T.C.

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

ÇOKLU İLAÇ KULLANAN ACİL SERVİS HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ; UYGUNLUK VE RİSKLER

Dr. Neriman YARDIMCI YAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Cüneyt HOCAGİL

ZONGULDAK

2023

T.C.

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

ÇOKLU İLAÇ KULLANAN ACİL SERVİS HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ; UYGUNLUK VE RİSKLER

Dr. Neriman YARDIMCI YAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Cüneyt HOCAGİL

ZONGULDAK

2023

ÖNSÖZ

Uzun ve yorucu geçen uzmanlık eğitimimin bitişi manasına gelen bu tezi bitirmenin mutluluk ve gururunu yaşamaktayım.

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecinde danışman hocam olarak yardımını her zaman hissettiğim ana bilim dalı başkanımız Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Cüneyt HOCAGİL'e teşekkürü bir borç bilirim. Uzmanlık eğitimim sırasında bana her zaman örnek olan ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Hilal HOCAGİL ve Dr. Öğr. Üyesi Şükran KOCA'ya minnetlerimi bu vesile ile sunmak isterim.

Doğduğum günden bugüne kadar her türlü desteklerini hissettiğim ve hissetmeye devam ettiğim annem Fatime YARDIMCI ve babam Hasan YARDIMCI'ya teşekkür ederim. Yanımda birisine ihtiyaç duyduğum her an varlığı ile beni rahatlatan kardeşlerim Nuran YARDIMCI DARENDE ve Oğuzhan YARDIMCI'ya minnettarım.

Tez hazırlık sürecinde ve yazımı sırasındaki desteklerinden ötürü eşimin biricik kardeşi Zeynep Seteney YAR KARAOĞLU'na teşekkür ederim. İstatistik çalışmlarındaki desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Çağatay BÜYÜKUYSAL'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitim boyunca birlikte çalıştığım başta tüm hekim arkadaşlarım olmak üzere hemşire ve intorn olarak bu süreci daha güzel hale getiren çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu sürecin sonunda hayatıma girerek hem asistanlğımı hemde hayatımı güzelleştiren eşim Muhammed Ali YAR ve kızım Zeynep Ahsen YAR'a hayatımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

ZONGULDAK/2023 *Dr. Neriman YARDIMCI YAR*

ÖZET

Neriman YARDIMCI YAR, Çoklu İlaç Kullanan Acil Servis Hastalarının Değerlendirilmesi; Uygunluk ve Riskler, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2023.

Amaç: Beş ve daha fazla ilaç kullanımı olarak tanımlanan 'polifarmasi-çoklu ilaç kullanımı' giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça ilaç-ilaç etkileşimi riskinde de artış görülmektedir. Çalışmamızın amacı çoklu ilaç kullanan acil servis hastalarının demografik özelliklerini, kullandığı reçeteli/reçetesiz ilaçlar arasındaki uygunsuzlukları ve riskli alımların sıklığının belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi tıp fakültesinde 01.03.2019- 31.08.2019 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya hastanemiz acil servise başvuran 18 yaş ve üstü, 5 ve daha fazla ilaç kullanımı olan, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Olgu rapor formu dolduruldu. Çoklu ilaç kullanımlarında ilaç etkileşimleri için 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç Etkileşimleri' veri tabanında incelendi. Veriler R. 3.2.2.2 paket programı ile istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 700 hastanın 422'si (%60,3) kadın, 278'i (%39,7) erkekti. Yaş ortalaması 66,92±12,18 olarak tespit edildi. En sık ilaç kullanım oranına 5-8 (%78) arası ilaç kullanımı sahipti. Çalışmaya dahil edilen hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ilk sıradaydı. En sık kullanılan ilk üç ilaç sırasıyla antihipertansif, antiülser ve antiplatelet ilaçlardı. Yakın takip gerektiren D kategorisinde 273 (%39), birlikte kullanılmaması gereken X kategorisinde 71 (%10,1) hastada ilaç-ilaç etkileşimi saptandı.

Sonuç: Yakın takip gerektiren D kategorisinde antiepileptik ilaçlar, analjezik ilaçlar ve insülin ilk üç sırada bulunmuştur. Birlikte kullanılmaması gereken X kategorisinde ise antiepileptik ilaçlar, inhaler ilaçlar, antibiyotik ve benign prostat büyümesi için verilen ilaçlar ilk üç sırada tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Acil servis, Çoklu ilaç, Polifarmasi, İlaç-İlaç Etkileşimi, Lexicomp*

ABSTRACT

Neriman YARDIMCI YAR, Evaluation of Emergency Room Patients with a History of Multiple Drug Use; Suitability and Risks, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Medical Speciality Thesis, 2023

Aim: Polypharmacy, defined as the use of five or more drugs, is an increasingly important public health problem. As the number of drugs used increases, the risk of drug-drug interactions also increases. The aim of our study is to determine the demographic characteristics of emergency room patients using multiple drugs, discrepancy among prescription/nonprescription drugs and the frequency of risky drug intake.

Materials and Methods: The study was conducted prospectively between 01.03.2019 and 31.08.2019 at Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine. Of patients using 5 or more drugs and aged 18 years or over, those who accepted to participate in the study was included in this study. The case report form was filled. Drug interactions in multi-drug use were investigated in the "UpToDate^{R}Lexicomp^{R} Drug Interactions" database. The data were statistically analyzed by using R. 3.2.2.2 package program.

Results: Of 700 patients included in the study, 422 (60.3%) were female and 278 (39.7%) were male. The mean age was 66.92±12.18 years. Among all, the group of patients using 5-8 drugs was the most frequent with a rate of 78%. Cardiovascular diseases were in the first place among the patients included in the study. The first three most prevalent drugs were established as antihypertensive, antiulcer and antiplatelet drugs, respectively. Drug interactions were detected in 273 (39%) patients in category D requiring close follow-up, and in 71 (10.1%) patients in category X, to be avoided.

Conclusion: In category D, which requires close follow-up, antiepileptics, analgesics and insulin ranked in the top three. In category X, which needed to be avoided, antiepileptics, inhaler drugs, antibiotics and benign prostate hyperplasia drugs ranked in the top three.

Key Words: *Emergency Department, Multi-drug, Polypharmacy, Drug-Drug Interaction, Lexicomp*

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İlaç Nedir	3
2.1.1. Antihipertansif İlaçlar	3
2.1.2. Antikoagülan İlaçlar	5
2.1.3. Antiplatelet (Antitrombositik) İlaçlar	5
2.1.4. Diüretik İlaçlar	6
2.1.5. Antiaritmik İlaçlar	7
2.1.6. Antihiperlipidemik İlaçlar	9
2.1.7. Analjezik İlaçlar (NSAİİ ve Opioid Analjezikler)	10
2.1.8. Antidiyabetik İlaçlar	11
2.1.9. İnhaler ilaçlar	13
2.1.10. Antiepileptik İlaçlar	14
2.1.11. Antiülser İlaçlar	15
2.1.12. Antibiyotik (Antimikrobiyal İlaçlar)	16
2.1.13. Benign Prostat Büyümesi İçin İlaçlar	18
2.1.14. Antineoplastik (Kemoterapötik) İlaçlar	18
2.1.15. Tiroid İlaçları	20
2.1.16. Antianemik ilaçlar-Vitaminler	21
2.1.17. Psikotropik ilaçlar	22
2.1.18. Kortikosteroid- Antiromatizmal İlaçlar	25

2.1.19. Antianjinal ilaçlar	26
2.1.20. Antihistaminik İlaçlar	27
2.2. Bitkisel ve/veya Alternatif İlaç Kullanımı	28
2.3. Çoklu İlaç Kullanımı (Polifarmasi)	30
2.4. İlaç-İlaç Etkileşimi	30
2.4.1. Farmasötik İlaç-İlaç Etkileşimleri	31
2.4.2. Farmakokinetik İlaç-İlaç Etkileşimleri	31
2.4.2.1. Emilim düzeyinde ilaç etkileşimleri	32
2.4.2.2. İlaçların dağılımlarının değişmesi nedeni ile etkileşimleri	32
2.4.2.3. Metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimleri	33
2.4.2.4. İlaçların atılımları sırasında meydana gelen etkileşimleri	33
2.4.3. Farmakodinamik İlaç-İlaç Etkileşimleri	34
2.4.4. Birlikte Kullanımı Önerilmeyen (Kontraendike) İlaç Kullanımı	40
2.5. İlaç Endikasyonu ve Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı	40
2.6. İlaç Reçetesi ve Reçete Dışı İlaç Kullanımı	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Olgu Rapor Formunun Tasarımı	42
3.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Belirlenmesi	42
3.3. Çalışma Formunun Oluşturulması	42
3.4. Verilerin Toplanması	43
3.5. Verilerin Analizi	44
4. BULGULAR	45
4.1. Demografik ve Genel Bilgiler	45
4.1.1. Hastaların Kullandıkları İlaçlara göre Cinsiyet Dağılımları	45
4.1.2. Çoklu İlaç Kullanımının Yaşa Göre Dağılımı	46
4.1.3. Bitkisel ve /veya Alternatif İlaç Kullanımının Cinsiyete göre Dağılımı	46
4.2. Katılımcıların Kullandıkları İlaç Sayısı	47
4.3. İlaçları Yazan Hekim ve Kurum/Hastane Bulguları	48
4.4. İlaç Kullanım Bilgi Durumu Değerlendirmesi	50
4.5. Katılımcıların Sahip oldukları Hastalıklar ve Dağılımı	50

4.6. Hastaların Kullandıkları İlaçların Sınıflandırılması	51
4.7. Hastaların Kullandıkları İlaçların Endikasyonu	52
4.8. Hastaların Kullandıkları İlaçlar Arası Endikasyon Dışı Kullanımı	53
4.9. Reçete Kaskadı	53
4.10. İlaç-İlaç Etkileşimi	53
4.11. Hastaların kullandıkları İlaçların 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç Etkileşimleri'ne göre Sayısı ve Dağılımı	54
4.12. Hastaların Kullandıkları İlaç Sayısı ile Hastalıklar Arasındaki İlişki	60
4.13. Hastaların Kullandıkları Bitkisel ve/veya Alternatif İlaç Sayısı ile Hastalıklar Arasındaki İlişki	61
4.14. İlaç-İlaç Etkileşim Sınıflarına göre Reçeteli veya Reçetesiz İlaç Kullanımı	62
4.15. Hastalıklara göre İlaç-İlaç Etkileşim Sınıflarının Değerleri	63
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ	74
7. KAYNAKLAR	75
8. EKLER	85
Ek 1: Etik Kurul Onay Formu	85
Ek 2: Olgu Rapor Formu	86

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge/Kısaltma	Açıklamalar
ACEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ADH	Antidiüretik Hormon
AHA	American Heart Association
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
BOS	Beyin Omirilik Sıvısı
COX 1-2	Siklooksijenaz 1-2
DM	Diyabetes Mellitus
ESC	European Society Of Cardiology
ESH	European Society Of Hypertension
GABA	Gama Amino Buturik Asit
IKS	İnhale Kortikosteroidler
INR	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
KOAH	Kronik Obstuktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
MAOI	Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
NSAİİ	NonSteroid Antiinflamatuar İlaçlar
OTC	Over the Counter (Reçetesiz İlaç)
PCSK9	Proprotein Konvertaz Subtisilin/Kexin Tip 9
PPI	Proton Pompa İnhibitörleri
SGLT-2	Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2
SNRI	Serotonin ve Norepinephrine Reuptake İnhibitor
SSRI	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitor
SSS	Santral Sinir Sistemi
TEMD	Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Aralarında farmasötik geçimsizlik bulunan bazı ilaçlar	31
2	En sık karşılaşılan ilaç-ilaç etkileşimleri	35
3	En riskli ilaç-ilaç etkileşim örnekleri	38
4	En tehlikeli İlaç-İlaç Etkileşimleri 39	
5	İlaç etkileşimlerine ulaşılabilecek web siteleri ve veri tabanları	39
6	Kullanılan ilaç sayısının cinsiyete göre dağılımı.	45
7	Çoklu İlaç Kullanımının Yaşa Göre Dağılımı	46
8	Bitkisel ve/veya Alternatif İlaç Kullanımının Cinsiyete Göre Dağılımı.	47
9	Hastalıklar	51
10	Kullanılan ilaçların sınıflandırılması.	51
11	Kullanılan İlacın Endikasyon Sayısı.	52
12	İlaçlar arası endikasyon dışı kullanım.	53
13	Reçete Kaskadı Sayısı.	53
14	İlaç-İlaç Etkileşimi ve Kategorilere Göre Dağılımı.	54
15	Katılımcıların kullandığı İlaçların 'UpToDateR LexicompR İlaç etkileşimleri'ne göre X kategori sayısı ve dağılımı.	55
16	Katılımcıların kullandığı İlaçların 'UpToDateR LexicompR İlaç etkileşimleri'ne göre D kategori sayısı ve dağılımı.	56
17	Katılımcıların kullandığı İlaçların 'UpToDateR LexicompR İlaç etkileşimleri'ne göre C kategori sayısı ve dağılımı.	57
18	Katılımcıların kullandığı İlaçların 'UpToDateR LexicompR İlaç etkileşimleri'ne göre B kategori sayısı ve dağılımı.	58
19	Katılımcıların kullandığı İlaçların 'UpToDateR LexicompR İlaç etkileşimleri'ne göre A kategori sayısı ve dağılımı.	59
20	Hastalıklara göre Çoklu İlaç Kullanımı.	60
21	Hastalıklara göre Bitkisel ve/veya Alternatif İlaç Kullanımının dağılımı.	62
22	Hastalıklara göre X kategori ilaç etkileşim sınıflarının değeri.	64
23	Hastalıklara göre D kategori ilaç etkileşim sınıflarının değeri.	64
24	Hastalıklara göre C kategori ilaç etkileşim sınıflarının değeri.	64
25	Hastalıklara göre B kategori ilaç etkileşim sınıflarının değeri.	65
26	Hastalıklara göre A kategori ilaç etkileşim sınıflarının değeri.	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şeklin Başlığı	Sayfa No
1	Kullanılan ilaç sayısının dağılımı.	47
2	İlaçları yazan Hekim Sayısının Dağılımı.	48
3	İlaçları veren kurum/hastane dağılımı.	49
4	İlacı veren hekim ile yapılan rutin kontrollerin oranı.	49
5	İlaç Kullanım Bilgi Durumu.	50
6	12 ve daha fazla ilaç kullanım oranının fazla olduğu hastalıkların dağılımı.	61
7	İlaç Etkileşim Sınıflarına göre Reçeteli veya Reçetesiz İlaç Kullanımının Dağılımı.	63

1. GİRİŞ

“Zehirler ve ilaçlar çoğu zaman farklı amaçlarla verilen aynı maddelerdir.” Peter Mere Latham (1789-1875) (1).

İlaçlar, hastalıkların ilerlemesinin önlenmesi, prognozun iyileştirilmesi, fizyolojik semptomların (örneğin ağrı) yönetimi, kronik hastalıkların rutin yönetilmesinde ve zihinsel sağlık sorunlarının iyileştirilmesi dahil olmak üzere birçok durumda kilit rol oynamaktadır (2).

Dünya yaşlı nüfusu hızla artmakta 2050 yılına kadar yetişkin ve genç nüfusundan dört kat fazla olması beklenmektedir. Nüfusun yaşlanması aynı zamanda birden fazla kronik hastalığa (komorbit veya multimorbidite) ve çoklu ilaç kullanımına (polifarmasi) neden olmaktadır (3). Kronik hastalık kılavuzlarına göre anahtar müdahale olarak kabul edilen farmakolojik tedaviler birden fazla ilacın reçetelenmesine neden olmaktadır. Birden fazla ilacın kullanımı için “Polifarmasi” terimi kullanılsa da kesin bir tanımı bulunmamaktadır (2). Literatürde beş ve daha fazla ilacın kullanılması ‘’polifarmasi’’ olarak tanımlanmaktadır (4).Yaşlı bireylerin büyük bir kısmı daha fazla ilaç kullandığından, on ilaçtan fazla ilaç kullanımı aşırı polifarmasi veya hiperpolifarmasi olarak ifade edilmektedir (5). Polifarmaside en çok reçeteli ilaçlara atıfta bulunmasına rağmen, kullanılan reçetesiz ve bitkisel ya da takviyelerin sayısı da dikkate alınmalıdır. Bitkisel ilaçlar, reçete edilen ilaç tedavileriyle etkileşime girebilmektedir. Etkileşimin özellikle olumsuz yönde olması nedeni ile sıradan olmayan ilaçların da sorgulanması rutin yapılmalıdır (6).

İlaçlar önemli sağlık yararları getirse de, çoklu ilaç kullanımı; advers ilaç reaksiyonlarında artış, ilaç-ilaç etkileşimleri artışı, ilaç-hastalık etkileşimleri riski veya potansiyel olarak uygun olmayan ilaçların kullanımı ile ilişkili olmaktadır (5).

Komorbit hastalıklar yaşlı populasyonda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu durum hem sağlık çalışanları hem de hastalar için terapötik yönetimin karmaşıklığını artırmakta ve sağlık sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Komorbit hastalık ve yaşlılık; yaşam kalitesinde, kendi kendine bakımda, bilişsel fonksiyonlarda ve hareketlerde azalmaya neden olmaktadır. Sonuç olarak kullanılan ilaç sayısı; sağlık bakım kaynakları kullanımı, maliyet ve ölümlerin artışı ile ilişkili olmaktadır.

Polifarmasi ilaç-ilaç etkileşimini ve potansiyel olarak uygun olmayan ilaçların reçetelenmesini arttırmaktadır (7).

İlaç tedavisini düzenlemek tedavinin bir parçasıdır. Bir ilacın reçetelenme süreci karmaşıktır. Hastanın fizyolojik durumuna göre uygun ilacın, doz ve programının belirlenmesi, etkililik ve toksisitenin izlenmesi, hastanın yan etkiler hakkından bilgilendirilmesi gibi faktörleri içermektedir. Birden fazla kronik hastalık varlığı ve yaşlanma ile beraber fizyolojik değişiklikler ilacın farmakokinetiğini (emilim, dağılım, metabolizma, atılım) ve farmakodinamiğini (ilacın fizyolojik etkisi) değiştirmekte, ilaç yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır. Bu da tedavilerin düzenlenmesini zorlaştırmaktadır (6). İlaç yan etki (İYE) olasılığı, kullanılan ilaçların sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Bir kohort çalışmasına göre, 5-9 ilaç alan bir hasta %50 İYE riski taşırken, 20 veya daha fazla ilaç alan bir hasta %100 İYE riski taşımaktadır (8).

Polifarmasiden kaynaklı ortaya çıkan ilaç etkileşimlerini gidermek için yazılan ilaçlar gereksiz reçete yazımına ve ilaç kullanımına neden olmaktadır. Bu da " kaskad reçete" olarak tanımlanmaktadır (6).

Polifarmasi ile hastane yatışlarında, morbidite ve mortalite oranlarında artış olmaktadır. Rutin klinik uygulamada potansiyel olarak uygun olmayan ilaçları önlemek amacıyla çeşitli uluslararası kriterler tanımlanmıştır. Bunlar arasında Beers kriterleri ve START/STOP kriterleri en sık uygulananlar kritelerdir ve sürekli güncellenmektedir (3)

Polifarmasinin artmasıyla birlikte, sağlık hizmetleri alanındaki kişiler, ilaçların olumsuz etkilerine karşı tetikte olmalı, hastaların bakımını koordine etmeli ve doğru reçete uygulamalarını sürdürmek için çalışmalıdırlar (9)

Uygunsuz ve riskli alım varsa altta yatan nedenleri belirleyerek bu risklere müdahale edilebilmektedir.

Çalışmamızın amacı, çoklu ilaç kullanan acil servis hastalarının demografik özelliklerini, kullandığı reçeteli / reçetesiz ilaçlar arasında uygunsuzlukların ve riskli alımların sıklığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç Nedir

Orijinal olarak kuru otlar anlamına gelen Fransızca ‘drogue’ kelimesinden türetilen ilaç; bir hastalığı teşhis etmek ya da tedavi etmek için bir insana/hayvana uygulanması amaçlanan doğal bir ürün, kimyasal madde veya farmasötik karışım olarak tanımlanmaktadır (10). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise ilacı, ‘fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları, alanın yararı için değiştirmek ya da incelemek amacıyla kullanılan veya kullanılması öngörülen bir madde ya da ürün’ şeklinde tanımlamaktadır (11).

2.1.1. Antihipertansif İlaçlar

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar antihipertansif ilaç olarak tanımlanmaktadır. Belli aralıklar ile yapılan ölçümlerde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg’nin üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanır (12). 2018 European Society Of Cardiology/European Society Of Hypertension (ESC/ESH) kılavuzunda erişkinde hipertansiyonun genel prevelansının %35-45 civarında olduğu belirtilmiştir. Yaşlı bireylerde (60 yaş üstü) ise hipertansiyonun prevelansı %60’ın üzerinde bulunmuştur. Hipertansiyonlu hastanın 2025 yılına kadar %15-20 artacağı düşünülmektedir (13).

2018 ESC/ESH kılavuzuna göre; kan basıncını düşürmek için iki strateji vardır: yaşam tarzı değişikliği ve antihipertansif tedavi. Yaşam tarzı müdahaleleri kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltmaktadır. Sistolik kan basıncında 10 mmHg’lik veya diastolik kan basıncında 5 mmHg’lık bir azalma tüm majör KVH, inme, koroner olaylar, kalp yetmezliğinde ve tüm nedenlere bağlı mortalitede önemli oranda azalmalarla ilişkili olduğu görülmektedir. Antihipertansif ilaçlar etki mekanizmalarına göre yedi gruba ayrılmaktadır. Bunlar; diüretikler (tiyazidler, klortalidon ve indapamid), beta-blokerler (metoprolol, atenolol, bisoprolol, esmolol, karvedilol, labetolol, propanolol vb), kalsiyum kanal blokerleri (amlodipin, verapamil, diltiazem vd), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ)

(kaptopril, fosinopril, enapril, ramipril vd), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) (valsartan, losartan, telmisartan vd), sempatolitik ilaçlar (klonidin, guanfasin, metildopa vd) ve alfa adrenoreseptör blokerler (selektif/nonselektif) olarak sınıflandırılmaktadır. Antihipertansif ilaçların monoterapi ya da kombinasyon olarak kullanımı önerilmektedir (13-14).

Antihipertansif ilaçlar böbrek, sempatik sinir sistemi, renin anjıotensin aldosteron sistemi veya vasküler düz kas tonusu üzerine etki ederek kan basıncını düşürmektedir. İlaçların atılımı çoğunlukla böbrek yoluyla olmaktadır. Ancak her ilacın yan etkisi kişiye bağlı olarak değişmektedir. Diüretikler; hipokalemi, hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları, hiperglisemi, ürik asit artışı, idrar retansiyonuna neden olabilmektedir. Özellikle gut hastalığı ve diyabeti olan hastalarda dikkatli kullanımı gerekmektedir. Beta blokerler ise bradikardi, bronkokonstruksiyon, impotans, hipoglisemi, yorgunluk; ACEİ öksürük, anjioödem, nötropeni, hiperkalemi; ARB hiperkalemi, Kalsiyum kanal blokerleri periferik ödem (özellikle ayak bileği), baş ağrısı, baş dönmesi, bradikardi, kalp yetmezliği gibi yan etkilerde bulunmaktadır. Özellikle beta bloker zehirlenmesinde hipoglisemi ve bradikardi açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Kronik obstuktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım atak, bradikardi durumunda beta bloker kullanılması kontrendikedir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ile birlikte alındıklarında antihipertansif ilaçların etkinlikleri azalmaktadır. Gebelik ve bilateral renal arter stenozu olanlarda ACEİ ve ARB kullanımından kaçılması gerekmektedir. ACEİ ayrıca yapısında sulfidril nedeniyle ağızda metalik tat alınmasına neden olabilmektedir. Lityum ile birlikte diüretik (özellikle tiyazit), ACEİ kullanımı lityum toksisitesine neden olmaktadır. Antihipertansif ilaçlar arasında yer alan selektif alfa-1 adrenoreseptör blokerlerin (tamsulosin, alfuzosin, terazosin, silodosin, prazosin vd.) ise hipertansiyon ilk tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Çünkü arteryel vazodilatasyona bağlı olarak postural hipotansiyon, refleks taşikardi ve ilk doz senkopa neden olabilmektedir. Nonselektif alfa adrenoreseptörler (fentolamin, fenoksibenzamin) ise feokromasitoma da hipertansif kriz yönetiminde intravenöz olarak kullanılmaktadır (13-14).

2.1.2. Antikoagülan İlaçlar

Antikoagülan ilaçlar kan pıhtılaşmasını önleyen ilaçlardır. Kanda trombüs oluşumunu ya da trombüs gelişimini önleyen ilaçlar olarak adlandırılmaktadır (15). Kardiyoembolik iskemik inmenin önlenmesi, derin ven trombozu ve pulmoner emboliye kadar birçok değişen durumda kullanılmaktadır. Ayrıca antikoagülanlar, atriyal fibrilasyon veya flutter, yakın zamanda majör cerrahi veya immobilizasyon, kalp kapak replasmanı, iskemik inme veya diğer trombotik olay öyküsü olan hastalarda kullanımı bulunmaktadır (16).

Antikoagülan ilaçlar etki mekanizmalarına göre Vitamin K antagonisti (varfarin), Antitrombin III'ü güçlendiren ilaçlar (heparin, enoksaparin, deltaparin gibi düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinuks vd.) ve trombini veya aktif faktör Xa'yı doğrudan inhibe eden ilaçlar (bivaluridin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban vd) olarak sınflandırılmaktadır. En sık kullanılan varfarin K vitaminine bağlanarak çalışan pıhtılaşma faktörlerinin (faktör 2-7-9-10) üretimini engellemektedir. İlaçlar karaciğerde sitokrom p 450 ile metabolize olmaktadır. Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin ıntravenöz ve subkutan, diğerlerinin ise oral preparatları bulunmaktadır (15). En sık reçete edilen varfarinin en sık istenmeyen yan etkisi kanamadır. Kanama minörden başlayıp majör kanamaya kadar olabilmektedir. Aspirin, NSAİİ veya klopidogrel ile kombine edildiğinde ise varfarinin etkinliği ve kanama riski önemli ölçüde artmaktadır (16). Heparin'in yan etkileri arasında ise heparin kaynaklı trombositopeni ve aldosteron sekresyonu baskılanması sonucu oluşan hiperkalemi bulunmaktadır. Dabigatran ise verapamil, amiodaron, kinidin, klaritromisin ile birlikte kullanılmamalıdır (15).

2.1.3. Antiplatelet (Antitrombositik) İlaçlar

Trombosit agregasyonunun doğrudan önlenmesi ile trombüs kaynaklı arter tıkanıklığını önlemek amaçlı kullanılan ilaçlar antiplatelet (antitrombositik) ilaç olarak tanımlanmaktadır (17). Antiplatelet ilaçlar çoğunlukla iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıkların tedavisinde arteriyel trombüsü önlemek için kullanılmaktadır (15).

Antiplatelet ilaçlar arasında aspirin, dipiridamol, absiximab, klopidogrel, tikagrelor, cangrelor, vasopaxor, tirofiban, traneksamik asit, aminokaproik asit ve idaricizumab bulunmaktadır (15). Antiplatelet ajanlar, kardiyovasküler olayları önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların fazla olduğu kronik böbrek hastalarında antiplatelet tedavinin ölümcül olan veya olmayan miyokardial enfarktüsü önlemekte fakat kanama riskini arttırabilmektedir (17).

Aterotrombozun önlemesinde en sık kullanılan aspirin tromboksan A2 sentezi dâhil siklooksijenaz 1 ve 2'yi geri dönüşümsüz inhibe ederek etki göstermektedir. Aspirin ayrıca analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkilere sahiptir. Özellikle myokardial enfaktüs tedavisi ve KVH önlenmesi durumunda kullanılması önerilmektedir. Antiplatelet tedavide en sık kullanılan Aspirinde gastrointestinal kanama en sık görülmekle birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları, tinnitus gibi yan etkilere de neden olmaktadır. Düşük dozlarda sık görülmeyen aspirin toksisitesi erken tedavi gerektiren acil bir durumdur. Trombosit aktivasyonunu uyaran ADP reseptörü P2Y12'yi inhibe ederek etki gösteren antiplatelet ajanlar arasında ise klopidogrel, prasagurel ve tikagrelor bulunmaktadır. Klopidogrel ve prasagurel irreversibl, tikagrelor ise reversibl olarak P2Y12'yi inhibe etmektedir. Aspirin allerjisi mevcutsa klopidogrel kullanımı önerilmektedir (18). Klopidogrelde ise kanama, ishal, nötropeni, kolesterol ve trigliserit düzeyinde artışı gibi yan etkiler olabilmektedir (15). Klopidogrel'in CYP2C19 tarafından aktivasyonu, peptik ülser tedavisinde kullanılan proton pompası inhibitörleri (PPI'ler), özellikle omeprazol tarafından inhibe edilir. Bundan dolayı omeprazol ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Prasagurel'in 75 yaş üzerinde veya 60 kg altında hastalarda kullanımında ölümcül kanama ve intrakranial kanama riskinde artış görülmektedir (18).

2.1.4. Diüretik İlaçlar

Diüretik ilaçlar; nefronun belirli bölgelerinde idrar üretiminde artışa neden olmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler, renal, endokrin anormalliklerle ilişkili ödemde ve hipertansiyon, glokom gibi klinik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır.

Diüretik ilaçlar etki mekanizmalarına göre tiyazit diüretikleri (hidroklorotiyazit, indapamid, metazolon vd.), loop diüretikleri (furosemid, torsemid, etakrinik asit, bumetanid vd), potasyum tutucu diüretikler (amilorit, triamteren,

spiranolaton vd.), osmotik diüretikler (gliserol, mannitol), karbonik anhidraz inhibitörleri (asetozolamid, dorsolamid vd.) ve antidiüretik hormon antogonistleri (conivaptan ve tolvaptan)olarak sınıflandırılmaktadır. Oral ve intravenöz preparatları mevcuttur. Diüretiklerin büyük kısmı nefrondan dolaşıma sodyum geri emilimini engeller ve idrarla sodyum atılımını arttırmaktadır. Bazıları ise idrarla potasyum, magnezyum, kalsiyum, klorür ve bikarbonat atılımını arttırarak etki göstermektedir. Çoğunlukla diüretikler elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır. Tiazit ve tiyazit benzeri diüretiklerde hipokalemi sık görülen bir yan etki olmasına rağmen hiperürisemi ve hipokalemik metabolik asidozda görülebilmektedir. Hiperürisemi yapması nedeni ile gut hastalığı olanlarda kullanımı kontrendikedir. Loop diüretiklerinde ise genellikle kan hücre eksikli, ototoksisite, ürik asit, glukoz ve kan kolesterol düzeyinde artış görülmektedir. Bu nedenle diyabet ve hiperlipidemi hastalarında ilaçların dozu ayarlanmalıdır. Ayrıca NSAİİ'lerin loop diüretiklerle birlikte kullanımında diüretiklerin etkisi azalmakta iken; tiyazit diüretiklerle kombinasyonu böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Aldosteron reseptör antagonisti ve potasyum tutucu diüretik olan spiranolakton antiandrojenik etki ile erkeklerde jinekomastiye neden olmaktadır. Tiyazit diüretiklerinin neden olduğu hipokalemiyi önlemek için tedaviye eklenebilen potasyum tutucu diüretiklerin ise hiperkalemi en sık yan etkisidir. Osmotik diüretik olan mannitol ve gliserol beyin ödemi ile glokom tedavisinde sık kullanımları mevcuttur. Kalp yetmezliği veya akciğerde konjesyon varsa akciğer ödemine neden olabilen osmotik diüretikler sisplatin'in böbrek üzerinde toksik etkisini azaltmak içinde antineoplastik tedaviye eklenebilmektedir.

Karbonik anhidraz inhibitörü olan asetozolamid nadiren diüretik olarak ve idrarı alkalileştirmek için kullanılmaktadır. Daha çok akut dağ hastalığı (yüksek irtifa hastalığı) önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Dorsolamid ise aköz humor sekresyonu ve göz içi basıncı azaltarak glokom tedavisinde kullanılmaktadır (19).

2.1.5. Antiaritmik İlaçlar

Antiaritmik ilaçlar kalbin hızını ve ritmini kontrol eden ilaçlardır. Kardiyak uyarı oluşumu veya iletimindeki bozukluklardan kaynaklanan kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Aritmi, kardiyovasküler disfonksiyon ve ölümün

önemli bir nedenidir. Genellikle iskemik veya yapısal kalp hastalığından kaynaklanmaktadır (20).

Antiaritmik ilaçlar Vaughan Williams tarafından etki mekanizmalarına göre 4 grupta sınıflandırılmıştır. Sınıf 1; sodyum kanallarını, sınıf 2; beta-adrenareseptörleri, sınıf 3; potasyum kanallarını ve sınıf 4 ise kalsiyum kanallarını bloke ederek etki göstermektedir. Sınıf 1 ilaçlarda; prokainamid, lidokain, kinidin, propafenon, flekainid vd., sınıf 2 ilaçlarda; esmolol, metoprolol, propanolol, atenolol vd., sınıf 3 ilaçlarda; amiodaron, dronaderon, sotalol, dofetilid, ibutilid vd. sınıf 4 ilaçlarda ise diltiazem, verapamil vd. yer almaktadır. Digoksin, adenosine, magnezyum sülfat, ivabradine ve ranolazine bu gruplarda sınıflandırılamamıştır. Ranolazine ve ivabradine ise anjina pektoriste kullanılan yeni antiaritmik ilaçlar arasındadır. Antiaritmik ilaçlar kalp dokusundaki spesifik iyon kanallarını bloke ederek anormal uyarı oluşumunu ve iletimi baskılamakta veya repolarizasyonu uzatmaktadır. Sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke ederek anormal otomasiteyi azaltabilmekte veya kardiyak iletiyi yavaşlatabilmektedir. Potasyum kanallarını bloke ederek repolarizasyonu ve aksiyon potansiyeli süresini uzatmakta kalp dokusunda refrakter periyodu arttırmaktadırlar. Digoksin, sotalol, dofetilid ve prokainamid böbrekte diğerleri ise karaciğerde metabolize olmaktadır.

Antiaritmik ilaçların çoğunlukla proaritmik yan etkisi bulunduğundan kardiyak monitorizasyon altında bu ilaçlara başlanması önerilmektedir. Ventiküler taşikardide sık kullanılan amiodaron QT süresinde uzama, korneal opasite, mavi gri cilt rengi, fotosensitivite, hipotiroidizm yan etkileri arasında yer almaktadır. Nadir görülen fakat hayatı tehdit eden pulmoner fibrozise neden olur. Bundan dolayı başlangıçta ve belirli aralıklarla akciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve akciğer grafisi ile takip önerilmektedir. Beta adrenoreseptör blokerleri ve adenosin ise bronkospazma neden olabileceğinden akciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir. Beta adrenoreseptörler ayrıca kalsiyum kanal blokerleri ile aditif etkileşimde bulunduğundan bradikardi açısından dikkatli olunmalıdır. Terapötik indeksi dar olan digoksinin yan etkileri arasında bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, görme değişiklikleri, apati, baş ağrısı, depresyon, kalp blokları bulunmakta ve yakın takibi gerekmektedir (20-21).

2.1.6. Antihiperlipidemik İlaçlar

Kandaki lipit düzeyini düşürücü etki yapan ilaçlar antihiperlipidemik ilaçlar olarak isimlendirilmektedir. Lipit metabolizmasında herhangi bir değişiklik ateroskleroza neden olmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin başlıca nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktır. Hiperlipidemi aterosklerotik KVH riskini arttıran en önemli önlenebilir risk faktörlerinden birisidir. Amerikan kalp derneği (AHA-American Heart Association) 2030 yılına kadar ateroskleroz prevelansının %16 artacağını bildirmiştir. Kolesterol düzeyinde her %10 azalma koroner olaylarda %15 azalma sağladığı düşünülmektedir (22-23-24).

Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği (TEMD) Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar şunlardır: Statinler (HMG-CoA redüktaz enzim inhibitörleri) (Atorvastatin, losuvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin vd), Kolesterol Emilim İnhibitörleri(ezetimib), Safra Asit Bağlayıcıları (kolesevelam, kolestiramin ve kolestipol), Fibrik Asit Deriveleri(fenofibrat ve gemfibrozil), Nikotinik Asit (Niasin), Omega 3 Yağ Asitleri, Proprotein Konvertaz Subtisilin/Kexin Tip 9 (PCSK9) İnhibitörleri ve yeni ilaçlar (Mipomersan, Lomitapid vd.). Ayrıca dislipidemi tedavisine yanıt yoksa aferez uygulanmaktadır.

Antihiperlipidemik ilaçlar çoğunlukla karaciğerde metabolize olmaktadır. Fakat pitavastatin, rosuvastatin ve ezetimib karaciğerde sitokrom p450 ile metabolize olmamaktadır. Karaciğerde eliminasyonu olan diltiazem, verapamil, amiodaron kullanımında da doz ayarı gerekmemektedir. Ayrıca statin kullanan hastalarda klaritromisin, eritromisin, ketokanazaol, ıtrakonazaol, siklosporin, ranolazin kullanımı miyopati ve rabdomiyoliz riskini arttırmaktadır. Statinlerin yan etkileri az olmakla birlikte gastrointestinal rahatsızlıklar (karın ağrısı, bulantı, kusma), miyopati ve hepatit görülebilmektedir. Statinler varfarin kullananlarda varfarinin düzeyini artışa neden olabilmektedir. Safra asit bağlayıcıları trigliserit düzerinde artışa neden olabildiği için yüksek trigliserit düzeyinde (>300 mg/dl) kullanımında kaçınılmalıdır. Pankreatit riskini artıran nedenlerden olan hipertrigliserimide trigliserid düşürücü olarak kullanılan fibrik asid deriveleri hem pankreatiti hem de KVH riskini azalttığı gözlenmiştir. Fakat statinlerle kombine edilen fibrik asid deriveleri myopati ve

rabdomyolizi artırmaktadır. Ayrıca fibrik asit deriveleri gastrointestinal yakınmalara ek aşırı duyarlılık reaksiyonlarına, kan hücre eksikliğine sebep olmaktadır. Niasin ise hiperürisemiye neden olabileceğinden gut tedavisi alan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Aspirin/klopidogrel kullanan hastalarda 3gr/gün üzerinde omega 3 yağ asit kullanımı kanama eğilimini arttırdığı düşünülmektedir. PCSK-9 inhibitörlerinin diğer statinlerden farklı olarak intramuskuler kullanılması ile enjeksiyon yerinde yanma, ağrı görülebilmektedir (22-25).

2.1.7. Analjezik İlaçlar (NSAİİ ve Opioid Analjezikler)

Akut ve kronik ağrıların azaltılması ve inflamasyonun giderilmesinde kullanılan ilaçlara analjezik ilaçlar adı verilmektedir. Akut ağrıya yaralanma, ameliyat, travma, hastalık veya ağrılı tıbbi prosedürler neden olmaktadır. Akut ağrı kısa sürer ve altta yatan hastalık iyileştiğinde veya tedavisi sonrası kaybolmaktadır. Kronik ağrı ise tetikleyen olayla ilişkili olmayan ve normal iyileşme sürecinin ötesinde var olan kalıcı bir ağrı durumudur. Analjezik ilaçlar NSAİİ ve opioid analjezikler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Aspirin dâhil tüm NSAİİ'ler en yaygın kullanılan zayıf analjezik olarak kabul edilmektedir. Bunlar baş ağrıları, artrit ve çok çeşitli küçük ağrılar, ameliyat sonrası ağrı durumları için yaygın kullanılmaktadır (26).

NSAİİ'ler siklooksijenaz 1-2 (COX 1-2) yi inhibe ederek prostaglandin sentezini bloklayarak etki göstermektedir. Asetominofen(parasetamol), diklofenak sodyum, etodalok, diflunisal, flurbiporfen, indometazin, ketoprofen, meloksikam COX-1 ve COX-2 inhibitörler arasında yer almaktadır. Selekoksib ise selektif COX-2 inhibisyonu ile etki göstermektedir. NSAİİ'ler analjezik, antiinflamatuar ve antipiretik etki göstermektedir. Fakat asetominofen antiinflamatuar etkiye sahip değildir. Sıklıkla karaciğerde metabolize olmaktadırlar. Hepatotoksisite açısından dikkat edilmelidir. Yaşlılarda NSAİİ aşırı kullanımı böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, asit ve hipovolemiye neden olabilmektedir. Ayrıca prostaglandin sentez inhibisyonu ile gastroprotektif etki azalması sonucu gastrointestinal ülser ve kanama riskini artırabilen ilaçlardır. Selekoksib ise daha az mide ülserine ve kanamaya neden olmaktadır. Ayrıca AHA kılavuzlarında KVH riski yüksek veya kalp yetmezliği olanlarda NSAİİ ilaçların dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmiştir (26-27).

Opioid analjezikler ağrının transmisyonunu inhibe ederek ağrının giderilmesinde öncelikle omurilik ve beyinde etki etmektedir. Opioid analjezikler, tam agonistler, mixed opioid agonist-antagonistler ve saf opioid antagonistler olarak sınıflandırılmaktadır. Akut ve kronik ağrıların giderilmesinde oldukça sık kullanılan bu ilaçların özellikle kanser hastalarının ağrı yönetiminde kullanımı oldukça sıktır. Opioid analjezikler içinde morfin, metadon, meperidin, fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil, tramadol bulunmaktadır. Morfin; santral sinir siteminde analjezi, sedasyon, öfori, disfori, myozis, mide bulantısı, kusma, solunum depresyonu ve öksürük refkesinin kaybolması gibi yan etkileri bulunmaktadır. En önemli yan etkisi solunum depresyonudur. Meperidin metaboliti olan normeperidin özellikle kronik böbrek yetmezliği olanlarda nöbetlere neden olabilmektedir. Tramadol ise; μ opioid reseptör agonisti ve seratonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olarak etki gösteren hafif ağrıda kullanılan sentetik narkotiktir. Ayrıca nöbet öyküsü olanlarda ve trisiklik antidepresan kullanımı olanlarda tramadol kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Uzun süreli opioid tedavisinde fiziksel bağımlılık yapabileceği akılda tutulmalıdır (26-28).

2.1.8. Antidiyabetik İlaçlar

Kan şekerini düşürmek veya kan şekeri düzeyinde regülasyonu sağlamak için kullanılan ilaçlar antidiyabetik ilaçlardır. Yetersiz insülin sekresyonu veya normal kan glukoz konsantrasyonlarını sürdürmek için yeterli olmayan insülin aktivitesi sonucu diyabetes mellitus (DM) gelişmektedir. Tip 1 DM genellikle 30 yaşından önce tanı almakta, Tip 2 DM ise genellikle 30 yaşından sonra insülin direnci, obeziteye sekonder görülebilmekte olup ülkemiz ve tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır. Antidiyabetik ilaçlar tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus (DM), gestasyonel diyabet ve sekonder nedenlere (diğer endokrin bozukluklar, toksik ilaç ve kimyasal ilaç kullanımına) bağlı diyabette kullanılmaktadır. DM hastalarında uzun dönemde nefropati, retinopati, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, koroner vasküler hastalık gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve motor ve duysal nöropati görülebilmektedir (29).

Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği diyabetes mellitus tanı ve tedavi kılavuzunda DM tedavisinde insülin ve oral antiyabetik ilaçlar tek başına ya da kombinasyon halinde kullanılması önerilmektedir. İnsülin preparatları, tip 1 diyabetli

tüm hastaları, tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık üçte birini ve gestasyonel diyabetli hamile kadınları tedavi etmek için kullanılmaktadır. İnsülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin hızlı etkili insülin preparatları veya insülin glarjin ve insülin detemir uzun etkili insülinler kullanılmaktadır. İnsülin başlıca hedef organlar (yani kas, yağ, karaciğer) üzerindeki karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması üzerinde koordineli etkilere sahip olmakla birlikte insülin reseptörü üzerinden de etki etmektedir. İnsülin preparatları subkutan, intravenöz olarak kullanılabilir. Subkutan uygulamalarda lipodistrofi açısından dikkat edilmelidir. Ayrıca insülin uygulaması sonrası gelişen hipoglisemi en ciddi ve sık görülen yan etkisidir (29-30).

Günümüzde diyabeti tedavi etmek için non-insülin ajan kullanımında artış mevcuttur. Oral antidiyabetik olarak adlandırılan bu ilaçların çoğu sadece tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak hem tip 1 hem de tip 2 diyabet için bir amilin analoğu kullanılabilir. Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği diyabet tanı ve tedavi 2020 kılavuzunda bulunan oral antidiyabetik ajanlar; biguanidler (metformin), insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), tiazolidindionlar (pioglitazon)dır. Ayrıca insülinmimetikler (glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri-GLA-1 agonisti ve dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (dpp4-i, gliptinler) alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz ve miglitol) ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT-2 inhibitörleri) (glukoretikler; gliflozinler) bulunmaktadır. Metformin renal atılım ile elimine olmakta glukoneogenez yoluyla hepatik glikoz çıkışında azalmaya neden olmaktadır. Yan etkileri; en sık diyare ve gastrointestinal rahatsızlıklar, nadiren laktik asidoz olabilmektedir. Simetidin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. İnsülin, segretotogoglar yeterli karbonhidrat alımı olmazsa hipoglisemi neden olabilirken diğer oral antidiyabetik ajanlarda hipoglisemi görülmemektedir. Pioglitazon kullanımı sonrası ödem, konjestif kalp yetmezliği, kilo artışı, agranülositoz, kemik iliği supresyonu ve osteoporoz görülebilmektedir. Akarboz ve miglitol abdominal ve midede şişkinlik sık görülen yan etkidir. SGLT-2 inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) renal glukoz emilimini azaltarak ve idrarda glukoz atılımı arttırarak kan şekerini düşürmektedir. Bu da idrar yolu enfeksiyonu ve azotemi, akut böbrek yetmezliği riskinde artışa neden olabilmektedir. Ayrıca öglisemik ketoasidoza neden olabileceğinden hastaların yakın takibi gerekmektedir. Yapılan

çalışmalarda Tip 2 diyabetli KVH'ı olanlarda empagliflozin kullanlarda KVH sıklığında azalma olduğu görülmüştür (29-30-31).

2.1.9. İnhaler ilaçlar

İnhaler ilaçlar astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığında bronkokonstruksiyonun önlenmesi ve antiinflamatuar etkinlik için inhalasyon yoluyla kullanılmaktadır. KOAH dünyada ve ülkemizde önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Astım ve KOAH prevelansı coğrafi bölgelere göre değişmekte %3-21 arasında değişmektedir. Genel olarak KOAH ve astım tedavisinde oral ve parenteral yerine inhalasyon yoluyla ilaçlar tercih edilmektedir. Böylece daha az sistemik yan etki, daha hızlı etki başlangıcı olmaktadır. Ayrıca inhaler ilaçlar sistemik dolaşıma daha az geçmektedir (32-33-34).

Bronkodilatörler ilaçlar arasında β_2 adrenoseptör agonistleri, muskarinik antagonistleri, teofilin bulunmaktadır. Ayrıca inhale kortikosteroidler ve Lökotrien inhibitörlerleri bronkodilatasyon yaparak etki göstermektedir. Bu ilaçların tümü bronş düz kasını gevşetmekte ve bronkospazmı önlemekte veya tedavi etmektedir. β2 adrenoreseptör agonistleri akut astım atakları sonlandırmak için kullanılan bronkodilatör ilaçtır. Muskarinik antagonistler astımda daha az faydalıdır ve öncelikle KOAH hastalarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Albuterol, formeterol, salmeterol, terbutalin β_2 adrenoreseptör agonistleri arasında yer almaktadır. Levalbuterol, fenoterol, terbutalin hızlı etkili bronkoldilatör ilaçlardır. Salmeterol ve formeterol allerjen kaynaklı bronkospazmı önlemede yardımcı olmaktadır. İpratropıum, tiopropium muskarinik reseptör antagonistidir. β2 adrenoresptör agonistlere göre daha geç etki göstermektedir. Umeklidinyum tek başına ya da vilanterol /flutikazon ile kombine kullanılan muskarinik reseptör agonistidir (35). Sık KOAH alevlenmeleri öyküsü olan yüksek riskli semptomatik KOAH hastaları için inhale kortikosteroidler (IKS'ler) şu anda uzun etkili bronkodilatörlerle kombinasyon halinde kullanılması gerektiği önerilmektedir (36). IKS'nin yan etkileri (hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen baskılanması, büyüme hızında azalma, osteoporoz, diyabet ve solunum yolu enfeksiyonları dâhil) doza bağlı olarak artmakta ve şiddetli astımlıların yaşam kalitesini etkilemektedir (37).

Fosfodiesteraz 5 inhibitörü olan teofilin santral sinir sistemi (SSS) stimülasyonu yoluyla bronkodilatasyona neden olmaktadır. Teofilin astımı veya amfizemi olan hastalarda bronkokonstriksiyonu azaltmak için uzun süreli olarak uygulanabilmektedir. Fakat gastrointestinal rahatsızlıklar, taşikardi, kardiyak aritmi ve SSS depresyonuna neden olabilmektedir. Kullanım miktarı arttıkça yan etki ihtimali artmaktadır. Simetidin ve eritomisin ile CYP1A2 enzimini inhibe etmekte ve plazma düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Florokinolon, izoniazid, verapamil ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (34). GOLD 2021 raporundaki son güncellemelere göre sık KOAH alevlenme geçiren hastalarda üçlü tedavinin (uzun etkili beta2-agonist + uzun etkili muskarinik agonist + inhale kortikosteroid) mortalite üzerine daha avantajlı olabileceği belirtilmiştir. Yine kılavuza göre inhale kortikosteroidin tedavide tek başına yararlı olmadığı gösterilmiştir. Hastalara inhaler ilaçlar oral mukozada ülserlere neden olabileceğinden kullanımı sonrası ağız çalkalaması söylenmeli ve bu konu hakkında eğitim verilmesi gerekmektedir (33-34).

2.1.10. Antiepileptik İlaçlar

Epilepsi hastalarında ilk tedavi seçeneği olarak antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır (38). Epilepsiler, altta yatan bir nörolojik bozukluğun, kronik tekrarlayan provoke edilmemiş nöbetlerdir. Gelişmiş ülkelerde, aktif epilepsi prevalansı 1000 kişide 5 ila 7 arasında değişmektedir (39).

Antiepileptik tedavi genellikle iki veya daha fazla provoke edilmemiş nöbetten sonra başlatılmaktadır. Çünkü tekrarlayan nöbetler hastanın nöbet riskinin yüzde 50'nin çok üzerinde olduğunu kanıtlamaktadır. Antiepileptik ilaçlar arasında karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, okskarbazepin, topiramat, valproik asit, gabapentin, pregabalin, levatirasetam felbamat, lamotrigin, tiagabine, brivarestam, etosuksimit, zonisamid, rufinamid, lokazamid, benzodiazepinler (klonazepam, diazepam, lorazepam) vd. yer almaktadır.

Antiepileptik ilaçlar sodyum, kalsiyum kanallarını bloke ederek ya da gama aminobuturik asit (GABA) inhibisyonu ile etki göstermektedir. Çoğunlukla karaciğerde metabolize olmaktadırlar. Bundan dolayı karaciğerde metabolize edilen ilaçların etkisini azaltmaktadır. Uzun süreli kullanıldığı için yan etki ihtimali de artmakta ve yakın takibi gerekmektedir. Trigeminal nevralji ve kronik ağrı sendromu

tedavisinde de kullanılan karbamazepin; hiponatremi, sedasyon, ataksi, bulanık görme, lökopeni gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Okskarbazepin daha fazla hiponatremiye neden olmakta ayrıca döküntü, Fenitoin ise fetal malformasyona neden olmakta ayrıca ataksi, baş dönmesi, megaloblastik anemi, aşırı duyarlılığa, lupus benzeri döküntüye neden olmaktadır. Plazma düzeyinin yakın takibi gerekmektedir. Oluşabilecek megaloblastik anemi folik asit tedavisi ile düzeltilebilmektedir. Fenobarbital GABA inhisyonu yaparak etki göstermekte sedasyon, ruh hali değişkenliği ve depresyon ile ilişkili bulunmuştur. Fenobarbitalin uzun süreli kullanımında kemik dansitesinde azalmaya neden olmakta dupuytren kontraktürü ve donmuş omuza neden olabilmektedir. Antiepileptik tedavide sık kullanılan fenitoin sitokrom p450 enzim indüksiyonu ile amiodaron, fluoksetin, fluvoksamid, azol antifungaller, izoniazid düzeylerini azaltmaktadır. Fenitoin intravenöz uygulamalarda flebit, selülit ve nadiren mor eldiven sendromuna neden olmaktadır. Gabapentin, pregabalin ataksi, baş dönmesi, yorgunluk, kilo alma periferik ödeme neden olmaktadır. Pregabalin ilaç bağımlılığına neden olabileceğinden suistimal açısından dikkat edilmesi gerekmektedir. Valproik asit, en fazla teratojen antiepileptik olup sık saç dökülmesine neden olabilen bir ilaçtır (26-38-40).

2.1.11. Antiülser İlaçlar

Mide asiditesini azaltmak, gastrointestinal mukozada sitoprotektif etki göstermek ve Helikobacter Pylori'yi ortadan kaldırmak için kullanılan ilaçlar antiülser ilaçlar olarak adlandırılmaktadır. Peptik ülser hastalığı; Helicobacter pylori enfeksiyonuna sekonder meydana gelen üst gastrointestinal yolda mukozal ve submukozal inflasmasyonu sonucu oluşmaktadır. Epigastrik ağrı, iştahsızlık ve kilo kaybı ile karakterizedir. Ancak NSAİİ'ler ve diğer faktörlerde (gastrintestinal kanama öyküsü, yaşlılık, alkol-sigara kullanımı) buna neden olabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde 45 yaş üstünde %20 oranında prevelansı bulunmaktadır (41). Yaşam tarzı ve diyet değişikliği önerisi ile birlikte başlangıç tedavi verilmektedir.

Antiülser ilaçlar; H2 reseptör antagonistleri (famotidin, ranitidin, simetidin, nizatidin vd.), proton pompa inhibitörleri (PPI) (omeprazol, esomeprazol, pantoprazaol, rabeprazol vd.) gastrik antasidler (alüminyum ve magnezyum hidroksit, kalsiyum karbonat), sitoprotektif ilaçlar (mizoprostol, sükralfat) olarak

gruplandırılmaktadır. Semptomların sıklığı, ciddiyeti ve eğer endoskopi yapılmışsa onun sonucuna göre tedavi düzenlenmektedir (42). Mide asiditesi PPI ve H2 reseptör antagonisti ile inhibe olmaktadır. H2 reseptör antagonisti dispepsi, peptik ülser, gastroözafagial reflü hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. Zayıf androjenik etkiye sahip H2 reseptör antagonisti olan simetidin yaşlı erkeklerde jinekomastiye neden olabilmektedir. Simetidin, sitokrom P450 izozimleri CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4'ün iyi bilinen bir inhibitörüdür. Bu izoenzimler ile inhibe olan varfarin, karbamazepin, sisaprid, fenitoin, losuvastatin dozlarının azaltılması gerekmektedir. İrreversibl proton pompa inhibisyonuna neden olan PPI'ler Zollinger ellison sendromunda kullanılmaktadır. Omeprazol veya esomeprazol ile klopidogrel kombinasyonundan kaçılması gerekmektedir. Gastrik antasidler tek başlarına kullanıldığında kabızlığa neden olmaktadır. Sükralfat ülsere ve epitel dokusuna yapışarak; mizoprostol Prostaglandin E1 analoğu olarak etki göstermektedir (41).

2.1.12. Antibiyotik (Antimikrobiyal İlaçlar)

Antibiyotik, bir mikrop tarafından üretilen ve başka bir mikropun büyümesini veya yaşamasını engelleyebilen bir madde olarak tanımlanabilmektedir. Dünyada ve ülkemizde antibiyotikler, kullanımları ilk sırada olan ilaçlardır. Ayrıca çok fazla endikasyon dışı kullanımları da mevcuttur. Antimikrobiyal ilaçlar ampirik, proflaktik veya tanıya yönelik tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bu durum antibiyotik direncine yol açarak sürekli yeni antibiyotiklerin üretilmesine ihtiyaç oluşturmaktadır. Akılcı antibiyotik kullanımı bu anlamda her geçen gün önem kazanmaktadır. Ayrıca akılcı ilaç seçiminde antibiyotik başlamadan önce kan, balgam, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrar kültürleri alınarak gram boyaması yapılması önerilmektedir.

Antimikrobiyal ilaçlar (antibiyotikler) antibakteriyel, antifungal ve antiviral ajanlar olarak alt sınıflara ayrılabilmektedir. Genellikle bölgelerine ve etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmaktadır. Hücre duvarı sentezi inhibitörleri, protein sentezi inhibitörleri, metabolik ve nükleik asit inhibitörleri (örneğin, folat sentezi, DNA giraz ve RNA polimeraz inhibitörleri) ve hücre zarı inhibitörleri şeklinde ayrılmaktadır. Beta laktamaz inhibitörleri (penisilinler, sefalosporinler, karbepenemler, monobaktamlar vd.) ve basitrasin, fosfomisin, vankomisin hücre duvar sentez inhibitörleridir. Aminoglikozitler, kloramfenikoller, klindamisin,

makrolidler, streptograminler, mupirosin, tetrasiklinler bakterilerin 30S ve 50 S alt ribozomal alt birimlerine bağlanarak protein sentez inhibisyonu yapmaktadır. RNA polimeraz (rifampin), DNA giraz inhibisyonu (florokinolonlar), folat sentezi inhibisyonu (sulfonamid, trimetoprim) ile nükleik asit inhibisyonu yapmaktadır. Amfoterisin B, polimiskin ve ketokonazol doğrudan hücre zarını inhibe etmektedir. Antiviral ajanlar ise viral polimerazı inhibisyonu (asiklovir, gansiklovir vd.), HIV reverse transkriptaz inhibisyonu (zidovudin, lamivudin vd.), non-nükleozid reverse transkriptaz inhibisyonu (nevirapin, efavirenz vd.) ve nöraminidaz inhibisyonu olarak sınıflandırılmaktadır (43-44-45).

Antimikrobiyal ilaçlar tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Sepsis, menenjit, nötropenik ateş gibi çok sayıda patojenin etken olduğu durumda tedavide geniş spektrumlu bakterisidal ilaçlar seçilmelidir. Penisilinler, sefalosporinler, vankomisin, aztreonam, karbepenemler, vankomisin, metronidazol, florokinolonlar bakterisidal antibiyotiklerdir. Menenjit düşünülen hastalar da BOS'a geçebilen antibiyotikler başlanması gerekmektedir. Hastanın yaşı, cinsiyet, gebelik, hastanede yatış öyküsü, karaciğer ve böbrek yetmezliği sorgulanarak etkene yönelik tedavi başlanmalıdır. Hastanın yaşı antimikrobiyal etken ve tedavide önemli rol oynamaktadır. Örneğin; menenjitte yenidoğanlarda grup B streptokokler ve enterik basiller, 2 yaşından büyük çocuklarda haemophilus influenza, yetişkinde pnömokoklar daha sık etken olarak görülmektedir. Kloramfenikol yenidoğanlarda gri bebek sendromu ve kemik-kıkırdak gelişimini inhibe ederek etki göstermektedir. Ayrıca 8 yaşından küçük çocuklarda tetrasiklin kullanımı dişlerde lekelenme ve kemik gelişiminde olumsuz etkisi nedeniyle önerilmemektedir. Florokinolonlar ise kemik gelişimini bozabileceğinden 16 yaşından büyükler kullanılması gerekmektedir. Gebelikte amikasin, netilmisin, tobramisin, linkomisin, kloramfenikol, griseofulvin gibi fetüsa geçebilecek ajanlardan kaçınılması gerekmektedir. Tetrasiklin alan gebelerde akut yağlı karaciğer hastalığı, pankreatit, nefrotoksisitite gelişebilmektedir. Anne sütüne geçen nalidiksik asit ve sulfonamidler süte geçerek bebekte kernikterusa neden olabilmektedir. Antimikrobiyal ajanları çoğu böbrekten atılımı sağlanmaktadır. Nefrotoksik olan vankomisin, aminoglikozitler veya flusitozin kullanımında doz ayarı gerekmektedir. Ayrıca yaşlılarda kreatinin klirensi yaşlandıkça azaldığından böbrekten atılan ilaçlar daha az atılabilmektedir. Sefaperazon, kloramfenikol,

klindamisin, eritromisin, metronidazol, rifampin, sulfometaksazol karaciğerde metabolize olmaktadır. Antimikrobiyal ilaçlarda özellikle beta laktam gruplarında allerjik reaksiyonlar açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Özellikle atopi öyküsü olanlarda bu durum daha sık görülmektedir. Anaflaksi, ürtiker veya larinks ödemi gibi hayatı tehdit eden durumlarda ilaç hemen kesilmelidir. Ayrıca nöbet öyküsü olanlarda yüksek doz penisilin G kullanımı nöbet riskini arttırmaktadır. İzoniazid kullanımı olanlarda reversibl periferik nöropati görülebilmektedir. Antiasit kullanımı asidite ile etki gösteren antibiyotiklerin etkisini değiştirmektedir (43-44).

2.1.13. Benign Prostat Büyümesi İçin İlaçlar

Benign prostat büyümesi erkeklerde alt üriner sistem semptomlarının (idrar yapmaya başlamada güçlük, zayıf akış ve terminal damlama) oluşmasında kullanılan bir terimdir. Benign prostat hiperplazisi erkekler yaşlandıkça prevalansı artmaktadır. 60 yaşından büyük erkeklerin %25'inden fazlasında ve 70 yaşından büyük erkeklerin %70'inden fazlasında prostat büyümesi semptomları bulunmaktadır. Yaşam tarzı değişikliği yanı sıra tıbbi ve cerrahi tedaviler ile iyileşme sağlanabilmektedir. Tıbbi tedavide alfa 1 adrenoreseptör blokörleri (alfuzosin, terazosin, doksazosin, silodosin, prazosin vd.), fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (tadalafil, sildenafil vd.) ve semptomların ilerlemesini durdurmak için 5 alfa redüktaz inhibitörleri (dutasteride, finasteride vd.) kullanılmaktadır. Alfa 1 adrenoreseptör blokörleri prostat dokusundaki hipertrofik düz kası ve üretral sfinkter inhibe ederek kasların gevşemesini sağlamaktadır. Böylece idrar çıkış hızını ve prostat büyümesini önleektedir. Arteryel düz kasta vazdilatasyona neden olduğundan postural hipotansiyona dikkat etmek gerekmektedir. Prostat bezinde testosteron ve dihidrotesterona dönüşümü inhibe ederek etki gösteren 5 alfa redüktaz inhibitörleri libido azalmasına, erektil disfonksiyona, memede büyüme ve hassasiyete neden olabilmektedir. Ayrıca prostat kanseri açısından taramada alınan prostat spesifik antijen düzeylerinde % 50 azalmaya neden olmaktadır (46-47).

2.1.14. Antineoplastik (Kemoterapötik) İlaçlar

Antineplastik ilaçlar kanser hastasını tedavi etmek, surviyi uzatmak veya destek tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Kanser kaynaklı ölümler dünyada ikinci sırada

gelmektedir. Antineoplastik tedavi kanser hastalarının birçoğunda uygulanmaktadır. Kanser hastalarında 2000 yılından itibaren alternatif tedavi kullanımı sıklığı da giderek artmıştır. Ülkelere bağlı alternatif tedavi kullanım sıklığı %35-50 arasında değişiklik göstermektedir (48-49).

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar alkilleyici ajanlar (nitrojen mustard, nitrozüre, platin bileşikleri, busulfan, dakarbazin, prokarbazin, tiotepa vd.), antimetabolitler, sitotoksik antibiyotikler, bitki alkaloidleri, hormon türevi ve antagonistleri, protein kinaz inhibitörü, monoklonalantikorlar ve diğerleri (krizantaspaz, hidroksiüre, talidomit, bortezomib) şeklinde gruplandırılmaktadır. Alkilleyici ajanlar antineoplastikler içinde en sık kullanılan ilaç grubudur. İlaçların tümü kemik iliği supresyonu, saç dökülmesi ve ishale neden olabilmektedir. Nitrojen mustard üyesi olan siklofosfamid oldukça sık kullanılmaktadır. Toksik etkilerinde bulantı, kusma, kemik iliği depresyonu ve hemorajik sistit sık görülmektedir. Akrolein metaboliti kaynaklı oluşan hemorajik sistit tedavisinde bol sıvı alımı, n-asetil-sistein ve mesna kullanılmaktadır. Platin bileşik üyesi olan sisplatin ciddi derecede nefrotoksik olan antineoplastik ajandır. Ciddi bulantı kusma, periferik nöropati, hiperürisemi, anaflaktik reaksiyona neden olabilmektedir. Karboplatin sisplatine göre daha az nefrotoksiktir. Ayrıca ototoksik, nörotoksik ve bulantı kusmaya neden olabilmektedir. Oluşan bulantı kusma 5-HT3 antagonisti granisetron, ondansetron ile tedavi edilebilmektedir. Ana folat antagonisti olan ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan metotreksat kemik iliği supresyonu, gastrointestinal hasara neden olabilmektedir. Nefrotoksiste oranı diğer ajanlara göre 10 kat fazladır. Doksorubusin ve daunorubisin kullanımı durumunda kardiyak aritmi, kalp yetmezliği açısından dikkat edilmelidir. Parenteral uygulamalarda ekstravazasyona bağlı lokal nekrozlar görülebilmektedir. Bleomisin de avuç içinde kızarıklık ateşe neden olabilmekte iken miyelosupresan etkisi bulunmamaktadır. Mitomisin ise pulmoner fibrozis, myelosupresan etki, nefrotoksisite gibi yan etkiler görülmektedir. Vinka alkaloidlerinde parestezi, saç dökülmesi oldukça sık görülmektedir. Antineoplastik tedavi alan hastalarda ilaçların terapötik indeksi dar olduğundan ilaç-ilaç etkileşimi sık görülmektedir. Ayrıca alternatif tedavide bitkisel ilaçlar sık kullanıldığı için ilaç-bitki etkileşimi de olabilmektedir. Örneğin; rituximab kullanan hastalarda zencefil kullanımı varsa hipoglisemi riskinde artış görülebilmekte ayrıca dasatinib, imritumumab, tositumumab kullanımı ile trombosit agregasyonu

bozulabileceğinden antikoagülan tedavi alıyorsa kanama eğilimi açısından yakın takip gerekmektedir (48-49).

2.1.15. Tiroid İlaçları

Tiroid hormon eksikliği veya fazlalığında veya ötiroid olmasını sağlamak amacıyla kullanılan ilaçlar tiroid ilacı olarak tanımlanabilmektedir. Tiroid hormonları büyüme-gelişme ve cinsel olgunlaşmada rol oynamaktadır. Tiroid hormonları vücuttaki diğer hormonların sentezi ve yıkımı dahil tüm metabolik süreçlerde rol almakta ve tüm organlar etkilenmektedir. Tiroid fonksiyon bozukluğu nispeten yaygın görülen bir durumdur. Hipotiroidizm veya hipertiroidizm şeklinde görülebilmektedir.

Hipotiroidizm bebek ve çocukluk döneminde irreversibl mental retardasyona neden olmaktadır. Hipotiroidizm de görülen miksödem koması acil tedavi gerektiren bir durumdur. Hipotirodizm ana tedavisi tiroid hormon preparatları (levotiroksin, liotironin, liotrix vb.) ile replasman tedavisi oluşturmaktadır. Levotiroksin kahve, soda, lifli gıdalarla alımında etkinliği azalması sebebi ile aç karna alınması önerilmektedir. Aşırı doz alımında hipertiroidizm klinik bulguları ile karşımıza çıkmaktadır. Alüminyum hidroksit, kalsiyum, kolestiramin, demir ve sukralfat tiroid hormon emilimini azaltan ilaçlardır ve birlikte kullanımı önerilmemektedir. Lityum tiroid bezi tarafından tiroid hormonlarının salınmasını engelleyerek hipotiroidizme neden olabilir. Amiodaron kullanımında ise tiroid fonksiyonlarında değişen mekanizmalarla hipotirodizm veya hipertiroidizm görülebilmektedir. Çoğunlukla periferik T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe ederek hipotiroidizme neden olmaktadır.

Tirotoksikoz 'tiroid fırtınası' hipertiroidizmin acil tedavi gerektiren bir komplikasyonudur. Hipertiroidizm tedavisinde antitiroid ajanlar, radyoaktif iyot ve cerrahi tedavi kullanılmaktadır. Antitiroid ajanlar tiyoamid ilaçlar (metimazol, propiltiyourasil), beta blokerler (propanolol), potasyum iyodür tuzları ve radyoaktif iyot yer almaktadır. Radyoaktif ıyot tedavisi gebelikte kesinlikle verilmemelidir. Propiltiyourasil kullanımında ciddi hepatotoksisite, makülopapiler kaşıntılı döküntü, ateş ve artralji sık görülen yan etkileridir. Ayrıca tedavi alan hastaların ilk üç ayında agranülositoza dikkat etmek gerekmektedir. Tiroid hormonlarına bağlı kardiyak semptomlar varsa propanolol önerilmektedir (50).

2.1.16. Antianemik ilaçlar-Vitaminler

Kandaki kırmızı kan hücrelerinin sayısını veya hemoglobin miktarını artıran ilaç antianemik ilaç olarak tanımlanmaktadır. Kandaki eritrosit veya hemoglobin konsantrasyonunun normalin altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Yetersiz eritropoez, kan kaybı veya hızlandırılmış hemoliz anemiye neden olabilmekte ayrıca beslenme eksikliği, bazı ilaçların miyelosupresif etkileri veya radyasyon ile eritropoez bozulabilmektedir. Enfeksiyon, kanser, endokrin eksiklikleri ve kronik inflamasyon da anemiye neden olabilmektedir (51-52). Yaşla beraber anemi sıklığı artmakta ve yaşlılarda yaygın görülen bir durum haline gelmektedir 60 yaş üstü bireylerde anemi sıklığı %3-26 oranında artmakta ve 2050 yılına kadar tüm nüfusun %25 anemik olacağı tahmin edilmektedir (53).

Dünya nüfusunun dörtte birinden fazlasında anemi olup yaklaşık yarısı demir eksikliğine bağlı oluşturmaktadır. Demir eksikliğinin önlenmesi ve tedavisi, özellikle düşük gelirli ülkelerde kadınlar, çocuklar ve bireylerde önemli bir halk sağlığı hedefi olmaktadır. Oral ve parenteral demir preparatlar ile eksikliğin tedavisi yapılmaktadır. Oral olarak demir sülfat, demir glukonat ve demir fumarat adı verilen demir tuzları kullanılmaktadır. Tedavide epigastrik ağrı, epigastrik şişkinlik, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, siyah dışkılama gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu da hastanın tedaviye uyumsuzluğuna neden olabilmektedir. Demirin tetrasiklin, florokinolon, levotiroksin, E vitamini ile birlikte alımı emimilini azaltabilmektedir. Ciddi alımlarda ölümcül toksisiteye neden olabilmektedir. Demir dekstran, demir sükroz, sodyum ferrik parenteral uygulanan demir formlarıdır. Ciddi alerjik reaksiyon, priferik kızarıklık, çarpıntı, baş dönmesi, boyun ve baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği ve kanser hastalarında olan anemi durumunda epopoetin alfa, epopoetin β, darbepoetin alfa kullanılabilmektedir (51-52).

Olgun kan hücreleri kemik iliğinde sentezlenerek karaciğer ve dalaktaki retiküloendotelyal hücreler tarafından dolaşımdan uzaklaştırılmasına hematopoez adı verilir. Hücrelerin lökosit, eritrosit, trombosite olgunlaşması ve farklılaşması hematopoietik büyüme faktörleri ile düzenlenmektedir. Bu süreç mineraller ve vitaminler ile desteklenmektedir. Vitaminler, insanlar tarafından sentezlenemeyen, ancak normal metabolizma için diyetle küçük miktarlarda alınması gereken, kimyasal

olarak birbirine bağlı olmayan bir dizi organik madde olarak adlandırılmaktadır. Vitaminler suda çözünen ve yağda çözünen olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Suda çözünen vitaminler B1 (tiamin), B2 (riboflavin), niasin (nikotinik asit), B6 (piridoksin), B12 (kobalamin), Folat, Biyotin, Pantotenat, C Vitamini (askorbat)'dir. Yağda çözünen vitaminler ise; A, D, E, K vitaminleridir (51-54). D vitamini hariç, K vitamini, nikotinik asit, riboflavin, biotin, kobalamin ve folik asidin bir miktar enterik bakteriyel üretimi mevcuttur fakat vücut tamamen vitaminler için diyet alımına bağlıdır. Bu durumda vitamin eksikliklerinde dışardan destek tedavisi gerekmektedir (55). Farmakolojik dozlarda vitamin takviyesinin kanser, KVH, üst solunum yolu enfeksiyonları ve diğer yaygın hastalıkları önleyip önleyemeyeceği konusunda tartışmalar halen devam etmektedir (54).

2.1.17. Psikotropik ilaçlar

Psikiyatik bozukluklar, şizofreni gibi psikozları ve depresyon gibi efektif bozuklukları tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır. Duygusal bozukluklar depresyon, mani diğer pskiyatrik bozukluklardır. Toplumda en sık görülen psikiyatrik bozukluk depresyondur. Tüm dünya da prevelansı %3-17 arasında değişmekte ve giderek sıklığı artmaktadır. En yaygın psikoz türü olan şizofreni ise dünya da %1 sıklıkta görülmektedir. Sanrı, halüsinasyon, düzensiz düşünme, duygusal anormallikler ile karakterize olan şizofreninin negatif ve pozitif semptomları bulunmaktadır. Antipsikotik ilaçlar, duygudurum düzenleyiciler, antidepresanlarla bu semptomlar tedavi edilmektedir. Fakat negatif semptomların tedavisi daha zordur (56-57).

Şizofreni hastalarının psikotik semptomlarını azaltan ve davranışlarını değiştiren ilaçlar antipsikotik ilaçlardır. Çoklu nörotransmitter sistemleriyle etki göstermektedir. Terapotik etkisi dopamin reseptörü ve seratonin (5-HT) reseptörlerinin yarışmalı inhibisyonu ile olmaktadır. Sedasyon antipsikotik ilaçlarda terapotik etki olarak kabul edilmektedir. Genel olarak kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaktadır. Tipik antipsikotikler (klorpromazin, flufenazin, haloperidol, tiyoridazin, trifluperazin, loksapin, perfenazain) ve atipik antipsikotikler (klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, aripiprazol, brexiprazol, pimanvanserine, ziprasidone, palperidon) olarak ikiye ayrılmaktadır. Tipik antipsikotikler dopamin D2 reseptörleri ve seratonin 5HT-2 resptörlerine etki eder fakat D2 reseptörlerine daha fazla afiniteye

sahiptir. Dopamin D2 reseptörleri antogonizması şizofreni belirtlerini hafifletirken, D2 reseptör blokajı ekstrapiramidal yan etki (akatizi, distoni, psödoparkinsonizm), Parkinson etkilerinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Atipik antipisikotikler 5 HT resptörlerine D2'ye göre daha fazla afiniteye sahiptir. Periferik otonom sinir sisteminde antipsikotikler ayrıca alfa-1 adrenoreseptör ve muskarinik resptörleri bloke ederek etki göstermektedir. Muskarinik antagonizma bulanık görme, ağız kuruluğu, kabızlık idrar retansiyonu gibi etkilere neden olmaktadır. Nigrostriatal yol inhibisiyonu ile antipsikotik ilaçların yan etkileri ortaya çıkmaktadır. En ciddi yan etki antipsikotiklerin yüksek dozda uygulanması sonrası görülen motor anormalliklerdir. Nöroleptik malign sendrom %0,5-1 oranında görülmektedir. Nöroleptik malign sendrom kas rijiditesi, yüksek sıcaklık (38 C üzeri), bilinç değişikliği ve otonomik disfonksiyon (taşikardi, terleme, taşipne, idrar ile fekal inkontinans) ile karakterize hayati tehdit eden durumdur. Bu durumda ilaç derhal kesilmelidir. Tedavide daha fazla kas anormalliğini önlemek için dantrolen kullanılmaktadır. Tipik antipsikotik olan klorpromazin ve flufenazin sedasyon, ortostatik hipotansiyon, yüksek serum prolaktin düzeyi, poikilotermi ile ilişkilidir. Fakat ekstrapiramidal yan etki flufenazin ve loksapinde daha fazladır. Tioriadizin de ise bu yan etkilere ek kardiyak aritmi ve retinopati riski bulunmaktadır. Klorpromazain serum lityum seviyelerini azaltmaktadır. Ayrıca beta-adrenoresptörler ve antidepresanlarla birlikte kullanımı ilaç düzeyini arttırabilmektedir. Haloperidol; barbitürat, karbamazepin serum düzeyini düşürmekte iken kinidin serum düzeyini yükseltmektedir. Tipik antipsikotikler tuberoinfundibuler yolak dopamin D2 reseptörleri inhibisyonu ile prolaktin düzeyini arttırabilir. Bu da erkeklerde jinekomasti, kadınlarda adet düzensizliklerine neden olmaktadır. Atipik antipiskotik olan klozapin ektrapiramidal yan etki oldukça az fakat agranülositoz ve kardiyak aritmi riski bulunmaktadır. Agranülositoz özellikle tedavinin ilk 6 ayında olmaktadır. Olanzapin ise diğer yan etkilere ek kilo artışına neden olmaktadır. Klozapin ve olanzapin sitokrom p450 izozim CYP1A2'yi indükleyen ve inhibe eden tüm ilaçlarla etkileşime girmektedir. Antipsikotiklerde geç dönem yan etki olan tardiv diskinezi geri dönüşümsüzdür ve ilacın kesilmesi ile düzeltilemez. Tardif diskineziyi önlemek için, antipsikotik ilaçlar şizofreni semptomlarını kontrol altına almak için gereken en düşük dozlarda kullanılmalıdır (57).

Majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk en yaygın olan duygu durum bozukluklarıdır. Duygu durum bozuklukları dopamin, seratonin ve norepinefrin nörotransmisyon anormalliği sonucu oluşmaktadır. Tedavilerinde antidepresan ve duygu durum düzenleyici ilaçlar kullanılmaktadır. Depresyon tüm populasyonda oldukça yaygın görülen bir durumdur. Tedavi psikoterapi, farmakoterapi ve elektriksel uyarı ile olmaktadır. Antidepresan ilaçlar tüm depresyon tiplerinde, bazı anksiyete bozukluklarında, uyku bozukluklarında, enurezis nokturna ve kronik ağrı sendromunda kullanılmaktadır. Çeşitli mekanizmalarla etki göstermektedir. Antidepresan ilaçlar ise Trisiklik antidepresanlar (amiltriptillin, klomipramin, desipramin, imipramin, nortriptilin), Selektif serotonin reuptake inhibitör (SSRI) (fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram ve vortioksetin) , Serotonin ve norepinephrine reuptake inhibitör (SNRI) (duloksetin ve venlafaksin), Monoamine oksidaz inhibitörleri (MAOI) (izokarboksazid, tranilsipromin, fenelzin, rasajilin, selejilin), diğerleri (bupropion, mirtazapin, trazodon, vilazodon) olark gruplara ayrılmaktadır. Duygu durum düzenleyici ilaçlar (lityum, karbamazepin, valproat vd) ve santral sinir sistemi stimülan ilaçlar (amfetamin, metilfenidat, modafinil vd.) ise diğer psikotrop ilaçlardır. Trisiklik antidepresanlar ciddi yan etki insidansına sahiptir ve sedasyon belirgin olduğundan yatmadan önce kullanılması önerilmektedir. Trisiklik antidepresanlar aşırı dozda geniş kompleksli taşikardi olabilir ve hayatı tehdit eden bir durumdur. Tedavisinde sodyum bikarbonat kullanılmaktadır. SSRI'lar selektif seratonın geri alımını inhibe eden ilaçlardır, bu ilaçların noradrenalin üzerine etksi azdır. Ayrıca daha az sedasyon, kardiyovasküler ve otonomik etkilere neden olmaktadırlar. Yan etkileri sinirlilik, uykusuzluk, baş dönmesi, nadiren priapizme neden olmaktadır. SSRI'lar diyabet, nöbet, karaciğer bozukluğunda, bipolar bozukluklarda dikkatli kullanılmalıdır. Fluoksetin, uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) sendromuna ve kalıcı hiponatremiye neden olabilmektedir. Diyabet hastalarında kan şekeri regülasyonunu bozabilmektedir. Paroksetin ve sertralin daha az ayan etkiye sahip olduğundan yaşlılarda daha etkilidir. Sitalopram ve essitalopram QT süresinde uzamaya neden olabilmektedir. SNRI'lar hem norepinefrin hem serotonn geri alımını inhibe etmektedir. MAOI seratonin, noradrenalin ve dopamin parçalamasından sorumlu MAO enzimini irreversibl bloke ederek etki göstermektedir. Tiramin içeren gıda tüketimi veya santral stimülan ilaç

kullanımı ile yan etki riski artmaktadır. Hipertansif kriz en ciddi yan etkisidir. MAOI özellikle rasajilin ve selejilin depresyon tedavisinden çok parkinson tedavisinde kullanılmaktadır. Sigara bırakmada yardımcı olarak kullanılan bupropion antikolinerjik yan etki sık görülmektedir. Bupropion aşırı doz kullanımında nöbet %30 oranında oldukça yaygın görülmektedir. Mirtazapin karaciğer enzimlerinde yükselme ve agranülositoza neden olabilmektedir. Trisklik antidepresanlar ile kalsiyum kanal blokerleri, antipsikotikler, simetidin, SSRI birlikte kullanımında düzeyi artmaktadır. Barbitürat, fenitoin, karbamazepin ile birlikte kullanımında ise düzeyi düşmektedir. MAOI ile birlikte trisiklik antidepresan, SSRI kullanımında serotonin sendromu riski artabileceğinden kombine edilmemelidir. SSRI'lar alprazoplam, diazepam, karbamazepin, fenitonin düzeyini arttırabilmektedir. Ayrıca varfarinin hipoprotrombinemi etkisini arttırabilmektedir (57-58).

Duygu durum düzenleyici olan lityum manik ve depresif semptomlarda kullanılmaktadır. Lityum tirod bezi, kemik ve beynin bazı bölgelerinde en yüksek oranda bulunmaktadır. İlaç başladıktan sonra terapötik indeks dar olduğundan doz takibi gerekmektedir. Uyuşukluk, ince el titremesi, poliüri gibi yan etkilere neden olabilmektedir. ADH üzerine etki ile poliüriye, tiroid metabolizması üzerine etki ile hipotiroidizme neden olabilmektedir. NSAİİ, diüretikler lityum klirensini %25 azaltır ve lityum düzeyini arttırmaktadırlar. Gebelikte lityum klirensi artmaktadır (57-58).

2.1.18. Kortikosteroid- Antiromatizmal İlaçlar

Romatoid artritli hastalarda eklem erozyonun ilerlemesini durduran ilaçlar antiromatizmal ilaç olarak adlandırılmaktadır. Romatoid artrit otoimmün, her iki eklemi tutan, prevelansı % 0,5-1 araşında değişen kronik bir hastalıktır.

Altın tuzları, glukokortikoidler, hidroksiklorokin, metoreksat, lenflunamid, immunmodülatörler (adalimab, galimumab, etanarsept, infliksimab, anakinra), sulfasalazin ve penisilmain romatoid artirit tedavisinde kullanılan antiromatizmal ilaçlardır. İlaçlar tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanımı önerilir fakat birlikte kullanımında yan etki riskinde artış görülebilir. Eskiden romatoid artrit tedavisinde yaygın olarak kullanılan altın tuzlarının yeni çıkan antiromatizmal ilaçlar ile kullanımı azalmıştır. Kullanan hastalarda deri döküntüsü, stomatit varsa ilaç derhal kesilmelidir. Prednizolon ve diğer glukortikoidler adrenal yetmezlik, kutanöz,

oftalmolojik, romatolojik, hematolojik, akciğer, mide-bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanımı osteoporoz, diyabet, KVH, psikiyatrik problemler, hiperlipidemi, kutanöz ve gastrointestinal rahatsızlıklara neden olabilmektedir. Kutanöz kullanımında cillte incelme, ekimoz, purpura, cushing benzeri görünüme, yara iyileşmesinde gecikmelere neden olabilir. Uzun süreli kortikosterid kullanımında katarakt, gastrik problemlerde, kan şekerinde artışa neden olmaktadır. Ayrıca hipertansiyon ve lipit metabolizmasında bozulma sonrası KVH insidansı artmıştır. Hematolojik olarak trombosit, eritrosit ve lenfosit hücre sayılarında artışa, lenfosit düzeyinde ise azalmaya neden olmaktadır. İmmunsupresif etki nedeniyle fırsatçı patojenlerin neden olduğu enfeksiyon riskinde artış görülmektedir. Glukokortikoid tedavisi başladıktan bir hafta sonra depresif duygu durumu görülüyorsa ilaç yan etkisi düşünülmelidir. Tedavi başlamadan önce geçmiş psikiyatrik rahatsızlık ve aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Bir haftadan kısa süreli kullanımda azaltarak kesmeye gerekli olmamaktadır (59-60).

Romatoid artrit tedavisinde ayrıca antineoplastik ve immunmodülatör ilaçlar da kullanılmaktadır. Metotreksat insan folat redüktazını inhibe eder. Lenfosit proliferasyonu önleyerek romatoid faktör salınımını önler. Metotreksat genellikle romatoid artrit tedavisinde iyi tolere edilmektedir. Fakat gastrointestinal, hematolojik ve pulmoner yan etkileri olabilir. Tedavi edilenlerin %15'inde karaciğer enzimlerinde yükselme ile ciddi hepatotoksisite olabilmektedir. Lenflunmaid ise T hücre proliferasyonu inhibe eden immunsupresif ajandır. Metoktreksat alternatifi olan lenflunamid ishal ve geri dönüşümlü alopesiye neden olabilmektedir. Metotrekrat ve lenflunamid gebelikte kontrendikedir. Tümör nekroz faktörü (TNF) alfa blokörü olan inflisimab romatoid artrit yanına chron hastalığında kullanılmaktadır. TNF alfa blokörü ajanlar ciddi enfeksiyonlara ve sepsise neden olabilmektedir. Sulfasalazin romatoid artrit ve ülseratik kolit tedavisinde, D-penisilamin ise romatoid artrite ek Wilson hastalığında bakır şelatörü olarak kullanılmaktadır (59).

2.1.19. Antianjinal ilaçlar

Anjina semptomlarını azaltmak ve myokardiyal iskemiyi önlemek için kullanılan ilaçlar antianjinal ilaçlar adı verilmektedir. Anjina tedavisinde kullanılan antiiskemik ajanlar myokardial enfarktüsü önlemeye ve iskemiyi önlemede yardımcı olmaktadır.

Egzersiz toleransını arttrmakta ve anjina sıklığını azalmaktadır. Oksijen sunumu arttırarak ve talebi azaltarak dengeyi sağlayabilmektedirler. Kronik stabil anjina, iskemik kalp hastalığının en sık görülen semptomudur ve tedavisi önceliktir.

Mevcut kılavuzlar, birinci sıra β- blokerler (atenolol, metoprolol, nadolol, paropanolol), kalsiyum kanal blokerleri, kısa etkili nitratlar veya ikinci sıra (uzun etkili nitratlar, ivabradin, nikorandil, ranolazin ve trimetazidin) olarak sınıflandırılan ilaçlarla farmakolojik tedavi önermektedir. İkinci basamak ilaçlar, birinci basamak ilaçlara karşı kontrendikasyonları olan, bunları tolere edemeyen veya semptomatik hastalar için önerilmektedir. Nitrat ve kalsiyum kanal blokerleri iskemik dokuya koroner akışı arttırarak β-blokerler ise ventrikül içi basıncı azaltarak iskemiyi azaltmaktadır. β-blokerler ve ivabradin kalp atış hızını düşürürken β-blokerler ayrıca kardiyak kontraktiliteyi azaltmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri arteryel ve ven dilatasyonu yaparak etki göstermektedir. β-blokerler vazospazmı önlemedikleri için varyant anjınada etkileri yoktur. Organik nitrit ve nitratler ile kalsiyum kanal blokerleri vazodilatatör etkiye sahiptir. Organik nitrit ve nitratlar karaciğerde metabolize olmaktadır. Amilnitrit akut anjınada ve ayrıca siyanür zehirlenmesinde etkilidir. Nitrogliserin, isosorbit mono nitrat, isosorbit di nitrat anjına ataklarını önlemek ve tedavi etmek için kullanılmaktadır. Özellikle nitrogliserin myokardial enfarktüste kalp yetmezliği durumunda ön yükü azaltarak etki göstermektedir. Organit nitratların baş ağrısı, baş dönmesi ve refleks taşikardi gibi yan etkileri bulunmaktadır. Kalp yetmezliğinde β-blokerler negatif inotrop etkisi olduğundan dikkatli kullanılması gerekmektedir. İvabradin ise kalp yetmezliği ve kronik anjınada kalp hızını düşürerek etki göstermektedir. CYP3A4 izozimleri tarafından metabolize edildiğinden bu enzimin inhibitörleri ile birlikte kullanılmaması gerekmektedir. Ranolazin ve trimetazidin ise kronik stabil anjina ve kalp hızı 70/dk altında olanlarda daha çok etkisi bulunmaktadır. Ranolazin diğerlerinden farklı olarak QT'yi uzattığından QT'yi uzatan ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir (61-62).

2.1.20. Antihistaminik İlaçlar

Antihistaminikler, histamin aracılı durumları tedavi etmek için kullanılan ilaç sınıfı olarak tanımlanmaktadır. Histamin reseptörlerinin iki ana sınıfı vardır: H-1 reseptörleri ve H-2 reseptörleri. H-1 reseptörlerine bağlanan antihistaminik ilaçlar

genellikle alerji ve alerjik rinit tedavisinde, H-2 reseptörlerine bağlananlar ise aşırı ide asidine neden olan gastrointestinal rahatsızlıklar için kullanılmaktadır (63).

Antihistaminikler, birinci basamakta her türlü alerjiyi tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. H-1 antihistaminikler ayrıca birinci ve ikinci kuşak ajanlara sınıflandırılmaktadır. Birinci kuşak H-1 antihistaminikler, kan-beyin bariyerini daha kolay geçerek merkezi sinir sistemine geçerken, ikinci kuşak H-1 antihistaminikler geçememektedir. Bundan dolayı birinci nesil antihistaminiklerde daha çok yan etki profiline ve ilaç etkileşimine girmesine neden olmaktadır H-1 birinci kuşak antihistaminikler yan etkisi olan sedasyon özelliği nedeni ile uykusuzluk durumunda tercih edilmektedir. Difenhidramin, klorfeniramin, dimenhidrinat, doksilamin, hidroksizin birinci kuşak iken, setirizin, loratadin, ebastin, bilastin, levosetirizin, feksofenadin, desloratadin, mizolastin ve rupatadin ise ikinci kuşak H-1 antihistaminikler arasında yer almaktadır. Simetidin, famotidin, ranitidin (kullanımı yok), nizatidin ise H-2 antihistaminiklerdir. Antihistaminikler sitokrom p450 ile karaciğerde metabolize olmaktadır. İkinci kuşak antihistaminikler standart dozun dört katına kadar yükseltildiklerinde bile yan etkiler olmaksızın iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Birinci kuşak antihistaminikler antikolinerjik (ağız kuruluğu sık) etki, sedasyon gibi etkilere neden olmaktadır. Antipsikotiklerin neden olduğu akut distoni tedavisinde de Difenhidramin kullanılmaktadır. Ayrıca antihistaminikler QT uzamasına neden olduğundan QT'yi uzatan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Antimuskarinik etkilerinden dolayı hareket hastalığında bulantıyı önlemektedir. Simetidin ise antiandrojenik etkiye nedenli erkekte jinekomasti, kadında galaktoreye neden olabilmektedir. Antihistaminiklerin gebelerde ve emzirenlerde kullanımı kontrendikedir. Renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda ise dikkatli kullanılması önerilmektedir (63-64).

2.2. Bitkisel ve/veya Alternatif İlaç Kullanımı

Bitkisel ilaç; botanik tıp, tıbbi bitkicilik, fitoterapi veya fito-tıp olarak da adlandırılmakta ve bitkinin çeşitli kısımlarının (tohumlar, meyveler, kökler, yapraklar, ağaç kabuğu veya çiçekler) tıbbi amaçlar için kullanılması anlamına gelmektedir (65).

Bitkisel ilaç kullanımı eski Çin ve Hindistanda M.Ö 2100'e kadar izlenmektedir. Sistematik yapılan araştırmalarda kanıtlanmamış terapötik potansiyele

sahip olmasına rağmen bitkisel ilaç kullanımı yalnızca doğu dünyasında değil batıda da giderek artmaktadır. Kısacası; bitkisel ilaç ve diyet takviyeleri tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaların kullandığı bitkisel ilaçların bildiriminin yetersiz olmasından dolayı hekimlar bu konu hakkında yeterli bilgiye sahip olamamaktadır. En sık kullanılan bitkisel ilaçlara ekinezya, sarımsak, gingko biloba, ginseng, üzüm çekirdeği ekstresi, yeşil çay, sarı kantaron, yaban mersini ve aloe vera örnek olarak verilebilmektedir (66).

Dünya çapında özellikle kadınlar ve kronik hastalıkları olanlarda bitkisel ilaç kullanımı artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, dünya nüfusunun %80'inin tedavi için birincil yöntem olarak bitkileri kullandığını ifade etmektedir. ABD'de düzenli olarak reçeteli ilaç kullanan yetişkinlerde yapılan bir ankette, %18,4'ünde aynı anda en az bir bitkisel ürün veya yüksek doz vitamin kullandığı tespit edilmiştir. Bitkisel ilaçlar, DM, hipertansiyon, romatizmal hastalık, kanser, astım ve AIDS gibi yaygından ciddiye ve akuttan kroniğe kadar birçok farklı rahatsızlığı tedavi etmek için kullanılmaktadır (67).

Birçok bitki ve farmasötik ilaç, bir dozda tedavi edici ve diğer dozda toksiktir. Bitkiler ve ilaçlar arasındaki etkileşimler, her iki bileşeninde farmakolojik ya da toksikolojik etkilerini artırabilmekte veya azaltabilmektedir. Bitkisel ilaçlara ulaşım kolaydır ancak bitki-ilaç etkileşimleri alanındaki deneysel veriler sınırlıdır, vaka raporları azdır ve vaka serileri nadirdir. Hastalar hekimler tarafından reçete edilen ilaçlara ek olarak, reçetesiz satılan ilaçları, vitaminleri, bitkileri ve yiyecekleri kullanmaktadırlar. Tüm kullanılan bu ek takviyeler diğer ilaçlarla etkileşim potansiyeline sahip olmaktadır. Örneğin özellikle kanser hastalarında sık kullanılan bir bitkisel takviye olan zerdeçal antineoplastik tedavi alan meme kanseri hastalarında etopozitleri inhibe ederek kemoterapinin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 enzimlerini etkilediği potansiyel etkileşimleri gösterilmiştir. Proteaz inhibitörleri ve sarı kantaronun birlikte kullanımı CYP3A4 enzim indüksiyonu ile yetersiz antiviral etkinliğe neden olmaktadır. Reishi kanser hastalarının sık kullandığı bir mantar olmasına rağmen gastrointestinal ve uyku bozukluklarına neden olmaktadır. Zencefil; safra taşı, safra yolu hastalığı ve kanama bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır. Bundan dolayı onkoloji hastalarında ilaç-ilaç ve ilaç-bitki etkileşimleri açısından dikkatli olunması gerekmektedir (1-48-66).

2.3. Çoklu İlaç Kullanımı (Polifarmasi)

Polifarmasi basitçe bir hasta tarafından birden fazla ilacın kullanılması olarak tanımlanmaktadır. "Polifarmasi"yi tanımlamak için kullanılan kesin minimum ilaç sayısı değişkendir, ancak genellikle 5 ila 10 arasında değişmektedir. Polifarmasi en yaygın olarak reçeteli ilaçlar için kullanılmakta fakat reçetesiz ilaçların ve bitkisel/diyet takviyelerin sayısını da dikkate almak önemlidir. Polifarmasi, yaşlı yetişkinler ve multimorbidite olan bireyler arasında oldukça yaygındır (6-7).

Dünyada yaşlı nüfus hızla artmaktadır. Nüfusun yaşlanmasıyla beraber çoklu ilaç kullanımı da artış göstermektedir. Polifarmasi (5-9 ilacın birlikte reçetelenmesi) ve hiperpolifarmasi (≥10 ilacın birlikte reçetelenmesi) yaşlanmayla beraber %42,5 ile 77 arasında değişen oranlarla endişe verici bir şekilde artmaktadır. Polifarmasinin potansiyel uygunsuz reçeteleri, ilaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkileri arttırdığı gözlenmektedir. Rutin klinik uygulamada potansiyel uygunsuz reçeteleri önlemek amacıyla çeşitli uluslararası kriterler tanımlanmaktadır. Bunlar arasında Beers kriterleri ve START/STOP kriterleri en sık uygulananlar arasındadır ve yıllar içinde sürekli güncellenmektedir (3).

Polifarmasinin başka bir önemli sebebi de reçete kaskatıdır. Kullanılan bir ilacın istenmeyen bir etkisini önlemek için başka bir ilaç kullanılması reçete kaskatı olarak tanımlanmaktadır. Reçete kaskadının en çok bilinen örnekleri olarak antipsikotik veya metoklopromid gibi ilaçların kullanımından kaynaklı semptomlar için antiparkinson ilaçların kullanılması verilebilmektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin neden olduğu periferik ödemi tedavi etmek için kullanılan diüretik tedavi de reçete kaskatına örnek olarak verilebilmektedir (6).

2.4. İlaç-İlaç Etkileşimi

İlaç-ilaç etkileşimi, bir ilacın diğerinin amaçlanan etkisini arttırması, azaltması veya yeni bir etki ortaya çıkarmasıdır. İlaç etkileşimlerimlerin yaygın olmasının nedenleri arasında polifarmasi, çoklu reçeteler, ilaçların çoklu farmakolojik etkileri, hastaların komorbid hastalıkları, zayıf uyum, ileri yaş ve ilaçlara bağlı faktörler sayılabilmektedir İlaçların birbiri ile etkileşimleri farmasötik, farmakokinetik veya farmakodinamik düzeylerde gerçekleşebilmektedir (68-69).

2.4.1. Farmasötik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Farmasötik etkileşimler, ilaçlar arasında uygulanma veya emilim öncesi meydana gelen kimyasal reaksiyondan kaynaklanmaktadır. Parenteral ilaç uygulamaları esnasında hastaya verilecek ilaçlar birbirleri ile veya bir çözelti içerisinde karıştırıldığında fiziksel ya da kimyasal reaksiyona girerek etkisiz forma dönüşebilmektedirler. İlaçlar, birbirleri ile reaksiyona girdikleri gibi taşıyıcı olarak kullanılan çözeltiler ile de reaksiyona girebilmektedirler.

Farmasötik etkileşimler, en sık ilaç çözeltileri intravenöz olarak verilmeden önce birleştirildiğinde ortaya çıkar. Örneğin, bir penisilin solüsyonu ve bir aminoglikozit solüsyonu karıştırılırsa, bunlar çözünmeyen bir çökelti oluşturur çünkü penisilinler negatif yüklü ve aminoglikozitler pozitif yüklüdür. İlaç etkileşiminden etkilenmemek için uygulamadan önce ilaçların birleştirilmesi önerilmemektedir (69).

İnvitro ilaç geçimsizliği; partikül veya çökelti oluşması, renk değişikliği, gaz çıkışı veya solüsyon içerisinde bulanıklıklarla kendini gösterebilmektedir (68). İyi bilinen bazı ilaç geçimsizlik örnekleri Tablo 1'de gösterilmiştir (70).

Tablo 1: Aralarında farmasötik geçimsizlik bulunan bazı ilaçlar (70).

Antihistaminik ilaç	Difenhidramin	Deksametazon, Metilprednizolon, Sefazolin ile kullanımından kaçınılmalıdır.
	Prometazin	Deksametazon, Metilprednizolon, Klindamisin ile kullanılmamalıdır.
Nöroleptik ilaç	Proklorperazin	Deksametazon, Klindamisin, Sefazolin ile kullanılmamalıdır.
Antimikrobiyal ilaç	Aminoglikozidler	Penisilinler, Sefalosporinler birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
	Amfoterisin B	% 0,9 izotonikte verilmemelidir.
Antiepileptik ilaç	Fenitoin	Dekstroz solüsyonu ve lorazepam ile ilaçlar etkisiz hale gelmektedir.
	Diazepam ve diğer benzodiazepinler	Hiçbir ilaçla karıştırılmamalıdır.

2.4.2. Farmakokinetik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Farmakokinetik etkileşimlerde, bir ilaç başka bir ilacın veya ilaçların emilimini, dağılımını, biyotransformasyonunu veya atılımını değiştirmektedir (69).

2.4.2.1. Emilim düzeyinde ilaç etkileşimleri

Bir ilaç diğer bir ilacın uygulama yerinden emilim hızını ve/veya derecesini, çeşitli mekanizmalarla etkiliyorsa buna "emilim düzeyinde etkileşim'' denilmektedir (68).

Bir ilacın başka bir ilacın emilimini ve biyoyararlanımını etkileyebileceği çeşitli mekanizmalar vardır. Bir ilaç bağırsakta başka bir ilaca bağlanarak emilimini önleyebilmektedir. Örneğin bir safra asidi kenetleyici olan kolestiramin, varfarin ve digoksine bağlanarak emilimini engellemektedir. Zehirlenmeler sırasında verilen aktif kömür de bu mekanizma ile toksik maddelerin emilmesini önlemektedir. Diğer bir mekanizma ise; bağırsak motilitesini değiştirerek diğer ilaçların emilimi etkilenmektedir. Örneğin atropin gibi gastrik boşalmayı yavaşlatan bir ilaç diğer ilaçların bağırsaklara geçişini geciktirerek emilimini de geciktirmektedir. Tam tersine prokinetik etkisi olan metoklopramid mide boşalma hızını arttırarak bazı ilaçların absorbsiyon hızının artmasına neden olmaktadır. Magnezyumlu antasidler, PPI, H2 reseptör blokörleri ve müshil gibi bağırsak hareketliliğini artıran ilaçlar, başka bir ilacın emilimi için mevcut olan süreyi azaltabilmekte olup tam olarak emilmemesine neden olabilmektedir (68-69).

Kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçlar ve gut tedavisinde kullanılan kolşisin, bağırsak mukozasında hasar meydana getirerek ilaçların emilmesi için gerekli barsak yüzeyini azaltarak da ilaçların emilim düzeyini azaltabilmektedirler. İyonize olan bazı ilaçlar, Fe, Ca, Zn gibi katyonik bileşikler ile kompleksler oluşturarak emilimleri engellenebilmektedir (70).

2.4.2.2. İlaçların dağılımlarının değişmesi nedeni ile etkileşimleri

Birçok ilaç, diğer ilaçları plazma proteinlerinden ayırır ve serbest (bağlanmamış) ilacın plazma konsantrasyonunu arttırır, ancak bu etkinin büyüklüğü ve süresi genellikle kısa ömürlüdür. Serbest ilaç konsantrasyonu arttıkça ilacın eliminasyon hızı da artacağından ilacın hedef dokular üzerindeki etkisinde herhangi bir değişiklik olmayacaktır (68-69).

Bazı ilaçların enterohepatik döngüsü, safra tarafından atılan ilaç konjugatlarını hidrolize eden ve böylece daha fazla yağda çözünen ana bileşiğin dolaşıma yeniden emilmesini sağlayan bağırsak bakterilerine bağlı olmaktadır. Bu ilaçlarla birlikte uygulanan antibiyotiklerin bakterileri öldürebilmesi sebebiyle

enterohepatik döngüyü ve plazma ilaç konsantrasyonlarını azaltabilmektedir. Örneğin, östrojen içeren oral kontraseptiflerle antibiyotikler aynı anda alındığında, östrojenin plazma konsantrasyonunu azaltabilmekte ve kontrasepsiyonun başarısızlığına neden olabilmektedir (69).

2.4.2.3. Metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimleri

İlaçlar, kendilerinin metabolize edilmesine yol açan enzimleri indükleyen veya inhibe eden ilaçlar ya da hepatik kan akışını değiştiren ilaçlar ile etkileşime uğrayabilmektedirler.

Sitokrom P450 enzimlerinin indükleyicileri olan barbitüratlar, karbamazepin ve rifampin, sitokrom P450 genlerinin düzenleyici alanlarına bağlanarak ve gen transkripsiyonunu arttırır. İndüksiyon hızı; doza ve uygulama sıklığına bağlıdır. Enzim indüksiyonu genellikle birkaç gün devam eden ilaç uygulamasından sonra maksimum düzeye ulaşmaktadır. Enzim indüksiyonu, ilaçların klerensini artırırarak yarı ömürlerinin azalmasına neden olmaktadır. İndükleyici ilaç kesildiğinde, P450 enzimlerinin sentezi kademeli olarak tedavi öncesi düzeyine dönmektedir (69-70).

2.4.2.4. İlaçların atılımları sırasında meydana gelen etkileşimleri

İlaçlar, diğer ilaçların renal veya safra atılımını çeşitli mekanizmalarla değiştirebilmektedir. Karbonik anhidraz inhibitörleri gibi ilaçlar, ilacın renal pH'ını değiştirmektedir. Bu da başka bir ilacın iyonize formunun iyonize olmayan formuna oranının etkilenmesine ve ilacın renal atılımında değişikliğe neden olabilmektedir. Probenecid, böbrek tübüllerinde aktif taşıma sistemi için penisilin gibi diğer organik asitlerle rekabet edererek etki göstermektedir. Kinidin ve verapamil, digoksinin biliyer klerensini azaltmakta ve böylece serum digoksin düzeylerinin artışına neden olmaktadır. Potansiyel olarak nefrotoksik aminoglikozit antibiyotikler, böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri ile diğer ilaçların renal atılımını bozabilmektedir (68-69).

2.4.3. Farmakodinamik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Farmakodinamik etkileşimler, ilaçların birbirlerinin etkilerini doğrudan değiştirdiği etkileşimleri ifade etmektedir. Bu etkileşimde ilaçlar birbirlerinin konsantrasyonlarına etki etmeyip, etkinin azaltılması (antagonist) ya da etkinin artırılması (sinerjizma) şeklinde oluşturmaktadır. Farmakodinamik düzeydeki etkileşimler açısından en yüksek riske sahip organ beyindir (68-69).

Bir ilaç (antagonist), diğer bir ilacın (agonist) etkisini azaltıyor veya tamamen ortadan kaldırıyorsa bu duruma antagonizma adı verilmektedir Antagonizmanın kimyasal, fizyolojik ve farmakolojik olmak üzere 3 çeşidi vardır. Sinerjizmada ise etkide bir artış söz konusudur. Sinerjik etki, etkideki artışın derecesine göre aditif etki veya potansiyalizasyon şeklinde gözlenebilmektedir. Aditif etki de, aynı türde etki gösteren iki ilacın bir arada verildikleri zaman her birinin ayrı ayrı gösterdikleri etkinin cebirsel toplamı kadar etki oluşmaktadır. Her iki ilacın da etkin olması ve aynı tür etki oluşturması gerekmektedir. Potansiyalizasyon şeklinde görülen sinerjik etkide ise birlikte kullanılan iki ilacın oluşturdukları etkinin miktarı, onların bireysel etkilerinin toplamından fazladır. Bu tür etkileşimde iki ilacında etkin olması gerekmemektedir (68-69-70).

İlaç etkileşimleri, önemli toksik etkilerin ortaya çıkmasına veya bir ilaç diğerinin etkisini azaltarak tedavinin başarısız olmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle birden fazla ilaçla tedavi sırasında ilaç-ilaç etkileşmeleri dikkate alınmalıdır. Bütün ilaç etkileşimlerini bilmek imkânsız olsada sık reçete karşılaştıklarımızı ve ciddi sonuçlara yol açanları bilmek gerekmektedir (69-70). En sık karşılaşılan ilaç-ilaç etkileşimleri Tablo 2'de gösterilmiştir (70-71).

Tablo 2: En sık karşılaşılan ilaç-ilaç etkileşimleri (70-71).

Alkol	Barbitüratlar	Alkol ve barbitüratlar birarada kullanılırsa SSS depresyonu bunun sonucunda koma ve ölüme neden olabilmektedir.
Aminoglikozitler	Heparin	Karıştırılması kontrendikedir. Aminoglikozitler miktarı hazırlanırken heparinli tüpler kullanılmaması gerekmektedir.
Aminoglikozitler	B12 vit, Kolşisin, Metotreksat, 5FU	İlaçların emilimi azalmaktadır
Anestezik İlaçlar	Rifampisin	Hepatotoksik ihtimali olan anestezik ilaçlar(örn: halotan) ile beraber kullanımında hepatotoksisite ihtimali artabilmektedir.
Antasidler	Oral Kontraseptifler	Antasidlerle beraber kullanıldığında oral kontraseptiflerin etkinliği azalabilmektedir.
Antibiyotikler	Hidrokortizon	Hidrokortizon, tetrasiklinler, kanamisin ve kloramfenikol ile karıştırıldığında çökelti oluşturmaktadır.
Beta blokerler	Antidiyabetikler	Beta blokerler, insulin ve oral antidiabetikler ile birlikte kullanılırsa hipoglisemi ihtimali bulunmaktadır.
Antiepileptik ilaçlar	Metadon	Karbamazepin serum düzeyini artmasına dolayısıyla toksisiteye neden olabilmektedir
Antiepileptik ilaçlar	Oral Kontraseptifler	Barbitürat, karbamazepin gibi antiepileptikleri kullanan kadınlarda oral kontraseptif kullanılırsa gebelik ve metroraji görülebilmektedir.
Antihistaminikler	Barbitüratlar	SSS depresyon ihtimali artabilmektedir.
Antikolinerjikler	Trisiklik antidepresanlar	Antikolinerjik etkinliğin artmasına neden olmaktadır.
Antihistaminikler	SSS depresanları	SSS'de depresan ihtimali artabilmektedir.
Antineoplastikler	-	Kortikosteroidler metotreksat toksisitesini arttırabilmektedir.
Antitüberküloz ilaçlar	Alkol	İsoniazid ve alkol birlikte kullanıldığında izoniazidin biotransformasyonu hızlanabilmekte ayrıca alkol toleransı azalmaktadır.
Asetazolamid	Amfetamin	Asetazolamid amfetaminin etkisinin arttırır.
Asetazolamid	Aspirin	Asidoz şiddetinde artış olabilmektedir.
Asetazolamid	Barbitüratlar	Uyku süresinde artış olabilmektedir.
Asetazolamid	Trisiklik antidepresanlar	Kortikosteroid Asetazolamid, Trisiklik antidepresanların SSS'de etkisi şiddetlenmektedir.
Barbitüratlar	SSS depresanları	Depresan etkiler artmaktadır.
Barbitüratlar	Reserpin	Barbitüratların SSS'de deprasan etkilerde artış olabilmektedir.
Barbitüratlar	Propranolol	Barbitüratların akut toksik etkileri artabilmektedir.
Beta blokerler	Barbitüratlar	Deney hayvanlarında (fare); propranolol barbitüratların SSS'deki depresan etkiyi arttırmıştır.
Beta blokerler	Adrenalin	Nonselektif beta blokerler (propranolol) kullananlara adrenalin verilirse kan basıncında yükselme ve bradikardi görülebilmektedir.
Difenoksilat	MAOI	Hipertansif krize yol açabilmektedir.
Diklofenak	Lityum	Lityum konsantrasyonu artmaktadır.
Dipiridamol	Heparin	Dipiridamol; trombositlerin yapışmasını önlediğinden heparin kullanan hastalarda kanamayı arttırabilmektedir.
Disopiramid	Antiaritmikler	Disopiramid'in antiartimik etkisi yanına antikolinerjik etkiside olduğundan aditif etki görülebilmektedir.
Dopamin	MAOI	Toksik etkiler görülebilmektedir.
Eritromisin	Glukokortikoidler	Glukokortikoidlerin atılımında yavaşlama ve kan konsantrasyonunda artış görülebilmektedir.
Eritromisin	Teofilin	Teofilinin toksik etkisinde artış olabilmektedir.
Fenitoin	Barbitürat	Fenitoin serum seviyesinde değişikliğe neden olabilmektedir.
Genel Anestezikler	Betamimetikler	Halotan, Siklopropan, Trikloretilen, Kloroform vd. Genel anestezik ilaçlarla anestezi uygularken adrenalin ve diğer betamimetikler parenteral uygulanırsa kardiyak toksisiteyi arttırabilmektedir.
H2 reseptör antagonistleri-Simetidin	Beta blokerler	Simetidin non selektif beta blokerlerinin etkisini arttırabilmektedir.
Heparin	Aspirin	Antikoagülan etki ve kanama riski artmaktadır.

Tablo 2: En sık karşılaşılan ilaç-ilaç etkileşimleri (70-71).(devamı)

Heparin	Dekstran	Antikoagülan etkide artış olabilmektedir.
İnsülin	Klorpromazin	İnsulinin kan şekerinini düşürme etkisinde azalması sonucunda hiperglisemi görülebilmektedir.
İnsulin	MAOI	İnsülin kan şekerini düşürme etkisini arttırarak hipoglisemi riskini arttırabilmektedir.
İnsulin	Tiroid Hormonu	T3 ve levotiroksinin bağlanmasını önleyerek hipotiroidizm görülebilmektedir. Diyabet hastalarında insüline ihtiyaç artabilmektedir.
Kalsiyum	Digital	Digital ve kalsiyum birlikte kullanımında digital etkinliği artmaktadır.
Kalsiyum kanal blokerleri	Beta blokerler	Kalsiyum kanal blokerlerinin (verapamil, nifedipin) kalp üzerinde etkisini arttırmaktadır.
Kaptopril	Beta blokerler	Kaptorilin etkisini arttırmaktadır.
Kaptoril	Diüretikler	Aditif etkide bulunmaktadırlar.
Antibiyotikler	Oral Kontraseptifler	Penisilinler, sefaleksin, kloramfenikol, tetrasiklinler, eritromisin, klindamisin, nitrofurantoin gibi antibiyotikler ile oral kontraseptiflerin birlikte kullanımında metroraji ve kontrasepsiyonda azalma görülmektedir.
Kinidin	Digoksin	Kinidin serum konsantrasyonu iki katına çıkmaktadır.
Kinidin	Digital	Digitalin serumdaki konsantrasyonunu arttırabilmektedir.
Kinidin	Tubokürarin	Nöromüsküler blokör etkisinde artış olabilmektedir.
Kinidin	Varfarin	Varfarinin antikoagülan etkisini arttırabilmektedir.
Klonidin	Nitroprussit	Nitroprussitin etkisini arttırmaktadır.
Kloramfenikol	Sülfonilüre	Oral antidiyabetik olan sülfonilürenin etki süresini arttırabilmektedir.
Kloramfenikol	Oral antikoagülanlar	Oral antikoagülanların etkilerini arttırmaktadır.
Kloramfenikol	Tolbutamid	Tolbutamid kan şekerini daha fazla düşürür.
Kloramfenikol	Barbitüratlar	Barbitüratların SSS depresan etkilerini arttırmaktadır.
Klorotiyazit	Digital	Digitallerin kardiyotoksisite riskinde artış olmaktadır.
Klorotiyazit	Lityum	Birlikte kullanımında nörotoksisite ve kardiyotoksisite riskinde artış olur.
Klorotiyazit	Digital	Digitallerin kalp kası üzerinde toksiste ihtimalini artmaktadır.
Kortikosteroidler	Sülfonilüre	Hipoglisemi riskinde artış olabilir.
Lidokain	Barbitüratlar	Hipoventilasyon riskinde artış olabilmektedir.
Lidokain	Benzodiazepinler	Lidokainin SSS toksisitesinde artış görülmektedir.
Lidokain	Beta blokerler	Lidokainin yarılanma ömrünü uzatabilmektedir.
MAOI	Barbitüratlar	Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda MAOI etkisinin arttığı görülmüştür.
MAOI	Oral antidiyabetikler	Hipoglisemi riskinde artış olmaktadır.
MAOI	İnsulin	İnsulin ve MAOI birlikte verilmesi durumunda kan şekerinde düşüklük görülmektedir.
MAOI	Metildopa	MAOI (Fenelzin, isokarboksazid, pargilin ve tranilspromin) ile metildopa kullanımında hipertansiyon riskini artış söz konusudur.
Metildopa	Lityum	Lityum toksistesinde artış olabilmektedir.
Metotreksat	Alkol	Metaotreksatın karaciğer fonksiyonları üzerindeki toksik etkilerini arttırmaktadır.
Metotreksat	Aspirin	Metoreksatın kandaki konsantasyonu artar.
Naproksen	Oral antikoagülanlar	Varfarin etkisinde artış olmaktadır.
Nitritler	Alkol	Nitritlerin alkol ile kullanımında hipotansiyon riski artabilir.
Oral antidiyabetikler	Androjen İlaçlar	Oral antidiyabetiklerin etkisi artar
Oral Antikoagülanlar	Testosteron	Testosteron ve türevleri antikoagülan etkinliği arttırmaktadır.
Oral Antikoagülanlar	Oral Kontraseptifler	Oral antikoagülanların etkisinde artış ya da azalma söz konusudur.
Oral Antikoagülanlar	Tiroit Hormonu	Oral antikoagülanların protombini düşürmesini arttrabilmektedir.

Tablo 2: En sık karşılaşılan ilaç-ilaç etkileşimleri (70-71).(devamı)

Oral Antikoagülanlar	Aspirin, baktrim, allupurinol, anabolik steroidler, simetidin, klofibrat, sülfonamidler, oksifenbutazon ve tiroid hormonu içeren ilaçlar	Oral antikoagülanların etkisinde artış olmaktadır.
Parasetamol	Alkol	Sürekli alkol kullanan kişilerde parasetamole bağlı hepatik nekroz riski artmaktadır.
Parasetamol	Barbituratlar	Hapatoksisite ihtimali artmaktadır.
Parasetamol		Parasetamolun karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki toksisitesi arttırabilmektedir.
Penisilin-Eritromisin	Kodein	Antibakteriyel etki artabilmektedir.
Penisilin	Kontraseptifler	Kontrasepsiyon etkisinde azalmaya neden olabilmektedir.
Penisilin	Aspirin	Penisilin yarılanma ömrü ve serum konsantasyonu artmaktadır.
Propranolol	Oral antidiyabetikler veya insülin	Hipoglisemi riski olabilir.
Salisilatlar(aspirin)	Alkol	Aspirin ve alkol bir arada kullanımı gastirk mukozada hasarın artmasına ve dolayısıyla kanama riskinde artışa neden olabilmektedir.
Salisilatlar	Antikoagülanlar	Oral antikoagülanlar, heparin ve aspirin beraber kullanımımda koagülan etkide azalma ve kanama riskinde artış olabilmektedir.
Salisilatlar	Antineoplastikler	Metotreksatın toksisitesi artabilmektedir.
Salisilatlar	Hidantoinler	Fenitoinin serum düzeyinde artış olabilmektedir.
Salisilatlar	Kortikosteroidler	Hidrokotizon ve salisilatların beraber kombinasyonunda gastrik mukoza harabiyetinde arttımaktadır.
Salisilatlar	Oral antidiyabetikler	Salisilatların; klorpropamid, tolbutamid, asotoheksamit ve tolazamid gibi oral antidiyabetikler ile kombinasyonunda kan şekeri daha fazla düşmektedir. Hipoglisemiye dikkat edilmelidir.
Salisilatlar	Parasetamol	Parasetamolün karaciğer ve böbrek fonksiyonlarınd atoksik etkileri artabilir.
Salisilatlar	Penisilinler	Salisilatlar, penisilin gurubu antibiyotiklerin serum düzeyini arttırır.
Sefalosporinler	Aminoglikozitler	Sefalosporinlerin (sefaloridin) böbrek toksisitesi artabilmektedir.
Sefalosporinler	Furosemit	Sefalosporinlerin (sefaloridin) böbrek fonsksiyonlarındaki toksistesi artabilmektedir.
Sempatomimetikler	Trisiklik antideprasan	Birlikte kullanılırsa kardiyovasküler etki artmaktadır.
Sempatomimetikler	MAOI	MAOI kullananlara sempatomimetik verilirse hipertansif kriz görülmektedir.
Sülfonamidler	Kotrimoksazol	Sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerin etkisinde artış söz konusudur.
Sülfonamidler	Fenitoin	Fenitoin düzeyinde artış olabilmektedir.
Sülfonamidler	Metotreksat	Sülfonamidler metotreksatın plazma proteininlerine bağlanmasını inhibe ederek kandaki düzeyini arttırmaktadır.
Sülfonamidler	Oral antidiyabetikler	Tolbutamid ve klorpropamidin hipoglisemik etkisi sülfafenazol ile artmaktadır.
Tetrasiklin	Furosemit	Kombinasyonlarında böbrek üzerindeki toksisite artmaktadır.
Tetrasiklin	Oral antikoagülanlar	Oral antikoagülanların etkisinde artış olmaktadır.
Tiazid diüretikler	Lityum	Lityumun nörotoksik ve kardiyotoksik etkisinde artış söz konusudur.
Triksiklik Antidepresanlar	Tiroit hormonu	Trisiklik antidepresanların etkisi tiroid hormonu ve T3 ile artmaktadır.
Trisiklik Antidepresanlar	Fenotiyazin	Her iki ilacın serum konsantrasyonunda artış olmaktadır.

Tablo 2: En sık karşılaşılan ilaç-ilaç etkileşimleri (70-71).(devamı)

Trisiklik Antidepresanlar	Reserpin	Trisiklik antidepresanların (imipramin) ile beraber kullanılmasında SSS stimülan etkide artma olmaktadır.
Verapamil	Beta blokerler	Beta blokerler ile kombinasyonda kalp hızı, A-V ileti ve/veya kalp kası üzerinde aditif atkide azalmaya neden olabilmektedir.
Verapamil	Digitaller	Digitallerin serum düzeyini arttırmakadır.
Verapamil	Vazodilatörler	Vazodilatörler, diüretikler ACEİ kan basıncı üzerinde iki kat düşürme etkisi olmaktadır.
Verapamil	Fenobarbital	Klirensinde azalma ile verapamil serum düzeyinde artış olabilmektedir.

Kullanıcıda; ölüm, sakat kalma, fonksiyon kaybı hastaneye yatış ve konjenital anomali oluşumuna yol açan önemli yan etkiler olarak tanımlanan riskli ilaç-ilaç etkileşimlerine örnekler Tablo 3 ve 4'te verilmiştir (70-72).

Tablo 3: En riskli ilaç-ilaç etkileşim örnekleri (72).

Etkilenen ilaç	Etkileyen ilaç	Potansiyel Etki
Fluorokinolon	+2/+3 değerli katyonlar, Sukralfat	Fluorokinolon emilimi azalır
Karbamazepin	Simetidin, Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol	Karbamazepin düzeyi artar
Fenitoin	Simetidin, Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol	Fenitoin düzeyi artar
Fenorbarbital	Simetidin Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol	Fenobarbital düzeyi artar
Fenitoin	Rifampin	Fenitoin düzeyi azalır
HMG-CoA redüktaz inhibitörü	Niasin, Gemfibrozil, Eritromisin	Rabdomiyoliz ihtimali artar
Karbamazepin	Rifampin	Karbamazepin düzeyi azalır
Lityum	NSAİİ, Diüretik ilaçlar	Lityum düzeyi artar
Lovastatin	Varfarin	Varfarin etkisi artar
Oral kontraseptifler	Rifampin, Antibiyotikler, Troglitazon	Oral kontraseptif etkisi azalır Kontrasepsiyon etkisinde azalma
Sisaprid	Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol, Itrakonazol Ketokenazol, Nefazodon Indinavir, Ritonavir	QT intervalini uzatır
Sisaprid	IA veya IIIA antiaritmikler, fenotiazin, trisiklik antidepresanlar	QT intervalini uzatır
Sildenafil	Nitratlar	Ciddi hipotansiyon
Sildenafil	Simetidin, Eritromisin Itrakonzol, Ketokonazol	Sildenafil seviyelerinde artış
SSRI	Trisiklik antidepresanlar	Trisiklik antidepresan etkisi artar
SSRI	Selegilin, Non-selektif MAOI	Hipertansif kriz
SSRI	Tramadol	Seratonin sendromu ve nöbet riski artar.
SSRI	Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmatriptan	Serotonin sendromu
Varfarin	Siprofloksasin, Klartiromisin, Eritromisin, Metranidazol, Trimetoprim Sulfametaksazol	Varfarin etkisi artar
Varfarin	Asetaminofen veya NSAİİ veya Aspirin	Kanama eğilimi ve INR artar
INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran		

Tablo 4: En tehlikeli İlaç-İlaç Etkileşimleri (70-73).

İlaç etkileşim olan ilaçlar	**Olabilecek etkiler**
ACEİ + Potasyum	Hiperkalemi riski artar.
ACEİ + Spironolakton	
Digoksin + Amiadoron	Serum digoksin konsantrasyonu artar. Bradikardi, Torsades de pointes, kardiyak aritmi görülebilmektedir.
Digoksin + Verapamil	Serum digoksin konsantrasyonu artar.
Teofilin + Florokinolonlar	Teofilin klerensini azalttığından teofilin plazma konsantrasyonu artar.
Varfarin + NSAİİ (Aspirin, Parasetamol, Metamizol Sodyum)	Varfarin etkinliğinin artması sonucu kanama eğilimi ve INR artar.
Varfarin + Sülfonamid	
Varfarin + Makrolid grubu antibiyotikler	Varfarin etkisi artar.
Varfarin + Florokinolonlar	
Varfarin + Fenitoin	

Yaş, ek hastalık, gebelik ve emzirme, ilaç seçiminde ve dozajında dikkate alınması gereken faktörlerdir. Çok gençler ve çok yaşlılar, genellikle ilaçların eliminasyon kapasitelerinin azalması nedeniyle, terapötik maddelere karşı artan bir duyarlılık söz konusudur. Hedef organlar ayrıca bu populasyonlarda ilaçlara karşı daha da duyarlı olabilmektedir. İlaç-ilaç etkileşimi konusunda ilaçları reçeteleyen hekimlerin ve ilaçları kullanan hastaların bilinçli ve uyum içerisinde olması önemli bir konudur. Hekimler reçete yazmadan önce hastaları çok iyi sorgulamalı, hastalarda kendilerine reçete yazılacağı zaman kullandıkları gıda takviyeleri, bitkisel ilaçlar, vitaminler, reçeteli ve reçetesiz ilaçlar hakkında hekimlerine doğru bilgi vermeleri gerekmektedir (69-70).

Hekimler ve hastalar tablo 5'te verdiğimiz web siteleri ve veri tabanlarını kullanarak ilaç etkileşimleri hakkında bilgi sahibi olmalıdırlar (70).

Tablo 5: İlaç etkileşimlerine ulaşılabilecek web siteleri ve veri tabanları (70).

uptodate	www.mhc.com
lexicomp	www.aafp.org
micromedex	www.herbmed.org
www.lifebalm.com	www.meds.queensu.ca

2.4.4. Birlikte Kullanımı Önerilmeyen (Kontraendike) İlaç Kullanımı

Kontraendike ilaç birlikte kullanılması önerilmeyen ve birbirinin etkinliğini azaltan ilaç olarak tanımlanmaktadır. Örneğin; Moklobemid ve SSRI'ların eşzamanlı kullanımı serotonin sendromunu tetikleyebilir ve bu nedenle kontrendikedir (73).

2.5. İlaç Endikasyonu ve Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı

İlaç endikasyonu; herhangi bir hastalığın tedavisinde, sadece ilgili endikasyonda etkinliği ve güvenilirliği bilimsel olarak yeterli klinik çalışmalar ile kanıtlanmış ve bu endikasyonda standart doz belirlenerek ruhsatlandırılmış ilaçlar olarak tanımlanmaktadır (74). Yaşlı hastaların ilaçlarının reçetelendirilmesinde birçok zorlukla karşılaşılmaktadır. İlaçların pazarlama öncesi yapılan ilaç denemeleri genellikle geriatrik hastaları hariç tutmaktadır ve onaylanmış dozlar yaşlı yetişkinler için uygun olmayabilir (6).

Endikasyon dışı ilaç kullanımı genel hatlarıyla; ilaçların ruhsat aldıkları alan dışındaki farklı endikasyon, doz, uygulama şekli, yaş grubu, özel populasyon vb. kullanımları olarak tanımlanmaktadır (75). Başka bir tanıma göre endikasyon ilaç kullanımı; üretilen ilacı kullanım amacı dışında farklı şekil, kombinasyon, miktar ve yollarla kullanmak anlamına gelmektedir. Sağlık Bakanlığı Eczacılık Genel Müdürlüğü, mevzuatla yayınlamış olduğu ‘endikasyon dışı ilaç kullanım kılavuzu’nda, ülkemizde onaylanmış endikasyonları bulunmayan ya da standart dozun üzerinde kullanımı gereken ilaçların şahsi tedavi amacıyla yurt dışından getirtilerek kullanımı hususlarını ‘endikasyon dışı ilaç kullanımı’ olarak tanımlamaktadır (76).

2.6. İlaç Reçetesi ve Reçete Dışı İlaç Kullanımı

Reçete hekim ile hasta arasındaki en önemli tedavi edici işlemlerden biridir. Reçete kelimesi pre (önce) ve "script" (yazılı yazı) kelimelerinden türemektedir. Genellikle reçete terimi, belirli ilaçları alma emrini ifade etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca belirli bir hastada teşhisin önlenmesi ve tedavisi için kullanılacak ilaçların hekim tarafından yönlendirildiği yazılı talimat olarak ifade edilmektedir (77). Yaşlı yetişkinler için reçete yazarken ilaç dozlarının belirlenmesinde dikkat edilmelidir.

Dağılım hacmi artışı, yaşlanma ile iskelet kası ve vücut yağındaki orantılı artıştan kaynaklanabilmektedir. Böbrek hastalığı olmasa bile, yaşla birlikte böbrek fonksiyonundaki azalmadan kaynaklı ilaç klirensi de azalmaktadır (6).

Reçetesiz (over the counter-OTC) ilaçlar, yaygın ve ılıman tıbbi durumları tedavi etmek için satılan ilaçlar olarak tanımlanmaktadır. OTC ilaçlarının kullanıcılara herhangi bir zarar vermediği yanılgısı, yaygın bir inanç olarak yerleşmiştir. Çoğunun nispeten güvenli olduğu doğru olsa da ölçülü olarak uygulandığında, genellikle yanlış kullanım ve aşırı miktarda alımla yaşamı tehdit eden sonuçlar doğurmaktadır. OTC ilaçlar reçete yazılmasını gerektirmeden yalnızca eczaneden alınabilmektedir. Fakat dünyada birçok ülkede farklılıklar göstermektedir (78).

Son zamanlarda, reçetesiz satılan (OTC) ilaçların kullanımında bir artış oluşmaktadır. Kendi kendine yanlış teşhis veya uygun olmayan dozların alınması yan etkilere ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkmasına neden olabileceğinden, bu ilaçların tüketimi güvenli olmayabilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya çapında tüketilen ilaçların %50'sinden fazlası uygun olmayan şekilde reçete edilmekte veya dağıtılmaktadır. Hastaların neredeyse %50'si bu ilaçları yanlış kullanmakta bu da morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde kendi kendine ilaç kullanma oranının %90'a varan oranlarda olduğu bildirilmektedir. Uygun olmayan kendi kendine ilaç tedavisi, sağlık bakımıyla ilişkili maliyetleri artırmaktadır. Kendi kendine ilaç tedavisinin uygulandığı en yaygın tıbbi rahatsızlıklar arasında baş ağrısı, eklem ağrısı, ateş, soğuk algınlığı ve öksürük, alerji, mide ekşimesi ve ishal yer almaktadır. Analjezikler en çok kullanılan OTC ilaçlardır (79).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı'nda 01.03.2019-31.08.2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma için etik kurul onayı Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (EK 1: Etik Kurul Onayı).

3.1. Olgu Rapor Formunun Tasarımı

Çalışmanın amacına yönelik 26 sorudan oluşan olgu rapor formu hazırlanmıştır (EK 2: " Çoklu İlaç Kullanan Acil Servis Hastalarının Değerlendirilmesi; Uygunluk ve Riskler" Olgu Formu). Uygulama sırasında öncelikle, çalışmanın amacı ve konusu hakkında katılımcılar bilgilendirilmiş, sonrasında yüz yüze soru cevap tekniği ile 5-10 dakika süre zarfında anket çalışması yapılmıştır.

3.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Belirlenmesi

Çalışmaya hastanemiz acil servisine başvuran 18 yaş üstü, 5 ve daha fazla ilaç kullanımı olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam veren hastalar dahil edilmiştir.

5'den daha az ilaç kullanımı olanlar, gebeler, emzirenler, travma hastaları, bilinci kapalı hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Çalışma Formunun Oluşturulması

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerinin yanı sıra kullandıkları ilaçlar, bitkisel ilaçlar, kullanım endikasyonları, kaç farklı kurumda ve kaç farklı hekim tarafından yazıldığı gibi yaklaşık 26 sorudan oluşan çalışma formu oluşturuldu (EK 2).

3.4. Verilerin Toplanması

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam veren hastalarla yüz yüze görüşme yapıldı ve Ek 2 de yer alan çalışma formu dolduruldu. Çoklu ilaç kullanımı olan hastaların MİA-MED ve medula ezcane üzerinden bilgilerin kontrol edilerek doğrulandı.

Çoklu ilaç kullanımlarında ilaç etkileşimleri için 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç Etkileşimleri' yazılımından faydalanıldı. Bu yazılımda yazılan veriler UpToDate veri tabanından faydalanmaktadır. Hastaların kullandıkları ilaçların kimyasal içerikleri tek tek bu programa girildi. Bu yazılımda ilaçların etkileşimleri A, B, C, D, X şeklinde sınıflandırılmaktadır.

- "A" bilinen etkileşim yok yani veriler farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşim olmadığını ifade etmektedir.
- "B" müdahaleye gerek yok yani veriler belirtilen ajanların birbiriyle etkileşime girebileceğini fakat birlikte kullanımından kaynaklanan klinik endişeye dair çok az kanıt var veya hiç yok anlamına gelmektedir.
- "C" veriler izlem yani belirtilen ajanların anlamlı bir şekilde etkileşime girebileceğini göstermektedir. Bu ilaçların birlikte kullanımı yararları zararlarından daha çok olmaktadır. Potansiyel olumsuz etkileri belirlemek için uygun bir izleme politikası gerekmektedir. Bazı hastalarda doz ayarı gerekmektedir.
- "D" veriler iki ilacın birbiriyle klinik olarak anlamı bir şekilde etkileşime girebileceğini göstermektedir. Eş zamanlı hastaya özel fayda-zarar değerlendirme yapılmalıdır. Hastaya özel faydaları gerçekleştirmek ve/veya riskleri en aza indirmek için özel önlemler alınmalıdır. Bu eylemler agresif izlem, ampirik dozaj veya alternatif ilaçların seçilmesini içerebilmektedir
- "X" ise kombinasyondan kaçının anlamındadır. Yani veriler belirtilen ajanların klinik olarak anlamlı bir şekilde etkileşme girebileceğini göstermektedir. Bu ajanların birlikte kullanımı ile olan riskler yararlarından daha ağır basmaktadır. Bu ajanların birlikte kullanımından kaçınılmalı şeklinde ifade edilmektedir.

3.5. Verilerin Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizleri R 3.2.2. paket programlarında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenecektir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, 3+ grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2'li alt grup karşılaştırmalarında Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Yates ki-kare ve Fisher ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Genel Bilgiler

Çalışmaya 700 gönüllü katılmış olup yaş ortalaması 66,92±12,18 idi. Katılımcıların 422'si (%60,3) kadın, 278'i (%39,7) erkektir. Katılımcı kadınların yaş ortalaması 67,5 ± 12,32; erkeklerin yaş ortalaması 66,1 ± 12,04 olup kadınlarla erkekler arasında yaş bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,098).

4.1.1. Hastaların Kullandıkları İlaçlara göre Cinsiyet Dağılımları

Kullanılan ilaç sayısının cinsiyete göre dağılımına bakıldığında çalışmaya katılan kadınların 287'si (%62,3) 5-8 arası, 104'ü (%57,1) 9-12 arası, 31'i (%54,4) 12'den fazla ilaç kullanmaktadır. Erkeklerin ise 174'ü (%37,7) 5-8 arası, 78'i (%42,9) 9-12 arası, 26'sı (%45,6) 12'den fazla ilaç kullanmaktadır (Tablo 6). Cinsiyet ve kullanılan ilaç sayısı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,566).

Tablo 6: Kullanılan ilaç sayısının cinsiyete göre dağılımı.

		Kullanılan İlaç Sayısı		
		5-8 **n (%)**	**9-12** **n (%)**	**12'den fazla** **n (%)**
CİNSİYET	**Kadın** (n=422)	287 (%62,3)	104 (%57,1)	31 (%54,4)
	Erkek (n=278)	174 (%37,7)	78 (%42,9)	26 (%45,6)
	Toplam 700	461 (%100)	182 (%100)	57 (%100)

4.1.2. Çoklu İlaç Kullanımının Yaşa Göre Dağılımı

Kullanılan ilaç sayısının yaşa göre dağılımına bakıldığında çalışmaya katılanların 5-8 arası ilaç kullananlarda 1'i (%1) 18-24 yaş (genç), 199'u (%43,2) 25-64 yaş (yetişkin), 148'i (%32,1) 65-74 yaş (genç yaşlılar), 86'sı (%18,7) 75-84 yaş (orta yaşlılar), 27'si 85 yaş ve üzeri (ileri yaşlılar) olarak tespit edilmiştir. Diğer ilaç sayılarının yaşa göre dağılımı tablo 7'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Kullanılan ilaç sayısının yaşa göre dağılımı karşılaştırılmasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,299)

Tablo 7: Çoklu İlaç Kullanımının Yaşa Göre Dağılımı

		Yaş					
		18-24 n(%)	**25-64 n(%)**	**65-74 n(%)**	**75-84 n(%)**	**85 ve üzeri n(%)**	**Toplam**
Kullandığı İlaç Sayısı	**5-8 n(%)**	1 (%2)	199 (%43,2)	148 (%32,1)	86 (%18,7)	27 (%5,9)	461 (%100)
	9-12 n(%)	0 (%0)	59 (%32,4)	64 (%42)	42 (%23,1)	17 (%9,3)	182 (%100)
	12'den fazla n(%)	0 (%0)	22 (%38,6)	20 (%35,1)	13 (%22,8)	2 (%3,5)	57 (%100)
	Toplam	1 (%1)	280 (%40)	232 (%33,1)	141 (%20,1)	46 (%6,6)	700 (%100)

4.1.3. Bitkisel ve /veya Alternatif İlaç Kullanımının Cinsiyete göre Dağılımı

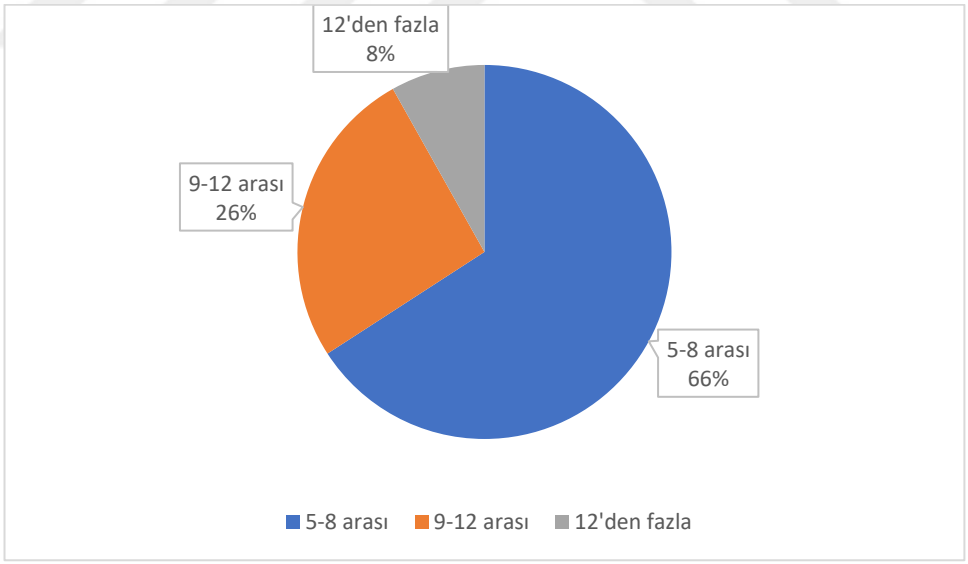
Katılımcılara bitkisel ve/veya alternatif ilaç kullanımı sorulduğunda 600'ünde (%85,7) bitkisel ve/veya alternatif ilaç kullanımı olmadığı belirlenmiştir. 93'ünde (%13,3) ise bitkisel ve/veya alternatif ilaç kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların 7'si (%1) bitkisel ve/veya alternatif ilaç kullanıp kullanmadığını hatırlamamaktadır. Bitkisel ve/veya alternatif ilaç kullanmayanların 359'u (%59,8) kadın, 241'i (%40,1) erkeklerden oluşmaktadır. İlaç kullananların ise 61'i (%65,6) kadın, 32'si (%34,4) erkek kullanıcılardan oluşmaktadır. Bitkisel ve/veya alternatif ilaç kullanımını hatırlamayanların ise 5'i (%71,4) erkek, 2'si (%28,6) kadın kullanıcılardır (Tablo 8). Cinsiyet ve bitkisel ve/veya alternatif ilaç kullanımı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,375).

Tablo 8: Bitkisel ve/veya Alternatif İlaç Kullanımının Cinsiyete Göre Dağılımı.

		Bitkisel ve/veya Alternatif İlaç Kullanımı			
		Evet n (%)	**Hayır n (%)**	**Hatırlamıyor n (%)**	**Toplam n (%)**
CİNSİYET	**Kadın**	61 (%65,6)	359 (%59,8)	2 (%28,6)	422 (%100)
	Erkek	32 (%34,4)	241 (%40,1)	5 (%71,4)	278 (%100)

4.2. Katılımcıların Kullandıkları İlaç Sayısı

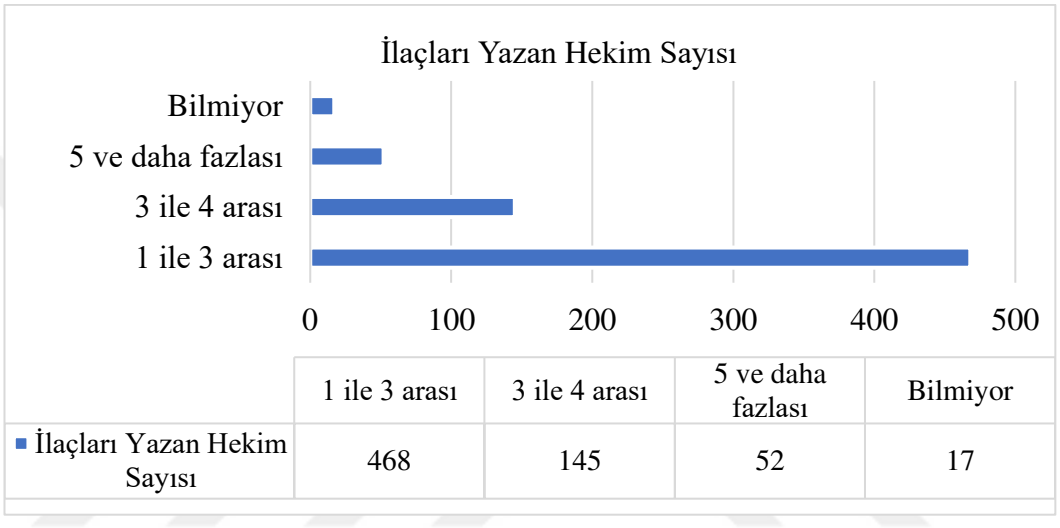
Katılımcılara kullanmakta oldukları ilaç sayısı sorulduğunda; 461'inin (%65,9) 5-8 arası, 182'sinin (%26,1) 9-12 arası ve 57'sinin (%8) 12'den fazla ilaç kullandığı tespit edilmiştir. İlaçların kullanım sayısına göre sınıflandırılması Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1: Kullanılan ilaç sayısının dağılımı.

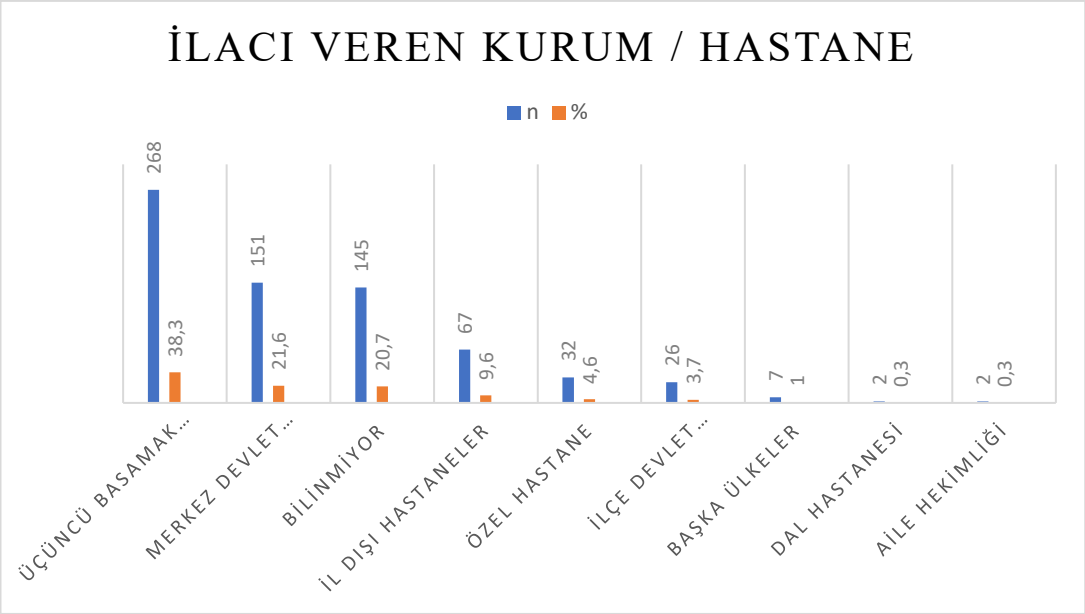
4.3. İlaçları Yazan Hekim ve Kurum/Hastane Bulguları

Katılımcılara ilaçların kaç farklı hekim tarafından yazıldığı sorulduğunda; 468'inin (%69,4) 1-3 arası, 145'inin (%20,7) 3-4 arası ve 52'sinin (%7,4) 5 ve daha fazla hekim tarafından yazıldığı tespit edilmiştir. 17 (%20,7) katılımcının ise ilaçların kaç farklı hekim tarafından yazıldığını bilmediği belirlenmiştir (Şekil 2).



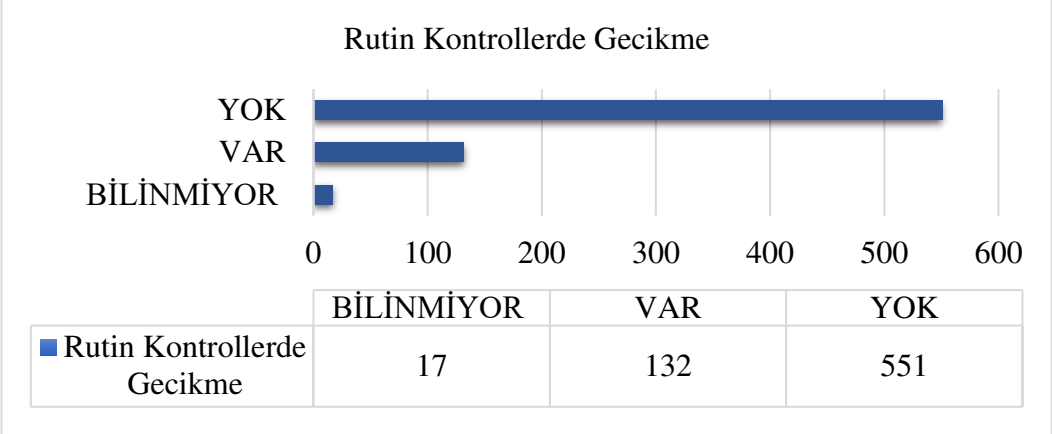
Şekil 2: İlaçları yazan Hekim Sayısının Dağılımı.

Katılımcılara kullandıkları ilaçları veren kurum ve/veya hastane sorulduğunda yoğunluk sırasına göre; 268'inin (%38,3) üçüncü basamak hastanesi, 151'inin (%21,6) merkez devlet hastanesi, 67'sinin (%9,6) il dışı hastaneler, 32'sinin (%4,6) özel hastaneler, 26'sının (%3,7) ilçe devlet hastanesi, 7'sinin (%1,0) başka ülkelerde ve 2'şer tanesinin (%0,3) aile hekimi ve dal hastanesinden verildiği belirlenmiştir. Ayrıca katılımcılardan 145'inin (%20,7) konu hakkında bilgi sahibi olmadıkları ve/veya cevap vermek istemedikleri belirlenmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: İlaçları veren kurum/hastane dağılımı.

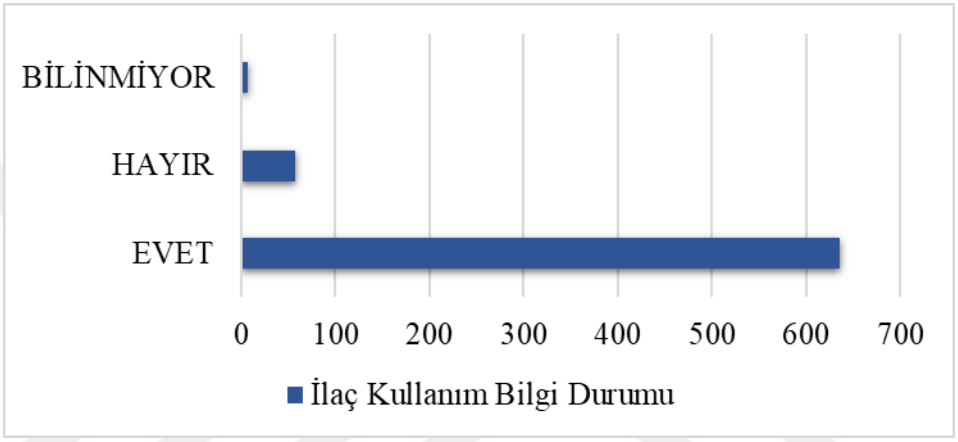
Katılımcılara ilacı yazan hekime rutin kontrolde gecikme olup olmadığı sorulduğunda katılımcıların 551'inde (%78,7) kontrolde gecikme olmadığı, 132'sinde (%18,9) gecikme olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların 17'sinin (%2,4) konu hakkında bilgi sahibi olmadıkları ve/veya cevap vermek istemedikleri belirlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4: İlacı veren hekim ile yapılan rutin kontrollerin oranı.

4.4. İlaç Kullanım Bilgi Durumu Değerlendirmesi

Katılımcılara ilaçların neden yazıldığı hakkında bilgi verildi mi sorusu sorulduğunda, 635'i (% 90,7) evet yanıtını vermiş ve ilacı hangi hastalık için kullandıkları konusunda bilgi sahibi olduklarını ifade etmişlerdir. 58'i (% 8,3) kendilerine konu hakkında bilgi verilmediğini belirtmişlerdir. Ayrıca katılımcıların 7 'sinin (% 1,0) konu hakkında bilgi sahibi olmadıkları ve/veya cevap vermek istemedikleri belirlenmiştir (Şekil 6).



Şekil 5: İlaç Kullanım Bilgi Durumu.

4.5. Katılımcıların Sahip oldukları Hastalıklar ve Dağılımı

Katılımcıların tanı konulmuş hastalıkları ve bunların dağılımı Tablo 9'da verilmiştir. Buna göre ilk üç sırada sırasıyla KVH, endokrin sistem hastalıkları ve SSS hastalıkları yer almaktadır.

Tablo 9: Hastalıklar

Hastalıklar	n	%
KVH	601	85,9
Endokrin Sistemi Hastalıkları	428	61,1
SSS Hastalıkları	195	27,9
Akciğer Hastalıkları	189	27,0
Böbrek Hastalıkları	112	16,0
Karaciğer Hastalıkları	52	7,4
Kas ve İskelet Sistemi Hastalıkları	89	12,7
Kanser	80	11,4

4.6. Hastaların Kullandıkları İlaçların Sınıflandırılması

Katılımcıların kullandığı ilaçların sınıflaması ve bunların dağılımı Tablo 10'da verilmiştir. Buna göre ilk üç sırada sırasıyla antihipertansif ilaçlar, antiülser ve antiplatelet ilaçlar yer almaktadır.

Tablo 10: Kullanılan ilaçların sınıflandırılması.

Kullanılan İlaç	n	%
Antihipertansif ilaç	574	82,0
Antiülser ilaç	343	49,0
Antiplatelet ilaç	326	46,6
Antiaritmik ilaç	263	37,6
Diüretik ilaç	260	37,1
Oral antidiyabetik ilaç	258	36,9
Psikotropik ilaçlar	192	27,4
Antikoagülan ilaç	184	26,3
Antihiperlipidemik ilaç	167	23,9
Vitamin	129	18,4

Tablo 10: Kullanılan ilaçların sınıflandırılması (devamı)

Kullanılan İlaç	n	%
İnsülin	126	18,0
Analjezik ilaç	113	16,1
İnhaler ilaç	101	14,4
Tiroid ilacı	92	13,1
Antibiyotik	77	11,0
Kortikosteroid/Antiromatizmal ilaç	64	9,1
Antianjinal ilaç	64	9,1
Antiepileptik ilaç	49	7,0
Benign prostat büyümesi için ilaç	48	6,9
Antianemik ilaç	45	6,4
Antineoplastik ilaç	31	4,4
Antihistaminik ilaç	28	4,0

4.7. Hastaların Kullandıkları İlaçların Endikasyonu

Katılımcıların kullandıkları ilaçların endikasyonunu sayısı ve dağılımı Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: Kullanılan İlacın Endikasyon Sayısı.

İlacın Endikasyonu	n	%
Var	574	82,0
Yok	69	9,9
Bilinmiyor	57	8,1
Toplam	700	100,0

4.8. Hastaların Kullandıkları İlaçlar Arası Endikasyon Dışı Kullanımı

Katılımcıların kullandıkları ilaçlar arası endikasyon dışı kullanım olup olmadığı ve dağılımı Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: İlaçlar arası endikasyon dışı kullanım.

Endikasyon Dışı ilaç kullanımı	n	%
Var	24	3,4
Yok	676	96,6
Toplam	700	100,0

4.9. Reçete Kaskadı

Katılımcıların kullanmakta oldukları ilaçlar incelendiğinde 69 (% 9,9) kişide reçete kaskadı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Reçete Kaskadı Sayısı.

Reçete Kaskadı	n	%
Evet	69	9,9
Hayır	631	90,1
Toplam	100	100,0

4.10. İlaç-İlaç Etkileşimi

Katılımcıların kullanmakta oldukları ilaçlar içerisinde etkileşim olup olmadığı ile ilgili bilgiler Tablo 14'de verilmiştir.

İlaç-İlaç etkileşimi 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç Etkileşimleri'ne göre sınıflandırıldığında D ve X kategorileri yakın takip gerektiren veya kullanımından kaçınılması gereken ilaçları içermekte olup; 273' ünün (%39,0) D kategorisinde ve 71'inin (%10,1) X kategorisinde olduğu belirlenmiştir.

Tablo 14: İlaç-İlaç Etkileşimi ve Kategorilere Göre Dağılımı.

	İlaç-İlaç etkileşimi 'UpToDate^R Lexicomp^R İlaç Etkileşimleri'				
	A n (%)	**B n (%)**	**C n (%)**	**D n (%)**	**X n (%)**
Evet	18 (%2,6)	323 (%46,1)	647 (%92,4)	273 (%39,0)	71 (%10,1)
Hayır	682 (%97,4)	377 (%53,9)	53 (%7,6)	427 (%61,0)	629 (%89,9)
Toplam	700	700	700	700	700

4.11. Hastaların kullandıkları İlaçların 'UpToDate^R Lexicomp^R İlaç Etkileşimleri'ne göre Sayısı ve Dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların kullandıkları ilaçların 'UpToDate^R Lexicomp^R İlaç Etkileşimleri'ne göre sayısı ve dağılımı Tablo 15,16,17, 18 ve 19'da verilmiştir. Tablo 15'te X kategorisi yüzdesel olarak incelendiğinde antiepileptik ilaçlar ($p<0,001$) birinci sırada, inhaler ilaçlar ($p<0,001$) ikinci sırada, antibiyotikler ($p=0,002$) ve benign prostat büyümesi için ilaçlar ($p=0,022$) üçüncü sırada gelmektedir. İstatiksel olarak bu ilaçların hepsinde anlamlı bir fark bulunmuştur. Tablo 16'da yakın takip gerektiren D kategorisi yüzdesel olarak incelendiğinde ise ilk üç sırada sırasıyla antiepileptik ilaçlar ($p=0,002$), analjezik ilaçlar ($p<0,001$) ve insülin ($p<0,001$) yer almaktadır. İstatiksel olarak bu ilaçların hepsinde anlamlı bir fark bulunmuştur.

Tablo 15: Katılımcıların kullandığı İlaçların 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç etkileşimleri'ne göre X kategori sayısı ve dağılımı.

	X KATEGORİ İLAÇ ETKİLEŞİMİ				p
	VAR		YOK		
	n	%	n	%	
Antihipertansif ilaçlar	57	9,9	517	90,1	0,814**
Antiülser ilaçlar	41	12	302	88	0,120*
Antiplatelet ilaçlar	33	10,1	293	89,9	0,987*
Antiaritmik ilaçlar	27	10,3	236	89,7	0,933*
Diüretik ilaçlar	25	9,6	235	90,4	0,011*
Oral antidiyabetik ilaçlar	18	7	240	93	0,098*
Psikotrop ilaçlar	27	14,1	165	85,9	0,035*
Antikoagülan ilaçlar	22	12	162	88	0,607*
Antihiperlipidemik ilaçlar	18	10,8	149	89,2	0,869*
Vitamin	16	12,4	113	87,6	0,435**
İnsülin	9	7,2	117	92,9	0,285**
Analjezik ilaçlar	18	15,9	95	84,1	0,040*
İnhaler ilaçlar	24	23,8	77	76,2	<0,001**
Tiroid ilaçları	5	5,4	87	94,6	0,156**
Antibiyotikler	16	20,8	61	79,2	0,002**
Kortikosteroid/Antiromatizmal ilaçlar	6	9,4	58	90,6	1,000**
Antianjinal ilaçlar	6	9,6	58	90,6	1,000**
Antiepileptik ilaçlar	14	28,6	35	71,4	<0,001***
Benign prostat büyümesi için ilaçlar	10	20,8	38	79,2	0,022***
Antianemik ilaçlar	3	6,7	42	93,3	0,610***
Antineplastik ilaçlar	2	6,5	29	93,5	0,760***
Antihistaminik ilaçlar	2	7,4	26	92,9	1,000***
*: Pearson Chi-Square Test, **: Continuity Correction^{b} Test, ***: Fisher's Exact Test					

Tablo 16: Katılımcıların kullandığı İlaçların 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç etkileşimleri'ne göre D kategori sayısı ve dağılımı.

	D KATEGORİ İLAÇ ETKİLEŞİMİ				p
	VAR		YOK		
	n	%	n	%	
Antihipertansif ilaçlar	214	37,3	360	62,7	0,047*
Antiülser ilaçlar	137	39,9	206	60,1	0,617*
Antiplatelet ilaçlar	139	42,6	187	57,4	0,065*
Antiaritmik ilaçlar	99	37,6	164	62,4	0,568*
Diüretik ilaçlar	105	40,4	155	59,6	0,623*
Oral antidiyabetik ilaçlar	114	44,2	144	55,8	0,042*
Psikotrop ilaçlar	88	45,8	104	54,2	0,024***
Antikoagülan ilaçlar	64	34,8	120	65,2	0,278*
Antihiperlipidemik ilaçlar	69	41,3	98	58,7	0,482*
Vitamin	59	45,7	70	54,3	0,082*
İnsülin	67	53,2	59	46,8	<0,001*
Analjezik ilaçlar	64	56,6	49	43,4	<0,001*
İnhaler ilaçlar	34	33,7	67	66,3	0,235*
Tiroid ilaçları	41	44,6	51	55,4	0,240*
Antibiyotikler	33	42,9	44	57,1	0,462*
Kortikosteroid/Antiromatizmal ilaçlar	34	53,1	30	46,9	0,015*
Antianjinal ilaçlar	30	46,9	34	53,1	0,175*
Antiepileptik ilaçlar	30	61,2	19	39,8	0,002**
Benign prostat büyümesi için ilaçlar	15	31,3	33	68,8	0,323**
Antianemik ilaçlar	16	35,6	29	64,6	0,624*
Antineoplastik ilaçlar	14	45,2	17	54,8	0,595**
Antihistaminik ilaçlar	14	50	14	50	0,308**
*: Pearson Chi-Square Test, **: Continuity Correction^{b} Test, ***: Fisher's Exact Test					

Tablo 17: Katılımcıların kullandığı İlaçların 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç etkileşimleri'ne göre C kategori sayısı ve dağılımı.

	C KATEGORİ İLAÇ ETKİLEŞİMİ				p
	VAR		YOK		
	n	%	n	%	
Antihipertansif ilaçlar	535	93,2	39	6,8	0,141**
Antiülser ilaçlar	316	92,1	27	7,9	0,768*
Antiplatelet ilaçlar	314	95,3	12	3,7	<0,001**
Antiaritmik ilaçlar	251	95,4	12	4,6	0,029**
Diüretik ilaçlar	241	92,7	19	7,3	0,939*
Oral antidiyabetik ilaçlar	241	93,4	17	6,6	0,720*
Psikotrop ilaçlar	182	94,8	10	5,2	0,196**
Antikoagülan ilaçlar	168	91,3	16	8,7	0,769*
Antihiperlipidemik ilaçlar	162	97	5	3	0,017**
Vitamin	122	94,6	7	5,4	0,403**
İnsülin	116	92,1	10	7,9	1,000**
Analjezik ilaçlar	105	92,9	8	7,1	0,983**
İnhaler ilaçlar	98	97	3	3	0,092**
Tiroid ilaçları	84	91,3	8	8,7	0,821**
Antibiyotikler	69	89,6	8	10,4	0,446**
Kortikosteroid/Antiromatizmal ilaçlar	63	98,4	1	1,6	0,077***
Antianjinal ilaçlar	59	92,2	5	7,8	1,000***
Antiepileptik ilaçlar	47	9,9	2	4,1	0,572***
Benign prostat büyümesi için ilaçlar	43	89,6	5	10,4	0,398***
Antianemik ilaçlar	42	93,3	3	6,7	1,000***
Antineoplastik ilaçlar	29	93,5	2	6,5	1,000***
Antihistaminik ilaçlar	24	85,7	4	14,3	0,155***
*: Pearson Chi-Square Test, **: Continuity Correction^{b} Test, ***: Fisher's Exact Test					

Tablo 18: Katılımcıların kullandığı İlaçların 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç etkileşimleri'ne göre B kategori sayısı ve dağılımı.

	B KATEGORİ İLAÇ ETKİLEŞİMİ				p
	VAR		YOK		
	n	%	n	%	
Antihipertansif ilaçlar	273	47,6	301	52,4	0,108*
Antiülser ilaçlar	185	53,9	158	46,1	<0,001*
Antiplatelet ilaçlar	166	50,9	160	49,1	0,018*
Antiaritmik ilaçlar	137	52,1	126	47,9	0,014*
Diüretik ilaçlar	120	46,2	140	53,8	0,557*
Oral antidiyabetik ilaçlar	117	45,3	141	54,7	0,534*
Psikotrop ilaçlar	95	51	94	49	0,126***
Antikoagülan ilaçlar	101	54,9	83	45,1	0,011*
Antihiperlipidemik ilaçlar	98	58,7	69	41,3	<0,001*
Vitamin	62	48,1	67	51,9	0,628*
İnsülin	74	58,7	52	41,3	0,002*
Analjezik ilaçlar	50	44,2	63	55,8	0,659*
İnhaler ilaçlar	61	60,4	40	39,6	0,002*
Tiroid ilaçları	67	72,8	25	27,2	<0,001*
Antibiyotikler	40	51,9	37	48,1	0,279*
Kortikosteroid/Antiromatizmal ilaçlar	41	64,1	23	35,9	0,003*
Antianjinal ilaçlar	32	50	32	50	0,516*
Antiepileptik ilaçlar	19	38,8	30	61,2	0,355**
Benign prostat büyümesi için ilaçlar	19	39,6	29	60,4	0,427**
Antianemik ilaçlar	20	44,4	25	55,6	0,813
Antineoplastik ilaçlar	16	51,6	15	48,4	0,659**
Antihistaminik ilaçlar	20	71,4	8	28,6	0,011**
*: Pearson Chi-Square Test, **: Continuity Correction^{b} Test, ***: Fisher's Exact Test					

Tablo 19: Katılımcıların kullandığı İlaçların 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç etkileşimleri'ne göre A kategori sayısı ve dağılımı.

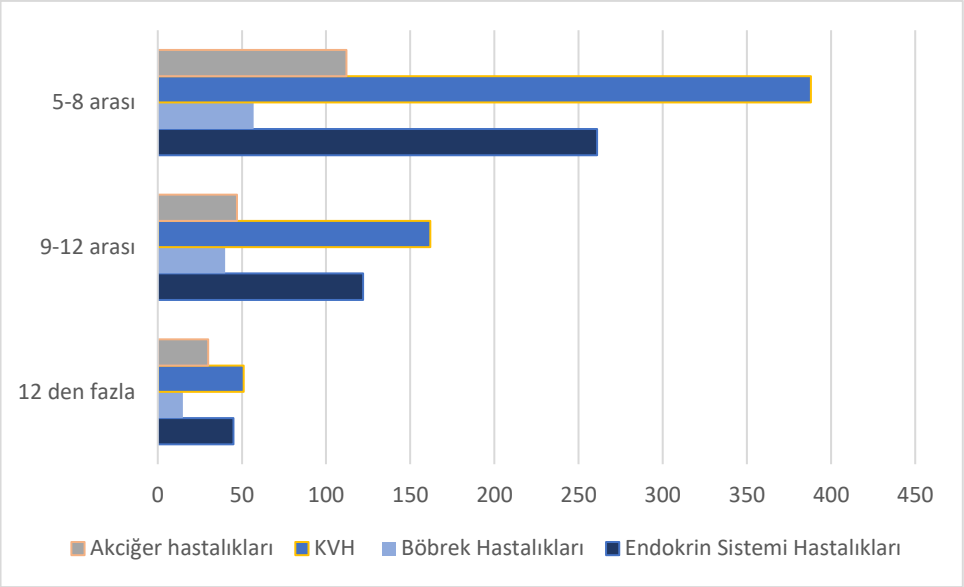
	A KATEGORİ İLAÇ ETKİLEŞİMİ				p
	VAR		YOK		
	n	%	n	%	
Antihipertansif ilaçlar	16	2,8	557	97,2	0,755***
Antiülser ilaçlar	8	2,3	334	97,7	0,0883**
Antiplatelet ilaçlar	10	3,1	316	96,9	0,597**
Antiaritmik ilaçlar	7	2,7	255	97,3	1,000**
Diüretik ilaçlar	1	0,4	259	99,6	0,019*
Oral antidiyabetik ilaçlar	0	0	258	100	0,004*
Psikotrop ilaçlar	5	2,6	187	97,4	1,000***
Antikoagülan ilaçlar	8	4,4	175	95,6	0,201*
Antihiperlipidemik ilaçlar	4	2,4	163	97,6	1,000***
Vitamin	7	5,4	122	94,6	0,033***
İnsülin	3	2,4	122	97,6	1,000***
Analjezik ilaçlar	0	0	113	100	0,095***
İnhaler ilaçlar	2	2	99	98	1,000***
Tiroid ilaçları	2	2,2	90	97,8	1,000***
Antibiyotikler	3	3,9	74	96,1	0,437***
Kortikosteroid/Antiromatizmal ilaçlar	2	3,1	62	96,9	0,676***
Antianjinal ilaçlar	2	3,1	62	96,9	0,676***
Antiepileptik ilaçlar	4	8,2	45	91,8	0,031***
Benign prostat büyümesi için ilaçlar	1	2,1	47	97,9	1,000***
Antianemik ilaçlar	0	0	45	100	0,622***
Antineoplastik ilaçlar	0	0	31	100	1,000***
Antihistaminik ilaçlar	0	0	28	100	1,000***
*: Pearson Chi-Square Test, **: Continuity Correction^{b} Test, ***: Fisher's Exact Test					

4.12. Hastaların Kullandıkları İlaç Sayısı ile Hastalıklar Arasındaki İlişki

Çoklu ilaç kullanımının katılımcıların hastalıkları ile olan ilişkisi Tablo 19'da verilmiştir. Çalışmamızda hastalıklara göre kullandıkları ilaç sayısı arasında ilişkiye bakıldığında kardiyovasküler (KVH) hastalıklar tüm ilaç gruplarında ilk sırada yer almaktadır. Fakat istatiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,162). İkinci sırada yer alan endokrin sistem hastalıkları ise istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001). Akciğer hastalıkları ise üçüncü sırada yer almaktadır. Kullandıkları ilaç sayısı ve ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,000) (Tablo 20). 12 den fazla ilaç kullanan ilk üç hastalık şekil 6'da verilmiştir.

Tablo 20: Hastalıklara göre Çoklu İlaç Kullanımı.

	KULLANILAN İLAÇ SAYISI			**p**
	5-8 n (%)	9-12 n (%)	12'den fazla n (%)	
KVH (n:601)	388 (%84,2)	162 (%89,0)	51 (%89,5)	0,162*
Endokrin Sistem Hastalıkları (n: 428)	261 (%56,6)	122 (%67,0)	45 (%78,9)	0,001*
SSS Hastalıkları (n: 195)	123 (%26,7)	58 (%31,9)	14 (%24,6)	0,632*
Akciğer Hastalıkları (n:189)	112 (%24,3)	47 (%25,8)	30 (%52,6)	0,000*
Böbrek Hastalıkları (n: 112)	57 (%12,4)	40 (%22,0)	15 (%26,3)	0,001*
Kas İskelet Sistemi Hastalıkları (n:89)	54 (%11,7)	27 (%14,8)	8 (%14,0)	0,537*
Kanser Hastalıkları (n:80)	53 (%11,5)	18 (%9,9)	9 (%15,8)	0,473*
Karaciğer Hastalıkları (n:52)	32 (%6,9)	14 (%7,7)	6 (%10,8)	0,615*
***: Pearson Chi-Square Test**				



Şekil 6: 12 ve daha fazla ilaç kullanım oranının fazla olduğu hastalıkların dağılımı.

4.13. Hastaların Kullandıkları Bitkisel ve/veya Alternatif İlaç Sayısı ile Hastalıklar Arasındaki İlişki

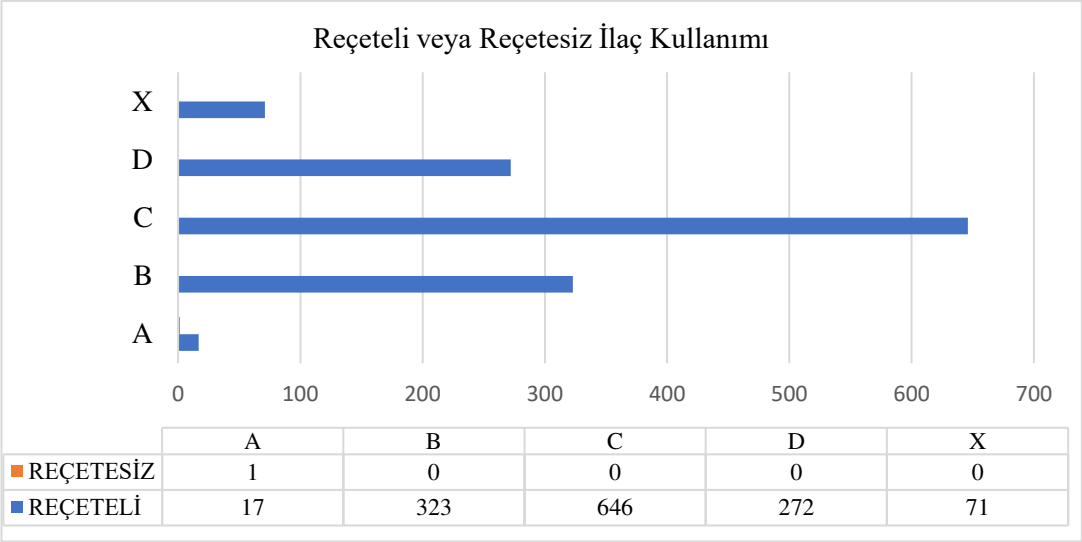
Katılımcıların kullandıkları bitkisel ve/veya alternatif ilaç sayılarının hastalıklara göre dağılımı Tablo 21'de verilmiştir. Buna göre ilk üç sırada sırasıyla KVH, endokrin sistem hastalıkları ve SSS hastalıkları yer almaktadır. İstatiksel olarak sadece SSS hastalıklarında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,039).

Tablo 21: Hastalıklara göre Bitkisel ve/veya Alternatif İlaç Kullanımının dağılımı.

	BİTKİSEL VE/VEYA ALTERNATİF İLAÇ KULLANIMI			p
	EVET n (%)	HAYIR n (%)	BİLMİYOR n (%)	
KVH (n=601)	75 (%80,6)	520 (%86,7)	6 (%85,7)	0,608*
Endokrin Sistem Hastalıkları (n=428)	57 (%61,3)	368 (%61,3)	3(%42,9)	0,608*
SSS Hastalıkları (n=195)	37 (%39,8)	158 (%26,3)	0(%0,0)	0,039*
Akciğer Hastalıkları (n=189)	26 (%28,0)	161 (%26,8)	2 (%28,6)	0,970*
Böbrek Hastalıkları (n= 112)	11 (%11,8)	99 (%16,5)	2 (%28,6)	0,343*
Kas İskelet Sistemi Hastalıkları (n=89)	20 (%21,5)	67 (%11,2)	2 (%28,6)	0,009*
Kanser (n=80)	15 (%16,1)	64 (%10,7)	1 (%14,3)	0,297*
Karaciğer Hastalıkları (n=52)	9 (%9,7)	43 (%7,2)	0 (%0,0)	0,521*
***: Pearson Chi-Square Test**				

4.14. İlaç-İlaç Etkileşim Sınıflarına göre Reçeteli veya Reçetesiz İlaç Kullanımı

Katılımcılara reçeteli veya reçetesiz ilaç kullanımı sorulduğunda çoğunluğunun reçeteli ilaç kullanımına sahip olduğu tespit edilmiştir. Reçeteli ilaç kullanımı bulunan D kategorisi 272 (%39,0) adet iken yine reçeteli olarak kullanılan ilaçların dâhil olduğu X kategorisi ise 71 (%10,1) kişiden oluşmaktadır (Şekil 7).



	A	B	C	D	X
REÇETESİZ	1	0	0	0	0
REÇETELİ	17	323	646	272	71

Şekil 7: İlaç Etkileşim Sınıflarına göre Reçeteli veya Reçetesiz İlaç Kullanımının Dağılımı.

4.15. Hastalıklara göre İlaç-İlaç Etkileşim Sınıflarının Değerleri

Çalışmaya katılan katılımcıların hastalıklarına göre kullandıkları ilaçların ilaç-ilaç etkileşime göre dağılımı ayrıntılı olarak Tablo 22, 23, 24, 25 ve 26'da verilmiştir. X kategorisi yüzdesel olarak incelendiğinde ilk üç sırada sırasıyla akciğer hastalıkları, SSS hastalıkları ve böbrek hastalıkları gelmektedir. Akciğer hastalıkları ($p<0,001$) ve SSS hastalıkları ($p=0,035$) istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Yakın takip gerektiren D kategorisi yüzdesel olarak incelendiğinde ise ilk üç sırada sırasıyla SSS hastalıkları, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve karaciğer hastalıkları yer almaktadır. Sadece SSS hastalıkları istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,004$).

Tablo 22: Hastalıklara göre X kategori ilaç etkileşim sınıflarının değeri.

	X KATEGORİ İLAÇ ETKİLEŞİMİ				p
	Evet		Hayır		
	n	%	n	%	
KVH	58	9,7	543	90,3	0,517*
Endokrin sistem hastalıkları	41	9,6	387	90,4	0,536*
SSS hastalıkları	29	14,9	166	85,1	0,035*
Akciğer hastalıkları	35	18,5	154	81,5	<0,001*
Böbrek hastalıkları	14	12,5	98	87,5	0,465**
Kas iskelet sistemi hastalıkları	8	9	81	91	0,843**
Kanser	8	10	72	90	1,000**
Karaciğer hastalıkları	6	11,5	46	88,5	0,914**
*: Pearson Chi-Square Test, **: Continuity Correction[b] Test					

Tablo 23: Hastalıklara göre D kategori ilaç etkileşim sınıflarının değeri.

	D KATEGORİ İLAÇ ETKİLEŞİMİ				p
	Evet		Hayır		
	n	%	n	%	
KVH	230	38,3	371	61,7	0,315*
Endokrin sistem hastalıkları	181	42,3	247	57,7	0,025*
SSS hastalıkları	95	48,7	100	51,3	0,004*
Akciğer hastalıkları	67	35,4	122	64,6	0,242*
Böbrek hastalıkları	48	42,9	64	57,1	0,361*
Kas iskelet sistemi hastalıkları	43	48,3	46	51,7	0,054*
Kanser	33	41,3	47	58,8	0,661*
Karaciğer hastalıkları	24	46,2	28	53,8	0,272*
*: Pearson Chi-Square Test					

Tablo 24: Hastalıklara göre C kategori ilaç etkileşim sınıflarının değeri.

	C KATEGORİ İLAÇ ETKİLEŞİMİ				p
	Evet		Hayır		
	n	%	n	%	
KVH	559	93	42	7	0,326*
Endokrin sistem hastalıkları	398	93	30	7	0,481*
SSS hastalıkları	181	92,8	14	7,2	0,930*
Akciğer hastalıkları	179	94,7	10	5,3	0,220**
Böbrek hastalıkları	106	94,6	6	5,4	0,440*
Kas iskelet sistemi hastalıkları	84	94,4	5	5,6	0,595**
Kanser	76	95,7	4	5	0,484**
Karaciğer hastalıkları	45	86,5	7	13,5	0,163**
*: Pearson Chi-Square Test, **: Continuity Correction[b] Test					

Tablo 25: Hastalıklara göre B kategori ilaç etkileşim sınıflarının değeri.

	B KATEGORİ İLAÇ ETKİLEŞİMİ				p
	Evet		Hayır		
	n	%	n	%	
KVH	289	48,1	312	51,9	0,016*
Endokrin sistem hastalıkları	213	49,8	215	50,2	0,016*
SSS hastalıkları	90	46,2	105	53,8	0,557*
Akciğer hastalıkları	91	48,1	98	51,9	0,517*
Böbrek hastalıkları	59	52,7	53	47,3	0,130*
Kas iskelet sistemi hastalıkları	47	52,8	42	47,2	0,177*
Kanser	40	50	40	50	0,462*
Karaciğer hastalıkları	21	40,4	31	59,6	0,387*
*: Pearson Chi-Square Test					

Tablo 26: Hastalıklara göre A kategori ilaç etkileşim sınıflarının değeri.

	A KATEGORİ İLAÇ ETKİLEŞİMİ				p
	Evet		Hayır		
	n	%	n	%	
KVH	16	2,7	584	97,3	0,924*
Endokrin sistem hastalıkları	7	1,6	420	98,4	0,087*
SSS hastalıkları	9	4,5	186	95,4	0,105*
Akciğer hastalıkları	5	2,6	184	97,4	1,000*
Böbrek hastalıkları	2	1,8	110	98,2	0,752***
Kas iskelet sistemi hastalıkları	2	2,2	87	97,8	1,000***
Kanser	1	1,3	79	98,8	0,710***
Karaciğer hastalıkları	1	1,9	51	98,1	1,000***
*: Pearson Chi-Square Test, **: Continuity Correction[b] Test, ***: Fisher's Exact Test					

5.TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde yaşlı nüfusunun artışına paralel olarak komorbidite ve bunun sonucu olarak polifarmasi hatta hiperpolifarmasi sözkonusu olmaktadır (3). Literatür tarandığında polifarmasinin kesin tanımı bulunmamaktadır. Ama çoğunlukla 5 ve daha fazla ilaç kullanımının bu tanım içerisinde yer aldığı görülmüştür (2-4). Biz bu çalışmada acil servise başvuran çoklu ilaç kullanımı olan hastaların demografik özelliklerini ve ilaç yan etki sıklığının yüksek olduğunu ayrıca bitkisel ve/veya alternatif ilaç kullanım sıklığının ilaç-ilaç etkileşimi üzerine etkisinin olduğunu vurgulamayı amaçladık.

Çalışmamızda 5'den fazla ilaç kullanımı olan hastalar dâhil edilmiş olup bunların %60,3'ünü kadınlar oluşturmaktadır. Gümüştakım ve Başer (80) çalışmalarında cinsiyetlere göre kullanılan ilaç sayılarını karşılaştırdıklarında kadınların erkeklere oranla daha fazla ilaç kullandığını ve istatiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamız literatür ile uyumlu olup, bunun nedeni kadınların ortalama yaşam süresinin daha uzun olması düşünülebilir.

Yaşlı nüfus sayısı giderek artış göstermektedir. Nüfusun yaşlanmasıyla beraber çoklu ilaç kullanımı da %42,5-77 arasında endişe verici bir şekilde artmaktadır (**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**). Şen (81) tarafından 65 yaş üzeri hastalarda y apılan çalışmada %78,9 sıklıkta 0-5, %21,1 sıklıkta 6-9 ve %2,1 sıklıkta 10'dan daha fazla ilaç kullanımı mevcut olup kullanılan ilaç sayısı ile yaşın birlikte arttığı saptanmıştır. Arslan ve ark. (82)'nın 65 yaş üstü hastalarda yapmış oldukları diğer çalışmada ise ilaç kullanım sayılarına bakıldığında en fazla %35 ile 5-6 arası ilaç kullanımı ilk sırada tespit etmişlerdir. Çoklu ilaç kullanımının yaş aralığına bakıldığında ise 5-8 ilacın %43,2 sıklıkta 25-64 yaş, 9-12 ilacın %42 sıklıkta 65-74 yaş, 12'den fazla ilaç kullanımı ise %38,6 sıklıkta 25-64 yaş aralığında en fazla kullanım olduğu bulunmuştur. Yaşın artışı ile beraber komorbit hastalıklarıda artmakta olup bununla birlikte ilaç kullanım miktarındada artış olmaktadır. Çalışmamızda ise literatür aksine yaş arttıkça ilaç kullanım sayısı azaldığı tespit edilmiştir. Bunun sebebi yaşın artışı ile beraber olan fizyolojik ve metabolik değişikliklerden dolayı hastaların ilaca olan gereksinimin azalabileceği düşünülebilir.

Çoklu ilaç kullanımı olan ve özellikle kadın hastalarda, çoğunlukla bitkisel ve/veya alternatif ilaç kullanımı eşlik etmektedir. Ülkemizde de son yıllarda bitkisel

ve/veya alternatif ilaç kullanımı giderek artış göstermektedir. Taneri (83) tarafından yapılan çalışmada ilaç kullanan hastalardan kadınlarda bitkisel ilaç kullanımı sıklığı %24,3, erkeklerde %9,9 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise bitkisel ve/veya alternatif ilaç kullanımının cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında kadınların %65,6 ile çoğunluğu oluşturdukları tespit edilmiştir. Türk toplumunda hasta ile ilgilenmenin genelllikle kadınların vazifesi olarak görülmesi ve bitkisel ve/veya alternatif ilaç kullanım yöntemlerinin anneden kız çocuğuna aktarılması, ayrıca internet kullanımının yaygınlaşması ile bu konudaki bilgilere daha kolay ulaşılması ve reklamların çokluğu özellikle kadınlarda bitkisel ilaç kullanımı oranını artırdığı düşünülebilir.

Üçüncü basamak hastaneye başvuran hastaların çoğu komplike hastalıklara sahiptir. Komplike hastalıkları olanlar daha çok hastanelere başvurmayı tercih etmektedirler. Çalışmamızda ilaçların verildiği, kurumların dağılımına bakıldığında %38,3 ile en fazla başvurunun üçüncü basamak hastaneye olduğu belirlenmiştir. Aile hekimliğine başvuran hasta sayısı ise yalnızca 2 kişi olarak belirlenmiştir. Komplike hastalıklarından dolayı hastanede birden çok polikliniğe başvurmaktadırlar. Beklenen üçüncü basamak hastanelerde daha az ilaç reçetelenmesidir. Endikasyon dışı ilaç kullanımı yoktur fakat komorbit/komplike hastalıkları olduğundan çoklu ilaç reçetelenmesine neden olabileceğinden daha fazla üçüncü basamak hastaneye başvuru olduğu düşünülmektedir.

Komorbit hastalıkları olan hastaların birçoğunun, reçetesini düzenleyen hekime düzenli olarak kontrole gitmeleri gerekmektedir. Çalışmamızda %78,7'inin düzenli hekime başvurduğu tespit edilmiştir. Taneri (83) %36,5'inin, Özkan ve ark. (84) ise %52,5 ile hastaların düzenli olarak hekim kontrolüne gittiğini tespit etmişlerdir. Çalışmamızın daha yüksek çıkmasının nedeninin hastaların çoğunun komorbit hastalıklara sahip olması ve bunun için düzenli hekime başvurmak istemeleri olduğu düşünülmektedir.

İlacı hangi hastalığı için kullandığı sorulduğunda Özcan'ın (85) 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada %57'si bilgi sahibi olurken, Taneri (83) tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada ise hastaların %90'ında ilaçları hakkında yeterli bilgi sahibi oldukları tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise katılımcıların %90,7'sinin kullanmakta oldukları ilaçlar hakkında bilgi sahibi oldukları saptanmış olup literatür ile uyum

sağlamaktadır. Yıllar geçtikçe hastalara ilaçları hakkında daha çok bilgi verildiği ya da hastaların kendilerininde artan teknolojiye bağlı olarak çeşitli veri tabanları aracılığıyla bilinçli bir şekilde ilaçları kullandığı düşünülebilir.

Kardiyovasküler sistem hastalıklarının görülme sıklığı yıllar geçtikçe artış göstermekte ve günümüzde en sık ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Öztürk ve Uğraş (86) çoklu ilaç kullananlarda en sık görülen hastalıkları %30,7 ile hipertansiyon, %20,4 ile osteoartrit, %13,7 ile kalp yetmezliği ve %10,2 ile DM olduğunu tespit etmişlerdir. Gocer ve ark. (87) ise %41,4 ile hipertansiyon, %32,3 ile kalp hastalığı, %20,2 ile DM ve %7,1'i KOAH olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda ise en sık görülen ilk üç hastalık %85,9 ile KVH, %61,1 ile endokrin sistem hastalıkları, %27,9 ile SSS hastalıkları olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda hipertansiyon KVH grubunda değerlendirildiğinden sıklık açısından literatür ile uyumludur. Çalışmamızda akciğer hastalıkları %20 sıklıkta saptanmış olup Gocer ve ark.'na (87) göre daha sık olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin Zonguldak'ın maden bölgesi olması ve akciğer hastalıklarının daha fazla görülmesi düşünülebilir.

Ülkemizde ve dünyada yaşlı nüfusunun artışı ile beraber komorbit hastalıklar ve kullanılan ilaç sayısıda artmaktadır. Öztürk ve Uğraş (86) çalışmalarında en sık %30,6 ile kardiyovasküler ilaçlar, %11,7 ile solunum, %11,6 ile endokrin sistem, %10,2 ile gastrointestinal sistem ilaçları ve %9,3 ile ağrı kesici ilaçların reçetelendiğini tespit etmişlerdir. Gümüştakım ve Başer (80) çalışmalarında da en sık %72,7 kardiyovasküler ilaç grubunu %54 analjezik-antiinflamatuarlar ve %39 gastrointestinal sistem ilaçları takip etmiştir. Çalışmamızda ilaç sınıfları değerlendirildiğinde; en sık kullanılan %82 antihipertansif ilaç, %49 antiülser ilaç grubu ve %46,6 antiplatelet ilaçlar takip etmektedir. Çalışmamızda antiplatelet tedaviler KVH grubu ilaçlar arasında sınıflandırılmıştır. Antiplatelet ilaçlar özellikle kardiyovasküler hastalıkların komplikasyonlarını önlemek için proflaktik olarak verilmektedir. Aynı şekilde çalışmamızda antiülser ilaçların da sıklığını antiplatelet, NSAİİ kullananlarda gastrointestinal ülser ve kanama riskini azaltmak amacıyla kullanıldığı düşünülmektedir. Proflaktik ilaçların polifarmaside yeri açısından daha geniş kapsamlı bir çalışma yapılabilir.

Bayram ve ark. (88) il ve bölgeler düzeyinde yaptıkları endikasyon dışı ilaç reçetelenmesini inceledikleri çalışmada %13,6'sının batı karadeniz bölgesinde

olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise %3,4'ünde endikasyon dışı ilaç kullanımı olduğu saptanmıştır.

Reçete kaskadı çoklu ilaç kullanımının nedenlerinden biri olup önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Kademeli olarak ilaçların reçetelenmesi bu problemin çözülmesine yardımcı olmaktadır (6). Çalışmamızda reçete kaskadı %9,9 tespit edilmiştir. Literatür taranmış fakat tüm ilaçlar incelenerek reçete kaskadının prevelans bilgisine ulaşılamamıştır. Çalışmalar genellikle spresifik bir ilaç grubunda yapılmış olup genel değerlendirme bilgisi bulunmamaktadır. Polifarmasinin önemli bir nedeni olan reçete kaskadına yönelik daha kapsamlı bir çalışma gerekmektedir.

İlaç-ilaç etkileşimi çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. İlaçlar arasındaki etkileşimler çok ciddi yan etkilere ve terapotik etkinliğin azalmasına yol açmaktadır (89). Ayrıca çoklu ilaç kullanımı ve yaşın artmasıyla ilaçların farklı etkileri ortaya çıkmaktadır (6). Bu da ilaç etkileşimlerinin reçete yazarken ve ilaçları kullanırken oldukça önemli olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda katılımcıların tamamı çoklu ilaç kullanımına sahipti. Çalışmamızda 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç Etkileşimleri'ne göre ilaç-ilaç etkileşimine bakıldığında katılımcıların kullanığı ilaçların %39'unda D kategorisi ve %10,1'inde X kategorisi bulunmuştur. Taneri (83) tarafından Bursa ilinde ilaç etkileşimlerinin incelendiği araştırmasında katılımcıların %16,2'sinin D kategorisinde, %4,8'inin ise X kategorisinde olduğunu tespit etmiştir. Alkan ve ark. (90) D ve X kategorilerinde sırayla %32,8 ve %7 olarak etmişlerdir. Çalışmamızın Taneri'nin (83) çalışmasının iki katından fazla, Alkan ve ark. (90) ile uyumlu ilaç-ilaç etkileşimine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca 2021 yılında Abbas ve ark.'nın (91) verilen reçeteler üzerinde aynı veri tabanı kullanarak yapmış olduğu bir çalışmada %12,6 D kategorisi, %10,9 X kategorisinde veriler elde etmişlerdir. X kategorisinde ilaç-ilaç etkileşimi oldukça sık rastlandığından hekimler ilaçları yazarken ilaç-ilaç etkileşimlerini akılda tutması gerektiği düşünülmektedir. Taneri (83) ile Abbas ve ark.'nın (91) çalışmalarında 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç Etkileşimleri' ve Micromedex $^{®}$ Drug Interactions veri tabanlarını kullanmış olduğu görülmektedir. İki çalışmada da programlarla aynı veriler ile farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu sonuca bakılarak programların veri tabanlarının incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Gören ve ark. (92) 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç Etkileşimleri' ile yapmış oldukları çalışmada D kategorisinde en sık ilaçları asetilsalisilikasit (%5,2), diklofenak sodyum (%4,5) ve etodolak (%3,2) olarak saptamışlardır. X kategorisinde ise Salbutamol sulfate (%12,7), Tiotropium (%7,8) ve Ipratropium bromide (%6,9) tespit etmişlerdir. Çin'de Su ve ark. (93) tarafından yapılan çalışmada D kategorisinde sinir sistemi (%38,41), kan ve hematopoietik ilaçlar (%31,76) ve kardiyovasküler ilaçlar (%13,09); X kategorisinde ise sinir sistemi (%59,09), kardiyovasküler ve solunum sistemi ilaçları (%10,61), sindirim sistemi ve anti-enfektif ilaçlar (%7,58) olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise D kategorisinde ilk üç ilaç antiepileptik ilaçlar (%42,6), analjezik ilaçlar (%56,6) ve insülin (%53,2) yer almaktadır. X kategorisinde ise antiepileptik ilaçlar (%28,6), inhaler ilaçlar (%23,8), antibiyotikler (%20,8) ve benign prostat büyümesi için ilaçlar (%20,8) ilk üç sırada gelmektedir. Gören ve ark'nın (92) D ve X kategorisindeki ilk üç ilaç analjezik grubu ve inhaler ilaçlar olup çalışmamızla uyumludur. Proflaktik, ampirik, tedavi amaçlı kullanılan antibiyotikler çalışmamızda da ilaç etkileşimlerinde ilk sırada tespit edilmiştir. Su ve ark.'nın (93) yaptıkları çalışmada ilaç etkileşimlerinde ilk sıralarda bulunan SSS ilaçları antiepileptik ilaçlar arasında değerlendirilmiş olup çalışmamızda da her iki kategoride de ilk sırada gelmektedir. Bu grup ilaçların kullanımı olan hastaların yakın takip edilmesi ve reçete yazarken ilaç-ilaç etkileşimi açısından daha dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Pitkala ve ark. (94) 3219 katılımcı ile yapmış oldukları çalışmada çoklu ilaç kullanımının en sık %46 ile hipertansiyon, %27,8 ile koroner arter hastalığı, %18,5 ile demansiyel hastalıklar olduğunu tespit etmişlerdir. Lucenteforte ve ark. (95) 2014 yılına kadar PubMed, EMBASE ve CENTRAL veritabanlarında sistematik bir arama yapmışlar ve araştırılan 32 çalışma da ilaç etkileşiminin en fazla KVH da olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda ise hastalıklara göre kullandıkları ilaç sayısı arasında ilişkiye bakıldığında KVH tüm ilaç gruplarında ilk sırada olup, bunu endokrin sistem, SSS ve akciğer hastalıkları takip etmektedir. Çalışmamızda elde edilen veriler literatür ile uyum sağlamaktadır. KVH'nın ülkemizde ve dünyada en önde mortalite nedenleri arasında yer almasından dolayı bu sonucun beklenen bir sonuç olduğu düşünülmektedir.

Türkiye bitkisel ilaç kullanımı konusunda uzun bir geçmişe sahip olmasına rağmen, kronik hastalıklarda bitkisel ilaç kullanım sıklığı ile ilgili veriler azdır. Tulunay ve ark. (96) yapmış oldukları çalışmada hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi kronik hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte birinin bitkisel ilaç kullandıklarını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda katılımcıların bitkisel ve/veya alternatif ilaç sayılarının hastalıklara göre dağılımına bakıldığında ilk üç sırada KVH, endokrin sistem ve SSS hastalıkları yer almaktadır. Çalışmamız az sayıdaki literatür verileri ile uyum sağlamaktadır. Kucukoner ve ark. (97) kanser hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastaların %62'sinin bitkisel ve/veya alternatif tedaviyi kullandıklarını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda kanser hastalarında daha yüksek bir sonuç elde etmeyi beklememize rağmen sadece %16,1'lik kısmı bitkisel ve/veya alternatif tıp kullandıklarını ifade etmişlerdir. İlaç-ilaç etkileşimi kadar ilaç-bitki etkileşimi de oldukça önemlidir. İlaç-bitki etkileşimini de içeren daha geniş kapsamlı çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir.

Reçetesiz ilaç kullanımı basitten karmaşığa birçok hastalıkta hastalar tarafından tercih edilebilmektedir. Ülger (98) çalışmasında katılımcılara reçetesiz ilaç kullanıp kullanmadıklarını sorduğunda 131 (%55,7) kişi reçetesiz ilaç kullandıklarını ifade etmişlerdir. Bu çalışmanın aksine Taneri (83) yaptığı 241 kişilik çalışmada sadece iki kişinin reçetesiz ilaç kullandığını belirtmiştir. Çalışmamızda ise 700 katılımcıdan sadece bir kişi reçetesiz ilaç kullanmış olup Taneri ile uyum sağlarken Ülger (98) ile uyum sağlamamıştır. Bunun sebebi ise hastaların zaten hekim kontrolüne düzenli gitmeleri ve hekime ulaşmada zorluk yaşamamaları olabilir.

Çoklu ilaç kullanımı ilaç-ilaç etkileşimine zemin hazırlamaktadır. Çalışmamızda katılımcıların hastalıklarına göre ilaç etkileşimleri 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} İlaç Etkileşimleri' kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda, D kategorisi yüzdesel olarak incelendiğinde en sık %48,7 ile SSS, %48,3 ile kas-iskelet sistemi, %46,2 ile karaciğer hastalıkları ilk üç sırada yer almaktadır. X kategorisi yüzdesel olarak incelendiğinde ise en sık %18,5 ile akciğer, %14,9 ile SSS %12,5 ile böbrek hastalıkları takip etmektedir. Gören ve ark. 'nın (92) yapmış oldukları çalışmada X kategorisinde tespit edilen ilk üç ilacın akciğer hastalıkları tarafından kullanıldığı düşünülürse benzer sonuçlar elde edilmiştir. Konu hakkında literatür taraması yapıldığında hastalıkları UpToDate^{R} Lexicomp^{R} kullanarak herhangi

bir kuruma başvuran hastaların sahip oldukları hastalıkları sınıflandıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup literatür ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Her yıl mortalitesi giderek artan KVH da eş zamanlı çok sayıda komorbit hastalık bulunmaktadır. Komorbit hastalık sayısı arttıkça kullanılan ilaç sayısıda artmakta olup ilaç-ilaç etkileşimi, İYE ve advers olay riskinde de artış olabilmektedir (5-7). Çalışmamızda da çoklu ilaç kullanımı en fazla KVH da bulunmuştur. Akbar ve ark. (99) spesifik olarak KVH da 'Lexicomp^{R} Drug İnteraction' programı ile ilaç etkileşimlerine baktıklarında D kategorisinde %20,88; X kategorisinde ise %1,08 ilaç etkileşimi bulmuşlardır. Çalışmamızda ise 'UpToDate^{R} Lexicomp^{R} Drug İnteraction' ile ilaç etkileşimi KVH da D kategorisi %38,3 ve X kategorisi %9,7 olarak bulunmuştur. Pehlivanlı ve ark. (100) ise spesifik olarak kronik böbrek hastalıkları üzerinde yaptıkları çalışmada, katılımcıların mevcut kullandıkları ilaçlarla değil taburcu reçetelerindeki ilaç-ilaç etkileşimlerine aynı veri tabanınında bakmışlardır. D kategorisi %7,9 ve X kategorisi %1,9 tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise kronik böbrek hastalıkları, böbrek hastalıkları olarak değerlendirildiğinden D ve X kategorileri sırasıyla %42,9 ve %12,5 sonucu elde edilmiştir. Çalışma verilerimizin her iki çalışmaya göre X kategorisinde daha fazla ilaç-ilaç etkileşimi olması endişe vericidir. Bunun sebebinin ilaçları yazarken ilaç-ilaç etkileşimine dikkat edilmemesi veya eczacılar tarafından kullanılan bir uyarı siteminin aktif olarak olmamasının neden olabileceği düşünülmektedir.

Polifarmasi tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak yapılan ve ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olan önemli bir durumdur. Polifarmasi bazen primer hastalığa bağlı olarak zorunlu nedenlerle yapılmaktadır. Önemli olan polifarmasiden ziyade ilaçların etkileşimi konusunda yetersiz olmamız ve ilaç yazımında ve takibinde bunu göz önünde bulundurmamızdır.

Acil serviste yapılan reçetelerde hastaların daha önce kullandıkları mevcut ilaçlar göz önünde bulundurularak reçeteler düzenlenmeli özellikle ilaç-ilaç etkileşiminin sık görüldüğü ilaç grupları daha yakından izlenmelidir. Çünkü her fazladan yazılan ilaç polifarmasi eşiğinin, ilaç-ilaç etkileşiminin daha da artmasına ve buz dağının görünmeyen kısmının gözden kaçmasına neden olmaktadır. Tedaviyi ve reçeteyi düzenleyen hekimler, evde bakım hizmeti veren sağlık personelleri ve ilaçları

veren eczaneler tarafından ilaçların yakın takibi yapılmalıdır. Bu konu hakkında daha büyük ve çok merkezli çalışma yapılması gerekmektedir.

Ülkemizde sağlık bakanlığı üzerinden kullanılan e-nabız sisteminden hastanın kullandığı ilaçlara bakılarak gerekirse ilaç etkileşimi veri tabanları kullanılarak hastalara daha sağlıklı bilgiler verilmeli ve daha akılcı ilaç kullanımı sağlanmalıdır.

6.SONUÇ

Zonguldak ili Bülent Ecevit üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Serviste 700 gönüllü ile yapmış olduğumuz çalışmada çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda ilaç - ilaç etkileşimi incelenmiştir. Yakın takip gerektiren D kategorisinde antiepileptik ilaçlar, analjezik ilaçlar ve insülin ilk üç sırada bulunmuştur. Birlikte kullanılmaması gereken X kategorisinde ise antiepileptik ilaçlar, inhaler ilaçlar, antibiyotik ve benign prostat büyümesi için verilen ilaçlar ilk üç sırada tespit edilmiştir. Hastalıklar ile ilaç - ilaç etkileşimi incelendiğinde ise D kategorisinde sırasıyla ilk üç sırada akciğer hastalılkları, SSS hastalıkları, X kategorisinde ise SSS hastalıkları, kas iskelet sistemi hastalıkları ve karaciğer hastalıkları yer almıştır.

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar; acil tıp hekimlerinin, acil tıbbi durumlarla kendilerine başvuran hastaların kullandıkları ilaçlar arasında etkileşim olup olmadığını ve reçete ettikleri yeni ilaçlar ile hastaların mevcut kullandıkları ilaçlar arasında olabilecek muhtemel ilaç etkileşimlerini kontrol etmeyi rutin bir uygulama haline getirmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. The Lancet. 2000;355(9198):134–8.
2. Kadam UT, Roberts I, White S, Bednall R, Khunti K, Nilsson PM, et al. Conceptualizing multiple drug use in patients with comorbidity and multimorbidity: proposal for standard definitions beyond the term polypharmacy. Journal of Clinical Epidemiology. 2019; 106:98–107.
3. Cojutti P, Arnoldo L, Cattani G, Brusaferro S, Pea F. Polytherapy and the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) among elderly and very elderly patients in three different settings (hospital, community, long-term care facilities) of the Friuli Venezia Giulia region, Italy: are the very elderl. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2016;25(9):1070–8.
4. Diaconu CC, Cozma M-A, Dobrică E-C, Gheorghe G, Jichitu A, Ionescu VA, et al. Polypharmacy in the Management of Arterial Hypertension—Friend or Foe? Medicina (B Aires). 2021;57(12):1288.
5. Sirois C, Simard M, Gosselin E, Gagnon M-E, Roux B, Laroche M-L. Mixed Bag "Polypharmacy": Methodological Pitfalls and Challenges of This Exposure Definition. Current Epidemiology Reports. 2019 Sep;6(3):390–401.
6. Rochon PA. Drug prescribing for older adults (Internet). UpToDate. This topic last updated: Apr 26, 2021. https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults.
7. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatrics. 2017;17(1):230.
8. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and Risk of Potential Cytochrome P450–Mediated Drug-Drug Interactions in Older Hospitalized Patients with Polypharmacy. Annals of Pharmacotherapy. 2013;47(3):324–32.
9. Valenza PL, McGinley TC, Feldman J, Patel P, Cornejo K, Liang N, et al. Dangers of Polypharmacy. In: Vignettes in Patient Safety- Volume 1. InTech; 2017.
10. Kayaalp OS. Farmakolojiye Giriş, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., 2002.

11. TEMD. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. ISBN 978-605-4011-34-6 URL: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/ 20190527160350-2019tbl_kilavuz64f1da66bf.pdf?a=1.
12. TEMD. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. ISBN 978-605-4011-34-6 URL: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20190527160350-2019tbl_kilavuz64f1da66bf.pdf?a=1.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in Eur Heart J. 2019 Feb 1;40(5):475]. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
14. Brenner GM, Stevens CW. Antihypertensive Drugs. İn: Brenner GM, Stevens CW, esd. Brenner and Stevens' Pharmacology. 2018; 10: 103-115.
15. Brenner GM, Stevens CW. Antithrombotic and Thrombolytic Drugs. İn: Brenner GM, Stevens CW, esd. Brenner and Stevens' Pharmacology. 2018; 16: 171-184.
16. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood reviews. 2017;31(4): 193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.001.
17. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood reviews. 2017;31(4): 193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.001.
18. Schulman S, Levine NG. Antithrombotic and Antiplatelet Therapy. İn: Goldman L, Schafer AL eds. Goldman-Cecil Medicine, , Cecıl RL. 2020; 76: 495-501.
19. Brenner GM, Stevens CW. Diuretics. İn: Brenner and Stevens' Pharmacology, 2018; 13: 135-144.
20. Brenner GM, Stevens CW. Drugs for Cardiac Dysrhythmia. İn: Brenner GM, Stevens CW, esd. Brenner and Stevens' Pharmacology. 2018; 14: 145-158.
21. Yealy DM, Kosowsky JM. Dysrhythmias. İn: Walls R, Hockberger R, Hill MG. eds. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 2018; 69: 929-958.
22. Brenner GM, Stevens CW. Drugs for Hyperlipidemia. İn: Brenner GM, Stevens CW, esd. Brenner and Stevens' Pharmacology, 2018; 15: 159-170.

23. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Arch Med Res. 2015; 46(5):328-338. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
24. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Brucker E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1.Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal. 2017; 38: 2459–2472 doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
25. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. URL:https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20211026164301-2021tbl_kilavuzb66456ad2f.pdf, 2019: 15.02.2022'de alındı.
26. Pradeep Dinakar. Pain Management. İn: Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice. Elsevier. ISBN: 9780323339162. 2022; 52: 753-775.
27. Van Durme CMPG, Wechalekar MD, Landewé RBM, Pardo Pardo J, Cyril S, Van Der Heijde D, Et Al. Non-Steroidal Anti-İnflammatory Drugs For Acute Gout. İn: Cochrane Database Of Systematic Reviews. 2021; (12). DOI: 10.1002/14651858.CD010120.Pub.
28. Brenner GM, Stevens CW. Opioid Analgesics and Antagonists, İn: Brenner GM, Stevens CW, esd. Brenner and Stevens' Pharmacology. 2018; 23, 261-271.
29. Brenner GM, Stevens CW. Drugs for Diabetes, İn: Brenner GM, Stevens CW, esd. Brenner and Stevens' Pharmacology. 2018; 35: 399-411.
30. Crandall JP, Shamoon H. Diabetes Mellitus. İn: Brenner GM, Stevens CW, esd. Goldman-Cecil Medicine, 2020; 216: 1490-1510.
31. TEMD. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. ISBN 978-605-4011-40-7 URL: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf.

32. Al-Jahdali H, Ahmed A, Al-Harbi A, Khan M, Baharoon S, Bin Salih S, et al. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, 2013; 9(1): 8. https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-8.
33. Alpaydın AÖ, Baha A, Çöplü L, Elmas F, Gürgün A, Kılınç O. Türk Toraks Derneği'nin Gold 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Koah) Raporuna Bakışı. Şen E, eds. Nisan 2021. ISBN: 978-605-74460-0-8.
34. Başlılar, Ş., & Şaylan, B. (2018). Erratum: Inhaler device usage skills in patients at pulmonology clinics. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi, 22(4), i–xii. https://doi.org/10.15511/tahd.18.00266.
35. Brenner GM, Stevens CW. Respiratory Pharmacology. İn: Brenner GM, Stevens CW, esd. Brenner GM, Stevens CW, eds. Brenner and Stevens' Pharmacology, 2018; 27: 311-322.
36. Tantucci C, Pini L. Inhaled Corticosteroids in COPD: Trying to Make a Long Story Short. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2020; 15: 821–829, doi:10.2147/COPD.S233462.
37. Heffler E, Nascimento Girardi Madeira L, Ferrando M, Puggioni F, Racca F, Malvezzi L, et al. Inhaled Corticosteroids Safety and Adverse Effects in Patients with Asthma. The journal of allergy and clinical immunology. In practice 2018;(6)3: 776-781. doi:10.1016/j.jaip.2018.01.025.
38. Vidaurre J, Herbst J. Nuevos fármacos antiepilépticos. New antiepileptic drugs. Medicina (B.Aires). 2019; 79(3): 48-53.
39. Wiebe S. The Epilepsies Samuel Wiebe. İn: Goldman L, Schafer AL eds. Goldman-Cecil Medicine. 2020; 375: 2358-2370.
40. Bassel W. Abou-Khalil, F. Update on Antiepileptic Drugs 2019, 2019; 25-2(508-536). doi: 10.1212/CON.0000000000000715.
41. Brenner GM, Stevens CW. Gastrointestinal Pharmacology. İn: Brenner GM, Stevens CW eds. Brenner and Stevens' Pharmacology, 2018; 28: 323-334.

42. Mishra AP, Bajpai A, Chandra SA. Comprehensive Review on the Screening Models for the Pharmacological Assessment of Antiulcer Drugs. Curr Clin Pharmacol. 2019; 14(3): 175-196. doi: 10.2174/1574884714666190312143846. PMID: 30864527.
43. Chamber HF. (Çeviri: Melli M.) Antimikrobiyal Tedavinin Genel Prensipleri İn: Bruton LL. Lazo JS. Parker KL. (Çeviri Süzer Ö.) eds. Goodman ve Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. 2009; 42:1095-1110.
44. Akçay Yılmaz D. Asistan Hekimlerin Akılcı Antibiyotik Kullanımı Konusunda Bilgi ve Tutumları. Aydın: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
45. Brenner GM, Stevens CW. Principles of Antimicrobial Chemotherapy. İn: Brenner GM, Stevens CW eds. Brenner and Stevens' Pharmacology, 2018; 37: 425-435.
46. Waller DG, Sampson AP. Disorders of micturition. İn: Waller DG, Sampson AP, Hitchings AW eds: Medical Pharmacology and Therapeutics, 2022; 15: 229-235.
47. McVary KT. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. O'Leary PM, section eds. Givens J, deputy eds. İn: Up To Date [online]. Dec 2021. This topic last updated: Oct 04, 2021. / 24.01.2022 tarihinde alındı.
48. Ozunal Z, Akgun F, Saglam E, Türken O. Kemoterapi Almakta Olan Onkoloji Hastalarında İlaç-ilaç, İlaç-besin Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi. Ege Klinikleri Tıp Dergisi. 2020; 58(2): 1- 6.
49. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEvan D, Rang HP. Anticancer drugs İn Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEvan D, Rang HP eds. Rang & Dale's Pharmacology, 2020; 57: 716-732.
50. Brenner GM, Stevens CW. Thyroid Drugs. İn: Brenner GM, Stevens CW eds. Brenner and Stevens' Pharmacology, 2018; 32: 367-373.
51. Brenner GM, Stevens CW. Hematopoietic Drugs. İn: Brenner GM, Stevens CW, eds. Brenner and Stevens' Pharmacology, 2018; 17: 185-190.

52. Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults. Mentzer WC, Means RT, section eds. Tirnauer JS, Kunins L, deputy eds. İn: Up To Date [online]. Mar 2022. This topic last updated: Apr 14, 2022. / 24.01.2022 tarihinde alındı.
53. Michalak SS, Rupa-Matysek J, Gil L. Comorbidities, repeated hospitalizations, and age ≥ 80 years as indicators of anemia development in the older population. Ann Hematol. 2018; 97(8): 1337-1347. doi: 10.1007/s00277-018-3321-x. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29633008; PMCID: PMC6018572.
54. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of water-soluble vitamins Authors. İn: Seres D, section eds. Kunins L, deputy eds. Up To Date [online]. This topic last updated: Sep 01, 2020. 25.01.2022 tarihinde alındı.
55. Markell MM, Siddiqi HA. Vitamins and Trace Elements. İn: McPherson R, Pincus M, eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 2021; 27: 441-452.
56. Nieuwsma J, Williams J. Screening for depression in adults Authors. İn: Elmore JG, Roy-Byrne PP, section eds. Kunins L, deputy eds. Up To Date [online]. This topic last updated: Jan 19, 2022. 25.01.2022 tarihinde alındı
57. Brenner GM, Stevens CW. Psychotherapeutic. İn: Brenner GM, Stevens CW, eds. Brenner and Stevens' Pharmacology. 2018; 22: 243-260.
58. Levine MD, Ruha AM. Antidepressants. İn: Walls R, Hockberger R, Hill MG. eds. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 2018; 146: 1868-1875.
59. Brenner GM, Stevens CW. Drugs for Pain, Inflammation, and Arthritic Disorders, İn: Brenner GM, Stevens CW, eds. Brenner and Stevens' Pharmacology. 2018; 30: 343-356
60. Bayazit S, Engin B, Kutlubay Z, Aşkın Ö, Serdaroğlu S. Side Effects of Systemic Steroids and Management. Dermatoz 2020;11(1):1-6
61. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, et al. Anti-anginal drugs–beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment., European Heart Journal. 2019, 40; 190–194, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy504.

62. Brenner GM, Stevens CW. Antianginal Drugs, İn: Brenner GM, Stevens CW, eds. Brenner and Stevens' Pharmacology. 2018; 11: 117-124.
63. Farzam K, Sabir S, O'Rourke MC. Antihistamines. In: StatPearls 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538188/.
64. Morán Blanco JI, Alvarenga Bonilla JA, Homma S, Suzuki K, Fremont-Smith P, Villar Gómez de Las Heras K. Antihistamines and azithromycin as a treatment for COVID-19 on primary health care- A retrospective observational study in elderly patients. Pulm Pharmacol Ther. 2021; 67:101989. doi:10.1016/j.pupt.2021.101989.
65. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. Clin Pharmacokinet. 2012;51(2):77-104. doi:10.2165/11597910-000000000-00000.
66. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(1):3-17. doi:10.1111/ apt.12109.
67. Alissa EM. Medicinal herbs and therapeutic drugs interactions. Ther Drug Monit. 2014;36(4):413-422. doi:10.1097/FTD.0000000000000035.
68. Kayaalp OS. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2002.
69. Brenner GM, Stevens CW. Drug Development and Safety, İn: Brenner GM, Stevens CW, eds. Brenner and Stevens' Pharmacology. 2018; 4: 35-45.
70. Büyükokuroğlu ME, Tanyeri P, Keleş R. İlaç-İlaç Etkileşimleri Konusunda Farkındalık. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi. 2019; 4(3): 377-391.
71. Sağlık Bakanlığı Kodu: S. İY.LS.09. https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/ 4B8r3B4p7yhRXuBWLqsQ546WR43cqQwrbXMDFnBi6vSJBeif8tPW85a7r7 DM961Jvk4hdryZoByEp8GC8HzsqJpRN4FxGM9.
72. Ansari J. Drug Interaction and Pharmacist. Young Pharm.2010;2(3):326–331.
73. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(33-34):546-556. doi:10.3238/arztebl.2012.0546.
74. T.C. Sağlık Bakanlığı. Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu, 2006.
75. T.C. Sağlık Bakanlığı. Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu, 09 Şubat 2019.

76. Yuzbasioglu, E. Legal responsibility of doctor regarding off-label drug applications/Endikasyon disi (off label) ilac uygulamalarinda hekimin hukuki sorumlulugu. Turkish Journal of Ophthalmology. 2012; 42(2): 135-138.
77. Kumar A, Jain S, Dangi I. İdeal Drug Prescription writing. World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutıcal Scıences. 2019; 8(3):634-654. DOI: 10.20959/wjpps20193-12989.
78. Sobczak Ł, Goryński K. Pharmacological Aspects of Over-the-Counter Opioid Drugs Misuse. Molecules. 2020;25(17):3905. Published 2020 Aug 27. doi:10.3390/molecules25173905.
79. Sánchez-Sánchez E, Fernández-Cerezo FL, Díaz-Jimenez J, Rosety-Rodriguez M, Díaz AJ, Ordonez FJ, et al. Consumption of over-the-Counter Drugs: Prevalence and Type of Drugs. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(11):5530. Published 2021 May 21. doi:10.3390/ijerph18115530.
80. Gümüştakım Ş, Başer DA. Birinci basamakta yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı: Bir kırsal alan örneği Multiple drug use in elderly in primary care: An example of rural field. Türk Aile Hek Derg 2019; 23 (1): 2-8. doi: 10.15511/tahd.19.00102.
81. Şen SE. Acil Servise Başvuran Yaşlı Hastaların Çoklu İlaç Kullanımının Hastaların Klinik Süreçlerine Etkisi. Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. 2012 Eskişehir.
82. Arslan GE. İ Yaşlılara verilen eğitimin ilaç kullanım uyumuna etkisinin incelenmesi. Türk Geriatri Dergisi. 2005; 8(3): 134- 140.
83. Taneri PE. Yaşlılarda İlaç ve Bitkisel Ürün Kullanım Sıklığı, İlaç-İlaç ve İlaç-Bitki Etkileşimleri: Kentsel ve Kırsal Mahalle Örnekleri. T.C. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı. Bursa 2017.
84. Özkan H, Yalvarmış F, Güler M, Çalışkan T, Türker S, Sunay FB. Sociodemographic Characteristics of the Geriatric Population: Pamukçu Town, Balıkesir. 25-27 Mayýs 2005 II. Ulusal/Uluslararasý T.S.K. Hemþirelik kongresi. 2016: 15(11): 199-201.
85. Özcan L. Altmış Beş Yaş ve Üstü Kişilerde İlaç Kullanım Bilgi Düzeylerinin Sorgulanması. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. 2010 Afyonkarahisar.

86. Öztürk Z, Uğraş KG. Drug use and polypharmacy in elderly patients. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi 2017; 27(2):103-108. doi:10.5222/terh.2017.103.
87. Gocer Ş, Günay O, Polat T, Ulutabanca RÖ, Sonkaya Zİ. Polypharmacy and associated factors in people living in a nursing home in Kayseri Turkey. International medical Journal. 2017;6(4):646–52.
88. Bayram D, Ipek Kırmızı N, Özdamar EN, Bayar B, Gürsöz H, Akıcı A. Investigation of the off-label drug use at provincial and regional levels. Gazi Medical Journal. 2018;29(4):312–8.
89. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(33-34):546-556. doi:10.3238/arztebl.2012.0546.
90. Alkan A, Yaşar A, Karcı E, Köksoy EB, Ürün M, Şenler FÇ, et al. Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. Supportive Care in Cancer. 2017 Jan 1;25(1):229–36.
91. Abbas A, Al-Shaibi S, Sankaralingam S, Awaisu A, Kattezhathu VS, Wongwiwatthananukit S, et al. Determination of potential drug–drug interactions in prescription orders dispensed in a community pharmacy setting using Micromedex® and Lexicomp®: a retrospective observational study. Int J Clin Pharm. 2022 Apr 1;44(2):348–56.
92. Gören Z, Demirkapu MJ, Akpinar Acet G, Çali S, Gülçebi İdriz Oğlu M. Potential drug–drug interactions among prescriptions for elderly patients in primary health care. Turk J Med Sci. 2017;47(1):47–54.
93. Su BB, Ma JX, Song W, Yuan J, Dong XY, Wan J. Analysis of comorbidity and polypharmacy in middle-aged and elderly patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2022 Dec 19];100(25):1983–7.
94. Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling, elderly patients: A population-based survey. Arch Intern Med. 2002 Aug 12;162(15):1707–12.
95. Lucenteforte E, Lombardi N, Vetrano DL, la Carpia D, Mitrova Z, Kirchmayer U, et al. Inappropriate pharmacological treatment in older adults affected by cardiovascular disease and other chronic comorbidities: A systematic literature review to identify potentially inappropriate prescription indicators. Clin Interv Aging. 2017 Oct 19;12:1761–78.

96. Tulunay M, Aypak C, Yikilkan H, Gorpelioglu S. Herbal medicine use among Turkish patients with chronic diseases. J Intercult Ethnopharmacol. 2015;4(3):217.
97. Kucukoner M, Bilge Z, Isikdogan A, Kaplan MA, Inal A, Urakci Z. Complementary and alternative medicine usage in cancer patients in southeast of Turkey. African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM / African Networks on Ethnomedicines. 2012;10(1):21–5.
98. Ülger E. Birinci Basamakta Yetişkin Hastalarda Polifarmasi, Akilci İlaç Kullanimi ve Tedavi Uyumunu Etkileyen Faktörlerin Araştirilmasi. Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi; 2021.
99. Akbar Z, Rehman S, Khan A, Khan A, Atif M, Ahmad N. Potential drug–drug interactions in patients with cardiovascular diseases: findings from a prospective observational study. J Pharm Policy Pract. 2021 Dec 1;14(1).
100. Pehlivanli A, Selçuk A, Eyüpoğlu Ş, Ertürk Ş, Özçelikay AT. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults with Chronic Kidney Disease. Turk J Pharm Sci [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Dec 19];19(3):313. Available from: /pmc/articles/PMC9254095/.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Formu

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 06/02/2019
TOPLANTI NO : 2019/03

KARARLAR :

12- Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2019-22-06/02 Protokol no'lu "Çoklu İlaç Kullanan Acil Servis Hastalarının Değerlendirilmesi; Uygunluk ve Riskler" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Ali Uğur EMRE
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkan V.

Zonguldak B.E.U. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 67600 KOZLU/ ZONGULDAK, Tel 0 372 261 32 60 Fax: 0 372 261 02 65

Ek 2: Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU							
Çoklu İlaç Kullanan Acil Servis Hastalarının Değerlendirilmesi; Uygunluk ve Riskler.							
ADI SOYADI:							
Yaşı :	Cinsiyet :			Telefon :		Tarih :	
Hastanın kullandığı ilaç sayısı		5-8		9-12		>12	
İlaçların neden yazıldığı hakkında bilgi verildi mi?				Evet		Hayır	
Bitkisel ilaç/alternatif tıp kullanımı var mı?				Evet*		Hayır	
***EVET, İSE ALDIĞI TEDAVİYİ AÇIKÇA DOZUYLA BERABER YAZINIZ**							
İlaçlar kaç farklı doktor tarafından yazıldı?		1-3		3-4		5 ve daha fazla	
İlaçlar kaç farklı kurumda yazıldı		1-2		2-3		4 ve daha fazla	
İlacı ilk yazan hekime rutin kontrolde gecikme var mı?		Evet* Hayır	***Evet, ise; Kaç** ilaçta rutin kontrolde gecikme var				
İlaç raporu en son ne zaman güncellenmiş?		6-12 ay		12-24 ay		>24 ay	
Düzey takibi gereken ilaçlar için en son ne zaman tetkik yaptırmış?		6-12 ay		12-24 ay		>24 ay	
İlaçları ne zamandan beri kullanıyor?	**İlaçların kullanım süresi**		**İlaç Sayısı**				
	0-6 ay		1-4	5-8	9-12	Hepsi	
	6-12 ay		1-4	5-8	9-12	Hepsi	
	>12 ay		1-4	5-8	9-12	Hepsi	
İlaçların ne zaman ve nasıl kullanılacağı kim tarafından açıklandı?	**İlacın kullanımını açıklayan kişi**		**İlaç Sayısı**				
	Doktor		1-4	5-8	9-12	Hepsi	
	Eczacı		1-4	5-8	9-12	Hepsi	
	Akrabası (kızı, oğlu, eşi... vb)		1-4	5-8	9-12	Hepsi	
	Hiç kimse		1-4	5-8	9-12	Hepsi	
Tedavi süresi tamamlandığı halde devam eden ilaç var mı?				Evet		Hayır	
İlaçların hepsinin yan etkilerini biliyor mu?				Evet		Hayır	
İlaçlarını düzenli olarak kullanıyor mu?				Evet		Hayır	
Hastaneye gelirken tüm ilaçlar getirilmiş mi?				Evet		Hayır	
Reçetesiz ilaç kullanımı var mı?	Evet* Hayır	***Evet, ise** ilacın grubu					
İlaç alerjisi var mı?	Evet* Hayır	***Evet, ise** ilacın grubu					
Doktor bilgisi harici bıraktığı ilaç var mı?	Evet* Hayır	***Evet, ise** ilacın grubu					
Bilinen Hastalıkları	SSS HASTALIKLARI	**ACİL SERVİSTEKİ LABORATUVAR SONUÇLARI**					
	ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI	WBC:			K:		
	KALP HASTALIKLARI	HGB:			NA:		
	AKCİĞER HASTALIKLARI	PLT:			CA:		
	BÖBREK HASTALIKLARI	ÜRE:			PT:		
	KARACİĞER HASTALIKLARI	KREATİNİN:			PTT:		
	KANSER	AST:			INR:		
	KAS İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI	ALT:					
	DİĞER:						

OLGU RAPOR FORMU

Kullandığı İlaçların İsimleri ve Dozları:

İlacın/Alternatif tedavinin Adı	Dozu	Endikasyonu	Reçetesiz	Veren Hekimin Branşı	Veren Hastane

İlaçlar arasında endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Var mı?	Evet	Hayır
Kullanılan dozların hepsi önerilen aralıkta mı?	Evet	Hayır
Tekrarlama (Üst üste binme) var mı?	Evet	Hayır
İlaç-ilaç etkileşimi var mı?	Evet	Hayır