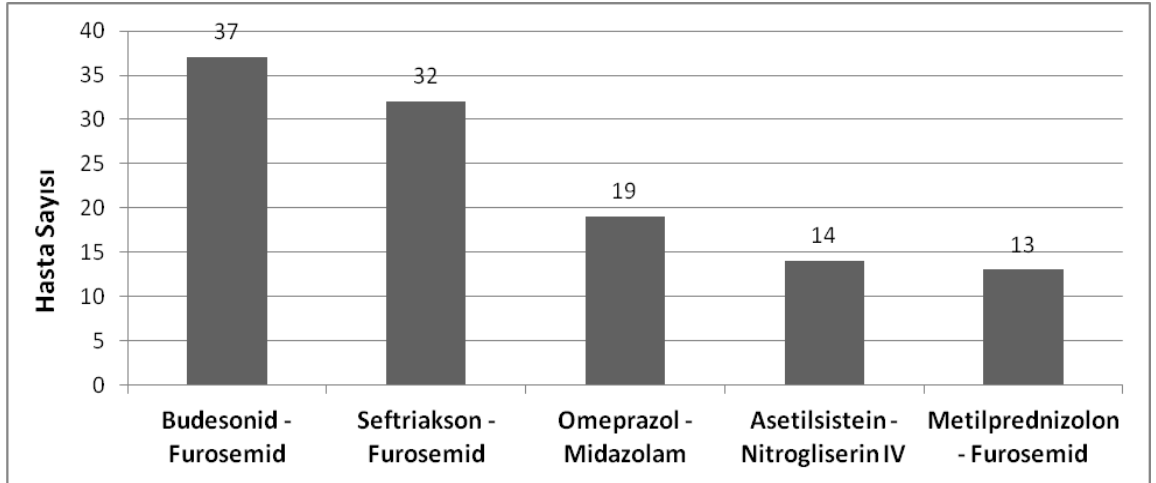
Şekil 7. Toplam belirlenen ilaç-ilaç etkileşiminin yüzde dağılımı

Çalışmadaki 100 hastanın ilaç-ilaç etkileşimi değerlendirildiğinde; minor tip yani düşük riskli etkileşimlerin (752 adet %20.64) anlamlılık durumu diğer etkileşimlerle kıyaslandığında veriler anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Monitor closely tip yani orta derece görülen etkileşim sayısı 2570 adet (%70.54) ve anlamlılık durumu değerlendirildiğinde anlamlı olarak belirlenmiştir ($p<0.001$). Serious-use alternative tip etkileşim 313 adet (%8.6) ve anlamlılık durumu anlamlı olarak belirlenmiştir ($p<0.001$). Son olarak contraindicated tip etkileşim sadece 6 hastada 8 adet gözlenmiş olup (% 0.22)'dir. Sonuç istatistiksel manada anlamsız olarak bulunmuştur ($p>0.05$). Genel olarak toplam etkileşim sınıfı göz önüne alındığında hastalarda görülen monitor-closely tip etkileşim türü en fazla ve contraindicated tip etkileşim türünün de en az olduğu görülmektedir. Yaptığımız çalışmaya göre burada etkin olan şey, bölgesel olarak kullanılan ilaç türlerinin etkileşimlerinin, yakın takip gerektiren ilaç-ilaç etkileşimi sınıfı olduğu ortaya çıkmaktadır. Yapılan bu çalışmada, hastalarda gözlenen ilaç-ilaç etkileşimi sınıflandırılmasına göre görülen 4 tip ilaç etkileşim sınıfı içerisinde

karşılaşılan en sık 5 etkileşen ilaç çifti, her çeşit etkileşme sınıfında belirlenip, yüzde veri olarak aşağıda açıklanmıştır:

4.1.Minor Etkileşim Türünde En Sık Görülen İlaç Etkileşim Çiftleri

Hastalarda görülen ilaç etkileşimlerinin en önemsiz türü olan minor tip etkileşim kendi içinde sıralandığında en sık görülen beş ilaç etkileşim çifti şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. Minor etkileşim sınıfında en fazla görülen ilaç etkileşimleri

İlaç-ilaç etkileşimleri, kullanılan programın tanımlaması esas alınarak, mekanizma bakımından aşağıda kısaca özetlenmiştir:

-Budesonid + furosemid: Etkileşim mekanizması olarak farmakodinamik sinerjizma mevcuttur. Özellikle, glukokortikoid aktivitesi güçlü olan kişilerde hipokalemi yapma riski mevcuttur. İlaç etkileşimi ciddiyeti bakımından düşük risklidir.

-Seftriakson + furosemid: Seftriakson, farmakodinamik sinerjizma ile furosemidin toksik etkilerini artırabilir. Uygulanan ilaçlar ile hastadaki nefrotoksisite riski artmaktadır.

-Omeprazol + midazolam: Omeprazol, midazolamın vücutta metabolizmasını azaltarak serum konsantrasyon seviyesini artırmaktadır. İlaç etkileşimi ciddiyeti bakımından düşük risklidir.

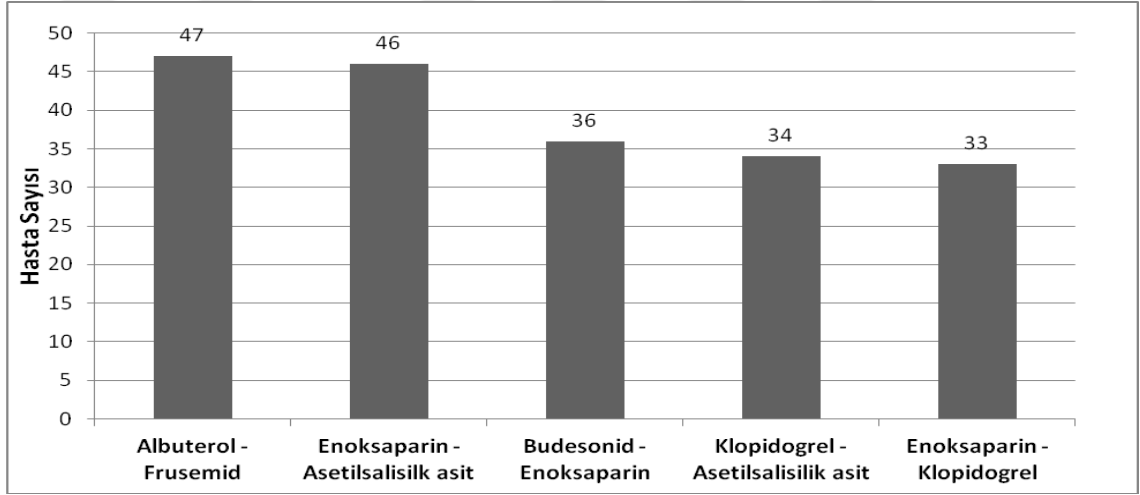
-Asetilsistein + nitrogliserin iv: Asetilsistein, nitrogliserinin vazodilatör etkisini artırabilir. Düşük riskli bir etkileşimdir.

-Metilprednizolon + furosemid: Özellikle, glukokortikoid aktivitesi güçlü olan kişilerde hipokalemi yapma riski mevcuttur. İlaç etkileşimi ciddiyeti bakımından düşük risklidir.

Minör tip etkileşim sınıfında en fazla görülen ilaç çifti, 37 farklı hastada görülen budesonid-furosemid (% 32.17)'dir. Bu etkileşim sınıfı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise sonuçlar anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0.001$).

4.2. Monitor Closely Etkileşim Türünde En Sık Görülen İlaç Etkileşim Çiftleri

Hastalardaki ilaç etkileşim sıralaması bakımından orta seviyede önemli olan ve hastaların yakın izlemine gerektiren, monitor closely tip etkileşim kendi arasında, en sık görülen en seyrek görülene doğru sıralandığında en çok görülen beş ilaç çifti şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Monitor closely etkileşim sınıfında en fazla görülen ilaç etkileşimleri

İlaç-ilaç etkileşimleri, kullanılan programın tanımlaması esas alınarak, mekanizma bakımından aşağıda kısaca özetlenmiştir:

-Albuterol + furosemid: Her iki ilaçta hastada serum potasyum seviyesini azaltmaktadır. Bu iki ilaç beraber dikkatli kullanılmalıdır ve kullanılan hasta takip edilmelidir.

-Enoksaparin + asa: Bu ilaçları kombine halde kullanmak kanama komplikasyon riskini artırabilmektedir. Kardiyovasküler hastalık geçiren hastalarda bu kombinasyon bilerek tercih edilmektedir. Ancak hasta yakından izlenmeli ve sürekli takip edilmelidir.

-Budesonid + enoksaparin: Kortikosteroidler kan koagülasyonunu artırarak antikoagülan etkiyi azaltmaktadır. Ayrıca kortikosteroidler damar bütünlüğünü bozarak kanama eğilimini artırabilmektedir. Bu yüzden, hastanın INR düzeyi yakından izlenmelidir.

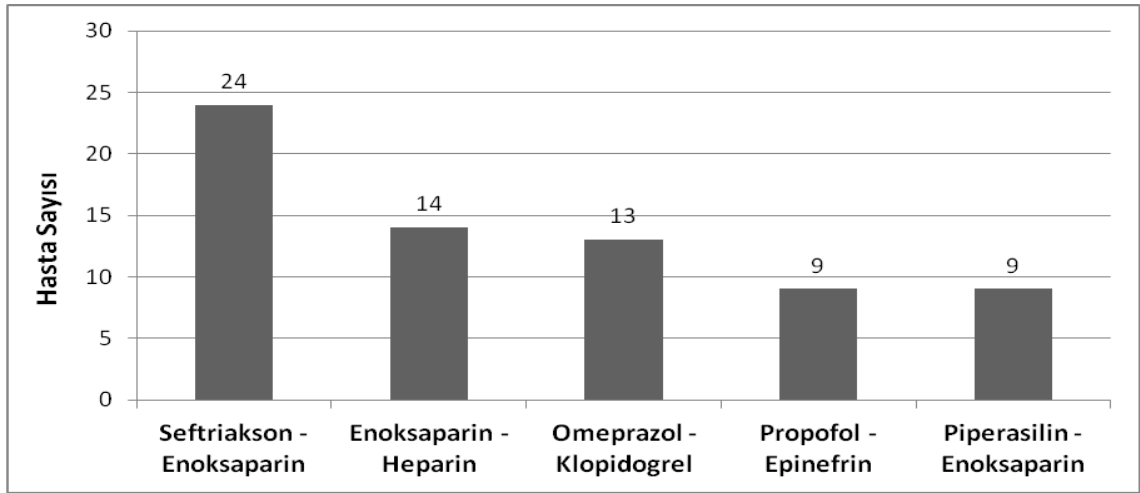
-Klopidogrel + asa: Bu kombinasyon alışılmadık kanamaya, şiddetli karın ağrısına, halsizlik ve siyah-katran renkte dışkılamaya neden olabilir. Kardiyovasküler hastalık geçiren hastalarda bu kombinasyon kullanılmaktadır ancak hasta sürekli gözlem altında tutulmalıdır.

-Enoksaparin + klopidogrel: Her iki ilaçta diğerinin etkisini farmakodinamik olarak artırmaktadır. Bu kombinasyon hastada kanama riskini artırabilmektedir.

Monitor closely tip ilaç etkileşim sınıfında hastalarda en fazla görülen ilaç etkileşim çifti 47 hastada görülen albuterol-furosemid ilaç çiftidir. Bu etkileşim sınıfında en sık karşılaşılan beş ilaç çiftinin görüldüğü hastaların sayısına bakıldığında %23.97 ile albuteol-furosemid en yüksek orandadır. İstatistiksel olarak bu beş etkileşimin dağılımı değerlendirildiğinde anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

4.3.Serious-Use Alternative Etkileşim Türünde En Çok Görülen İlaç Etkileşim Çiftleri

Hastalardaki ilaç etkileşimleri bakımından, ciddi şekilde önemli olan ve tedavi sırasında zorunlu olmadığı durumda farmakolojik eşdeğeri olan başka ilaçlarla değiştirilmesi gereken ilaç-ilaç etkileşimi grubudur. Bu kombinasyonların kullanılması hastalarda zorunlu ise risk-fayda oranı göz önünde bulundurularak kullanılması gerekmektedir. Serious-use alternative tip etkileşim kendi arasında, en sık görülen en seyrek görülene doğru sıralandığında; en çok tespit edilen beş ilaç çifti şekil.10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Serious-use alternative etkileşim sınıfında en fazla görülen ilaç etkileşimleri

Belirtilen ilaç-ilaç etkileşimlerinin mekanizmaları aşağıda özet olarak açıklanmıştır:

-Seftriakson + enoksaparin: Sefalosporin grubu antibiotikler protrombin zamanını kısaltmaktadırlar. Seftriakson, enoksaparinin antikoagülan etkisini artırmaktadır. Bu kombinasyonun kullanıldığı hastanın, INR düzeyi sürekli takip edilmelidir.

-Enoksaparin + heparin: Enoksaparin aynı zamanda düşük molekül ağırlıklı bir heparindir. Her iki ilaçta antikoagülan etkiyi artırması nedeniyle birlikte kullanılması hastada kanama eğilimini artırmaktadır.

-Omeprazol + klopidoğrel: Klopidoğrel ön ilaç olduğundan dolayı CYP2C19 enzimi ile aktif hale dönüşmektedir. Klopidoğrel, platelet agregasyonunun inhibisyonunu bu aktif metabolit sayesinde gerçekleştirmektedir. Böyle bir kombinasyonda; omeprazol bir karaciğer enzimi olan CYP2C19 enzimini etkileyerek, bu aktif metabolitin ortaya çıkmasını azaltmaktadır. Bu da klopidoğrelin vücuttaki etkinliğini düşürmektedir.

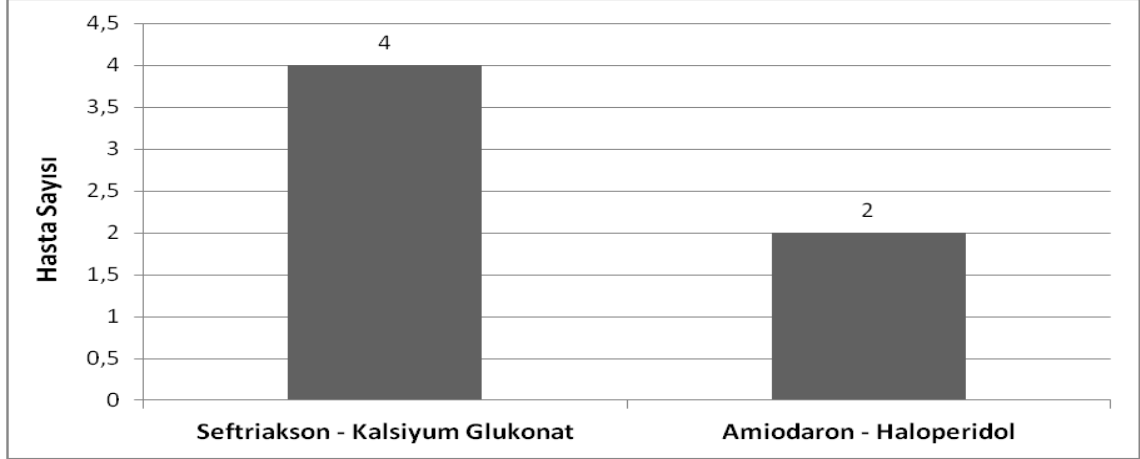
-Propofol + epinefrin: Bu kombinasyonda her iki ilaçta mekanizması bilinmeyen bir nedenle birbirinin serum düzeylerini artırmaktadır.

-Piperasilin + enoksaparin: Piperasilin, enoksaparinin antikoagülan etkisini artırabilmektedir.

Bu ilaç etkileşim sınıfı içerisinde 24 hastada karşılaşılan seftriakson-enoksaparin ilaç çifti en fazla görülen ilaç etkileşim çiftidir (%34.78). Bu serious-use alternative grubundaki en çok görülen beş ilaç çifti istatistiksel bakımdan değerlendirildiğinde anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

4.4.Contraindicated Etkileşim Türünde En Sık Görülen İlaç Etkileşim Çiftleri

Hastalardaki ilaç etkileşim ciddiyeti bakımından en önemli olan ve tedavi sırasında kesinlikle kullanılmaması gereken ilaç-ilaç etkileşim gurubudur. Yapılan bu çalışmada toplam 6 hastada görülen contraindicated tip ilaç etkileşimi 2 ilaç çiftinin arasında tespit edilmiştir (Şekil 11).



Şekil 11. Contraindicated tip etkileşim sınıfında en fazla görülen ilaç etkileşimleri

Belirtilen ilaç-ilaç etkileşimlerinin mekanizmaları aşağıda özet olarak açıklanmıştır:

-Seftriakson + kalsiyum glukonat: Seftriakson iv etken maddesi ile kombine olarak, kalsiyum içeren herhangi bir solüsyon kullanılmamalıdır. Akciğer ve böbreklerde partikül kristalleri şeklinde çökelti oluşturarak ölüm riski meydana getirmektedir. Bu iki ilaç formu en az 48 saat ara ile kullanılmalıdır ve beraber kesinlikle kullanılmamalıdır.

-Amiodaron + haloperidol: Amiodaron bir karaciğer enzimi olan CYP2D6 metabolizmasını etkileyerek haloperidolün etkisini veya konsantrasyon seviyesini artırabilmektedir. Bu iki ilaç, kalp ritm bozukluğu yapması nedeniyle kesinlikle birlikte kullanılmamalıdır.

Bu ilaç etkileşim sınıfı içerisinde toplam 4 hastada karşılaşılan seftriakson-kalsiyum glukonat ilaç çifti en fazla görülen ilaç etkileşim çiftidir (%66.68). Contraindicated tip ilaç etkileşim grubundaki görülen bu 2 ilaç çifti istatistiksel bakımdan değerlendirildiğinde anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Hastalarda karşılaşılan toplam 386 adet benzersiz ilaç etkileşim çifti içerisinde 47 hastada gözlenen, en fazla görülen ilaç etkileşim çifti salbutamol-furosemid'dir. Etkileşen bu ilaçların genel manada vücuttaki etkisine bakılacak olunursa; Salbutamol selektif kısa etkili bir beta-2-reseptör agonistidir. Akut bronşiyal astma nöbetlerinin tedavisi için kullanılmaktadır. Etkisi kısa zamanda (5 dakikada) başlar, 30-40 dakikada maksimuma çıkar ve 4-8 saat kadar sürer. Yan tesirleri diğer beta-agonistlerinkine benzemektedir. Salbutamolun santral sinir sistemi üzerinde de etkisi vardır. Çocuklarda yan tesir olarak hiperaktivite ve manik davranış oluşturduğu, öfori verici etkisi nedeniyle astmalı olmayan kişilerin bu ilacı kötüye kullandığı bildirilmiştir (1).

Furosemid ise konjestif kalp yetmezliği, siroz ve nefrotik sendrom dahil böbrek hastalıklarına bağlı ödemin tedavisinde kullanılan, sülfonamid tipi bir kıvrım diüretikidir. Hafif ve orta derecedeki hipertansiyonda kullanılmaktadır. Hipertansif kriz ve akut pulmoner ödemde yardımcı ilaç olarak yararlı olmaktadır. Furosemid, özellikle konjestif kalp yetmezliğine bağlı ödemin kontrol altına alınmasında ve diğer diüretiklere cevap vermeyen veya özellikle şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda yararlı olabilmektedir (20). Hem salbutamol hem de furosemid, serum potasyum seviyesini azalttığından dolayı; bu iki ilaç beraber dikkatlice kullanılmalıdır ve kullanılan hasta doktor takibinde olmalıdır.

Tablo 3. Yoğun bakıma kabul edilen ve ilaç etkileşimi belirlenen hasta sayısının, ilaç etkileşim sayısı ile doktor branşı bazında sınıflandırılması

Doktor Branşı	Yoğun bakıma kabul edilen hasta sayısı, n	İlaç-ilaç etkileşimi belirlenen hasta sayısı, n	İlaç-ilaç etkileşimi sayısı
Enfeksiyon hastalıkları	1	1	18
Kardiyoloji	50	47	1281
Beyin ve sinir cerrahisi	10	10	714
Nöroloji	10	10	534
Dahiliye	6	6	94
Ortopedi ve travmatoloji	4	4	165
Göğüs hastalıkları	10	10	601
Tıbbi onkoloji	2	2	45
Nefroloji	1	1	29
Anestezi ve reanimasyon	4	3	77
Genel cerrahi	2	2	85
p değeri	0.000	0.000	0.000

Yapılan bu çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hasta sayıları doktor branşı bazında değerlendirildiğinde; branşlara göre beklenen ortalama hasta sayısı 9.1'dir. Kardiyoloji servisine kabul edilen hasta sayısı diğer servislerle kıyaslandığında sayının yüksek olduğu (%50), beyin ve sinir cerrahisi, nöroloji ve göğüs hastalıkları servisine kabul edilen hasta sayısının beklenen düzeyde olduğu, diğer kliniklerde ise beklenenden daha az olduğu ortaya konulmuştur. Bu durum, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 3).

İlaç-ilaç etkileşimi sayısı, doktor branşı bazında değerlendirildiğinde ise her bir branş başına düşen ilaç-ilaç etkileşimi sayısı 331.2'dir. Hasta sayısına bağlı olarak gerçekleşen ilaç etkileşimi sayısı kardiyoloji servisinde en yüksek; hasta sayısı az olan enfeksiyon hastalıkları ve nefroloji bölümünde en az olduğu görüldü ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 3).

Aynı şekilde çalışmaya dahil edilen hastalardan ilaç-ilaç etkileşimi belirlenen hastaların sayısı doktor branşı bazında değerlendirildiğinde; beklenen düzey, branş başına ilaç etkileşmesi görülen ortalama hasta sayısı 8.7'dir. İlaç etkileşimi görülen hastaların sayısı tablo 3. de görüldüğü üzere kardiyoloji servisinde yüksek olduğu; beyin ve sinir cerrahisi, nöroloji ve göğüs hastalıkları servisinde ise kabul edilen hasta sayısının beklenen düzeyde olduğu, diğer kliniklerde ise düşük olduğu anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Tablo 4.Yoğun bakıma kabul edilen hastaların branş bazında ve polifarmasi varlığı yönünden değerlendirilmesi

Doktor Branşı	Yoğun bakıma kabul edilen hasta sayısı, n	Polifarmasi varlığı
Enfeksiyon hastalıkları	1	1
Kardiyoloji	50	45
Beyin ve sinir cerrahisi	10	10
Nöroloji	10	10
Dahiliye	6	6
Ortopedi ve travmatoloji	4	4
Göğüs hastalıkları	10	10
Tıbbi onkoloji	2	2
Nefroloji	1	1
Anesteziyoloji ve reanimasyon	4	2
Genel cerrahi	2	2
p değeri	0.000	0.000

Yapılan bu çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hasta sayıları doktor branşı bazında değerlendirildiğinde; branşlara göre beklenen ortalama hasta sayısı 9.1'dir. Yoğun bakımdaki hastaların tedavisinde polifarmasi görülmesi 45 hasta ile en fazla kardiyolojik tanılarla yatan hastalarda görülmüştür (Tablo 4). Polifarmasi varlığının, doktor branşı bazında istatistiksel değerlendirmesi yapıldığında anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 5. İlaç-ilaç etkileşim varlığı ile cinsiyet ve polifarmasi varlığı arasındaki ilişki

İlaç-ilaç etkileşim Varlığı							
	Var		Yok		Toplam		p değeri
Cinsiyet	n	%	n	%	n	%	
Erkek	42	43.7	4	100.0	46	46.0	0.42
Kadın	54	56.3	0	0.0	54	54.0	
Polifarmasi Varlığı	n	%	n	%	n	%	p değeri
Var	92	95.8	1	25.0	93	93.0	0.001
Yok	4	4.2	3	75.0	7	7.0	

Ki-kare testi uygulandı

Tablo 5. için yapılan incelemelere göre; ilaç-ilaç etkileşim varlığının, hastaların cinsiyetinden bağımsız olduğu saptanmıştır ($p>0.05$). Hastaların yoğun bakım ünitelerinde kaldığı sürede, beş ve daha fazla ilacın bir arada kullanılmasını esas alan polifarmasi uygulamasında, ilaç-ilaç etkileşim varlığının polifarmasi oranını artırdığı ve ilaç-ilaç etkileşmesi görülen yoğun bakım hastalarının %95.8’inde polifarmasi görüldüğü; veriler istatistiki açıdan değerlendirildiğinde ise sonuçların anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 6. İlaç-ilaç etkileşim varlığı ile hastane kalış süresi ve kalem bazlı kullanılan ilaç sayısı arasındaki ilişki

İlaç-ilaç etkileşim varlığı Medyan (minimum-maksimum)			
	Var (n=96)	Yok (n =4)	p değeri
Kalem bazlı kullanılan ilaç sayısı	14 (3-35)	5 (3-7)	0.001
Hastane kalış süresi	4 (2-21)	2 (2-5)	0.077

Mann-whitney u testi uygulandı

İlaç-ilaç etkileşimi görülen hastalarda kullanılan kalem bazlı ilaç sayısının; ilaç-ilaç etkileşimi görülmeyen hastalara göre; anlamlı olarak arttığı görülmektedir ($p<0.001$). Ancak ilaç-ilaç etkileşmesi ve hastaların hastanede kalış süresi dikkate alındığında ise; ilaç etkileşim varlığının hastanede kalış süresi üzerine anlamlı bir fark yaratmadığı görülmektedir ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 7. Polifarmasi varlığı ile yaş, kalem bazlı kullanılan ilaç sayısı ve hastane kalış süresi arasındaki ilişki

Polifarmasi varlığı Medyan (minimum-maksimum)			
	Var (n=93)	Yok (n =7)	p değeri
Yaş	73 (24-96)	58 (21-66)	0.005
Kalem bazlı kullanılan ilaç sayısı	14 (6-35)	4 (3-7)	0.001
Hastane kalış süresi	4 (2-21)	2 (2-5)	0.017

Mann-whitney u testi uygulandı

Polifarmasi varlığının; hastaların yaşı, kalem bazlı kullanılan ilaç sayısı ve hastane kalış süreleri üzerine etkisi bakımından değerlendirme yapıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) görülmektedir (Tablo 7).

5.TARTIŞMA

Bu bölümde; çalışmaya dahil edilen yoğun bakım servislerindeki hastaların tedavileri esnasında meydana gelen ilaç-ilaç etkileşimlerinin incelenmesi amacıyla yürütülen araştırmanın bulguları, diğer araştırmacıların verileri doğrultusunda tartışılmıştır. Ayrıca elde edilen bulgular doğrultusunda, yapılması gerekenlerle ilgili önerilerde bulunulmuştur.

Potansiyel ilaç etkileşimlerinin her yaş grubundan hastaları etkilemesinin yanında, yaşlı hastaların %80'ini etkilediği bildirilmiştir (73). Potansiyel ilaç etkileşimleri, 60 yaş ve üzeri hasta gruplarında daha sık görülmektedir. Benzer şekilde cinsiyet de ilaç etkileşimleri için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İlaç etkileşimlerinin 60 yaş üzeri kişilerde sık görülmesinin sebebi, kronik hastalıklara bağlı olarak, çoklu tedavi protokölüdür. Ayrıca yaşlı hastaların karaciğer ve böbrek yetmezliğine bağlı, ilaç metabolizma ve eliminasyonunda azalma, ilaç etkileşmesine karşı yaşlı hastaları daha duyarlı hale getirmektedir (74).

Stokrom P450 inhibitörleri ile uyarıcılarının ve glikoprotein P'yi etkileyen ilaçların uygulanması, ilaç etkileşimi açısından önemlidir. Sitokrom P450 ve glikoprotein P'nin aktiviteleri, önemli miktarda ilacın farmakokinetik süreçlerinin belirleyicisi olup, yoğun bakım ünitesindeki klinik önemi olan ilaç etkileşimlerinden sorumludur (75, 76).

İlaç-ilaç etkileşiminin hastaların hastane yatış süresi üzerine olan etkisine bakılacak olunursa; 9 günden fazla hastanede kalan hastalarda, karşılaşılan etkileşim daha yüksek orandadır (77). Araştırmamızda ilaç-ilaç etkileşim varlığı tespit edilen hastaların, yoğun bakım kalış süreleri 5.39 gün olduğundan; ilaç-ilaç etkileşiminin yoğun bakım kalış süresi üzerine anlamlı bir fark yarattığı tespit edilememiştir ($p>0.05$).

İlaç etkileşimleri, tedavide kullanılan ilaç sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. İki farklı ilaç kullanan hastada tahmini olarak ilaç etkileşimi %5.6 olarak belirlenmişken, beş farklı ilaç kullanımında bu oran %56'ya ve yedi farklı ilaç kullanan hastada ise %100'e çıkmaktadır (78). Yapılan bu çalışmada da beş ve üzeri ilaç kullanıldığında %95.8 oranında ilaç-ilaç etkileşimi görülmüştür ve sonucun yapılan çalışmalarla benzer olduğu tespit edilmiştir.

En yaygın ilaç etkileşim potansiyeline sahip hastalık tanı sınıfı, kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler, boşaltım ve hormon sistemi hastalıklarının tedavi

protokolleri ilaç etkileşimleri ile doğrudan ilişkilidir (77). Bu araştırmada çalışmaya dahil edilen hasta grubunun %50'sini kardiyolojik bir hastalık tanısıyla yoğun bakıma kabul edilen hasta sınıfı oluşturmaktadır. Ayrıca hastalar, tanı bazlı sınıflandırıldığında da yine hastalara en fazla konulan tanı aterosklerotik kalp hastalığı tanısıdır. Bu veriler, daha önce yapılmış çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildiğini göstermektedir.

Üçüncü basamak sağlık kuruluşu yoğun bakım ünitesi hastalarının maruz kaldığı potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi üzerine, İsmail ve ark.'nın yapmış olduğu araştırmaya göre (79); albuterol-furosemid en sık görülen monitor-closely tip sınıf ilaç etkileşim grubu içerisinde yer almaktadır. Furosemidin, salbutamol ile birlikte kullanılması hastada hipokalemi riskini ortaya çıkarmaktadır. Ağır vakalarda hipokalemi; kas güçsüzlüğüne, felç, nefes alma ve kas paralizine bağlı olarak yutkunma güçlüğüne ve düzensiz kalp ritmine neden olabilmektedir. Bu iki ilacın birlikte kullanımının gerektirdiği durumda hasta sürekli takip edilmelidir. Etkileşim riskini düşürmek için ise ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (80, 81). Bu araştırmaya dahil edilen hasta grubunda tedavi protokolü farklılık göstermesine karşın, 47 hastada görülen salbutamol-furosemid ilaç etkileşim çifti en sık görülen ilaç etkileşim çiftidir. Literatürde yer alan bilgiler, yaptığımız çalışmayı doğrular niteliktedir.

Nobili ve ark.'nın yaptığı çalışmada (82), klinik ilaç etkileşimlerinin, polifarmasiyi artırdığı ve verilerin istatistiksel manada anlamlı bulunduğu belirtilmiştir ($p<0.01$). Cruciol-Souza ve ark.'nın çalışmasında ise (83); polifarmasi ile ilaç-ilaç etkileşimi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada ilaç-ilaç etkileşim varlığının, polifarmasi varlığını artırdığı ve bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; sonucun anlamlı olduğu ve literatür verileriyle uyumlu olduğu ortaya konulmuştur (Tablo 5).

Üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda; kardiyoloji servisindeki hastaların ilaç-ilaç etkileşimine maruziyeti %60.67 gibi yüksek bir oran olarak rapor edilmiştir (84). Yaptığımız araştırmadan elde ettiğimiz verilere göre; hastaların yoğun bakım servislerine gönderildikleri servis branşı ve hasta tanısı göz önünde bulundurulduğunda, kardiyoloji branşından yoğun bakıma sevk edilen elli hastanın kırkyedisinde ilaç-ilaç etkileşimi görülmektedir (Tablo 3). Yoğunlukla ilaç-ilaç etkileşiminin solunum ve kardiyovasküler sistem tanısıyla servise alınmış hastalardan meydana geldiği saptanmıştır. Bu veriler hastaların ilaç-ilaç etkileşimine maruziyeti ve belirlenmesi şeklinde yapılan diğer araştırmalardan elde edilen verilerle örtüşmektedir.

Polifarmasinin; ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç yan etkileri, tedaviyle uyumlu olmayan ilaç kullanımı, direk olarak tedavi maliyetinin artması gibi çoklu etkilere sebebiyet verdiği saptanmıştır (85). Col ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre (86); hastanın tedavisi esnasında aldığı ilaçların sayısı veya ilaçların dozunun günden güne artması, ilaç uyumsuzluğu ile doğrudan ilişkilidir. Artan bu uyumsuzluk hastane yatış süresini daha da uzatmaktadır. Yapılan bu çalışmada da polifarmasinin, hastaların hastane kalış süresini uzamasına etki ettiği istatistiksel olarak da doğrulanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 5). Bu veriler, hastaların uygunsuz ilaç kullanımını ve ilaç-ilaç etkileşimine maruziyetini ortaya koymaktadır. Ortaya çıkarılan bu sonucun literatürle desteklenmesi, doğrulanabilirlik açısından önemlidir. Bu problemlerin düzeltilmesi için; yapılan tedavinin durdurulması, alternatif başka ilaçların kullanılması, doz kısıtlaması gibi önlemler alınabilmektedir. Ayrıca hekimin yazdığı ilaç listesinin kontrolü de yaşanacak ilaç problemlerinin düzeltilmesi açısından önemlidir. Bunlar hastaların güvenli tedavisi açısından düşük maliyetli yöntemlerdir (87, 88).

Hastalardaki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri saptanırken, oluşan ilaç etkileşiminin hastada QT aralığını uzatan etkisi vurgulanmalıdır. Çünkü oluşan bu etki torsades de pointes, kardiyotoksisite ve kalp durması gibi endişe verici sebeplere yol açabilmektedir (89, 90). Yapılan bu araştırmada belirlenen; metronidazol + amiodaron, flukonazol + haloperidol ve amiodaron + haloperidol ilaç etkileşimleri, farmakodinamik sinerjizma veya potansiyel farmakokinetik ilaç etkileşimleri ile sözü edilen yan etkileri ortaya çıkarabilmektedir.

Yoğun bakımda yatan hastaların tedavisi sırasında karşılaşılan sorunlardan biri de uygun sedasyon süresidir. Çünkü hastaya göre en uygun sedasyon süresinin sağlanması; uzun süre mekanik ventilasyonlardan kaçınmak ve ventilasyon süresince, pnömoni riskini en aza indirmek için hasta takibi en uygun şekilde yapılmalıdır (91, 92). Reis ve Cassiani'nin yaptığı çalışmada (93); sedasyon ve analjezinin uzaması yönünde etki eden fentanil + flukonazol, midazolam + flukonazol, midazolam + morfin gibi ilaç-ilaç etkileşimleri ortaya konulmuştur. Yapılan bu çalışmada, flukonazol+midazolam, alprazolam + morfin, midazolam + morfin, propofol + morfin gibi ilaç kombinasyonları hastalara kullanıldığı zaman, ilaçların arasındaki etkileşimden kaynaklı olarak sedasyon süresini uzatan ilaç-ilaç etkileşim çiftlerinin varlığı ortaya konulmuştur. Literatürler, elde ettiğimiz verileri destekler niteliktedir.

Bu araştırmaya dahil edilen hastalarda saptanan, en fazla ilaç etkileşimlerinden biri de trombosit agregasyon inhibitörlerinin (düşük doz aspirin veya klopidoğrel)

heparin ile kombinasyonudur. Bu etkileşim; hastada görülebilecek kanama eğilimini arttıran en riskli ilaç etkileşimlerinin başında gelmektedir. Örneğin; enoksaparin + asetilsalisilik asit, enoksaparin + heparin, klopidoğrel + asetilsalisilik asit ve enoksaparin + klopidoğrel gibi ilaç çiftlerinin hastalarda kullanımına çalışmada çok sık rastlanmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken husus, hastaların tedavisinde risk-fayda ilişkisi gözetilerek; atriyal fibrilasyon ve akut koroner sendrom tanısı konulmuş hastalarda anti-tromboz etkinliğin artırılarak, kanama eğiliminin bilerek ve istenilerek yapıp yapılmadığı hususudur. Ayrıca bu tedavinin güvenilirliğini ve etkinliğini sağlamak için hastalar sürekli izlenmeli ve kontrol altında tutulmalıdır. Yapılan bu çalışmada; enoksaparin + asetilsalisilik asit kombinasyonu kırkaltı hastada, klopidoğrel + asetilsalisilik asit kombinasyonu otuz dört hastada kullanılmıştır. Kanama eğilimini artıran bu kombinasyonların hastalarda fazla oranda kullanılması risk-fayda oranı gözetilerek; bu ilaçların bilerek ve istenerek birlikte kullanıldığının kanıtıdır. Çalışmada kullandığımız ilaç etkileşim analiz programına göre klopidoğrel + asetilsalisilik asit kombinasyonu normal hastalarda kullanılmaması gereken; sadece kardiyovasküler hastalık risk grubunda olanların risk-fayda ilişkisi göz önünde tutularak kullanılması gereken bir ilaç kombinasyonudur. Mehta ve ark. (94) tarafından, hastalardaki iskemik komplikasyonları azaltan; perkütan koroner girişim (PCI) uygulanan hastalarda, uygulama sonrası dört haftalık süreyle verilen klopidoğrel + asetilsalisilik asit kombinasyonunun antiplatelet etkinliği; sadece asetilsalisilik asit alan hastalara göre üstün bulunmuştur. Çalışma esnasında kullandığımız ilaç analiz programının kanama eğilimi konusunda verdiği bilgiler; literatürde yer alan kanıtlanmış verilerle uyumlu olduğunu göstermektedir.

İlaç-ilaç etkileşimleri; çoklu ilaç tedavisi gören hastalarda morbiditenin en önemli sebeplerinden biri olmakla beraber anlamlı oranda mortaliteye de neden olabilmektedir (95).

Yapılan bu çalışmada istatistiksel manada değerlendirilme yapıldığında; polifarmasi varlığı ve kalem bazlı kullanılan ilaç sayısı, ilaç-ilaç etkileşim varlığını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (Tablo 5 ve 6). Polifarmasiyi etkileyen faktörler olarak; yaş, kalem bazlı kullanılan ilaç sayısı ve hastane kalış süresi bulunmuştur (Tablo 7). Yani ilaç-ilaç etkileşim varlığının birden fazla değişkenin bir araya gelmesiyle oluştuğu söylenebilmektedir. Mateti ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre (96) ilaç-ilaç etkileşimini etkileyen faktörler yaş, cinsiyet, reçetelenen ilaç sayısı, hastane

kalış süresi gibi çoklu faktörlerdir. Literatür bilgisi, yapılan bu çalışmayla örtüşmekte olup, elde edilen verileri destekleyici niteliktedir.

Yapılan bu araştırmada yaş, cinsiyet, polifarmasi ve çoklu hastalığa bağlı hastaların kullandıkları ilaç sayısı; ilaç etkileşiminin oluşması için risk faktörü olarak belirlenmiştir (Tablo 5-7). Shah ve ark.'nın yaptığı çalışmada (97) da ilaç etkileşimini oluşturan risk faktörlerinden birisi olarak polifarmasi varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca hastaya reçete edilen ilaç sayısının ilaç-ilaç etkileşimi ile doğrudan ilişkili olduğu da bulunmuştur. Bundan başka, Arvind ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre de (98); hastaların yaşlı olması ve reçete edilen ilaç sayısının fazla olması ilaç-ilaç etkileşimini artıran önemli bir unsur olduğu bulunmuştur. Yapılan bu çalışmanın bulguları literatürde yer alan diğer çalışmaların verileriyle örtüşmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışılan hasta grubunda; %93 çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi varlığı) ve %96 en az bir ilaç-ilaç etkileşim varlığı tespit edilmiştir. Bu çalışma, hastaların daha güvenli ilaç tedavilerinin yapılması açısından gerek hekim gerekse de servis çalışanlarının farkındalığını artırması açısından önemlidir. Hemen hemen hergün yeni bir ilacın piyasaya çıkması; ilaç-ilaç etkileşiminin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca hastaların polifarmasiye maruziyetini artırmakta ve hekimin, hastanın tedavisindeki ilaçları değiştirmesine yol açmaktadır. Bu sebepten dolayı ilaç-ilaç etkileşiminin tüm hastane servislerinde mümkün olduğunca farkındalığının sağlanması gerekmektedir. Karşılaşılan tüm ilaç etkileşimleri kayıt altına alınmalı, hastane programları tarafından ilaç etkileşimleri tespit edilmeli ve hastanın ilaç rejimine bu şekilde yön verilmelidir. Yatan hastaların ilaçlarının istenildiği sisteme entegre edilen, ilaç etkileşimlerini tanımlayan programların olması, hastaların ilaç istem belgelerinin uzman eczacılar tarafından kontrol edilmesi ve ilaç etkileşimleriyle gerek kurum içi gerekse de ulusal manada eğitimlerin olması; hastanelerdeki tüm yatan hastaların ilaç etkileşimlerine maruziyetini en aza indirecektir. Bu sayede hastaların hem hastane kalış süresinin kısaltılması, hem de hasta maliyetinin sağlık sistemine etkisinin azaltılması yönünde bir fayda sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonucuna göre; Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde başlatılan uzman eczacılık eğitiminin ne kadar gerekli ve önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13. Baskı, Ankara: Pelikan Yayıncılık Ltd.Şti; 2012, 104-113.
2. Hartshorn EA. Drug Interaction. *Ann Pharmacother* 2006;40(1):112-113.
3. Ritschel WA, ed. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. 4th Ed. Hamilton, IL: Drug Intelligence; 1994, 1-2.
4. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs; an update. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:210–219.
5. Tatro DS, *Drug Interaction Facts*, 4th ed. Facts and Comparisons, St. Louis, MO; 1997.
6. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing duodenal ulcers? *Gastroenterology* 1990;99:345–351.
7. Knupp CA, Barbhaiya RH. A multiple-dose pharmacokinetic interaction study between didanosine (Videx) and ciprofloxacin (Cipro) in male subjects seropositive for HIV but asymptomatic. *Biopharmaceut Drug Disp* 1997;18:65–77.
8. Polk RE. Drug–drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. *Am J Med* 1989; 87: 76–81.
9. Sahai J, Gallicano K, Oliveras L, Khaliq S, Hawley-Foss N, Garber G. Cations in the didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:292–297.
10. Lomaestro BM, Bailie GR. Quinolone-cation interactions: a review. *DICP* 1991;25:1249–1258.
11. Neuvonen PJ, Gothon G, Hackman R, Björkstén K. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *Br Med J* 1970;4:532–534.
12. Leyden JJ. Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride. Effect of food, milk, and iron. *J Am Acad Dermatol* 1985;12(2 Pt 1):308–312.
13. Campbell NR, Hasinoff BB. Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:251–255.
14. Welling PG. Interactions affecting drug absorption. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:404–434.
15. Malhotra AK, Murphy GM. Jr, Kennedy JL Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry* 2004;161:780-796

16. Krishna DR, Klotz U. Extrahepatic metabolism of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:144–160.
17. Paine MF, Khalighi M, Fisher JM, Shen DD, Kunze KL, Marsh CL, et al. Characterization of interintestinal and intrainestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:1552–1562.
18. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Ann Rev Pharmacol Tox* 1998;38:389–430.
19. Kolars JC, Schmiedlin-Ren P, Schuetz JD, Fang C, Watkins PB. Identification of rifampin-inducible P450IIIA4 (CYP3A4) in human small bowel enterocytes. *J Clin Invest* 1992;90:1871–1878.
20. Kathleen M, Sugiyama Y. İlaç Metabolizması. İçinde: *Tedavinin Farmakolojik Temeli*, Süzer Ö (çeviri editörü). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker, 11/E. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri LTD. Şti; 2009,71-92.
21. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR Jr. Torsades des pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990;264:2788–2790.
22. Honig PK, Woosley RL, Zamani K, Conner DP, Cantilena LR . Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:231–238.
23. Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, Neuvonen P. Itraconazole prevents terfenadine metabolism and increases risk of torsades de pointes ventricular tachycardia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:191–193.
24. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Conner DP, Mullin JC, Cantilena LR. Terfenadine-ketoconazole interaction, pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. *JAMA* 1993;269:1513–1518.
25. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998;18:84–112.
26. Yuksel N. Sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşimleri www.klinikpsikiyatri.org/files/journals/1/305.pdf 30 Kasım 2017.
27. Davis MP, Homs J. The importance of cytochrome P450 monooxygenase CYP2D6 in palliative medicine. *Support Care Cancer* 2001;9:442–451.
28. Ciummo P, Katz NL. Interactions and drug-metabolizing enzymes. *Am Pharm* 1995;35: 41-52.

29. Ereshefsky L, Riesenman C, Lam YWF. Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:10-19.
30. Ceran N. Antibiyotiklerle ilişkili ilaç etkileşim. www.klimik.org.tr/wpcontent/1082011112050-ht1jjbxwhhqv.pdf 23 Eylül 2017.
31. Wilkinson GR. Pharmacokinetics. The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed New York: McGraw-Hill. 2001;3–29.
32. Angela D, M. Kashuba and Joseph S. Bertino. Drug Interactions in Infectious Diseases: *Mechanisms of Drug Interactions* I. X, 534, 3 illus., Hardcover: 2005;13-39.
33. van Ginneken CA, Russel FG. Saturable pharmacokinetics in the renal excretion of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:38–54.
34. Kampmann J, Hansen JM, Siersbaeck-Nielsen K, Laursen H. Effect of some drugs on penicillin half-life in blood. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:516–519.
35. Ito T, Yano I, Tanaka K, Inui KI. Transport of quinolone antibacterial drugs by human P-glycoprotein expressed in a kidney epithelial cell line, LLC-PK1. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:955–960.
36. Wakasugi H, Yano I, Ito T, Hashida T, Futami T, Nohara R. Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: interaction with P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:123–128.
37. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Itraconazole increases plasma concentrations of quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:510–517.
38. Silva AE, Reis AM, Miaso AI, Santos JO, Cassiani SH. Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinela do Estado de Goiás, Brasil. *Rev Latinoam Enferm*. 2011;19(2):378-86.
39. Aljadhey H, Mahmoud MA, Mayet A, Alshaikh M, Ahmed Y, Murray MD, et al. Incidence of adverse drug events in an academic hospital: a prospective cohort study. *Int J Qual Health Care* 2013;25(6):648-655.
40. Yunes LP, Coelho TA, Almeida SM. Principais interações medicamentosas em pacientes da UTI-adulto de um hospital privado de Minas Gerais. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde* 2011;2(3):23-26.
41. Seynaeve S, Verbrugghe W, Claes B, Vandenplas D, Reyntiens D, Jorens PG. Adverse drug events in intensive care units: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. *Am J Crit Care* 2011;20 (6):131-140.
42. World Health Organization. Definitions.

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf 15 Nov 2017

43. Iyer SV, Harpaz R, LePendur P, Bauer-Mehren A, Shah NH. Mining clinical text for signals of adverse drug-drug interactions. *J Am Med Inform Assoc* 2014;21(2):353-362.
44. Almeida SM, Gama CS, Akamine N. *Prevalência e classificação de interações entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva*. Einstein (São Paulo) 2007;5(4):347-351.
45. Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008;20(4):349-354.
46. Mazzola PG, Rodrigues AT, Cruz AA, Marialva M, Granja S, Battaglini SC, et al. Perfil e manejo de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições de UTI. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde* 2011;2(2):15-19.
47. Aktay G, Hamit Hancı İ, Balseven A. İlaç Etkileşimleri ve Hekim Sorumluluğu, *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2003;12(7):261-4
48. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(2):133-143).
49. Türkiye İstatistik Kurumu. Nüfus Projeksiyonları <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=15844> 16 Mart 2017.
50. Azad N, Tierney M, Victor G, Kumar P. Adverse drug events in the elderly population admitted to a tertiary care hospital. *J Healthc Manag* 2002;47:295-306.
51. Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, Theodorou AA, Priestley G. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. *Crit Care Med* 2006;34:415-425.
52. Lima REF, Cassiani SHB. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Latinoam Enfermagem* 2009 Mar-Apr;17(2):222-7.
53. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dalgı N, Arıogul S. Polypharmacy in elderly: Does evidence based medicine brings more drug usage? 3rd European Geriatrics congress. *J Nutri, Health and Aging* 2004;8:280.
54. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_publication_file/polypharmacy-andmedicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf 6 Mayıs 2017.

55. Friend DG. Polypharmacy; multiple-ingredient and shotgun prescriptions. *N Engl J Med* 1959;260:1015–18.
56. M. Monegat, C. Sermet, M. Perronnin, E. Rococo. Polypharmacy: Definitions, Measurement and Stakes Involved Review of the Literature and Measurement Tests http://www.irdes.fr/english/issues-in-health-economics/204-polypharmacy_definitions-measurement-and-stakes-involved.pdf 12 Ekim 2017
57. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5(4):345–351.
58. Green JL, Hawley JN, Rask KJ. Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for adverse drug events in an elderly outpatient population? *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5(1):31-39.
59. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315:1096–1099.
60. Doshi JA, Shaffer T, Briesacher BA. National estimates of medication use in nursing homes: findings from the 1997 medicare current beneficiary survey and the 1996 medical expenditure survey. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:438- 443.
61. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. Section Editor: Schmader KE, Deputy Editor: Sokol HN. UpToDate. Last updated June 2011.
62. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992;21:294-300.
63. Hanlon JT, Linblad CI, Hajjar ER, McCarthy TC. Update on drug-related problems in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003;1:38- 43.
64. Arıogul S. Geriatri ve Gerontoloji. Halil M; Yaşlı Hastalarda Polifarmasi. 1. Baskı Ankara MN Medikal & Nobel 2006:393-400.
65. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rotschild J, DeBellis KR, Seger AC, et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1349–1354.
66. Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987;107:169–173.
67. Sloan RW. Drug interactions. *Am Fam Physician* 1983;27:229 –238.
68. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Lijima K, et al. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 2011;11:438–444.

69. Boyle N, Naganathan V, Cumming RG. Medication and falls: risk and optimization. *Clin Geriatr Med* 2010;26:583–605.
70. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30–39.
71. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:40–50.
72. Heuberger RA, Caudell K. Polypharmacy and nutritional status in older adults. *Drugs Aging* 2011;28:315–323.
73. Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Boger RH. Drug drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38(11):504-513.
74. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle A J, Armstrong EP, Van Bergen RC, et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2004;44(2):142-151.
75. Mouly S, Meune C, Bergmann JF. Mini - series: I. Basic science. Uncertainty and inaccuracy of predicting CYP - mediated in vivo drug interactions in the ICU from in vitro models: focus on CYP3A4 *Intensive Care Med* 2009;35:417–429.
76. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism –based inhibition of cythochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2008;29:687–710
77. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug- disease interactions in the ED: Analysis of a high-risk population. *J. Emerg. Méd* 1996;14(5):447-450.
78. Zagaria MAE. Pharmaceutical care of the older patient. *US Pharm.* 2000;25:94-95.
79. Ismail M, Khan F, Noor S, Haider I, Haq IU, Ali Z, et al. Potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in Pakistan. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(5):1052-6
80. Micromedex®, Cerner Multum™ , Wolters Kluwer™ . Drug Interaction Report. [//www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=109-0,1146-0](http://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=109-0,1146-0) 10 Eylül 2017
81. Canadian Institutes of Health Research. Drug Identification <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00695> 15 Eylül 2017

82. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:507–519.
83. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci* 2006;9:427–433.
84. Patel VK, Acharya LD, Rajakannan T, Surulivelrajan M, Guddattu V, Padmakumar R. Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. *Australas Med J* 2011;4(1):9–14.
85. Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: The cure becomes the disease. *J Gen Intern Med* 1993;8:278–283.
86. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841–845.
87. Thiyagu R, Mallayasamy SR, Rajesh V, Varma Muralidhar, Prabhu Smitha, Vidyasagar Sudha, et al. Development of indicators for identifying adverse drug events in an Indian tertiary care teaching hospital. *Drug Healthc Patient Saf* 2010;2:95–100.
88. Rajesh V, Surulivelrajan M, Vijayanarayana K, Sravanthi L, Pranitha M, Rodrigues G, et al. Development of Trigger Tool for Identifying Adverse Events in Surgery: Experience of a Pilot Study. *Asian J Pharm Health Sci* 2013;3(3):791–99.
89. Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, Pappas LK, Gavrielatos G, Alexanian IP, et al. Clinical characteristics of patients with drug - induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clin Res Cardiol* 2009;98:208–12
90. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug - induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007;153:891–9.
91. Schweickert WD, Kress JP. Strategies to optimize analgesia and sedation. *Crit Care* 2008;12:3–6.
92. Devlin JW. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:403–7.
93. Reis AM, Cassiani SH. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:9–15.

94. Mehta SR, Yusuf S, on behalf of the CURE Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme: rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21:2033–41.
95. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brors O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med.* 2001;250(4):327-41.
96. Mateti UV, Rajakannan T, Nekkanti H, Rajesh V, Mallaysamy SR, Ramachandran P. Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients. *J Young Pharmacists* 2011;3:329–33.
97. Shah S, Naqvi BS, Zehra A, Ali D, Saeed R, Naqvi GR. Quantitative Analysis of Drug- Drug Interactions of OTC Drugs with other Prescribed Drugs Collected from Different Hospitals and Clinics of Karachi, Pakistan. *J Pharm Sci* 2011;4(2):137–48.
98. Arvind K, Churi Shobha. Assessment of drug-drug interactions in hospitalizes patients in India. *Asian J Pharm Clinical Res* 2011;1(4):62–65.

EKLER

Ek-1: Girişimsel Olmayan Etik Kurul Kararı

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
25/05/2016	4	2016/ 4-16

Adıyaman Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi Prof.Dr.İdris TÜREL'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Adıyaman Eğitim Araştırma Hastanesi reanimasyon, dahiliye ve kardiyoloji yoğun bakım hastalarına kullanılan ilaçların potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin araştırılması" adlı proje için hazırlanmış olan ve 06/05/2016 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmamanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmamanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(Katılmadı)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

Prof. Dr. Mehmet TORĞUT
Üye

Yrd. Doç. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

Doç. Dr. Musa ABES
Üye

(Katılmadı)
Yrd. Doç. Dr. Hamit Sinan HATİPOĞLU
Üye

Doç. Dr. Tuncay GELİK
Üye

Yrd.Doç.Dr. Ali PARTAR
Üye

Avukat Semra Aksu ÖZEL
Üye



ÖZGEÇMİŞ

1987 Yılı Gölbaşı/Adıyaman doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi Gölbaşı'nda tamamladım. 2011 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldum. 1 yıl serbest eczacı olarak çalıştıktan sonra Sağlık Bakanlığı bünyesine başvurduğum ve atandım. 6 yıldır kurum eczacısı olarak çalışmaktayım. Halen Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapmaktayım. Evli ve bir kız çocuğu babasıyım.

