

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ SONRASI ATRİYAL
FİBRİLASYON GELİŞMİŞ HASTALARDA OPERASYON ÖNCESİ VE
SONRASI KULLANILAN İLAÇLARIN OLASI İLAÇ ETKİLEŞMELERİ
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Dilşah Ezgi YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nihal SARI

MERSİN – 2016

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ SONRASI ATRİYAL
FİBRİLASYON GELİŞMİŞ HASTALARDA OPERASYON ÖNCESİ
VE SONRASI KULLANILAN İLAÇLARIN OLASI İLAÇ
ETKİLEŞMELERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Dilşah Ezgi YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nihal SARI

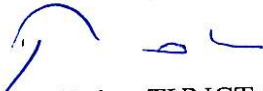
Tez No: 312

MERSİN – 2016

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

“Eczacılık Farmakoloji Ana Bilim Dalı Eczacılık Farmakoloji Yüksek Lisans Programı” çerçevesinde yürütülmüş olan **“Koroner Arter Baypas Cerrahisi Sonrası Atriyal Fibrilasyon Gelişmiş Hastalarda Operasyon Öncesi ve Sonrası Kullanılan İlaçların Olası İlaç Etkileşimleri Açısından Değerlendirilmesi”** başlıklı çalışma, jürimiz tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/07/2016

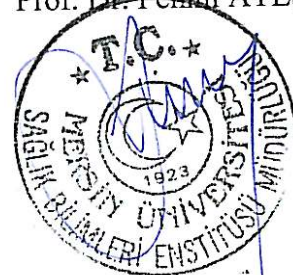

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Eda KUMCU
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Jüri Üyesi


Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nihal SARI
Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 08.08.2016..... tarihli ve 214/302 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Fehmi ATEŞ



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmasını birlikte yürüttüğümüz danışman hocam Yrd. Doç. Ayşe Nihal SARI'ya yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Hastaları ile çalışma yapmamı onaylayan ve hastanedeki çalışmalarım boyunca bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen bu çalışmanın sorumlu araştırmacısı sayın Prof. Dr. Nehir SUCU ile katılımcı hekimler sayın Doç. Dr. Orhan Saim DEMİRTÜRK ve Uzm. Dr. Özden VEZİR'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince beni destekleyen sayın Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN ve sayın Doç. Dr. Seyhan ŞAHAN FIRAT hocalarıma, yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen meslektaşlarım Arş. Gör. Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU, Arş. Gör. Şefika Pınar ŞENOL, Arş. Gör. Ecz. Demet Sinem GÜDEN ve Ecz. Pelin ÇEÇEN'e çok teşekkür ederim.

Eski çalışma arkadaşlarım Başkent Üniversitesi Hastanesi eczanesi çalışanlarına tezim süresince gösterdikleri anlayış, ilgi, dostluk ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Son olarak yüksek lisansa beni teşvik eden ve bu süreçte her türlü sıkıntımı paylaşan, her adımda bana destek olan, tezimi yazarken bile yardımını esirgemeyen değerli eşim Mehmet Fatih YILMAZ'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İlaç Etkileşmeleri	4
2.1.1. Farmakokinetik Etkileşmeler	4
2.1.1.1. Emilim Düzeyindeki Etkileşmeler	5
2.1.1.2. Dağılım Düzeyindeki Etkileşmeler	8
2.1.1.3. Metabolizma Düzeyindeki Etkileşmeler	9
2.1.1.4. Atılım Düzeyindeki Etkileşmeler	11
2.1.2. Farmakodinamik Etkileşmeler	12
2.1.2.1. Antagonizma	13
2.1.2.2. Sinerjizma	14
2.1.3. Farmaşötik Etkileşmeler	14
2.2. Kardiyovasküler Sistem İlaçlarıyla İlgili Etkileşmeler	15
2.2.1. ADE İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokörleri	15
2.2.2. Antiaritmik İlaçlar	15
2.2.3. Antitrombotik İlaçlar	18
2.2.4. Beta Adrenerjik Reseptör Blokörleri	20
2.2.5. Diüretikler	21
2.2.6. Hipolipidemik İlaçlar	22
2.2.7. KKB	24

2.2.8. Pozitif İnotrop İlaçlar	25
2.2.9. Vazodilatörler	27
2.3. AF	28
2.3.1. Normal Kardiyak Ritmin Elektrofizyolojisi	28
2.3.2. Tanım	30
2.3.3. Epidemiyoloji	30
2.3.4. Histolojik ve Elektrofizyolojik Özellikleri	31
2.3.5. KABC Sonrası AF	32
2.3.6. POAF'ın Önlenmesi	33
2.3.7. POAF'ın Tedavisi	35
2.4. Akılcı İlaç Kullanımı	36
2.5. Yaşlı Hastalarda Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkili İlaçlar Arasındaki Etkileşmelerin Önemi ve Akılcı İlaç Kullanımı	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Gereç	41
3.2. Yöntem	41
3.3. Sonuçların Gösterimi ve Verilerin Analizi	44
4. BULGULAR	45
4.1. Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Durum ile İlişkili Özellikleri .	45
4.2. Birlikte Kullanıldığında Etkileşme Gösterebilecek İlaç Kombinasyonları, Etkileşme Sonucu Ortaya Çıkabilecek Etki ve Etkileşme Dereceleri	47
4.3. Etkileşmeli İlaç Kombinasyonlarının Hastalarda Kullanım Oranları	50
4.3.1. Amiyodaron, Metoprolol, Digoksin, Verapamil, Diltiazem, Enoksaparin ve Varfarin ile etkileşme gösteren ilaçların birlikte kullanıldığı hasta sayısı ve birlikte kullanım yüzdeleri	51
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	70
EKLER	81
Ek-1 Demografik Veri Toplama Formu	81
Ek-2 Olgu Rapor Formu	87

ÖZ GEÇMİŞ	91
------------------------	-----------



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Albümin proteininin yapısı	8
Şekil 2.2. Proaritmik ilaç etkileşme mekanizmaları	16
Şekil 2.3. Beta adrenerjik reseptör blokörlerin farmakodinamik ilaç etkileşmeleri	21
Şekil 2.4. Kalbin ve normal kardiyak elektriksel etkinliğin şematik gösterimi.....	29
Şekil 2.5. AF'li EKG örneği.....	30
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı.....	45
Şekil 4.2. Amiyodaron kullanılan hastalarda amiyodaronla etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.....	51
Şekil 4.3. Metoprolol kullanılan hastalarda metoprololle etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.....	52
Şekil 4.4. Digoksin kullanılan hastalarda digoksinle etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.....	52
Şekil 4.5. Verapamil kullanılan hastalarda verapamille etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.....	53
Şekil 4.6. Diltiazem kullanılan hastalarda diltiazemle etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.....	53
Şekil 4.7. Enoksaparin kullanılan hastalarda enoksaparinle etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.....	54
Şekil 4.8. Varfarin kullanılan hastalarda varfarinle etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.....	54

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Mide-bağırsak kanalından emilim düzeyindeki etkileşme örnekleri..	7
Çizelge 2.2. CYP izoenzimleri ile metabolize olan bazı ilaçlar	9
Çizelge 2.3. CYP enzim inhibitörleri.....	10
Çizelge 2.4. CYP enzimlerini indükleyen ilaçlar/maddeler.....	11
Çizelge 2.5. Yaşlanma ile birlikte oluşan değişiklikler ve ilaç yanıtları.....	39
Çizelge 3.1. Hedeflenen ve çalışmaya alınan hasta dosyası sayıları.....	42
Çizelge 4.1. Eşlik eden hastalık sayı ve oranları.....	46
Çizelge 4.2. AF tedavisinde kullanılan ilaçların hastalarda kullanım sayı ve yüzdeleri (tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte).....	46
Çizelge 4.3. Amiyodaronun farmakolojik gruplarına göre gruplandırılmış ilaç-ilac etkileşmeleri, ortaya çıkan etki ve etkileşme dereceleri (en az 3 hastada rastlanılmış).....	47
Çizelge 4.4. Beta adrenerjik reseptör blokörlerin farmakolojik gruplarına göre gruplandırılmış ilaç-ilac etkileşmeleri, ortaya çıkan etki ve etkileşme dereceleri (en az 3 hastada rastlanılmış).....	48
Çizelge 4.5. Digoksinin farmakolojik gruplarına göre gruplandırılmış ilaç-ilac etkileşmeleri, ortaya çıkan etki ve etkileşme dereceleri (en az 3 hastada rastlanılmış).....	48
Çizelge 4.6. KKB'lerin farmakolojik gruplarına göre gruplandırılmış ilaç-ilac etkileşmeleri, ortaya çıkan etki ve etkileşme dereceleri (en az 3 hastada rastlanılmış).....	49
Çizelge 4.7. Antitrombotik ilaçların farmakolojik gruplarına göre gruplandırılmış ilaç-ilac etkileşmeleri, ortaya çıkan etki ve etkileşme dereceleri (en az 3 hastada rastlanılmış).....	49
Çizelge 4.8. Etkileşmeli ilaç kombinasyonlarının kullanıldığı hasta sayısı (yüzde değerler ile birlikte) ve maksimum/minimum kullanıldığı gün sayısı (en fazla görülmüş olandan en aza doğru sıralanmış).....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABC	<i>Adenosine triphosphate binding cassette</i>
ADE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim (<i>angiotensin converting enzyme</i>)
AF	Atriyal fibrilasyon (<i>atrial fibrillation</i>)
AMP	Adenozin monofosfat (<i>Adenosine monophosphate</i>)
AV	Atriyoventriküler (<i>atrioventricular</i>)
BPH	İyi huylu prostat büyümesi (<i>Benign prostatic hyperplasia</i>)
CABG	Koroner arter baypas cerrahisi (<i>coronary artery bypass surgery</i>)
CYP	Sitokrom P450 (<i>cytochrome p450</i>)
DADs	Gecikmiş art depolarizasyonlar (<i>delayed after depolarisations</i>)
DM	Diyabet (<i>Diabetes mellitus</i>)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (<i>world health organization</i>)
EADs	Erken art depolarizasyonlar (<i>early after depolarisations</i>)
EKG	Elektrokardiyografi (<i>electrocardiography</i>)
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HMG-CoA	Hidroksimetilglutaril koenzim A (<i>hydroxymethylglutaryl coenzyme A</i>)
HT	Hipertansiyon (<i>hypertension</i>)
KABC	Koroner arter baypas cerrahisi
KAH	Koroner arter hastalığı (<i>coronary artery disease</i>)
KBY	Kronik böbrek yetmezliği (<i>chronic renal failure</i>)
KKB	Kalsiyum kanal blokörleri (<i>calcium channel blockers</i>)
KOAH	Kronik tıkalı akciğer hastalığı (<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
KY	Kalp yetmezliği (<i>heart failure</i>)
MAO	Monoamin oksidaz (<i>monoamine oxidase</i>)
Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz	Sodyum-potasyum pompası (<i>sodium-potassium pump</i>)
NSAİDs	Steroid yapıda olmayan antienflamatuvar ilaçlar (<i>nonsteroidal anti inflammatory drugs</i>)
P-gp	P-glikoprotein (<i>p glycoprotein</i>)

PAH	Polisiklik aromatik hidrokarbon (<i>polycyclic aromatic hydrocarbons</i>)
PDE	Fosfodiesteraz (<i>phosphodiesterase</i>)
POAF	Operasyon sonrası atriyal fibrilasyon (<i>postoperative atrial fibrillation</i>)
SA	Sinoatriyal (<i>sinoatrial</i>)
SSRI	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (<i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>)



ÖZET

Koroner Arter Baypas Cerrahisi Sonrası Atriyal Fibrilasyon Gelişmiş Hastalarda Operasyon Öncesi ve Sonrası Kullanılan İlaçların Olası İlaç Etkileşmeleri Açısından Değerlendirilmesi

Üç merkezli ve girişimsel olmayan retrospektif bir klinik araştırma özelliğindeki bu araştırmanın amacı atriyal fibrilasyon (AF) tedavisinde kullanılan ilaçların olası ilaç-ilaç etkileşmeleri incelenerek hekimlerin etkileşmeleri önceden değerlendirmesi ve bunları göz önünde bulundurarak ilaç uygulamalarına katkı sağlanabilmesiydi. Bu çalışmada 2014-2015 yıllarında koroner arter baypas cerrahisi (KABC) sonrası AF gelişmiş 84 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik verileri, hematolojik, biyokimyasal ve kardiyolojik verileri ve kullanılan tüm ilaçlar bilgileri Demografik Veri Toplama Formu ve Olgu Rapor Formu ile elde edilerek analizleri yapıldı. AF tedavisinde kullanıldığı belirlenen amiyodaron, metoprolol, digoksin, karvedilol, verapamil, diltiazem, enoksaparin, varfarin, heparin ve nifedipinin birbirleri ve birlikte kullanılan diğer ilaçlarla olası ilaç-ilaç etkileşmelerine bakıldığında, en az 3 hastada kullanımına rastlanılmış etkileşmeli 23 ilaç kombinasyonu belirlendi ve hastalarda kullanımları değerlendirildi. En sık görülen etkileşmeli ilaç kombinasyonu enoksaparin ve aspirinin tüm hastaların %66.6'sında kullanıldığı gözlemlendi. Bu etkileşmenin ardından görülme sıklığına göre tüm hastaların %60.7'sinde amiyodaron ve furosemit, %45.2'sinde amiyodaron ve atorvastatin, %32.1'inde amiyodaron ve metoprolol, %20.2'sinde digoksin ve furosemit, %13.0'ında amiyodaron ve digoksin, %10.7'sinde metoprolol ve metformin, %10.7'sinde diltiazem ve atorvastatin, %9.5'inde amiyodaron ve varfarin, %8.3'ünde enoksaparin ve diklofenak, %8.3'ünde varfarin ve aspirin, %7.1'inde metoprolol ve gliklazit, %7.1'inde karvedilol ve amiyodaron, %7.1'inde digoksin ve pantoprazol, %5.9'unda metoprolol ve kristalize insülin, %4.7'sinde metoprolol ve insülin aspart, %4.7'sinde metoprolol ve insülin glarjin, %4.7'sinde digoksin ve omeprazol, %3.5'inde amiyodaron ve haloperidol, %3.5'inde metoprolol ve propafenon, %3.5'inde metoprolol ve digoksin, %3.5'inde digoksin ve karvedilol ile %3.5'inde verapamil ve digoksin gibi etkileşmeli ilaç kombinasyonlarının kullanıldığı gözlemlendi. Bu sonuçlar hekimlerin AF tedavisinde kullanılan etkileşmeli ilaçların oldukça yüksek oranlarda birlikte kullanmak durumunda kaldığını gösterdi. Bu da bilimsel açıdan alternatif ilaçların geliştirilmesinin önemini göstermekte ve hekimlerin de meslek içi eğitimlerle etkileşmeli ilaç kullanılması gerektiğinde doz ayarlamasının nasıl yapılması gerektiği konusunda bilgilendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: AF, etkileşme, KABC

ABSTRACT

Evaluating the Possible Interactions between Preoperative and Postoperative Drugs of New Onset Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery Patients

The aim of this multi-centered, non-invasive, retrospective clinical study is to analyze the possible drug-drug interactions of the drugs used in atrial fibrillation (AF) treatment and to contribute clinicians in evaluating interactions before treatment. We studied 84 patients that had AF after coronary artery bypass graft (CABG) between 2014-2015 retrospectively. Demographical, hematological, clinical biochemistry, cardiologic data, list of all used drugs were collected. When we analyzed interactions of amiodarone, metoprolol, digoxin, carvedilol, verapamil, diltiazem, enoxaparin, warfarin, heparin, nifedipine, used in AF treatment, with each other and other drugs, we determined 23 drug combinations which at least used by 3 patients. The most frequent drug combination was enoxaparin and aspirin with a 66.6% usage. 60.7% of the patients were using amiodarone and furosemide, 45.2% amiodarone and atorvastatin, 32.1% amiodarone and metoprolol, 20.2% digoxin and furosemide, 13.0% amiodarone and digoxin, 10.7% metoprolol and metformin, 10.7% diltiazem and atorvastatin, 9.5% amiodarone and warfarin, 8.3% enoxaparin and diclofenac, 8.3% warfarin and aspirin, 7.1% metoprolol and glyclazide, 7.1% carvedilol and amiodarone, 7.1% digoxin and pantoprazole, 5.9% metoprolol and crystalline insulin, 4.7% metoprolol and insulin aspart, 4.7% metoprolol and insulin glargine, 4.7% digoxin and omeprazol, 3.5% amiodarone and haloperidol, 3.5% metoprolol and propafenone, 3.5% metoprolol and digoxin, 3.5% digoxin and carvedilol and 3.5% verapamil and digoxin. These results showed that clinicians highly had been used drugs for AF treatment which have interactions. This leads us to understand the developing alternative drugs and the importance that clinicians should be aware of drug interactions and adjustment of doses related to it.

Key Words: AF, interaction, CABG

1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), etkin atriyal kasılma olmadan düzensiz atriyal depolarizasyonla ayırt edilmiş, elektrokardiyogramda küçük, düzensiz ve değişken atriyal dalga genliği ve yapısına sahip bir aritmi türüdür (1). AF’de ventrikül yanıtı birçok etkene bağlı olarak değişebilmekle birlikte, genellikle düzensiz dakikada 120-160 atımdan oluşur. AF’de oluşan hızlı ve düzensiz kalp kasılması ventrikül dolumunu bozarak kalbin pompa işlevini olumsuz etkiler. Pompa işlevinin bozulması cerrahi girişim sonrası dönemde hemodinamik açıdan önemlidir (2). Koroner arter baypas cerrahisi (KABC) sonrası görülen AF en sık rastlanılan aritmidir (3). Operasyon sonrası AF (*postoperative atrial fibrillation*; POAF) görülme sıklığı %20 ile %40 arasında değişmektedir (4). AF, KABC’den sonra ilk bir haftada genellikle operasyon sonrası 2. ve 3. günlerde gelişmektedir (5). AF her zaman ölümcül olmasa bile hastanede ve yoğun bakımda kalış süresini uzatabilmekte, huzursuzluk ve anksiyeteye, hemodinamik bozukluğa ve inmeye neden olabilmemesinin yanı sıra, hastanın yaşam kalitesini düşürmekte ve tedavi maliyetlerini artırmaktadır (6). POAF’ın etiyolojisinin tam olarak bilinmemesine karşın, AF’nin ortaya çıkışını kolaylaştıran bazı etkenlerin olduğu düşünülmektedir. Bunlardan bazıları romatizmal kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz tedavisi, diyabet, hipertansiyon, kronik tıkalı akciğer hastalığı, periferik damar hastalığı öyküleri, sol ventrikül hipertrofisi, operasyon öncesi digoksin kullanımı, uzamış aortik çapraz-klemp zamanı, operasyon öncesi dönemde beta adrenerjik reseptör blokör tedavisinin kesilmesi ve operasyon sonrası dönemde artmış sempatik etkinleşme, yetersiz atriyal koruma, ileri yaş, operasyon sonrası sıvı ve elektrolit kaybı olarak belirtilmiştir (7, 8). POAF’tan korunmaya yönelik çalışmalarda doğrudan antiaritmik ilaçlara odaklanılmıştır. Bu sık görülen komplikasyonun önlenmesine yönelik pek çok farmakolojik protokol denenmiştir. POAF gelişimini önlemedeki etkinlikleri ile ilgili en çok çalışma yapılan ilaçlar beta adrenerjik reseptör blokörleri, amiyodaron, magnezyum, statinler, digoksin ve kalsiyum kanal blokörleri (KKB)’dir (9-12). Amiyodaron hem alfa adrenerjik reseptör blokör hem de beta adrenerjik reseptör blokör özellikleri olan ve kardiyak cerrahi hastalarında gelişen sempatik aşırı uyarılmayı azaltan bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda KABC öncesi ve

sonrasında amiyodaron kullanımının POAF gelişme sıklığını azalttığı görülmüştür (12). Operasyon öncesi statin tedavisi almış, koroner arter cerrahisi geçiren hastalarda POAF görülme sıklığının düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13). Klinik çalışmalar anjiyotensin reseptör blokörleri veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kalp krizi sonrası AF gelişmesini azalttığını göstermektedir (14). beta adrenerjik reseptör blokörlerinin KABC sonrası hem supraventriküler hem de ventriküler aritmileri önleyici etkisi bildirilmektedir. Bu nedenle beta adrenerjik reseptör blokörler AF'nin önlenmesinde sıkça kullanılmaktadır (15, 16).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilacı "fizyolojik sistemleri ya da patolojik durumları alanın yararı için değiştirmek ya da incelemek amacıyla kullanılan ya da kullanılması öngörülen bir madde ya da ürün" olarak tanımlamaktadır (17). İlaçtan fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları insanın yararına değiştirmesi beklenmektedir. Ancak, ilaçların kullanımları sırasında elde edilen yararların yanında, beklenen ya da beklenmeyen yan etkiler, toksik etkiler, alerjik tepkiler ve ilaç etkileşmeleri ortaya çıkabilmektedir. İlaç etkileşmesi bir ilacın etkisinin başka bir ilaç, yiyecek, içecek veya bazı çevresel kimyasallar varlığında kalitatif ve/veya kantitatif yönden değişmesidir. Klinikte en sık rastlanan ilaç etkileşmeleri ilaç-ilac etkileşmeleridir (18). Birlikte kullanılan ilaçlar, birbirlerinden bağımsız etki gösterebilecekleri gibi etkileşme de gösterebilirler. İlaç etkileşmesi, bazen bir ilacın terapötik etkisini artırmak veya yan etkilerini azaltmak için bilinçli olarak oluşturulur, bazen de ilaçların bilgisizce kullanımı sonucu hastada ciddi yan etkiler ortaya çıkar veya ilaç etkisiz kalır (19). Tedavi sırasında hastaların %5-15'inde ilaçlara karşı istenmeyen yanıtlar gelişmekte, hastaların %0.1'inde ise bu etkiler ölümle sonuçlanabilmektedir. İlaç etkileşmeleriyle ilgili sorunlar ilaçların istenmeyen etkileri kapsamında yer almakta ve aynı anda birden çok sayıda ilaç kullanımı (polifarmasi) sırasında daha fazla ortaya çıkmaktadır (20). Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan ilaçların büyük bir kısmının tedavi indeksi düşük olduğu için diğer ilaçlara oranla etkileşme olasılığı daha fazladır ve bu durum klinik açıdan önemlidir. Bu etkileşmeler toksisite artışı veya yan etkilerin şiddetlenmesine neden olabileceği gibi, tedavide başarısızlığa da neden olabilir. İlaç etkileşmeleri her zaman klinik olarak önemli olmasa bile kombine ilaç kullanılırken

etkileşmeler bilinmeli ve dikkate alınmalıdır. Antiaritmikler kendi aralarında kombine edilirken yararlı etkileşme için genellikle farklı alt gruplar arasından ilaçlar birlikte kullanılırlar. Bu durumda antiaritmik etkiler artarken, yan etkilerin ve özellikle miyokart depresyonunun da artacağı göz önüne alınmalıdır. Amiyodaron özellikle yan etkileri fazla olan ve ilaç etkileşmelerine açık olan bir antiaritmiktir (21). Tedavi indeksi düşük bir kardiyotonik ilaç olan digoksin, ilaç etkileşmelerine en yatkın olan ilaçlardandır (22). Digoksin yaşlılarda uzun süreli kullanılan ilaçlardan olduğu için farklı bir ilaçla birlikte kullanılacağı zaman etkileşme yönünden değerlendirilmelidir (21). Verapamil antiaritmiklerle birlikte kullanıldığında kalp üzerindeki depresan etkiyi artırır ve digoksinle birlikte verildiğinde digoksin plazma düzeyinde artışa neden olur (23). beta adrenerjik reseptör blokörleri diğer antiaritmik ve antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında ise kan basıncını tehlikeli düzeylere düşürebilir (24). Bu çalışmada, KABC geçiren ve daha sonra AF gelişen hastaların hem operasyon öncesi hem de operasyon sonrası kullandıkları ilaçların birbiriyle etkileşmelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilecek verilerle KABC sonrası AF gelişen hastaların kullandığı ilaçlar arasındaki ilaç-ilac etkileşmeleri konusunda farkındalığın artmasına ve etkileşmelerin önceden değerlendirilmesine yardımcı olarak hastanede yatış ve ölüm oranlarının azalmasına katkı sağlanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç Etkileşmeleri

DSÖ “fizyolojik sistemleri ya da patolojik durumları alanın yararı için değiştirmek ya da incelemek amacıyla kullanılan ya da kullanılması öngörülen bir madde ya da ürün” olarak tanımlamaktadır (17). İlaçtan beklenen temel olarak, fizyolojik sistemleri ya da patolojik durumları insanın yararına değiştirmesidir. İlaçların tanı ve tedavi amacıyla kullanımları sırasında elde edilen yararların yanı sıra, yan etkiler, toksik etkiler, alerjik tepkiler ve ilaç etkileşmeleri ortaya çıkabilmektedir. İlaç etkileşmesi bir ilacın etkisinin başka bir ilaç, yiyecek, içecek veya bazı çevresel kimyasallar varlığında nitel ve/veya nicel yönden değişmesidir (25).

Etkileşme sözcüğü tek başına olumsuz ya da olumlu bir yönü göstermez ve etkileşme olumlu sonuçlar ortaya çıkaracaksa “kombinasyon” demek daha doğru olur. Günlük dilde etkileşme sözcüğü istenmeyen (olumsuz) sonuçlar ortaya çıkaracak yönü göstermek için kullanılır (26). Tedavi sırasında hastaların %5-15'inde ilaçlara karşı istenmeyen yanıtlar gelişmekte, hastaların %0.1'inde ise bu etkiler ölümle sonuçlanmaktadır. İlaç etkileşmeleriyle ilgili sorunlar ilaçların istenmeyen etkileri kapsamında yer almakta ve aynı zamanda birden fazla ilaç kullanımı (polifarmasi) durumunda daha fazla rastlanmaktadır (25).

2.1.1. Farmakokinetik Etkileşmeler

Bir ilacın eş zamanlı olarak verilen başka bir ilaç tarafından, emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyonunun değiştirilmesidir. Farmakokinetik etkileşmeler genelde ilacın etki yerinden uzakta oluşurlar ve vücut sıvılarındaki ve etki yerindeki ilaç derişiminin değişmesi sonucu etkinin azalması veya artmasına yol açarlar (17).

2.1.1.1. Emilim Düzeyinde Etkileşmeler

Emilim düzeyinde etkileşmelerde ilacın emilim hızı, derecesi veya her ikisi birden değişebilir. Bu durum ilaçtan biyoyararlanımı etkiler (17). Mide-bağırsak kanalından ilaç emilimini etkileyen çok sayıda etken vardır. Bunlardan birincisi mide pH değeri değişimidir (27). Mide pH değerini değiştiren bir ilaç, katı farmasötik biçimindeki diğer ilacın farmasötik biçiminin parçalanmasını, ilacın çözünme ve emilim hızını değiştirebilir: Mide pH değerini artıran ilaçlar (antasitler, antikolinerjikler, proton pompa inhibitörleri, H₂-reseptör antagonistleri) aside dayanıksız ilaçların biyoyararlanımını artırırken, asit ya da baz yapısındaki ilaçların iyonizasyon derecesini değiştirecekleri için çözünürlük ve emilim hızların değiştirirler; zayıf baz yapısındaki ilaçların çözünmesi ve dolayısıyla emilimi azalırken zayıf asit yapısındaki ilaçlardan yararlanım artabilmektedir. Örneğin, ketokonazol zayıf baz yapısında bir ilaçtır ve H₂-reseptör antagonistleri gibi ortam pH değerini artıran ilaçlar bu grup antifungallerin emilimini azaltırlar (17).

İlaç emilimi ince bağırsaklarda gerçekleştiği için mide boşalmasını geciktiren veya hızlandıran ilaçlar kendileri ile eş zamanlı verilen diğer ilaçların emilimlerini sırasıyla geciktirirler veya hızlandırırlar. Örneğin, opiyat analjezik ilaçlar mide boşalmasını yavaşlatarak diğer ilaçların emilimlerini azaltırlar, metoklopramit gibi prokinetik ilaçlar ise mide boşalmasını hızlandırarak diğer ilaçların emilimlerini artırırırlar (17, 27). Mide-bağırsak hareketliliğini azaltan ilaçlar, sıvı farmasötik biçimlerin içindeki etken maddelerin bağırsaktan geçiş süresini uzatarak onların daha fazla emilmelerini sağlayabilirler (19).

Emilim düzeyinde ilaç etkileşmesine neden olan diğer bir etken ise kimyasal ve fiziksel kompleks oluşumudur (27). Şelat oluşturuca özelliğe sahip ilaçlar, bazı inorganik metal bileşikleri ile birlikte alındıklarında emilemeyen kompleks bileşikler oluşur. Örneğin, tetrasiklin yapıda antibiyotikler kalsiyum, alüminyum, magnezyum, bizmut, demir bileşikleri veya süt ile birlikte alındıklarında emilimleri azalır. Fenotiyazinler kolestiramin ile birlikte mide-bağırsak kanalında kimyasal kompleks oluşturlar ve bu biçimde emilimleri azalır (19).

Bazı ilaçlar (antibakteriyeller gibi) bağırsak florasını bozarak enterohepatik döngüye giren ilaçların geri emilimlerini etkilerler ve bu biçimde etkileşme gösterebilirler. Örneğin, uzun süre antibiyotik kullanımında bağırsak florasının bozulması sonucu oral kontraseptiflerin geri emilimleri ve etkinlikleri azalır (17). Geniş spektrumlu antibiyotiklerle bağırsak florasının bozulması sonucu oluşan K vitamini sentezindeki azalma oral antikoagülanların etkilerini artırarak kanamalara neden olabilmektedir (27).

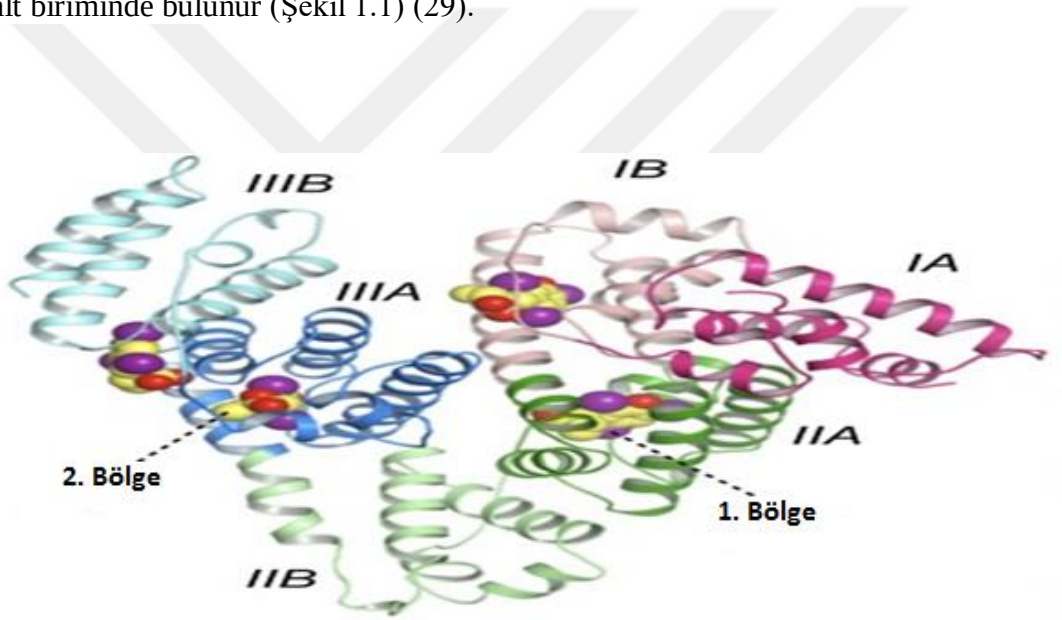
Son yıllarda bağırsak mukozasında ilaçların lümene etkin olarak atılmasından sorumlu dışa atım sistemlerinin oral yoldan verilen ilaçlardan biyoyararlanımı etkileyen önemli etkenler olduğu anlaşılmıştır. (17). P-glikoprotein (P-gp), karaciğer, böbrek, bağırsak, testis ve beyin gibi çeşitli doku ve organ hücrelerinde bulunan ABC taşıyıcı ailesine (*Adenosine triphosphate binding cassette*) ait ATP'ye bağımlı bir transmembran proteinidir. P-gp birçok ilacın taşınmasından sorumludur ve çeşitli xenobiyotik ve endojen maddeleri hücrelerden uzaklaştıran bir pompa gibi çalışmaktadır (28). Bu nedenle P-gp etkinliğini uyaran veya inhibe eden ilaçlar ilaç etkileşmelerine neden olmaktadır. P-gp etkinliğini azaltan eritromisin, ritonavir, klaritromisin ve verapamil birlikte kullanıldıkları ilaçların emiliminde artmaya neden olurlarken, P-gp etkinliğini artıran rifampisin ve St. John's Wort ise birlikte kullanıldığı ilaçların emiliminde azalmaya neden olmaktadır. P-gp ile taşınan farklı farmakolojik gruplardan çok sayıda ilaç vardır. Bunlar arasında antineoplastikler (doketaksiel, etoposid ve vinkristin), KKB (verapamil, diltiazem, amlodipin gibi), antiaritmik ilaçlar (amiodaron gibi), proton pompa inhibitörleri (omeprazol gibi), siklosporin, takrolimus, klaritromisin ve proteaz inhibitörleri yer almaktadır (27). Mide-bağırsak kanalı hücrelerinin viluslu uçları P-gp ve Sitokrom P450 (*cytochrome P450*; CYP) 3A enzimleri açısından çok zengindir. Bağırsakta ilaç metabolizmasından sorumlu enzimler içinde en önemli grup CYP3A izoformlarıdır. P-gp'lerin ve CYP3A grubu enzimlerin ince bağırsak hücrelerinde birlikte bulunmaları ayrıca substratlarının benzer olması (siklosporin, antiepileptik ilaçlar, antidepresanlar florokinolon, kinidin ve ranitidin gibi), bunların oral yoldan alınan ilaçların emiliminin azalmasında önemli rolleri olduğunu göstermektedir (17).

Çizelge 2.1. Mide-bağırsak kanalından emilim düzeyindeki etkileşme örnekleri (19).

Etkileşme mekanizması	Etkileyen İlaç	Etkilenen İlaç	Emilim değişikliği
Tükürük salgısı azalması	Antikolinerjikler	Katı farmasötik ilaç şekilleri	Emilim gecikmesi
Mide pH değeri artması	H ₂ -reseptör blokörler	B ₁₂ vitamini, demir, ketokanazol	Emilim hızı ve derecesinde azalma
	Antasitler, Sükralfat	Enterik kaplı tabletler, digoksin	Emilimde artma
Mide boşalma hızının yavaşlaması	Opiyatlar	Riboflavin, klortiyazit	Emilimde artma
	Antikolinerjikler, trisiklik antidepresanlar	Parasetamol, sülfonamidler	Emilimde azalma
	Antikolinerjikler	Digoksin	Emilimde artma
Mide boşalma hızının artması	Prokinetik ilaçlar	Parasetamol, siklosporin	Emilim hızında artma
	Prokinetik ilaçlar	Digoksin	Emilimde azalma
Bağlama	Kolestiramin, kaolin, pektin	Varfarin, digoksin, pravastatin, fenotiyazinler	Emilimde azalma
Bağırsakta enzim inhibisyonu	Eritromisin, flukanazol	Siklosporin, midazolom	Emilimde artma
Malabsorbsiyon	Neomisin, kolşisin	Penisilin, rifampisin, izoniyazit, glikoz, B ₁₂ vitamini, demir	Emilimde azalma
Taşıyıcıya karşı yarış	Fenitoin	Folik asit	Folik asit emiliminin önlenmesi
Bağırsak florası bozulması	Geniş spektrumlu antibiyotikler	Oral antikoagülanlar	Etkinlik artışı
Bağırsak hareketliliğinin artması	Magnezyum içeren antasitler, H ₂ -reseptör blokörleri	Çeşitli ilaçlar	Emilimde azalma
Şelasyon	Kalsiyumi, alüminyum, magnezyum, demir, sükralfat	Kinolonlar, tetrasiklinler, digoksin, kinidin	Emilimde azalma

2.1.1.2. Dağılım Düzeyinde Etkileşmeler

İlaçlarla etkileşen bir çok plazma proteini vardır; ancak, bunların en önemlileri albümin, alfa-1-asit glikoprotein ve lipoproteinlerdir. Proteine afinitesi fazla olan ilaç, afinitesi daha düşük olan diğer ilacın bağlanma yerinden ayrılmasına neden olur; böylece proteinden ayrılan ilacın serbest fraksiyonu artar (17). Albümin proteinin beş ayrı bağlama bölgesi vardır ancak ilaç bağlanması büyük oranda I. ve II. bölgeden gerçekleşir. I. bölge (Aynı zamanda varfarin bağlayıcı bölge olarak bilinen) IIA alt birimine yerleşmiştir. II. bölge ise benzodiyazepin bağlayıcı bölge olarak bilinir ve IIIA alt biriminde bulunur (Şekil 1.1) (29).



Şekil 2.1. Albümin proteininin yapısı (29).

Bu tür etkileşmeler plazma proteinlerine bağlanma gücü fazla olan, sanal dağılım hacmi küçük ve tedavi indeksi düşük olan ilaçlar için klinik açıdan önemlidir. Varfarin (%99.6 oranında bağlanır) gibi antikoagülanları kullanan hastaya asidik bir ilaç verilmesi antikoagülanın serbest derişiminde artış yaparak ilacın etkisini potansiyalize eder ve kanamalara yol açabilir (17).

2.1.1.3. Metabolizma Düzeyindeki Etkileşmeler

Farmakokinetik ilaç etkileşimleri arasında en sık görülenler metabolizma düzeyinde gerçekleşen etkileşimlerdir ve bu tür etkileşme genelde bir ilacın metabolizmasından sorumlu bir enzimin diğer bir ilaç tarafından indüksiyonu veya inhibisyonu sonucunda, ilk ilacın metabolizma hızının değiştirilmesi ile ortaya çıkar (17).

İlaçların karaciğerde metabolizması CYP'ler olarak bilinen oksijenazlar tarafından gerçekleşir (30). İnsanda 30 farklı CYP izoformu bulunurken bunlardan CYP1, CYP2 ve CYP3 ailesine ait 6 tanesi (CYP1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 ve 2E1) büyük ölçüde karaciğerdeki ilaç metabolizmasından sorumludur (31, 32). Çok sayıda ilaç CYP izoenzimleri ile metabolize olmaktadır (Çizelge 2.2) (19, 32).

Çizelge 2.2 CYP izoenzimleri ile metabolize olan bazı ilaçlar (19, 32).

Enzim	Substratlar
CYP1A2	Antidepresanlar, parasetamol, propranolol, varfarin, PAH
CYP2C9	NSAİDs, oral antidiyabetikler, fenitoin, fluvastatin, losartan, irbesartan, sekobarbital, varfarin
CYP2C19	Antidepresanlar, proton pompa inhibitörleri, diazepam, fenitoin, sodyum valproat, heksobarbital, mefobarbital, proguanil, propranolol
CYP2D6	Beta adrenerjik reseptör blokörler, nöroleptikler, opiat analjezikler, antiaritmikler (meksiletin, propafenon), antidepresanlar (imipramin, lomipramin, amitriptilin, maprotilin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, trazadon, venlafaksin), amfetamin.
CYP3A4	Antiandrojenler, antiaritmikler, antihistaminikler, antineoplastikler, antidepresanlar, azol grubu antifungaller, benzodiazepinler, makrolit grubu antibiyotikler, ergo alkaloidleri, glitazonlar, glukokortikoidler, hipolipidemik ilaçlar, HIV proteaz inhibitörleri, KKB, opiyat analjezikler, dapson, karbamazepin, kinin, kinidin, losartan, buspiron, imipramin, klomipramin, nefazadon, sertralin, venlafaksin, siklosporin, sisaprit, tamoksifen, testosteron, varfarin, zolpidem, digitoksin, bazı beta adrenerjik reseptör blokörler (propranolol, metoprolol), doksisisiklin, griseofulvin, fenitoin

CYP; Sitokrom P450 (cytochrome P450); HIV, human immunodeficiency virus; KKB, kalsiyum kanal blokörleri; NSAİDs, steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (Nonsteroidal anti inflammatory drugs); PAH, polisiklik aromatik hidrokarbonlar

Enzim inhibisyonunun çeşitli mekanizmaları vardır. Aynı enzimle metabolize edilen ilaçların enzimin etkin bölgesine karşı yarışmaya girmesi durumunda bu noktaya afinitesi fazla olan ilaç, afinitesi az olanın metabolize edilmesini engeller (yarışmalı inhibisyon) (33). Bazı ilaçlar ise belirli enzimleri yarışmasız olarak inhibe ederler veya indüklerler; böylece, diğer ilaçların metabolizmasını değiştirirler. İnhibitörler, uzun süre verilirlerse aynı enzimde indükleme yapabilirler. İnhibisyonun klinik önemi, ilacın derişimine ve hasta ile ilgili değişkenlere de bağlıdır. Çok sayıda ilaç CYP enzimini inhibe edebilmektedir (Çizelge 2.3) (19, 32).

Çizelge 2.3. CYP enzim inhibitörleri (19, 32).

Enzim	İnhibitörler
CYP1A2	Enoksasin, etinil estradiol, fluvoksamin, imipramin, simetidin, siprofloksasin, greyfurt suyu
CYP2C9	Amiyodaron, disülfiram, etil alkol, dikumarol, fenitoin, fluoksetin, fluvoksamin, sertralın, izoniazid, karbamazepin, ketokanazol, kloramfenikol, ko-trimaksazol, sülfafenazol, simetidin, metronidazol, ritonavir, tiklopidin
CYP2C19	Fluoksetin, fluvoksamin, flukanazol, ketokanazol, tiklopidin, omeprazol, lansoprazol, simetidin
CYP2D6	Amiyodaron, klorfeniramin, fluoksetin, haloperidol, indinavir, paroksetin, propafenon, kinidin, ritonavir, sertalin, tiklopidin
CYP2E11	Disülfiram, ritonavir, propofol
CYP3A4	Antidepresanlar, azol antifungaller, makrolit antibiyotikler (azitromisin hariç), kloramfenikol, KKB, prednizolon, MAO inhibitörleri, disülfiram, etinil estradiol, izoniazid, kinin, norfloksasin, siprofloksasin, ritonavir, simetidin, terfenadin, greyfurt suyu, HIV proteaz inhibitörleri

CYP; Sitokrom P450 (cytochrome P450); HIV, human immunodeficiency virus; KKB, kalsiyum kanal blokörleri; MAO, mono amin oksidaz

Enzim indüksiyonuna bağlı ilaç etkileşimleri, inhibisyon temelli olanlar kadar yaygın olmamakla birlikte klinik açıdan eşit öneme sahiptirler (27). Enzim indüksiyonu mikrozomal enzimlerde gerçekleşir. Mikrozomal olmayan enzimler, ilaçlar ve diğer etkenler tarafından indüklenmeye genelde dirençlidirler. Mikrozomal enzim

indüksiyonu, enzim substratı bir madde tarafından enzimin etkinliğinin artırılması olayıdır. İndüklenen enzim tarafından metabolize olan ilacın etkisi azalır. CYP enzimini indükleyen çok sayıda ilaç/madde bulunmaktadır (Çizelge 2.4) (19, 32). Örneğin, rifampisin CYP3A4 enziminin güçlü indükleyicisidir; CYP2A6, CYP2C ve CYP2B6 enzimlerinde ise daha zayıf bir indüksiyona neden olur. Rifampisin CYP3A4 substratı olan midazolam, kinidin ve siklosporin gibi çok sayıda ilacın metabolizmasında artışa neden olur (34).

Çizelge 2.4. CYP enzimlerini indükleyen ilaçlar/maddeler (19, 32).

Enzim	İndükleyiciler
CYP1A2	Barbitüratlar, PAH, kafein, fenitoin, omeprazol
CYP2C9	Barbitüratlar, fenitoin, karbamazepin, rifampisin
CYP2E1	Etil alkol, fenobarbital, izoniyazit, valproik asit
CYP3A4	Barbitüratlar, fenitoin, karbamazepin, kortikosteroidler, aminoglutetimit, griseofulvin, rifampisin, rifabutin, fenilbutazon, sülfipirazon, rezerpin

CYP; Sitokrom P450 (cytochrome P450); PAH, polisiklik aromatik hidrokarbonlar

2.1.1.4. Atılım Düzeyindeki Etkileşmeler

Böbrekler ilaç ve metabolitlerinin atılımında rol oynayan en önemli organlardır. Böbreklerden ilaç atılımında rol alan başlıca mekanizmalar glomerüler süzülme, tübüler salgılama ve tübüllerden geri emilmedir. Böbrek kan akımını dolayısıyla glomerüler süzülme hızını azaltan ilaçlar bu biçimde atılan ilaçların eliminasyonunu dolaylı olarak azaltabilirler. Atılımın azalması plazma ilaç düzeyinin artmasına neden olacağından etkide şiddetlenmeye yol açar. Öte yandan, dopamin ve furosemit gibi böbrek kan akımını artıran ilaçlar, sefalosporinlerin ve aminoglikozitlerin atımlarını artırarak tedavide başarısızlığa yol açabilirler (17).

Tübüler salgılanma düzeyinde etkileşmelerde ilaçlar proksimal tübül hücreesindeki taşıyıcı sistem için yarışmaya girer. Taşıyıcıya afinitesi fazla olan ilaç, afinitesi düşük olanın taşınmasını engelleyerek onun plazma düzeyinde artmaya neden olur (19, 35). Penisilin-probenesit etkileşmesinde taşıyıcı moleküle afinitesi fazla olan probenesit atılırken penisilin atılımı engellenir. Bu etkileşme penisilin kan düzeyini uzatmak için bilinçli olarak gerçekleştirilebilir (36). Proksimal tübüllerde P-gp pompası ile atılan ilaçların eliminasyonu bu taşıyıcıyı inhibe ediciler ve indükleyicilerinden etkilenir. Örneğin digoksin P-gp pompası ile etkin olarak salgılanmaktadır ve verapamil, kinidin ve amiyodaron gibi ilaçlar bu taşıyıcıyı inhibe ederek digoksinin atılımını azaltırlar (17). Proksimal tübüllerden salgılanarak atılan ilaçlardan bazıları salisilatlar, indometasin, sülfonamidler ve asetazolamittir (19).

Kan dolaşımından glomerüler süzüntüye geçen ilaç molekülleri tübüllerden geçerken kısmen geri emilirler. Asidik yapıda ilaçlar, idrarın pH değerinin azalması ile daha fazla iyonize olmayan duruma geçerken, alkali özellikteki ilaçlar idrarın pH değerinin artması ile iyonize olmayan duruma geçerler ve geri emilimleri artar, atılımları azalır, etkileri güçlenir ve uzar (17, 27). İdrarın pH değerinin asidikleştirilmesi veya alkali duruma getirilmesi bazı ilaçların kan düzeyini artırmak için veya zehirlenme tedavisinde atılımı hızlandırmak için bilinçli olarak yapılabilmektedir. Örneğin, asidik ilaçlarla zehirlenmelerde hastaya bikarbonat verilerek idrarın pH değeri yükseltilir. Bazik ilaçlarla zehirlenmelerde ise, amonyum klorür veya yüksek dozda askorbik asitle idrarın pH değeri asidikleştirilir (17, 19).

2.1.2. Farmakodinamik Etkileşmeler

Farmakodinamik etkileşimler bir ilacın, bir başka ilacın etkisini onun ile etki yeri (reseptör) veya çevresinde etkileşmesi, onunkine ters veya aynı yönde bir etki oluşturmaya veya onun ile kimyasal olarak birleşmesi sonucu değiştirmesi sonucunda ortaya çıkar. Kural olarak ilacın vücut sıvılarındaki, bu arada plazmadaki, derişimi ikinci ilaç tarafından değiştirilmez (17).

2.1.2.1. Antagonizma

Antagonizma bir ilacın (antagonist), bir başka ilacın (agonist) etkisini, ikinci ilaçtan önce verilmiş ise, önlemesi ya da azaltması veya onun etkisini ortaya çıktıktan sonra verilmiş ise etkiyi azaltması ya da ortadan kaldırması olayıdır. Agonistin antagonist ile kimyasal olarak birleşmesi nedeniyle agonistin etkinliğinin azaldığı veya ortadan kalktığı duruma “kimyasal antagonizma” denir (17). Örneğin, heparin negatif yüklü antikoagülan bir ilaçtır; protamin sülfat ise pozitif yüklü bir proteindir. İkisi dolaşımında bir araya geldiklerinde kimyasal olarak birleşirler ve heparinin antikoagülan etkisi antagonize edilmiş olur (37). Aynı fizyolojik sistem veya organ üzerinde etki gösteren ilaçların farklı reseptör veya mekanizma aracılığı ile birbirlerinin etkisini önlemesi ise fizyolojik antagonizmadır. Bu tür antagonizmada antagonistlerin her biri tek başına agonisttir; ancak, birinin agonist etkinliği diğerininkine fizyolojik olarak ters yöndedir. Örneğin, nitratlar ve noradrenalin farklı mekanizmalarla vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon yapmaktadır (17).

Aynı reseptöre yüksek afiniteli ve seçici bir biçimde bağlanan iki ilaç veya endojen madde arasındaki antagonizma farmakolojik antagonizmadır (17). Agonist ve antagonistin aynı reseptöre karşı yarıştığı ve her ikisinin de reseptöre geri dönüşümlü bağlandığı antagonizma yarışmalı (kompetitif) antagonizmadır. Ortamda agonist derişiminin artırılması antagonizmayı ortadan kaldırabilmektedir (38). Asetilkolin ve atropin arasındaki etkileşme yarışmalı antagonizmaya örnek verilebilir (17). Yarışmalı olmayan (kompetitif olmayan) antagonizmada ise antagonist moleküller reseptöre kovalan bağlarla geri dönüşümsüz bir biçimde bağlanırlar. Reseptör kaybı oluşur ve agonistin etkileyebileceği reseptör sayısı azalır, agonist etkinliği azalır. Bu tür antagonizmada agonist dozu artırılrsa da antagonistten önceki agonistin maksimum etkisi elde edilemez (19).

2.1.2.2. Sinerjizma

Bir ilacın diğlerinin etkisini artırmasına “sinerjizma” adı verilir. Aynı etkiyi oluşturan iki ilaç, birlikte verildiklerinde oluşan etki şiddeti bu ilaçların bireysel etkilerinin toplamına eşitse “sumasyon (aditif etkileşme)” adı verilmektedir. İki ilaç birlikte verildiğinde oluşturdıkları kombine etkinin miktarı toplam etkilerinden fazla olduğu durumda ise sinerjizma potansiyalizasyon (supraaditif etkileşme) biçimdedir. Kolinesteraz enzimini inhibe eden antikolinesterazların kolin esterlerinin etkisini potansiyalize etmesi bu etkileşmeye örnek verilebilir (17, 19).

2.1.3. Farmasötik Etkileşmeler

İlaçlar arasındaki etkileşme, bazen organizma dışında gerçekleşir. Bu tür etkileşmelere “farmasötik etkileşmeler” veya “*in vitro* geçimsizlik” adı verilir. İlaçların çözelti biçimlerinin parenteral uygulaması sırasında bu tür etkileşmelere sık rastlanır. Birden çok ilacın aynı enjektöre çekilmesi veya hastaya verilen seruma çeşitli ilaçların katılması durumunda bazen gözle de görülebilen renk değişikliği ve çökelti gibi fizikokimyasal tepkimeler ile ayırt edilmiştir. Aminoglikozit antibiyotikler ile asilüreidopenisilinler arasındaki, tetrasiklinler ile kanamisin veya kloramfenikol arasındaki etkileşmeler bu gruba örnektir. Bu biçimde karıştırılan ilaçların biri veya daha fazlasının etkisi azalabileceği gibi iki ilaç arasında kimyasal bir tepkimeye bağlı üçüncü bir toksik bileşik de oluşabilir. Vücut dışında gerçekleşen etkileşmenin özel bir şekli, ilacın uygulamada kullanılan malzeme ile (enjektör, serum seti vb. ile) etkileşmesidir. Örneğin, kötü kalite, tek kullanımlık plastik enjektörler insülini adsorbe edebilirler (19).

2.2. Kardiyovasküler Sistem İlaçlarıyla İlgili Etkileşmeler

2.2.1. ADE İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokörleri

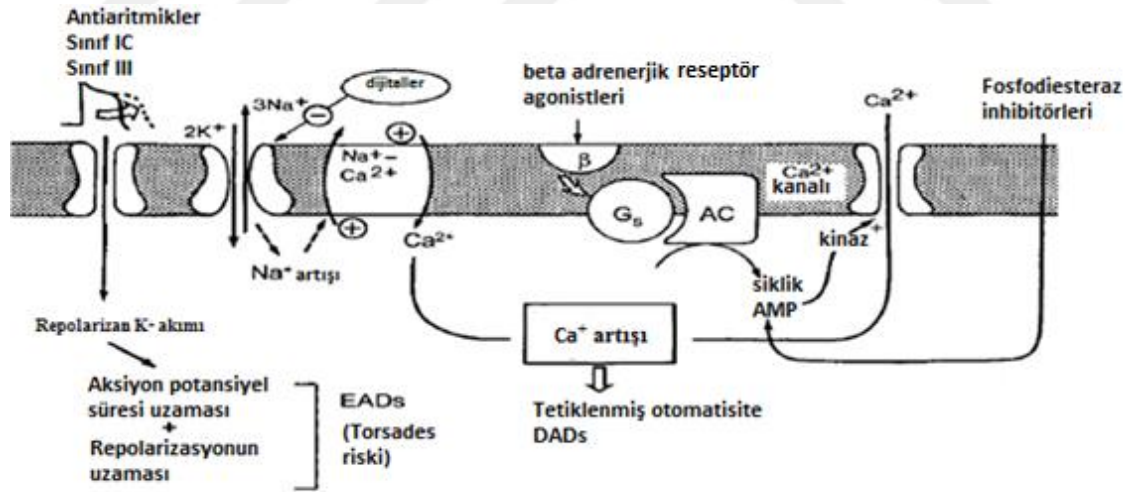
ADE İnhibitörleri: Genel olarak ADE inhibitörleri ile ilaç etkileşmesi fazla görülmemektedir. En sık görülen etkileşmeleri diüretiklerle birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkmaktadır. Etkileşme sonucu aşırı diüreze ve hipotansiyona neden olurlar. Potasyum tutucu diüretikler ve potasyum eklentileri ile ADE inhibitörleri birlikte kullanıldığında hiperkalemiye neden olabilirler. NSAİDs diğer antihipertansiflerde olduğu gibi ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisinde azalmaya neden olmaktadır. Probenesit ADE inhibitörü olan kaptoprilin böbrek tübüllerinden salgılanmasını inhibe ederek kan düzeyinde artışa neden olur. Hidralazin veya prokainamit gibi immün sistemi etkileyen ilaçlarla yüksek doz kaptopril tedavisi ise nötropeniye yatkınlığı artırmaktadır (39).

Anjiyotensin Reseptör Blokörleri: Anjiyotensin reseptör blokörlerinden losartan ve irbesartan karaciğerde CYP2C9 enzimi ile metabolize olmaktadır. Fluvastatin CYP2C9 enzimini inhibe ederek etkileşmeye neden olabilmektedir. Antihipertansif ilaçların çoğunda olduğu gibi NSAİDs'le birlikte kullanıldıklarında antihipertansif etkilerinde azalma gözlenmektedir (39).

2.2.2. Antiaritmik İlaçlar

Antiaritmik ilaçlar etki mekanizmalarına göre 4 gruba ayrılırlar. Sınıf I antiaritmikler voltaja duyarlı sodyum kanallarını bloke ederler ve kendi içinde sınıf IA (kinidin, prokainamit vb.), sınıf IB (lidokain, meksiletin vb.) ve sınıf IC (flekainit, propafenon vb.) olmak üzere 3 alt gruba ayrılırlar. Sınıf II antiaritmikler beta adrenerjik reseptör blokörleridir. Sınıf III antiaritmik ilaçlar ise potasyum içe akımını bloke ederek etki gösteren amiyodaron, sotalol ve bretilyumdur. Sınıf IV antiaritmikler KKB'dir. Antiaritmik ilaçlar aynı zamanda proaritmik etkili olmaları nedeniyle birlikte

kullanıldıklarında farklı ritim bozukluklarına yol açabilmektedirler. Sınıf IA ve sınıf III antiaritmik ilaçlar miyokart hücrelerindeki repolarizasyonu yavaşlatarak aksiyon potansiyeli süresini ve QT mesafesini uzatmaktadır. Bu grup ilaçların QT uzaması ve erken art depolarizasyon (*early after depolarisations*; EADs) oluşması nedeniyle tehlikeli bir ventriküler aritmi türü olan *torsades de pointes* adı verilen polimorfik ventriküler taşikardi yapma özellikleri vardır. Belirtilen gruplardaki antiaritmikler birlikte kullanıldıklarında ciddi etkileşme göstermekte ve *torsades de pointes* oluşma riskini artırmaktadır. Diüretik kullanımına bağlı hipokalemi ve hipomagnezemi de QT uzamasına yatkınlığı artırmaktadırlar. Dijital ile doğrudan sitozolik kalsiyum miktarının artışı veya beta adrenerjik reseptör agonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri ile dolaylı olarak siklik adenosin monofosfat (*cyclic adenosine monophosphate*; cAMP) artışıyla aritmi indüklenebilmektedir. Sitozolik kalsiyum miktarının artışı ise gecikmiş art depolarizasyon (*delayed after depolarisation*; DADs) ve tetiklenen otomatisite nedeniyle ventriküler taşikardi ve ventrikül fibrilasyonuna neden olabilmektedir (Şekil 1.2) (39).



Şekil 2.2. Proaritmik ilaç etkileşme mekanizmaları (39).

Antiaritmik ilaçların birçoğu mikrozomal enzimlerin substratıdır. Bir kısmı ise bu enzimlerin inhibitörüdür. K⁺ Bu durum antiaritmik ilaçların etkileşmeye açık olmasına neden olur. Antiaritmikler kendi aralarında kombinasyon yapılırken yararlı etkileşme

için genellikle farklı alt gruplar arasından ilaçlar birlikte kullanılır. Antiaritmiklerin birlikte kullanılması sinüs düğümünün baskılanması sonucu yaşamı tehdit edecek düzeyde bradikardiye neden olabilmektedir (21, 39, 40).

Kinidin farmakodinamik düzeyde alfa adrenerjik reseptör blokörler, verapamil ve diltiazem gibi sinüs düğümünü baskılayan hipotansif ilaçlarla etkileşerek bu ilaçların etkilerini artırmaktadır. Karaciğerde CYP3A4 enzimi ile metabolize olan kinidinin plazma düzeyi bu enzimi inhibe eden greyfurt suyu, verapamil, diltiazem, simetidin ve eritromisin tarafından artırılmaktadır. Fenitoin, fenobarbital ve rifampin ise CYP3A4 enzimini indükleyerek kinidin plazma düzeyinin düşmesine neden olurlar (21, 39). Antipsikotiklerin birçoğu kinidin gibi QT aralığını uzattığı için birlikte kullanıldıklarında ventriküler aritmi riski artar. Bu nedenle amisülpirit, pimozit, sertindol ve tiyoridazin ile aynı zamanda kullanılmamalıdır. Fenotiyazinler ile de ventriküler aritmi riski artar. Başta amprenavir, atazanavir, nelfinavir ve ritonavir olmak üzere antivirallerin birçoğu ile etkileşir. Bu antiviraller kinidinin kan düzeyini yükseltir ve ventriküler aritmi riski artar. Bu nedenle aynı zamanda kullanılmamaları önerilmektedir (21, 25).

Amiyodaron ilaç etkileşmeleri fazla olan bir antiaritmiktir. Yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle tedavi kesildikten sonra haftalar hatta aylar boyunca ilaç etkileşmesi görülebilir. Amiyodaron beta adrenerjik reseptör blokörlerin ve verapamilin sinüs nodu üzerindeki baskılayıcı etkisini artırır, digoksinin substratı olduğu P-gp etkinliği azaltarak digoksin kan düzeyini yükseltir (17, 21, 41). Amiyodaron özellikle CYP3A4, CYP2C9 ve diğer CYP izoformlarının inhibitörüdür. Bu nedenle bu enzimlerle metabolize olan siklosporin, eritromisin, ketokanazol ve statinlerin (atorvastatin ve simvastatin gibi) toksisitesinin görülmesi olasılığını artırmaktadır (42). Karaciğerde CYP2C9 enziminin amiyodaronla inhibisyonu bu enzimin metabolize ettiği varfarinin antikoagülan etkisini artırmaktadır. Varfarin tedavisi alan hastalara amiyodaron verilmesi protrombin zamanını uzatarak ciddi kanamalara yol açabilmesi nedeniyle bu süreçte varfarin dozu azaltılmalı ve plazma varfarin düzeyi yakından izlenmelidir (43). Amiyodaron diğer antiaritmiklerden dizopiramat ile birlikte kullanıldığında ventriküler aritmi riski artar; bu nedenle, aynı zamanda

kullanılmamalıdır. Flekainit ve kinidin amiyodaronla aynı zamanda alındıklarında plazma düzeyleri artacağı için dozları ona göre ayarlanmalıdır (21).

2.2.3. Antitrombotik İlaçlar

Antikoagülanlar: Heparin ve varfarin, tromboembolik olayların tedavisinde kullanılan, ancak terapötik indeksleri oldukça düşük ilaçlardır. Birçok ilaç oral antikoagülanlar ile etkileşmeye girerek ciddi komplikasyonların oluşmasına neden olmaktadır. Varfarin CYP2C9 ile büyük oranda metabolize olduğu için bu enzimi indükleyen birçok ilaç varfarin metabolizmasının etkilenmesine neden olurken çok sayıda ilaç da varfarinin emilimini etkilemektedir (44). Örneğin, CYP2C9 inhibitörü amiyodaronun varfarinle alınması protrombin zamanının uzamasına ve ciddi kanama riskine neden olmaktadır (43). Metronidazol ve ko-trimoksazol gibi antibiyotikler, azol grubu antifungaller, simetidin, allopürinol, propafenon, kinidin ve fenilbütazon karaciğerde varfarinin metabolizmasını azaltan ilaçlardır. Diğer antitrombotik ilaçlar (aspirin, tiklopidin ve klopidoğrel gibi) trombosit etkinliğini azaltıcı etkileri nedeniyle koagülasyonu etkileyerek varfarine bağlı kanama riskini dolaylı olarak artırabilmektedirler. Geniş spektrumlu antibiyotikler K vitamininin bağırsak florası tarafından sentezini baskırlar ve varfarin yanıtını artırabilirler. Valproik asit ise prokoagülan etkenlerin karaciğerde sentezini azaltır ve varfarine yanıt artabilir. Varfarinin plazma proteinlerine bağlanması da diğer ilaçlarla etkileşme olasılığını artırmaktadır. Fenilbütazon ve naproksenin varfarinin plazma proteinlerine bağlanmasını engelledikleri, varfarinin serum düzeyini artırdıkları ve protrombin zamanını uzattıkları bildirilmiştir. NSAİDs trombosit kümelenmesini inhibe ederler ve kanama riskini önemli ölçüde artırırlar. İndometasin varfarin ile doğrudan etkileşmemesine karşın trombosit kümelenmesini azaltarak kanamaya neden olması nedeniyle antikoagülan kullananlarda dikkatli olunması gereklidir. Gemfibrozil varfarin ile birlikte kullanıldığında hipoprotrombinemik yanıtta artışa ve kanamaya neden olabilir. Varfarin tedavisi alan hastalara lovastatin verildiğinde protrombin düzeyinde azalma ve kanama oluşabileceği bildirilmiştir. Klofibrat, varfarinin plazma proteinine bağlandığı yerden ayrılmasını sağlayarak ya da reseptörlerin antikoagülanların

afinitesini artırarak etkileşmektedir. Karbamazepin varfarinin karaciğer tarafından metabolizmasını artırarak vücuttan atılımının artmasına ve etkinin azalmasına neden olur. Safra asidi bağlayan kolestiramin varfarin emilimini azaltmaktadır. Kolestiramin ayrıca varfarinin enterohepatik döngüye girişini engeleyerek atılımını artırabilmektedir. Dokсорubisin, droperidol, siprofloksasin veya mitoksantronun heparin ile geçimsiz olduğu ve birlikte kullanımlarında çökelme olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, heparin ile bu ilaçlar karıştırılmamalıdır. Bazı çalışmalarda heparinin etkisinin nitratlar ile birlikte verildiğinde azaldığını ileri sürülmektedir. Mekanizma tam anlaşılamamakla birlikte, gliseril trinitratla indüklenen anormal antitrombin III ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (44).

Antitrombotik İlaçlar: Aspirin, tiklopidin, klopidoğrel, dipiridamol ve sülfipirazon bu gruptaki ilaçlardır. Alüminyum ve magnezyum içeren antasitler, aspirinin gastrointestinal sistem ile ilgili istenmeyen etkilerini önlemek için kullanıldıklarında; mide ve idrarın pH değerinin artmasına neden olurlar. Aspirinin emiliminin azalması ve böbrekten atılımının artması; terapötik etkisinde azalmaya neden olmaktadır. Kafein ile birlikte alınan aspirinin emilim hızı ve plazma derişimi artmaktadır. Buna bağlı olarak daha erken başlayan güçlü bir analjezik etki ortaya çıkmaktadır. Uzun süre yüksek doz aspirin tedavisiyle birlikte kortikosteroid kullanılması salisilatların böbreklerden atılımının artması ile serumda salisilat derişiminin azalmasına neden olmaktadır. Salisilat ve kortikosteroid kombinasyonunda ayrıca mide-bağırsak sisteminde kanama ve ülser riski de artmaktadır. Aspirin insülin salgılanmasında artışa neden olarak insülinin hipoglisemik etkisini potansiyalize etmektedir. Verapamilin trombositler üzerine aspirin benzeri bir etkisi olması nedeniyle birlikte kullanıldıklarında kanama riski artmaktadır. Benzer bir etkileşme diltiazem için de söz konusudur. Diltiazem, tiklopidin, aspirin ve diğer NSAİDs'in trombosit kümelenmesi üzerine olan etkilerini potansiyalize etmektedir. Kronik simetidin verilmesi tek doz tiklopidinin atılımını %50 oranında azaltmaktadır (45). Klopidoğrel etkili olmayan bir ön ilaçtır. Klopidoğrel'in %85'i esterazlarla etkili olmayan metabolitine dönüşürken, kalan ilaç CYP3A4 ve CYP2C19 enzimleri ile etkili tiyol metabolitine dönüşmektedir. Omeprazol CYP2C19 enzimi ile metabolize olmaktadır ve enzime afinitesi oldukça yüksektir. Klopidoğrel'in omeprazol ile kullanımı klopidoğrel'in

etkili metabolitine dönüşümünün engellenmesi ve ilaçtan beklenen tedavinin gerçekleşmemesi ile sonuçlanmaktadır. Statinler CYP3A4 enzimi ile metabolize olmaktadır ve klopidoğrele karşı bu enzimle yarışmaları klopidoğrelin etkili metabolitine dönüşümünü azaltmaktadır (25).

Fibrinolitik İlaçlar: Streptokinaz antitrombotik ve antikoagülan ilaçlar ile birlikte kullanıldıklarında kanama riskinde artış yaparlar. Ürokinaz ile antikoagülan ilaçlar, trombolitik ilaçlar, aspirin, dipiridamol ve NSAİDs gibi trombosit işlevlerini etkileyen ilaçlar birlikte kullanıldığında kanama riski artmaktadır. Doku plazminojen etkinleştirici ile heparin, K vitamini antagonistleri ve aspirin, dipiridamol gibi trombosit işlevlerini değiştiren ilaçlar ile birlikte kullanıldığında kanama riskinde artış yaparlar (44).

2.2.4. Beta Adrenerjik Reseptör Blokörleri

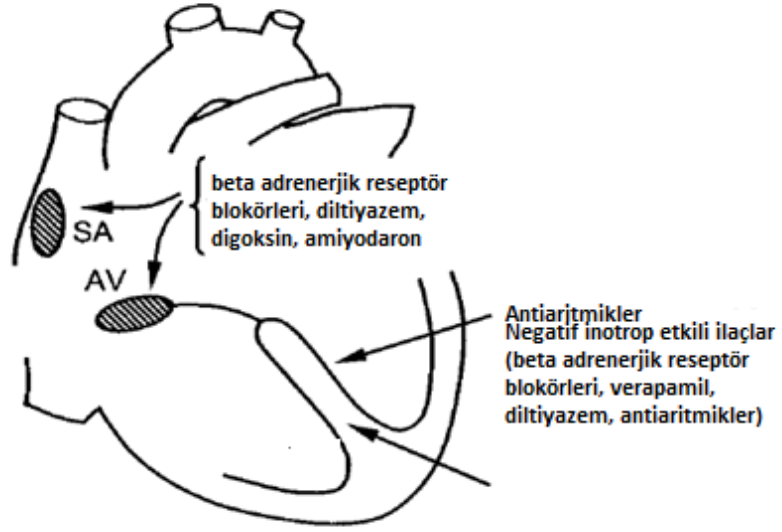
Beta adrenerjik reseptör blokörler çeşitli kardiyovasküler sistem hastalıklarının tedavisinde kullanılan, olumlu etkileri yanında yan etkileri de olan ilaç grubudur. Beta adrenerjik reseptör blokörler sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümü baskılayıcı etkileri nedeniyle çok sayıda kalp ilacı ile (özellikle KKB ve amiyodaron) etkileşme göstermektedirler (Şekil 2.3). Digoksinle birlikte kullanımlarında atriyoventriküler düğümdeki ileticiyi ciddi oranda baskılayabilmektedirler. Yine verapamil ve diltiazem gibi KKB ile birlikte kullanımı atriyoventriküler düğüm inhibisyonuna bağlı olarak bradikardiye ve miyokart üzerinde negatif inotrop etkiye neden olabilir. Birlikte kullanıldıklarında bu ilaçlar kan basıncını tehlikeli düzeylere düşürebilirler. Ancak, bu ilaçların düşük dozları diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda beta adrenerjik reseptör blokörlerle birlikte verilmelidir. Hasta sinüs sendromu, atriyoventrikül düğüm bloğu ve sol ventrikül yetmezliği gibi hastalıkların bulunması bu etkileşmelere yatkınlığı artırmaktadır (39).

YATKINLAŞTIRAN HASTALIKLAR

1. Hasta sinüs sendromu

2. Atriyoventriküler
düğüm bloğu

3. Sol ventrikül
yetmezliği



Şekil 2.3. Beta adrenerjik reseptör blokörlerin farmakodinamik ilaç etkileşmeleri (39). SA, sinoatriyal düğüm; AV, atriyoventriküler düğüm.

Beta adrenerjik reseptör blokörler karaciğer ve böbrek kan akımını azaltarak lidokain atılımını önlerler ve lidokain toksisitesi riski artar (39). NSAİDs (aspirin ve ibuprofen gibi) beta adrenerjik reseptör blokörlerin etkinliğini azaltabilirler (25). Simetidin karaciğer kan akımını azaltarak büyük ölçüde karaciğerde metabolize olan propranolol ve metoprolol kan düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Hastalar beta adrenerjik reseptör blokör tedavisinin başlanmasından önce hala almakta oldukları ilaçlar konusunda hekimlerini bilgilendirmelidirler (24).

2.2.5. Diüretikler

Diüretikler kalp yetmezliği, hipertansiyon ve ödem tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar oldukları için ilaç etkileşmeleri önemlidir ve sık görülür. NSAİDs'in; tiyazitlerin, kıvrım diüretiklerinin ve potasyum tutucu diüretiklerin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini bazı hastalarda azaltabildikleri gösterilmiştir. Bu etkileşmede temel etken vazodilatör ve natriüretik etkili renal prostanoitlerin sentezinin NSAİDs tarafından azaltılması ve bu iki ilaç grubu arasında proksimal tübüllerde taşıyıcıya karşı

gerçekleşen antagonizmadır. Birlikte kullanılmaları durumunda aynı taşıyıcıya bağlanma yönünde gelişen yarışma özellikle diüretik ilacın etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır (46). Başta tiyazit türevleri olmak üzere diüretikler kan elektrolit düzeyini değiştirebildikleri için aynı şekilde etki yapan ilaçlarla birlikte kullanımlarına dikkat edilmelidir. İndometasin ve diğer NSAİDs potasyum tutucu diüretiklerin hiperkalemi yapma riskini artırır (47). Diüretiklerin nefrotoksik etkisi nedeniyle aynı biçimde nefrotoksik etkili aminoglikozitler, siklosporin ve platin bileşikler gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanılırken böbrek işlevleri incelenmelidir. Zayıf diüretikler olmasına karşın yüksek dozda asetilsalisilik asit ile birlikte alınan karbonik anhidraz enzim inhibitörlerinin salisilat toksisitesini artırdığı saptanmıştır (21). Diüretikler ile yan etki açısından önemli olan bir etkileşme de lityum ile görülür. Lityum, dijital glikozitleri gibi tedavi indeksi çok düşük olan bir ilaçtır. Duygudurum bozukluklarında uzun süre kullanılır ve bu arada başta hipertansiyon olmak üzere birçok nedenle diüretikler ile birlikte kullanımları olasıdır. Kıvrım diüretikleri, potasyum tutucu diüretikler, tiyazit diüretikleri ve benzerleri lityum atılımını azaltırlar, plazma derişimini ve toksik etki riskini artırır (39, 48).

2.2.6. Hipolipidemik İlaçlar

Kan lipit düzeyini düşüren ilaçlar lipoprotein sentezini azaltanlar; 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*; HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri ve lipoprotein yıkımını artıranlar; safra asidi bağlayıcılar ile kolesterol emilimini azaltanlar olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Bu grupların etkileşmeleri farklılıklar göstermektedir (21).

3-HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (lovastatin ve simvastatin gibi), CYP enzim sistemiyle metabolize olan ilaçlarla birlikte alındıklarında ciddi klinik yanıtla neden olurlar. Simvastatin, lovastatin ve atorvastatin CYP3A4 ile metabolize olurlar. (simvastatin ayrıca CYP2C8 ile de metabolize olur); bunların plazma derişimleri ve miyotoksisite riskleri, itrakonazol ve ritonavir gibi güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kullanımıyla artar. Zayıf ya da orta etkili CYP3A4 inhibitörlerinden verapamil ve

diltiazem ise düşük dozda statinlerle birlikte dikkatli kullanılabilir. Özellikle HMG-CoA redüktaz inhibitörü ilaçlar niyasin, eritromisin, siklosporin ve diltiazem gibi diğer miyotoksik ilaçlar birlikte alındıklarında miyopati görülebilmektedir. Azol grubu antifungal ilaçlar, makrolit antibiyotikler, serotonin geri alım inhibitörleri (*selective serotonin reuptake inhibitors*; SSRI), diltiazem ve siklosporin statinlerin metabolizmasını önemli ölçüde inhibe eder, plazma statin düzeyi ve miyopati riski artar. Fluvastatin ise farklı bir izozimle metabolize olduğundan bu ilaçlardan etkilenmemektedir. Klinik araştırmalar, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile monoterapinin daha güvenli olduğunu göstermektedir (25, 49).

Kolestiramin ve kolestipol gibi safra asidi bağlayıcılar birlikte verildikleri ilaçların emilimini azaltacaklarından, diğer ilaçlar ile birlikte kullanılacakları zaman diğer ilaç 1 saat önce veya 4-6 saat sonra alınmalıdır. Bu biçimde etkileştikleri ilaçlar arasında kalp glikozitleri, demir içeren ilaçlar, tiroit preparatları, tetrasiklinler, tiyazit türevi diüretikler, varfarin ve barbitüratlar bulunur (21).

Hipolipidemik ilaçlar hipertansiyona hiperkolesteroleminin eşlik etmesi nedeni ile antihipertansifler ile kombine olarak sıklıkla kullanılırlar. Amlodipin ve atorvastatin içeren sabit kombinasyonlar pazarlanmaktadır. Antihipertansifler ile ciddi bir etkileşme bildirilmemiştir. Ancak nikotinik asit vazodilatör etkisi nedeni ile antihipertansiflerin yaptığı kan basıncı düşmesini ve özellikle ortostatik hipotansiyonu artırabilir (21).

Hipolipidemik ilaçlar kendi aralarında da kombine kullanılırlar. Karma hiperlipidemilerde statinler ve fibratlar kombine kullanılır. Böyle bir kombinasyonda miyopati riskinin artacağı bilinmelidir. Gerek diyetle alınan gerekse bağırsağa safra içinde salgılanan kolesterolün ince bağırsaktan emilimini azaltarak etki gösteren yeni bir hipolipidemik olan ezetimib statinler ile kombine kullanıldığında sinerjistik etki ile hipolipidemik etkinliği artırır. Ancak aynı zamanda rabdomiyoliz riskini de artırır. Ezetimib fibratlar ile birlikte kullanılmaz. Lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin ve atorvastatin miyozit, rabdomiyoliz ve böbrek zedelenmesi riski nedeniyle fibratlarla birlikte kullanılmamalıdır. Böyle bir kombinasyon yapıldığı durumda serum kreatin kinaz düzeyi aralıklı olarak izlenmelidir. Pravastatin CYP enzimleri ile

metabolize olmaması nedeniyle siklosporin, gemfibrozil ve niyasin ile birlikte kullanıldığında miyopati gelişme riski daha düşüktür. Pravastatin gemfibrozil tedavisinde ise miyopati olmadan serum kreatin kinaz düzeyinde artış olduğu gözlenmiştir. Serivastatin gemfibrozil ile birlikte kullanıldığında ölümcül rabdomiyoliz yaptığı için tedaviden kaldırılmıştır (21, 49).

Çok sayıda lipit düşürücü ilaç varfarin ile etkileşme göstermektedir. Özellikle fibratlardan gemfibrozil ve fenofibrat CYP2C9 enzimi inhibisyonu ile plazma varfarin düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır. Fibratlar ve varfarin birlikte kullanıldığında varfarin dozu azaltılmalı ve protrombin zamanı yakından izlenmelidir (50).

2.2.7. KKB

KKB yaşlı hastalarda etkin olarak kullanılan antihipertansif ve antianjinal ilaç grubudur. Verapamil ve diltiazem dihidropiridin olmayan grubu olup, amlodipin, nifedipin ve felodipin dihidropiridin grubu KKB'dir. KKB tedavide öncelikle antianjinal, antihipertansif ve antiaritmik olarak kullanılırlar. İlaç etkileşmeleri büyük ölçüde bu yararlı etkileri artırmak amacı ile tedavide kullanım avantajı sağlar. Birçok ilaç grubu ile etkileşme gösterirler. Tek başına KKB veya beta adrenerjik reseptör blokör tedavisi ile kontrol altına alınamayan stabil anjinada KKB ve beta adrenerjik reseptör blokörler birlikte kullanılabilir. Ancak, bazı incelemeler birlikte kullanıldıklarında her zaman yararlı etkili değil, bazı durumlarda sakıncalı olabildiklerini göstermiştir. Kombine tedavinin yan etki sıklığı veya çeşitliliği tek başına olandan daha fazladır. beta adrenerjik reseptör blokörler KKB'lerin hipotansif etkisini artırırken, verapamil ve diltiazem kardiyodepresan etkilerini artırır. KKB ile beta adrenerjik reseptör blokör kombinasyonu kalpte iletim bozukluğu veya sol ventrikülde orta ve ağır derecede işlev bozukluğu olan (ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında) hastalarda kullanılmamalıdır. Bradikardi, Atriyoventriküler blok, kalp yetmezliğinin şiddetlenmesi ve hipotansiyon olasılığı artar. (21, 24, 51). Birçok KKB verapamil, diltiazem, nifedipin, darodipin ve isradipin dahil CYP3A4 enzimi ile metabolize olduğu için aynı enzimi inhibe eden flukonazol ve itrakonazol gibi azol grubu

antifungaller, eritromisin ve klaritromisin gibi makrolit grubu antibiyotikler (azalid hariç), simetidin ve greyfurt suyu ile etkileşme gösterirler. Etki genelde hipotansiyonda artış biçimindedir. Bu tür kombinasyonlarda KKB dozu azaltılmalıdır. Amlodipin diğer KKB'lere göre CYP3A4 enzimiyle daha az metabolize olduğu için etkileşme görülme sıklığı daha düşüktür (39). Verapamil, P-gp etkinliğini azaltarak bu proteinin substratı olan digoksin plazma düzeyinin %50 artmasına neden olmaktadır. Verapamil kalsiyum bağımlı gecikmiş depolarizasyonu önleyerek dijital toksisitesinde görülen ventrikül otomatisiteye neden olur (21). Hipertansiyon tedavisinde verapamil ve alfa-1 adrenerjik reseptör antagonisti prazosin kombinasyonunun sinerjistik etkisinden yararlanılmaktadır. Bu etkinin iki ilacın toplam periferik damar direncini düşürmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir; ancak, verapamilin prazosinin biyoyararlanımını artırarak plazma düzeyini yükseltmesi de bu yararlı etkileşmeye katkı sağlamaktadır (52). Diltiazem siklosporinin metabolizmasını azaltarak kan düzeyini artırmaktadır. Verapamile benzer biçimde ancak daha hafif olarak diltiazem de P-gp etkinliğini azaltarak digoksin plazma düzeyinde %20 artışa neden olmaktadır (53).

2.2.8. Pozitif İnotrop İlaçlar

Kardiyotonik Glikozitler: Dijitoksin, digoksin ve ovabain başta olmak üzere birçok glikozit tedavide kullanılmış ama günümüzde sıklıkla kullanılan özellikle ülkemizde pazarlanan tek dijital glikozidi olan digoksin'dir (21). Dijitalar tedavi indeksi en düşük olan ilaçlardır. Kolayca intoksikasyonlar oluşacağı gibi, doz yetersizliği nedeni ile tedavi başarısızlık olasılığı fazladır (54). Bu nedenle ilaç etkileşmelerine en yatkın ilaçlardır ve yeni bir ilaç tedaviye sunulacağı zaman ilaç etkileşmesi yönüyle mutlaka incelenmesi gereken bir ilaç grubudur (55). Digoksinin ilaç etkileşmeleri genellikle farmakokinetik düzeyde gerçekleşir. Birçok ilaç emilim, metabolizma ve atılım aşamasında digoksin plazma düzeyini etkileyebilir. Bağırsak mikroflorasındaki mikroorganizmalar digoksini emilmeden önce kısmen hidrolize ederek etkisizleştirirler. Geniş spektrumlu antimikrobik ilaçlar mikroflorayı azaltmaları nedeniyle digoksinin emilimini artırarak digoksin kan düzeyini ve toksisiteyi artırır (54). Adsorban etkili antasitler (magnezyum ve alüminyum bileşikler gibi)

metoklopramit, kolestiramin, sülfasalazin ve neomisin gibi ilaçlar ve fazla selülozlu bitkisel besinler digoksin Emilimini azaltırlar (55). Karbonhidrat Emilimini azaltan antidiyabetik ilaç akarboz digoksinin Emilimini ve kan düzeyini azaltır. Bu nedenle, akarbozun digoksin alımından en az 6 saat sonra kullanılması önerilmektedir (21). Bağırsak epitel hücrelerinde ilacı lümene geri atan bir dışa atım sistemi olan P-gp digoksinin Emilimini kısmen engeller. Kinidin, siklosporin, makrolit antibiyotikler ve azol antifungaller P-gp etkinliğini azaltarak digoksin kan düzeyini yükseltip etkinliğini artırır. Bu ilaçların digoksinin karaciğerde metabolizmasında rol oynayan CYP3A4 enzimini de inhibe etmeleri etkileşmeye katkı sağlar (39, 56). Digoksin alan hastalara kinidin verilirse digoksin plazma düzeyi %50-100 oranında yükselir, digoksin intoksikasyonu gelişir. Bu nedenle kinidin uygulaması başlamadan önce digoksin dozu yarıya indirilmelidir. Digoksin dozu kinidin uygulaması sırasında ayarlanmışsa kinidin kesildiğinde digoksin dozu artırılır (57). Verapamil, diltiazem, propafenon ve amiyodaron gibi birçok antiaritmik ilaç da P-gp etkinliğini azaltarak digoksinin böbrek tübüllerinden eliminasyonunu azaltırlar ve plazma digoksin düzeyinde yükselme yaparlar (56, 58). Özellikle verapamil ile birlikte uygulandığında digoksin düzeyi %50 artmakta ve ventriküler aritmi gibi dijital intoksikasyon belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir kombinasyonda digoksin dozunun azaltılması alışılmış tedavi yaklaşımıdır (21). Elektrolit denge bozuklukları digoksin etki ve intoksikasyonunu etkiler. Bu elektrolitlerden en önemlisi potasyumdur . Hipokalemi kalp glikozitlerinin miyokart hücreesindeki reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştırır. Hücre içi potasyum düzeyinin düşmesi miyokart hücrelerinin glikozitlere duyarlılığını artırır, dijital etkinliği ve kardiyotoksisitesi artar. Hipokalemi yapan tiyazit türevleri, furosemit ve bumetanit gibi diüretikler ile glukokortikoid ilaç alan hastalarda kolayca dijital zehirlenmesi gelişebilir. Nefrotoksik bir ilaç olan amfoterisin B de hipokalemiye yol açarak toksisite olasılığını artırır (1). Digoksinle birlikte parenteral kalsiyum verilmemelidir. Lityum ve sempatomimetikler dahil psikotrop ilaçlarla kalpte aritmi riski arttığından antiaritmiklerle dikkatli verilmelidir (25).

Dijital Dışındaki İnotrop İlaçlar: Amrinon ve milrinon hipokalemi durumunda nefrotoksik etkisi artan fosfodiesteraz inhibitörü pozitif inotrop ilaçlardır. Hipokalemi

yapıcı ilaçlarla kombine kullanılırken kan potasyum düzeyi izlenmesinde yarar vardır, aritmi olasılığı artabilir (21).

2.2.9. Vazodilatörler

Organik Nitratlar: Nitrogliserin veya diğer nitratlar özellikle beta adrenerjik reseptör blokörler ile birlikte anjina pectoris tedavisinde kombine kullanılabilirler. Bu iki tür ilaç anjina nöbetini önleme bakımından sinerjistik biçimde etkileşirler ve birbirinin antianjinal etkinlik yönünden olumsuz sayılan bazı kardiyak etkilerini azaltarak düzeltirler. beta adrenerjik reseptör blokörler nitratlar gibi kalbin oksijen tüketimini azaltırlar; ayrıca, nitratların yaptığı refleks taşikardiyi önlerler. Nitratlar da beta adrenerjik reseptör blokörlerin ventrikül diyastol sonu basıncında yapabilecekleri artmayı düzeltirler. Ayrıca refleks sempatoadrenal uyarılma yaparak oluşturdukları kasılma azalmasını ve ejeksiyon süresinde yaptıkları uzamayı da önlerler. Nitratların etkileşme gösterdiği başka bir ilaç vazodilatör etkili fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafil'dir. Birlikte kullanıldıklarında yaşamı tehdit edebilecek derece hipotansiyona neden olabilmektedirler (21). Yüksek doz nitrat tedavisi antitrombin III etkinliğini değiştirerek heparin etkinliğinin azalmasına neden olabilmektedir (59). Nitratlar alkolle birlikte alınmamalıdır. Alkol ağız yolundan verilen nitratların emilimini artırır ve aynı zamanda hipotansif etkiyi potansiyalize eder. Ağız kuruluğu yapan antikolinergik etkili ilaçlar, antidepresanlar ve antiaritmiklerden dizopiramat dil altından verilen nitratların emilimini dilaltında çözünememeleri nedeni ile azaltmaktadır (21).

Periferik Vazodilatörler: Hipertansiyon tedavisinde ve erkeklerde prostat hipertrofisinde kullanılan ilaç grubudurlar. Periferik damarları genişlettikleri için özellikle kan basıncını düşüren ilaçlarla aynı yönde etkileşirler. İmpotens ve pulmoner hipertansiyonun tedavisinde kullanılan fosfodiesteraz inhibitörü sildenafil, tadalafil ve vardenafil kullanılırken ilaç etkileşmelerine dikkat edilmelidir. KKB gibi periferik damar direncini düşüren ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında ciddi postüral hipotansiyon riski oluştururlar (25, 51).

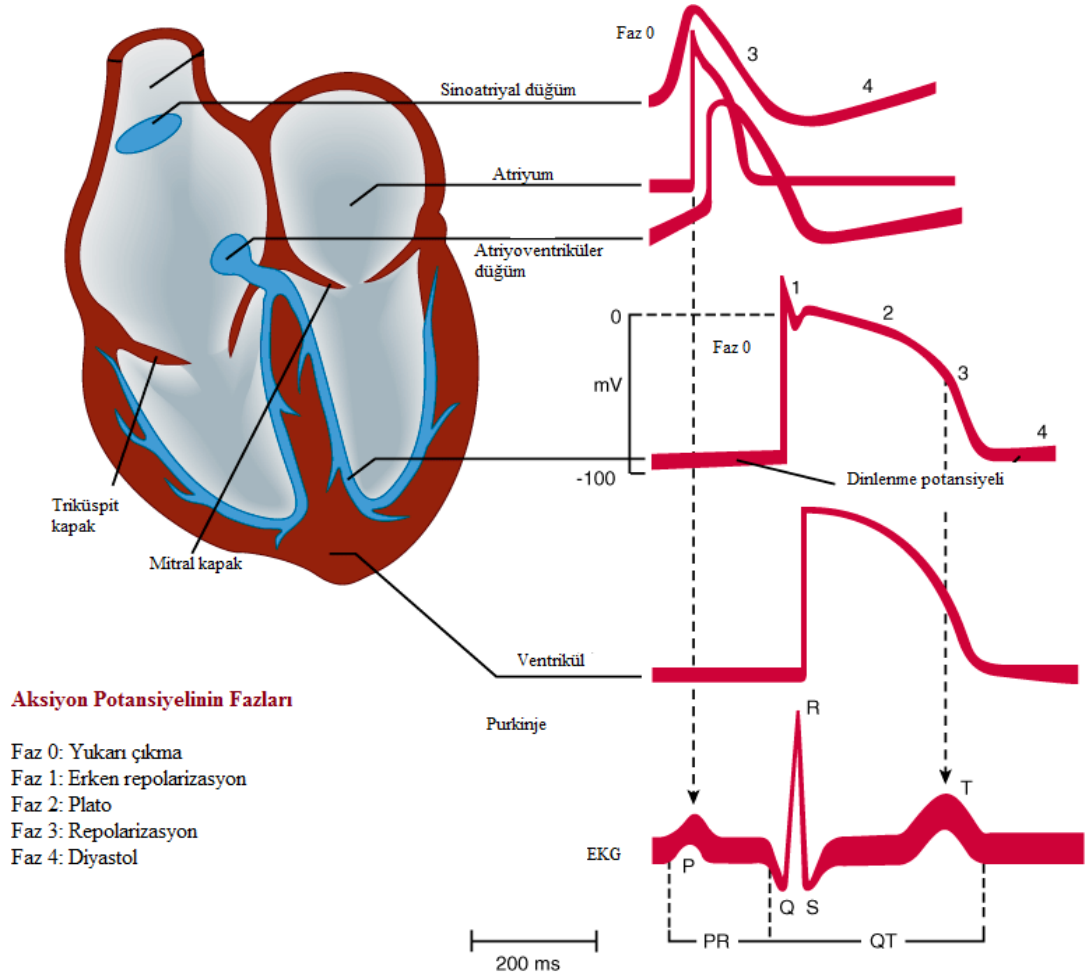
Nitroprusit ve Hidralazin: Digoksinin böbrekte tübüler salgılanmasını arttırarak plazma düzeyinde azalmaya neden olurlar. Hidralazin ve nitratlar arasında yararlı etkileşme söz konusudur. Hidralazin birlikte kullanıldığında nitrat toleransının azaltılmasına yardımcı olmaktadır (39).

2.3. AF

2.3.1. Normal Kardiyak Ritmin Elektrofizyolojisi

Normal kardiyak kasılmayı başlatan elektriksel impuls düzenli aralıklarla sinoatriyal düğümünden genellikle 60-100 bpm sıklığında oluşmaktadır. Bu impuls hızlıca atriya yayılarak atriya ve ventriküller arasındaki tek iletim yolu olan atriyoventriküler düğümünden içeri girer. Atriyoventriküler düğümde ileti yavaştır, yaklaşık 0.15 saniyedir. İmpuls daha sonra his-purkinje sistemi üzerinden yayılır ve kalbin tabanındaki epikardiyal yüzeyde bitecek şekilde ventriküllerin bütün bölümlerini sarar. Ventriküler etkinlik 0.1 saniyeden daha kısa zamanda tamamlanır; bu nedenle, bütün ventriküler kasın kasılması normal olarak uyumlu ve hemodinamik olarak etkilidir. Kardiyak hücrelerin transmembran potansiyeli belirli iyonların derişimleri ve membranın her iyonu geçirgenliğiyle belirlenir. Dinlenme zamanında, çoğu hücre önemli ölçüde sodyuma geçirgendir; ancak, her aksiyon potansiyelinin başlangıcında oldukça geçirgen olurlar. Normal atriya ve ventriküler hücrelerde ve Purkinje'de aksiyon potansiyelinin yukarı çıkışı (faz 0) sodyum akımına bağlıdır. Aksiyon potansiyeli platosu (faz 1 ve faz 2) çoğu sodyum kanalının kapanışını, kalsiyum akımının artma ve azalmasını ve repolarize edici potasyum akımının yavaş gelişimini göstermektedir. Aksiyon potansiyelinin repolarizasyonu (faz 3) sodyum ve kalsiyum kanalının etkinliğinin sonlanmasından ve potasyum geçirgenliğinin artmasından kaynaklanmaktadır, böylece membran potansiyeli tekrar denge potansiyeline ulaşır (faz 4 depolarizasyon). Sinoatriyal düğüm, atriyoventriküler düğüm ve Purkinje hücreleri pacemaker etkinlik gösterir. EKG kalbin depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının vücut yüzeyindeki göstergesidir. P dalgaları atriyal depolarizasyonu, QRS ventriküler

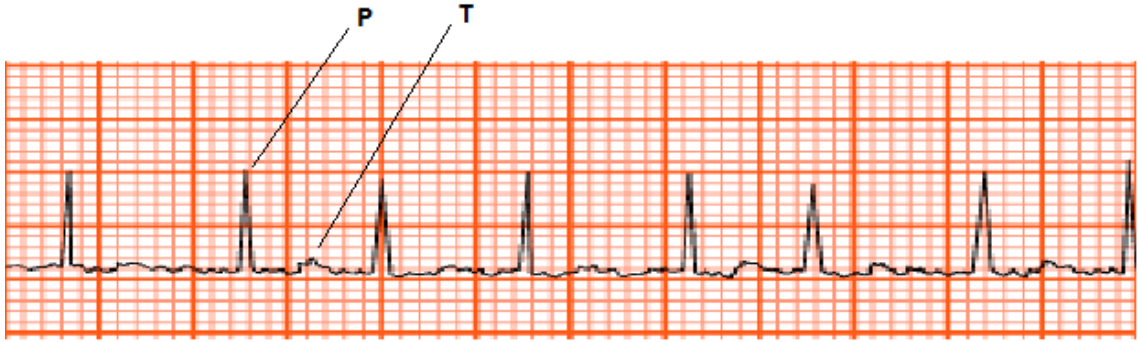
kas depolarizasyonu ve T dalgaları ventriküler depolarizasyonu gösterir. Böylece PR aralığı atriyumdan ventriküle iletim süresinin bir ölçüsüdür ve QRS süresi tüm ventriküler hücrelerin etkinleşmesi için gereken zamanın belirtecidir. QT aralığı ise ventriküler aksiyon potansiyelinin süresini belirtir (Şekil 2.1) (60).



Şekil 2.4. Kalbin ve normal kardiyak elektriksel etkinliğin şematik gösterimi (60). *EKG*, elektrokardiyogram

2.3.2. Tanım

AF, etkili atriyal kasılma olmaksızın tamamen düzensiz, dakikada 350-600 arasında atriyal depolarizasyonla ayırt edilmiş, elektrokardiyogramda küçük, düzensiz ve değişken atriyal dalga genliği ve yapısına sahip bir aritmi türüdür (Şekil 2.5) (1). AF'nin gruplandırılması oluşum süresine ve sinüs ritmine döndürülebilmesine bağlı olarak yapılmaktadır. Çoğunlukla ilk 48 saatte kendiliğinden sinüs ritmine dönen ve 7 gün veya daha az süren biçimine “yineleyen paroksizim AF”, 7 gün üzerinde seyreden ve kardiyoversiyonla sinüs ritmine dönebilen biçimine “inatçı AF”, 1 yılın üzerinde kardiyoversiyonla sinüs ritmine dönme ihtimali olan biçimine “uzun süreli inatçı AF” ve sinüs ritmine dönme ihtimali olmayan şekline ise “kalıcı AF” denir. Diğer bir gruplandırma ise kalp kapak hastalıklarına bağlı olarak oluşan valvular AF ve herhangi bir kapak hastalığına bağlı oluşmayan valvular olmayan AF'dir. AF'de ventrikül yanıtı birçok etkene bağlı olarak değişebilmekle birlikte genellikle düzensiz dakikada 120-160 atımdan oluşur (61).



Şekil 2.5. AF'li EKG örneği (60).

2.3.3. Epidemiyoloji

AF, aritmilerin en sık nedenidir ve genel popülasyonda %0.4, hastane popülasyonunda %4 ve kalp yetmezliği olgularında %25-40 oranında görülür (62). Son 20 yılda nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak, kronik kalp hastalığı prevalansındaki artış, ayakta izleme cihazlarının kullanılmaya başlanması ve diğer etkenler sonucunda, AF

nedeniyle hastaneye yatışlar %66 artmıştır (63). İleriye dönük çalışmalarda, 40 yaş altında AF görülme sıklığı yılda %0.1'den az iken, 80 yaşın üzerinde kadınlarda yılda %1.5'in, erkeklerde ise %2'nin üzerine çıktığı bildirilmiştir (64).

2.3.4. Histolojik ve Elektrofizyolojik Özellikler

AF gelişiminde genellikle altta yatan kardiyak ya da kardiyak olmayan bir hastalığa yatkınlık bulunur. Sıklıkla enflamasyon ya da fibroza bağlı atriyal anormallik, aritmi gelişiminde rol oynamaktadır (65). Buna ek olarak AF'nin başlaması bir tetikleyici ile de olabilmektedir. Tetikleyiciler, otonomik etkinlikte ve atriyal duvar geriliminde ani ya da kronik değişiklikler sonucu atriyal ektopik odak oluşturarak ya da yerel etkenler aracılığı ile AF'yi başlatırlar. AF için kardiyotorasik cerrahi etkili bir tetikleyicidir (66).

AF olgularının birçoğunda atriyumda çok sayıda, küçük yeniden giriş döngüleri bulunur. Aritminin sürmesi için kritik bir atriyal kütleye gerek vardır. İlaçlar döngü dalga boyunu uzatarak AF'yi önlemektedirler (67). Son dönemlerde AF'ye neden olan ve kesin olarak tanımlanmış ikinci mekanizma ise pulmoner venlerin yakınında hızla ateşlenen odaklardır. Böyle bir odak, EKG'de AF'ye benzer bir görünüme neden olabileceği gibi, daha yaygın olarak küçük bir ektopik etkinlik patlamasından sonra AF'ye dönüşebilir. Hayvan deneylerinde indüklenmiş AF'nin yineleyen epizotlarının kalıcı AF gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir (68). Bu yineleyen epizotların elektrofizyolojik etkisinin, atriyal refrakter periyodun önemli derecede azalması ve düşük kalp hızlarında atriyal refraktör uzama kaybı olduğu düşünülebilir. Bu fenomen sinüs ritminin sağlanması ile geri döndürülebilir ki bu "*atrial remodelling*" olarak bilinir (69). Uzun AF epizodu, sıklıkla atriyumların mekanik işlev kaybına neden olur. Sinüs ritminin yeniden oluşturulması genellikle 2-4 hafta içerisinde işlevin normale dönmesi ile birliktedir (70).

2.3.5. KABC Sonrası AF

Kardiyovasküler hastalıklar dünyadaki yüksek ölüm oranının en önemli nedenlerinden biri olması nedeniyle gittikçe önem kazanmaktadır. DSÖ'nün verilerine göre, 2002 yılında kalp ve damar hastalıklarından yaklaşık 17 milyon kişi ölmüştür ve 7.2 milyon kişinin ölüm nedeni KAH'tır (71). KAH ateroskleroz ile ilişkili kalp hastalığı ve iskemik kalp hastalığı biçiminde farklı terminolojik karşılıkları olan, miyokardı besleyen atardamarlarda kan akımının genellikle aterom plakta oluşan daralma veya tıkanma nedeniyle azalması sonucu oluşan hastalığa verilen genel bir addır (72). 2001 yılında KAH'a bağlı ölümler dünyadaki tüm ölümlerin %29.3'ünü oluşturmuştur. Gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin yarıya yakını, gelişmekte olan ülkelerde ise yaklaşık dörtte biri KAH'a bağlıdır. KAH'a bağlı ölüm oranının 2020 yılına kadar %36.3'e çıkacağı öngörülmektedir (73, 74). KAH'ın tedavi seçeneklerinden biri olan KABC günümüzde tüm dünyada sıklıkla uygulanan bir cerrahi yöntemdir. Ülkemizde yılda ortalama 25.000 açık kalp ameliyatı yapılmakta ve bunlarında yaklaşık %70'ini KABC oluşturmaktadır (75). KABC sonrası ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan birisi AF'dir (76).

POAF görülme sıklığı %20 ile %40 arasında değişmektedir (4). AF KABC'den sonra ilk bir haftada genellikle operasyon sonrası 2. ve 3. günlerde gelişmektedir (5). Kronik AF ile karşılaştırıldığında POAF'ın göreceli olarak hastanın yaşamda kalma süresini çok etkilemediği düşünülmüştür. Ancak, yeni yapılan çalışmalarda POAF'ın hastanede ve yoğun bakımda kalış süresini uzattığı, inme riskinde iki kata kadar artış oluşturduğu ve uzun dönem ölüm oranı üzerinde bağımsız bir belirleyici olduğu anlaşılmıştır (77). Ayrıca huzursuzluk, kaygı bozukluğu ile hemodinamik bozukluğa neden olabilmekte ve hastanın yaşam kalitesini düşürüp, tedavi maliyetlerini artırmaktadır (6). Günümüzde kalp cerrahisi yapılan yaşlı hasta sayısındaki artış da POAF'ın anlaşılmasına olanak sağlamıştır (78).

POAF'ın etiyolojisinin tam olarak bilinmemesine karşın, AF'nin ortaya çıkışını kolaylaştıran bazı etkenlerin olduğu düşünülmektedir. Bunlardan bazıları romatizmal kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz tedavisi, diyabet, hipertansiyon,

KOAH, periferik damar hastalığı öyküleri, sol ventrikül hipertrofisi, operasyon öncesi digoksin kullanımı, uzamış aortik çapraz-klemp zamanı, operasyon öncesi dönemde beta adrenerjik reseptör blokör tedavisinin kesilmesi ve operasyon sonrası dönemde artmış sempatik etkinleşme, yetersiz atriyal koruma, ileri yaş, operasyon sonrası sıvı ve elektrolit kaybı olarak belirtilmiştir (7, 8). Ayrıca yapılan son çalışmalarda obezitenin de bağımsız bir risk etkeni olduğu ve özellikle 50 yaş üzerindeki hastalarda dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (79).

2.3.6. POAF'ın Önlenmesi

POAF'dan korunmaya yönelik çalışmalarda doğrudan antiaritmik ilaçlara odaklanılmıştır. Bu sık görülen komplikasyonun önlenmesine yönelik pek çok farmakolojik yaklaşım denenmiştir. POAF gelişimini önlemedeki etkinlikleri ile ilgili en çok çalışma yapılan ilaçlar beta adrenerjik reseptör blokörler, amiyodaron, magnezyum, statinler, digoksin ve KKB'dir (9-12). Ayrıca farmakolojik yaklaşımlar dışında kardiyoversiyon, atım düzenleyici yerleştirilmesi, radyodalga ile yok etme ve cerrahi seçenekleri de AF'nin tedavisinde kullanılmaktadır (80).

Son yıllarda KABC sonrası supraventriküler ve ventriküler aritmileri önleyici etkisi bildirilen beta adrenerjik reseptör blokörler AF'nin önlenmesinde sık kullanılan ilaçlardır (15, 16). Beta adrenerjik reseptör blokör kullanımının zamanlaması POAF gelişimini önlemek açısından çok önemlidir. Yapılan bazı çalışmalarda operasyondan önce beta adrenerjik reseptör blokörlerle tedavi edilen ve operasyon sonrası beta adrenerjik reseptör blokör kullanımı sürdürülen hastalarda POAF görülme sıklığının, operasyon sonrası dönemde beta adrenerjik reseptör blokör kullanılmayan hastalara göre daha az olduğu gösterilmiştir (15). Bu bulgular beta adrenerjik reseptör blokör kullanımının operasyon öncesi ve sonrası dönemlerde sürdürülmesinin POAF gelişimini önlemede daha etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, beta adrenerjik reseptör blokör tedavisinin bırakılmasının da POAF gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (81).

Digoksin ve verapamil operasyon öncesinde kullanıldığında POAF görülme sıklığını azaltmaz; ancak, bu ilaçların kullanımı AF'li hastalarda kalp hızı kontrolü sağlar (82). Yapılan bazı çalışmalarda KKB'lerin supraventriküler taşiaritmi riskini azalttığı gösterilmiştir (83). İntravenöz uygulanan diltiazem ile 200 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, intravenöz uygulanan nitrogliserin ile karşılaştırıldığında, diltiazemin AF görülme sıklığını daha fazla azalttığı görülmüştür (84, 85). Ancak, bu ilaçların negatif kronotrop ve inotrop etkilerine bağlı olarak operasyon öncesi kullanıldıklarında atriyoventriküler düğüm bloğuna neden olabilecekleri belirtilmektedir. Bu nedenle KKB'ler POAF'ın önlenmesinde önemli rolleri olmasına karşın güvenilirlikleri kanıtlanana kadar kullanımı sınırlı olan ilaçlardır (86).

Operasyon öncesi amiyodaron kullanımı POAF görülme sıklığını, hastanede kalış süresini, inme ve operasyon sonrası taşiaritmi görülme sıklığını azaltmaktadır (87). Amiyodaronun operasyon öncesi kullanımı operasyon sonrası süreçte bradikardi ya da hipotansiyon gibi yan etkilere yol açabilmektedir (88). Bazı araştırmacılar tarafından amiyodaronun kardiyak cerrahi yapılan hastalarda güvenli kullanımı tartışılmakla birlikte, amiyodaronun etkili ve güvenli kullanımı üzerine yapılmış çalışmalar vardır (89). Sotalolün ise POAF gelişimini plaseboya göre %64 oranında azalttığı ancak hastanede yatış süresi, inme ya da ölüm oranının azalmasına katkı sağlamadığı bildirilmiştir (10).

Hipomagnezemi POAF gelişimi açısından bağımsız bir risk etkenidir ve profilaktik magnezyum kullanımı kardiyak cerrahi sonrası AF'yi önlemede etkilidir (90). Magnezyum, transmembranal potasyum ve sodyum gradiyentini düzenleyici Na^+/K^+ -ATPaz enziminin kofaktörü olarak görev yapar. Magnezyum eksikliği durumunda, Na^+/K^+ -ATPaz enziminin yetersiz çalışması nedeniyle hücre zarı potansiyeli ve repolarizasyonu değişerek aritmi gelişimi için uygun ortam oluşur (91). 2490 hastayı kapsayan 20 randomize klinik çalışma üzerine yapılmış bir meta-analiz ile operasyon öncesi uygulanan magnezyumun POAF gelişimini azalttığı gösterilmiştir (92).

Operasyon öncesi statin tedavisi almış ve KABC yapılmış hastalarda POAF görülme sıklığının düşük olduğunu gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır (93). Ayrıca, anjiyotensin reseptör blokörleri veya ADE inhibitörlerinin kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kalp krizinin ardından AF gelişmesini azalttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (14).

2.3.7. POAF'ın Tedavisi

Kardiyak cerrahi sonrası AF sıklıkla kendiliğinden sinüs ritmine dönmektedir (94). Hastaların %15-30'u ilk 2 saat içerisinde %25-80'i, ilk 24 saat içerisinde digoksin ile ya da hiçbir antiaritmik ilaç kullanılmadan AF sinüs ritmine dönmektedir (95). İnatçı ya da yineleyici AF'li hastaları tedavi etmede iki alternatif tedavi yönteminden ilki hız kontrolü iken, ikincisi ritim kontrolüdür (96). Kalp hızı denetiminde, sinüs ritmine geri dönüş ya da sinüs ritminin sürdürülmesi üzerinde durulmaksızın ventrikül hızı denetim altına alınır. Kalp ritmi denetiminde ise sinüs ritmine geri dönülmesine ya da sinüs ritminin sürdürülmesine çalışılmaktadır (97, 98). Cerrahi sonrası artmış sempatik etkinlik nedeniyle, AF'ye hızlı ventrikül yanıtı olan hastalarda bu ventrikül yanıtını kontrol etmek için beta adrenerjik reseptör blokörler ilk seçenektir (82). beta adrenerjik reseptör blokörler yetersiz kaldıklarında ise KKB'ler oral ya da intravenöz olarak verilebilir. Digoksin de dinlenme durumunda ventriküler yanıtın hızını azaltabilmekte; ancak, sempatik etkinliğin arttığı bu durumda seyrek olarak hızı kontrol altına alabilmektedir. beta adrenerjik reseptör blokörler ve KKB'lerin hipotansiyon yapıcı etkilerinden dolayı kullanılmadıkları durumlarda amiyodaron yeterli hız kontrolünü sağlayabilir; ancak, amiyodaronun da hızlı intravenöz infüzyonu hipotansiyona neden olabilmektedir (99).

AF'de iskemik inme ve sistemik arteriyel tıkanma riski oldukça yüksektir bu nedenle 48 saatten daha uzun süre AF'de kalan hastalar için antikoagülasyon tedavisi gerekmektedir. Cerrahi dışı hastalarda günde 325 mg aspirin uygulamasının plasebo ile karşılaştırıldığında tromboembolik olay görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir (100). Varfarin ya da heparin ile antikoagülasyonun faydaları operasyon sonrası kanama riski

açısından iyi değerlendirilmelidir. KABC ameliyatından hemen sonraki dönemde varfarin kullanımının minimal bir kanama riskine neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (101).

2.4. Akılcı İlaç Kullanımı

DSÖ'nün 1985 Nairobi toplantısında, akılcı ilaç kullanımını; "hastaların ilaçları klinik gereksinimlerine uygun biçimde, kişisel gereksinimlerini karşılayacak dozlarda, yeterli zaman diliminde, kendilerine ve topluma en düşük maliyetle almaları için uyulması gereken kurallar bütünü" olarak tanımlanmıştır (102). Akılcı ilaç kullanımı basamakları doğru tanının konması, prognozun belirlenmesi, tedavi amaçlarının saptanması, tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi, uygun tedavinin seçimi, ilaç tedavisi gerekli ise reçetenin doğru biçimde yazımı ve izlenmesidir.

1- Sorunun doğru tanımlanması: Bu aşamada hastanın sorunu net bir şekilde tartışılıp tanımlanmalıdır. Örneğin, aldığı rifampin nedeniyle kırmızı renk gayta çıkaran bir hastanın sorunu ile herhangi bir ilaç kullanmayan ileri yaştaki bir hastanın sorunu aynı nedenden kaynaklanmamaktadır.

2- Tedavi amacının belirlenmesi: Örneğin, sigaraya bağlı öksürüğü olan bir hastanın tedavisinde amaç kişiyi rahatsız eden öksürüğü kesmek iken; öksürükle birlikte solunum yolundan kan gelmesi olan kişide tedavinin amacı maligniteye yönelik olmalıdır.

3- Uygun ilacın seçilmesi: Bu aşamada bakılan parametreler etkinlik, güvenlik, uygunluk ve maliyettir. Bu parametrelere bakılarak klinik duruma uygun ilaç seçilmelidir. Etkinliği ve güvenliliği ispatlanmamış ilaçların bilindiği gibi piyasaya çıkması olası değildir. Önemli olan bir diğer nokta da hastalığa değil, hastaya odaklanmaktır. Örneğin, karın içi enfeksiyonu olan bir hastada herhangi bir antibiyotiği değil, sıklıkla etken olan bakterilere etkili bir antibiyotiği kullanmak önemlidir. Uygunluk ilk iki koşulu karşılayan bir ilacın hasta için uygun olup olmadığının bilinmesidir. Erişkin bir hasta için uygun olan bir ilacı, çocuk yaş grubunda kullanmak uygun olmayabilir. Yine böbreklerden atılan bir ilaç böbrek yetmezliği olan bir hastaya

uygun olmayabilir. Akılcı ilaç kullanımında maliyet, ilacın değil tedavinin maliyetini ifade etmektedir.

4- Reçetenin yazılması ve izlenmesi: Hekim seçtiği ilacı reçeteye uygun bir biçimde yazar. Hasta ilacı hangi yolla, hangi dozda ve ne kadar süre kullanacağı, olası yan etkileri ve olası ilaç-ilaç/ilaç-besin etkileşimleri konusunda bilgilendirilir. Hastanın ilacı kullanmasını takiben kontrole gelmesi gerekiyorsa, bu konuda bilgi verilmelidir (103).

Akılcı ilaç kullanımı tanımı ve konunun özüyle ilişkili temel ölçütlerin aksine bir durum akılcı olmayan ilaç kullanımı olarak nitelendirilmektedir. İlaç kullanım nedeninin bulunmadığı koşulda ilaçla tedavi, akılcı olmayan tıbbi etkinliğin başında gelmektedir. Kullanım alanı bakımından yanlış ilaç seçimi ve dolayısıyla yanlış tedavi uygulaması; etkisi kuşkulu ilaçların kullanılması; ilaca ulaşmak, erişmek, edinebilmek, güvenli ve etkili ilaç sağlanmakta yetersizlik ve doğru ilacı uygun olmayan doz, zaman aralığı ve farmasötik biçimde kullanmak diğer akılcı olmayan ilaç kullanım özelliklerini içermektedir. Etkileşmeli ilaçların bir arada kullanılması sonucu oluşabilecek istenmeyen etkileri gidermek için gerekecek ekstra maliyet ve daha önemlisi hasta kaybı akılcı olmayan ilaç kullanımının en güzel örneklerinden biridir (104, 105). Bunun dışında ilaç kullanımında özensiz davranılması (uygulama yolu, süre, doz vb.), uygunsuz bireysel tedavilere başvurulması, gereksiz ve uygunsuz vitamin kullanımı, bilinçsiz besin eklentisi ve bitkisel ürünlerin kullanımı, çocukluk diyarelerinde antibiyotik tedavisi, işlevsel konstipasyonda laksatif alışkanlığı ve soğuk algınlığı gibi viral enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımı, astımda uzun etki süreli beta₂-adrenerjik reseptör agonistlerinin uygun olmayan biçimde kullanımı, yeni çıkan ilaçların gelişigüzel kullanımı, her türlü dispepsi durumunda proton pompası inhibitörleri ve/veya H₂-reseptör blokörlerinin kullanımı, peptik ülserde proton pompası inhibitörleri ve H₂-reseptör blokörlerinin birlikte kullanılması, esansiyel hipertansiyonda tek ilaçla tedavi denenmeden 2, 3 hatta 4 ilaçla uzun süreli tedavi, analjeziklerin suistimali (Örneğin, bir reçetede birden fazla NSAİDs'in bulunması) ve vitamin suistimali (antibiyotik ile veya gribal durumlarda alma alışkanlığı) akılcı olmayan ilaç kullanımlarına örnek verilebilir.

Akılcı olmayan ilaç kullanımı koşullarında toplumsal açıdan pek çok sorunun ortaya çıkması kaçınılmazdır. Bu etkiler arasında ilaçla tedavi kalitesinin düşmesi sonucu hastalık ve ölüm oranında artış oluşması; parasal kaynakların yanlış tüketilmesiyle, sonuçta temel ilaçlara bile ulaşabilirliğin azalması ve tedavi maliyetlerinin daha da yükselmesi ve acil ilaçların yan etki riskinin artması sayılabilir (25).

2.5. Yaşlı Hastalarda Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkili İlaçlar Arasındaki Etkileşmelerin Önemi ve Akılcı İlaç Kullanımı

Yaşlı popülasyonda kalp damar hastalıkları yüksek oranda görülmekle birlikte kardiyovasküler sistem hastalıkları bu yaş grubunda ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Kardiyovasküler sistem üzerine etkili ilaçlar bu yaş grubunda sık olarak kullanılmaktadır. Bu grup ilaçların uygun ve yerinde kullanılması hastanede yatış ve ölüm oranlarını azaltmakta ancak kullanılan ilaç sayısının artması ve yaşlılığın getirdiği fizyolojik değişiklikler ilaçlara bağlı yan etki ile ilaç etkileşmesi riskini arttırmaktadır (51).

Yaşlanmayla birlikte insan vücudunda fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yaşlı popülasyonda kardiyovasküler sistem üzerine etkili ilaç tedavisi planlanırken bazı hususlara dikkat edilmesi gerekir (51).

Yaşın ilerlemesiyle vücut yüzey alanında, kas kütlesinde, total vücut sıvısı miktarında azalma olmakla birlikte yağ kütlesinde göreceli olarak artış izlenir. Yağ kütlesi oranı 65 yaş üstü bireylerde 25 yaşındaki genç bir insana göre %10-20 arasında artmaktadır. Buna ek olarak vücut su miktarında %10-15 azalma olmaktadır. İleri yaş grubunda birçok ilacın metabolizmasından sorumlu bir organ olan karaciğerin boyutlarında, kan akımında ve albümin üretiminde azalma olur. Albümin seviyesinde azalma yaşlı nüfusta yaklaşık %10'dur. Alfa-1 asit glikoprotein seviyesinde ise artış izlenmektedir. Bu değişiklikler ilaç metabolizmalarını da etkiler. İlaçların etkilerinde genel olarak bir artış olur. Karaciğer ve böbrek kan akımı yaşa bağlı olarak azaldığı için

ilaç atılımı azalır. 65 yaşındaki bir kişinin hepatik kan akımı 25 yaşındaki birine göre yarı yarıya azalmıştır. Böbreklerdeki işlevsel nefronların azalmasıyla birlikte yetmişli yaşlarda renal kan akımı %50-60, glomerüler süzülme hızı %20-50 arasında azalmaktadır. İlaç farmakokinetiğini oluşturan emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon aşamalarında yaş artışıyla birlikte değişiklikler olmaktadır (Çizelge 2.5) (51).

Çizelge 2.5. Yaşlanma ile birlikte oluşan değişiklikler ve ilaç yanıtları (51).

DEĞİŞİKLİKLER	İLAÇ YANITLARI
Renal işlevin azalması	Renal yoldan atılan ilaçların birikimi
Serum albümin seviyesinde azalma, alfa-1 asit glikoproteini seviyesinde artış	Albümine bağlı olmayan ilaç derişiminde artış
Göreceli vücut yağ kütlelerinde artış	Yağda çözünen ilaç dağılımında artış
Vücut kütle indeksi ve vücuttaki toplam su miktarı azalması	Suda çözünen ilaç dağılımında azalma
Karaciğer enzimlerinin metabolize etme kapasitesinde azalma	Karaciğerde metabolize olan ilaçların birikimi
Kardiyak rezervlerde azalma	Kalp yetmezliğine eğilim
Baroreseptör duyarlılığında azalma	Postüral hipotansiyona eğilim
Kronik hastalıklar	Hastalıkların metabolizmayı değıştirmesi sonucu ilaç etkisinin değışmesi
Çok sayıda ilaç kullanımı	İlaç etkileşmesi olasılığının artışı
Bireysel ilaç metabolizması farklılıkları	Değişken doz aralıkları

Kardiyovasküler sistem üzerine etkili ilaçların büyük bir kısmı oral yoldan alınır. Yaşlanmayla beraber mezenterik sistem kan akımı, gastrointetinal hareketlilik ve gastrik pH'nin artması sonucu emilimde azalma olabilir. Bu değışikliklere ek olarak beklenen ilaç yanıtlarında farklılıklar görülebilir. Örneğin beta adrenerjik reseptör duyarlılığı azaldığı için beta adrenerjik reseptör blokör tedavisine verilen yanıtta azalma izlenebilir. Aynı zamanda baroreseptör reflekslerde azalma olduğu için hipotansiyona eğilim fazladır. Vücutta olan bu değışimlerle beraber yaşlı popülasyonda kullanılan ilaç sayısının fazla olması, görme fonksiyonlarında bozulma, unutkanlık gibi mental değışikler nedeniyle ilaç yan etkilerine maruz kalma ve ilaçlar arasında etkileşme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (51).

Yaşlılarda ilaç kullanılırken;

- Yaşlılıkta görülen fiziksel, ruhsal ve fizyolojik değişiklikler,
- Yaşlılıkta ilaç etkisinde görülen değişiklikler,
- Yaşlılıkta en sık görülen bozukluklar ve hastalıklar,
- Yaşlılıkta en sık kullanılan ilaçlar ve ilaç grupları ve
- Yaşlılıkta ilaç kullanımı ile ilgili sorunlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Yaşlı hastalar genellikle çok sayıda hastalıktan dolayı birden çok sayıda ilaç kullanırlar. Bu durum istenmeyen etkilere neden olduğu kadar, ilaç etkileşimleri riskini de büyük ölçüde artırır ve tedaviyi olumsuz yönde etkileyebilir. Bazı ilaçların yarar/zarar dengesi yaşlılarda değişebilir. Bu nedenle, yaşlı hastaların ilaçları düzenli olarak yeniden gözden geçirilmeli ve yararlı olmayan ilaçlar kesilmelidir (17, 51, 60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 28/01/2016 tarihli ve 2016/31 sayılı kararı ile onaylanmış üç merkezli ve girişimsel olmayan retrospektif bir klinik araştırmadır.

Çalışmada gereç olarak kullanılan formlar aşağıda belirtilmiştir:

- 1) Demografik Veri Toplama Formu (EK-1)
- 2) Olgu Rapor Formu (EK-2)

3.2. Yöntem

Bu çalışmada herhangi bir körleme yöntemi uygulanmamıştır. Bu çalışmaya 01/01/2014 ve 31/12/2015 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Kalp Damar Cerrahisi Bölümü ve Mersin Devlet Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi bölümünde KABC sonrası AF gelişmiş hasta dosyaları dahil edilmiştir.

Aşağıdaki kriterleri sağlayan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir:

- 1) KABC sonrası AF gelişmiş olanlar
- 2) 18 yaşından büyük olanlar

Aşağıdaki kriterleri sağlayan hastalar ise araştırmaya dahil edilmemiştir:

- 1) KABC sonrası AF gelişmiş olmayanlar
- 2) 18 yaşından küçük olanlar

Çalışmaya alınan hastalar ile bu hastalarda hangi ilaçların kullanılacağına ve tedavi rejimlerine sorumlu araştırmacı/katılımcı hekimler karar vermiştir. Her bir merkez için hedeflenen ve çalışmaya alınan hastaların sayıları Çizelge 3.1'te belirtilmiştir. Tarama ve çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan hastaların belirlenmesinin ardından, ilk hasta dosyası 11/02/2016, son hasta dosyası ise 29/04/2016 tarihinde taranmıştır.

Çizelge 3.1. Hedeflenen ve çalışmaya alınan hasta dosyası sayıları.

Merkez	Hedeflenen Hasta Dosyası Sayısı	Çalışmaya Alınan Hasta Dosyası Sayısı
Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi	35	25
Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi	80	47
Mersin Devlet Hastanesi	15	12

Çalışma süresince hastaların kayıtlarına ulaşılarak tanı ve tedaviye ilişkin aşağıdaki bilgilerden var olanlar kaydedilmiştir:

- 1) Hastaların demografik verileri
- 2) Tanıda kullanılan yöntemler
 - Hematolojik ve biyokimyasal incelemeler
 - Kardiyolojik incelemeler
- 3) Tedavide kullanılan yöntemler
 - Kullanılan tüm ilaçlar ve kullanım şekilleri
 - AF tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kullanım şekilleri

Çalışmada değerlendirilen parametreler aşağıda belirtilmiştir:

- 1) Hastaların demografik verileri (Demografik Veri Toplama Formu ile)
- 2) Kullanılan tüm ilaçlar (Olgu Rapor Formu ile)

Çalışmada AF tedavisi için kullanılan ilaç grupları belirlenmiş ve bu gruptaki ilaçların kullanılan diğer ilaçlarla ve birbirleriyle etkileşimleri RxMediaPharma® 2016, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı programı ile taranmıştır. Tarama sonucu aralarında etkileşime olan ve en az 3 hastada kullanıldığına rastlanılmış ilaç kombinasyonları belirlenmiştir. Belirlenen ilaç kombinasyonlarında etkileşime sonucu ortaya çıkabilecek etki Stockley's Drug Interactions kaynağı kullanılarak değerlendirilmiştir. Belirlenen etkileşimler yine aynı kaynak kullanılarak gruplandırılmıştır. Kaynakta bu gruplandırma aşağıdaki 3 kategorinin değerlendirilip birleştirilmesi ile dört sembol olarak belirlenmiştir:

- 1) Eylem: Etkileşmeyi karşılamak için ne yapılması gerektiğinin tanımlanmasıdır. Bu kategori 'etkileşmeden kaçınmak' ve 'herhangi bir eylemde bulunmamak' arasında değerlendirilmiştir.
- 2) Şiddet: Etkileşime sonucu ortaya çıkan etkinin şiddetinin tanımlanmasıdır. Bu kategori 'şiddetli' ve 'hiçbir şey beklenmeyen' arasında değerlendirilmiştir.
- 3) Bulgu: Etkileşmeye ilişkin bulguların kapsamının tanımlanmasıdır. Bu kategori 'yaygın' ve 'teorik' arasında değerlendirilmiştir.

Bu değerlendirmelerin birleştirilmesi ile etkileşmeyi derecelendirmek amacıyla aşağıdaki 4 sembol belirlenmiştir:

- 1) x: Yaşamı tehdit edebilecek sonuçları olan ya da üretici firma tarafından eşzamanlı kullanımları kontrendike olarak belirtilen ilaçların etkileşmelerini tanımlar.
- 2) !: Birlikte kullanıldıklarında hastada belirgin tehlike ile sonuçlanabilecek etkilere neden olabilen ilaç etkileşmelerini tanımlar. Doz ayarlaması veya hastanın yakından izlenmesini gerektirir.

- 3) ? : Birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilecek sonuçların kuşkulu olduğu etkileşimlerdir. Hastaya olası ters etkiler hakkında bilgi verilmeli ve/veya hasta izlenmelidir
- 4) ✓ : Klinik olarak önemli olmadığı düşünülen etkileşimleri ya da herhangi bir etkileşme olmaması durumunu tanımlar

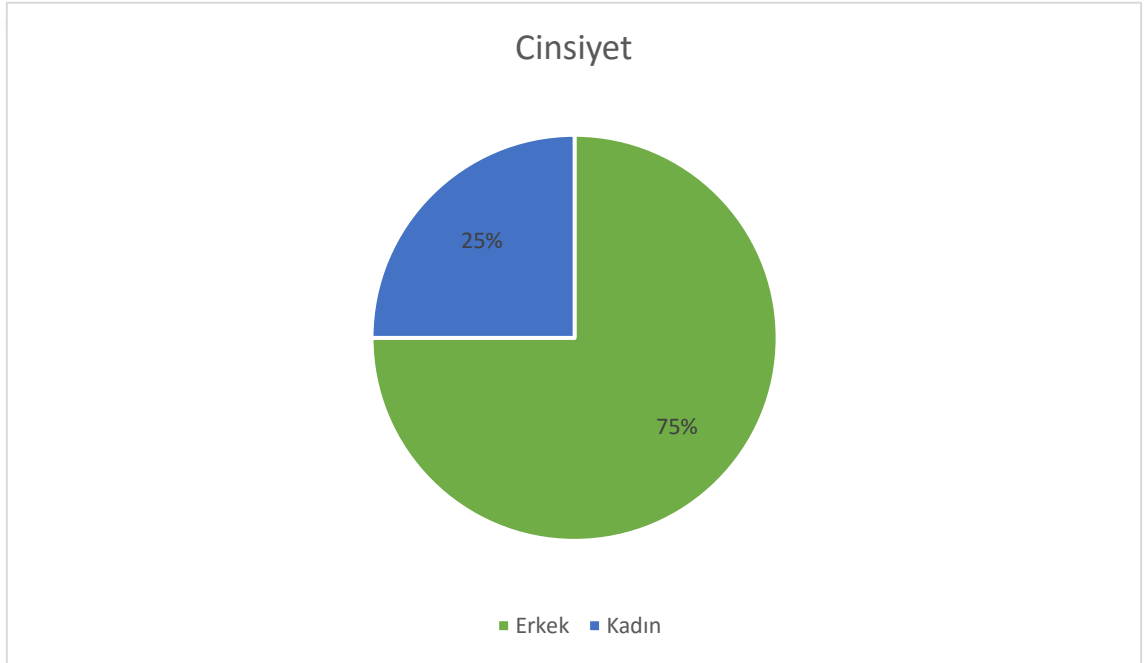
3.3. Sonuçların Gösterimi ve Verilerin Analizi

Kalitatif değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Hastaların yaş, verilerine ilişkin kantitatif değişkenler ortalama±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. Bu hesaplamalar *Microsoft Excel 2010* programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Durum ile İlişkili Özellikleri

KABC sonrası AF gelişen 84 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların %75'i erkek ve %25 kadındır (Şekil 4.1). Katılımcıların yaş ortalaması 67.39 ± 9.27 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı.

Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde 34 (%40.4) hastada diyabet (DM), 27 (%32.1) hastada hipertansiyon (HT), 10 (%11.9) hastada kronik tıkalıcı akciğer hastalığı (KOAH), 7 (%8,3) hastada iyi huylu prostat büyümesi (BPH) 4 (%4.7) hastada kalp yetmezliği (KY), 3 (%3.5) hastada hipotiroidi, 3 (%3.5) hastada hiperlipidemi, 2 (%2.3) hastada kronik böbrek yetmezliği (KBY) olduğu öğrenilmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Eşlik eden hastalık sayı ve oranları.

EŞLİK EDEN HASTALIK	HASTA SAYISI (N)	HASTA YÜZDESİ (%)
DM	34	40.4
HT	27	32.1
KOAH	10	11.9
BPH	7	8.3
KY	4	4.7
Hipotiroidizm	3	3.5
Hiperlipidemi	3	3.5
KBY	2	2.3

AF tedavisinde kullanılan ilaçlar amiyodaron, KKB (verapamil, diltiazem ve nifedipin) beta adrenerjik reseptör blokörler (metoprolol ve karvedilol), digoksin ve antitrombotikler (enoksaparin, heparin ve varfarin) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır.

AF tedavisi için 62 (%73.8) hasta için amiyodaron, 19 (%22.6) hasta için diltiazem, 17 (%20.2) hasta için digoksin, 59 (%70.2) hasta için enoksaparin, 3 (%3.5) hasta için heparin, 10 (%11.9) hasta için karvedilol, 52 (%61.9) hasta için metoprolol, 12 (%14.2) hasta için varfarin, 5 (%5.9) hasta için verapamil, 7 (%8.3) hasta için ise nifedipin (tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte) kullanılmıştır (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. AF tedavisinde kullanılan ilaçların hastalarda kullanım sayı ve yüzdeleri (tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte).

İLAÇ ADI	HASTA SAYISI (N)	HASTA YÜZDESİ (%)
Amiyodaron HCl	62	73.8
Diltiazem HCl	19	22.6
Digoksin HCl	17	20.2
Enoksaparin sodyum	59	70.2
Heparin sodyum	3	3.5
Karvedilol	10	11.9
Metoprolol süksinat	52	61.9
Nifedipin	7	8.3
Verapamil HCl	5	5.9
Varfarin sodyum	12	14.2

4.2. Birlikte Kullanıldığında Etkileşme Gösterebilecek İlaç Kombinasyonları, Etkileşme Sonucu Ortaya Çıkabilecek Etki ve Etkileşme Dereceleri

Hastaların AF tedavisi için aldıkları ilaçların birbirleri ve hastaların kullandığı diğer ilaçlar ile etkileşimleri incelenmiştir. Birlikte kullanıldığında etkileşme gösterebilecek ilaç kombinasyonları, etkileşme sonucu ortaya çıkabilecek etki ve etkileşme derecesi ile birlikte değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar (Çizelge 4.3, Çizelge 4.4, Çizelge 4.5, Çizelge 4.6 ve Çizelge 4.7)'de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Amiyodaronun farmakolojik gruplarına göre gruplandırılmış ilaç-ilaç etkileşimleri, ortaya çıkan etki ve etkileşme dereceleri (en az 3 hastada rastlanılmış).

AMİYODARON HCl	ETKİLEŞTİĞİ İLAÇ GRUBU	ORTAYA ÇIKAN ETKİ	ETKİLEŞİM DERECEŚİ
Amiyodaron HCl	LİPİT DÜŞÜRÜCÜ İLAÇLAR		
	Atorvastatin kalsiyum	Artmış miyopati ve rabdomiyoliz görülme riski	!
	KARDİYOTONİK GLİKOZİTLER		
	Digoksin	Artmış digoksin toksisitesi riski	!
	ANTİTROMBOTİKLER		
	Varfarin sodyum	Artmış kanama riski	!
	DİÜRETİKLER		
	Furosemit	Hipokalemiye bağlı artmış <i>torsade de pointes</i> riski	!
	ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR		
	Haloperidol	QT intervalı (QTc) belirgin biçiminde uzama riski	!
	BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ		
	Karvedilol	Artmış bradikardi, AV blok ve miyokart baskılanması riski	!

!, Birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakın izlenmesi gereklidir; ?, birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilecek sonuçlar hakkında kuşku vardır. Hastaya ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgi verilmeli ve hasta izlenmelidir.

Çizelge 4.4. Beta adrenerjik reseptör-blokörlerin farmakolojik gruplarına göre gruplandırılmış ilaç-ilaç etkileşimleri, ortaya çıkan etki ve etkileşme dereceleri (en az 3 hastada rastlanılmış).

BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ	ETKİLEŞTİĞİ İLAÇ GRUBU	ORTAYA ÇIKAN ETKİ	ETKİLEŞİM DERECEŚİ
Metoprolol süksinat	ANTARİTMİKLER		
	Amiyodaron HCl	Artmış bradikardi, AV blok ve miyokart baskılanması riski	!
	Propafenon HCl	Negatif inotropik etki artışı	!
	ANTİDİYABETİKLER		
	Metformin HCl	Hipoglisemi belirtilerinin maskelenmesi	?
	Kristalize insülin	Hipoglisemi belirtilerinin maskelenmesi	?
	İnsülin aspart	Hipoglisemi belirtilerinin maskelenmesi	?
	İnsülin glarjin	Hipoglisemi belirtilerinin maskelenmesi	?
	Gliklazit	Gliklazit'in hipoglisemik etkinliğinde azalma	?
	KARDİYOTONİK GLİKOZİTLER		
	Digoksin HCl	Artmış bradikardi, AV blok ve miyokart baskılanması riski	?

!, birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakın izlenmesi gereklidir; ?, birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilecek sonuçlar hakkında kuşku vardır. Hastaya ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgi verilmeli ve hasta izlenmelidir.

Çizelge 4.5. Digoksinin farmakolojik gruplarına göre gruplandırılmış ilaç-ilaç etkileşimleri, ortaya çıkan etki ve etkileşme dereceleri (en az 3 hastada rastlanılmış).

DİGOKSİN HCl	ETKİLEŞTİĞİ İLAÇ GRUBU	ORTAYA ÇIKAN ETKİ	ETKİLEŞİM DERECEŚİ
Digoksin HCl	DİÜRETİKLER		
	Furosemit	Hipokalemiye bağlı artmış kardiyak toksisite riski	!
	PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ		
	Omeprazol sodyum	Artmış digoksin toksisitesi riski	?
	Pantoprazol sodyum seskihadrat	Artmış digoksin toksisitesi riski	?
	BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ		
	Karvedilol	Artmış bradikardi, AV blok ve miyokart baskılanması riski	?

!, birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakın izlenmesi gereklidir; ?, birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilecek sonuçlar hakkında kuşku vardır. Hastaya ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgi verilmeli hasta ve izlenmelidir.

Çizelge 4.6. KKB'lerin farmakolojik gruplarına göre gruplandırılmış ilaç-ilaç etkileşimleri, ortaya çıkan etki ve etkileşme dereceleri (en az 3 hastada rastlanılmış).

KKB	ETKİLEŞTİĞİ İLAÇ GRUBU	ORTAYA ÇIKAN ETKİ	ETKİLEŞİM DERECE
Verapamil HCl	KARDİYOTONİK GLİKOZİTLER		
	Digoksin HCl	Artmış bradikardi, AV blok ve miyokart baskılanması riski	!
Diltiazem HCl	LİPİT DÜŞÜRÜCÜ İLAÇLAR		
	Atorvastatin Kalsiyum	Artmış rabdomiyoliz riski	!

!, birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakın izlenmesi gereklidir; ?, birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilecek sonuçlar hakkında kuşku vardır. Hastaya ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgi verilmeli ve hasta izlenmelidir.

Çizelge 4.7. Antitrombotik ilaçların farmakolojik gruplarına göre gruplandırılmış ilaç-ilaç etkileşimleri, ortaya çıkan etki ve etkileşme dereceleri (en az 3 hastada rastlanılmış).

ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR	ETKİLEŞTİĞİ İLAÇ GRUBU	ORTAYA ÇIKAN ETKİ	ETKİLEŞİM DERECE
Enoksaparin sodyum	ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR		
	Aspirin	Artmış kanama riski	!
	NSAİİ		
	Diklofenak potasyum	Artmış kanama riski	!
Varfarin sodyum	ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR		
	Aspirin	Artmış kanama riski	!

!, birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakın izlenmesi gereklidir; ?, birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilecek sonuçlar hakkında kuşku vardır. Hastaya ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgi verilmeli ve hasta izlenmelidir.

4.3. Etkileşmeli İlaç Kombinasyonlarının Hastalarda Kullanım Oranları

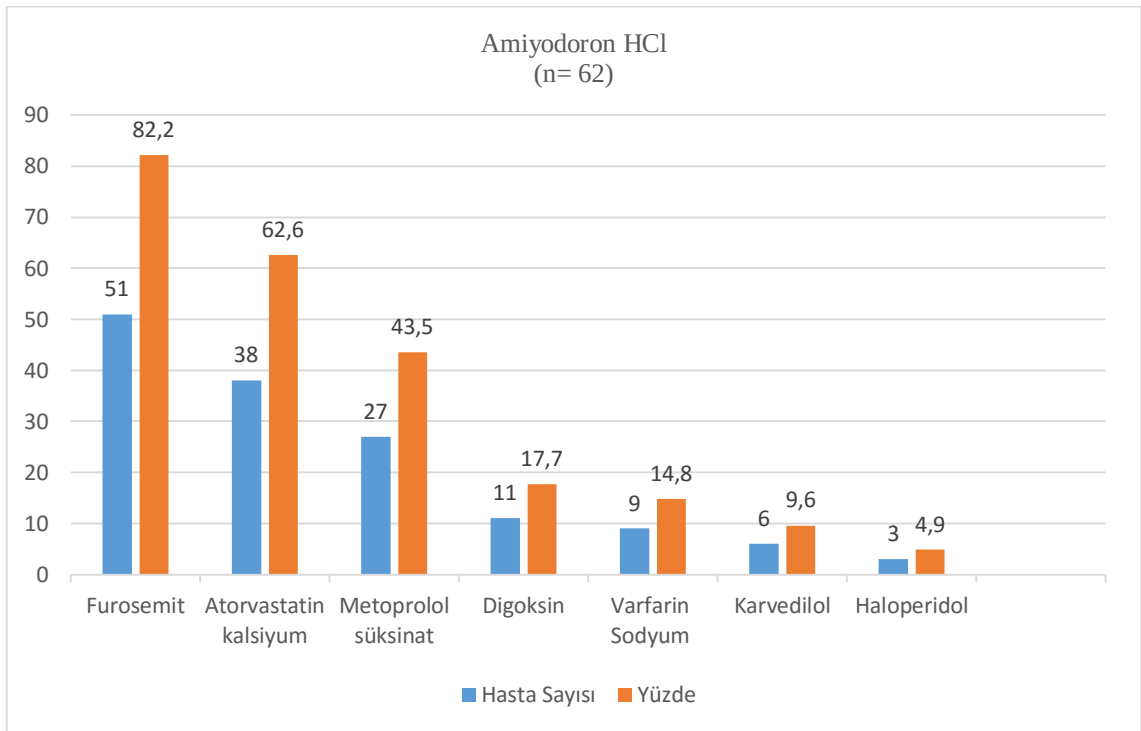
Etkileşmeleri belirlenen ilaç grupları kullanıldığı hasta sayısı (yüzde değerler ile birlikte) ve maksimum/minimum kullanıldığı gün açısından değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar (Çizelge 4.8)'de verilmiştir.

Çizelge 4.8. Etkileşmeli ilaç kombinasyonlarının kullanıldığı hasta sayısı (yüzde değerler ile birlikte) ve maksimum/minimum kullanıldığı gün sayısı (en fazla görülmüş olandan en aza doğru sıralanmış).

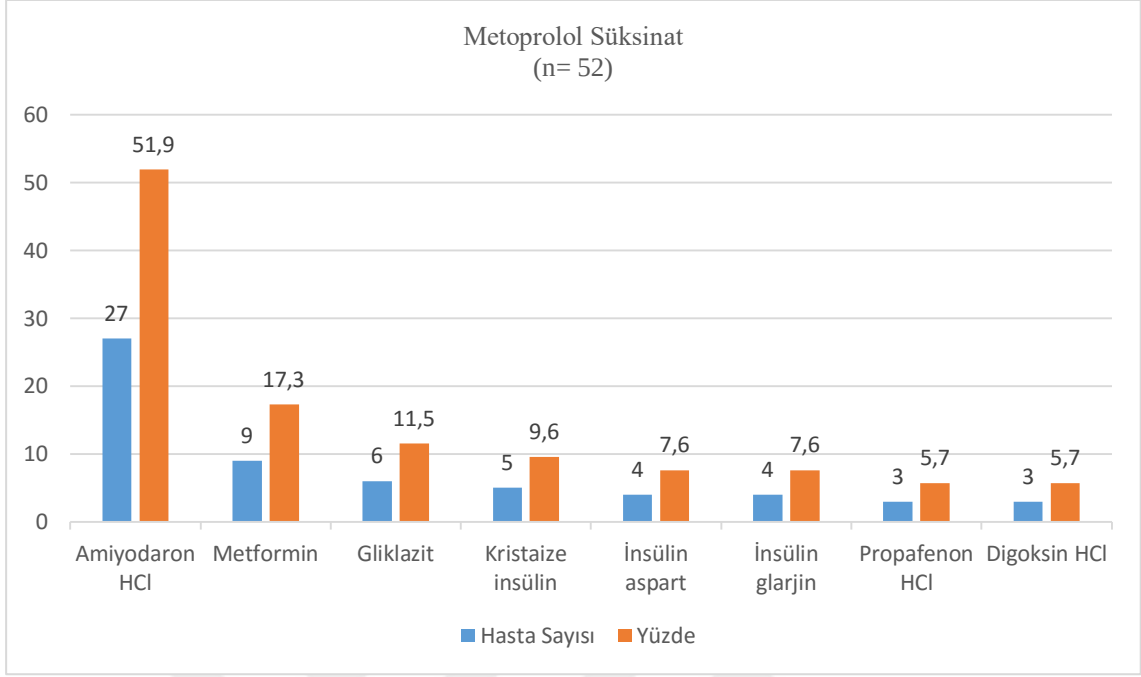
İLAÇ KOMBİNASYONU	KULLANILDIĞI HASTA SAYISI VE YÜZDESİ (n=84)	MAKSİMUM KULLANILAN GÜN	MİNİMUM KULLANILAN GÜN
Enoksaparin sodyum + Aspirin	56 (%66.6)	11	1
Amiyodaron HCl + Furosemit	51 (%60.7)	15	1
Amiyodaron HCl + Atorvastatin kalsiyum	38 (%45.2)	6	1
Metoprolol süksinat + Amiyodaron HCl	27 (%32.1)	10	1
Digoksin + Furosemit	17 (%20.2)	14	1
Amiyodaron HCl + Digoksin	11 (%13.0)	12	1
Metoprolol süksinat + Metformin HCl	9 (%10.7)	11	3
Diltiazem HCl + Atorvastatin kalsiyum	9 (%10.7)	6	1
Amiyodaron HCl + Varfarin sodyum	8 (%9.5)	6	1
Enoksaparin sodyum + Diklofenak potasyum	7 (%8.3)	3	1
Varfarin sodyum + Aspirin	7 (%8.3)	11	1
Metoprolol süksinat + Glizit	6 (%7.1)	6	1
Karvedilol + Amiyodaron HCl	6 (%7.1)	13	1
Digoksin + Pantoprazol sodyum seskihidrat	6 (%7.1)	9	1
Metoprolol süksinat + Kristalize insülin	5 (%5.9)	3	1
Metoprolol süksinat + İnsülin aspart	4 (%4.7)	8	3
Metoprolol süksinat + İnsülin glarjin	4 (%4.7)	8	1
Digoksin + Omeprazol sodyum	4 (%4.7)	12	1
Amiyodaron HCl + Haloperidol	3 (%3.5)	3	1
Metoprolol süksinat + Propafenon HCl	3 (%3.5)	3	1
Metoprolol süksinat + Digoksin HCl	3 (%3.5)	2	1
Digoksin HCl + Karvedilol	3 (%3.5)	6	2
Verapamil HCl + Digoksin HCl	3 (%3.5)	2	1

4.3.1. Amiyodaron, Metoprolol, Digoksin, Verapamil, Diltiazem, Enoksaparin ve Varfarin ile Etkileşme Gösteren İlaçların Birlikte Kullanıldığı Hasta Sayısı ve Birlikte Kullanım Yüzdeleri

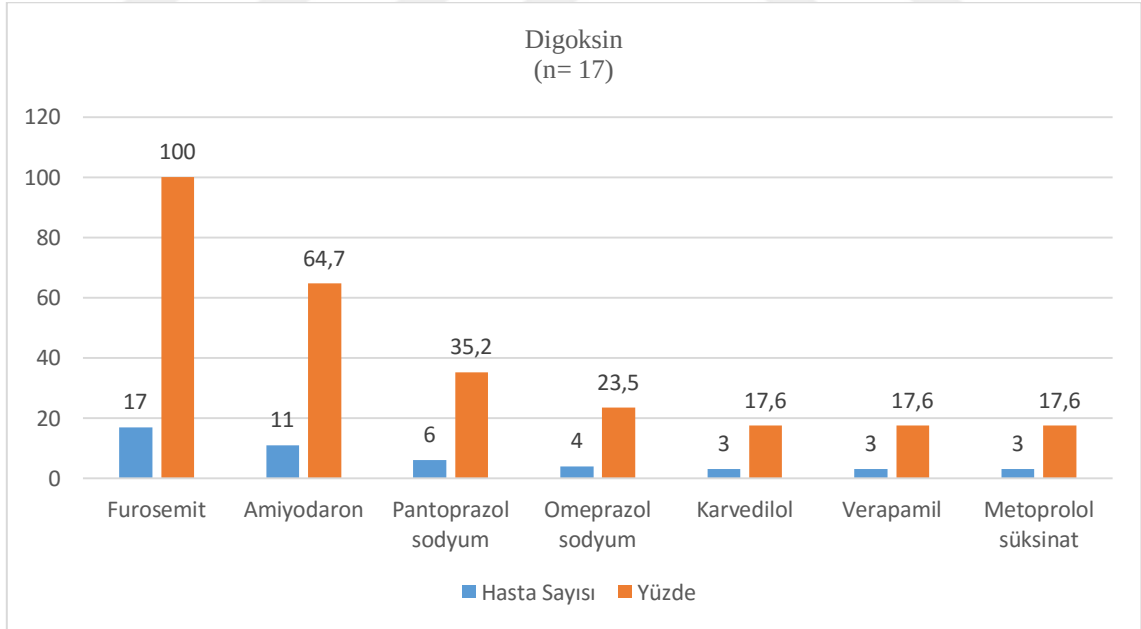
AF tedavisinde kullanılan ilaçların etkileşme gösterdikleri ilaçlarla birlikte kullanım yüzdeleri ilaç bazında değerlendirildiğinde elde edilen veriler (Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8)’de verilmiştir.



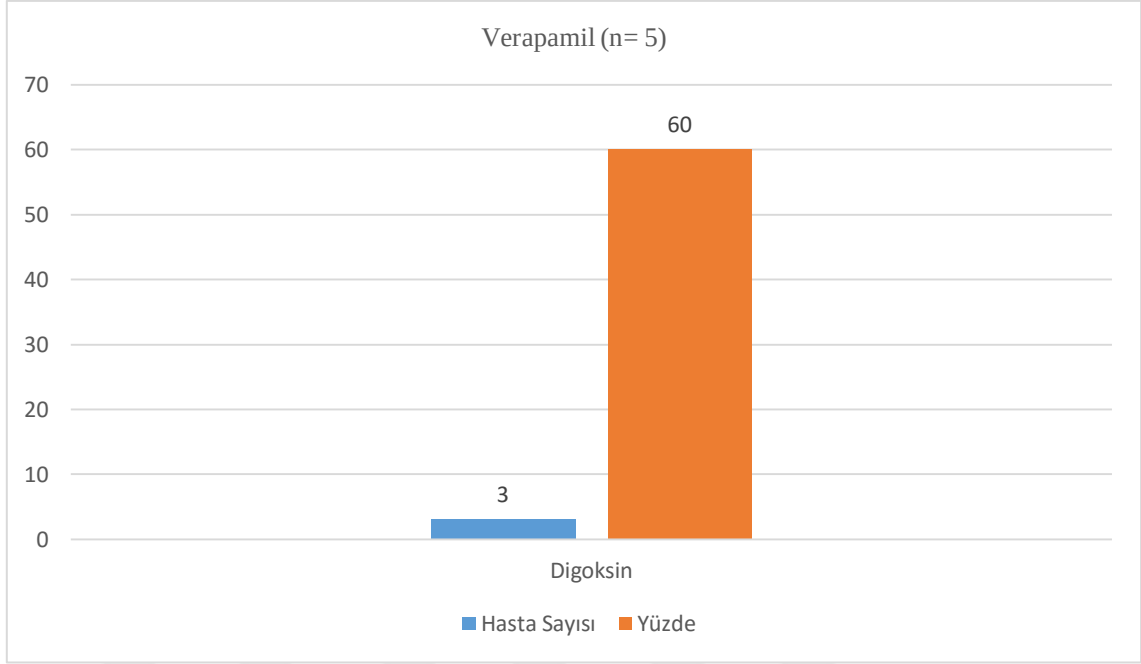
Şekil 4.2. Amiyodaron kullanılan hastalarda amiyodaron ile etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı



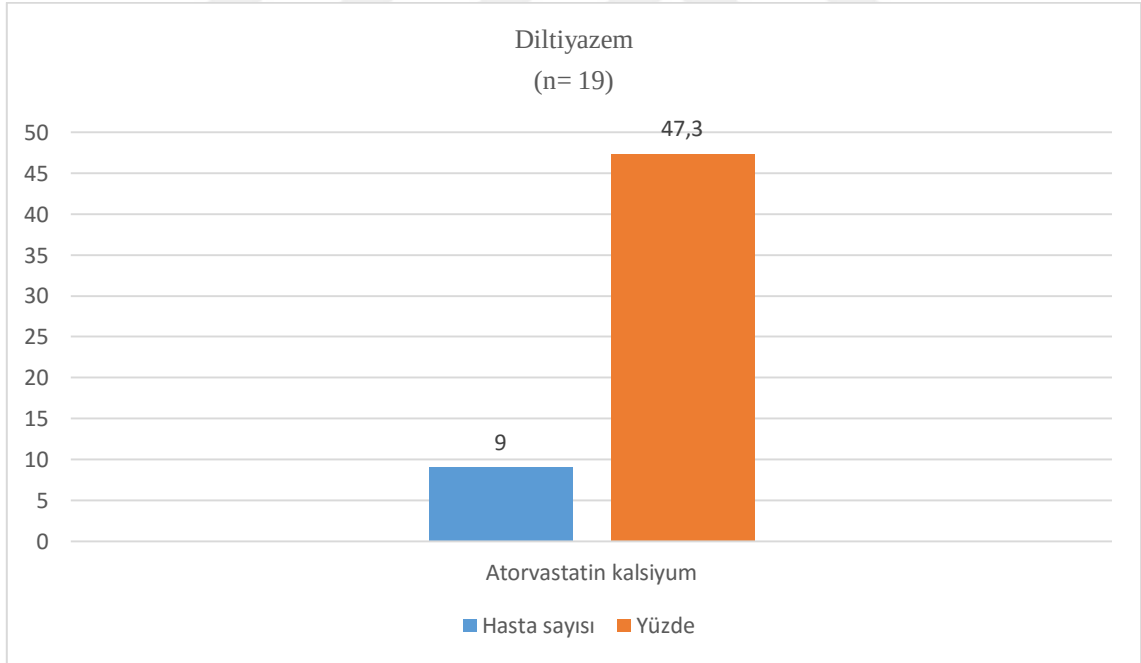
Şekil 4.3. Metoprolol kullanılan hastalarda metoprolol ile etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.



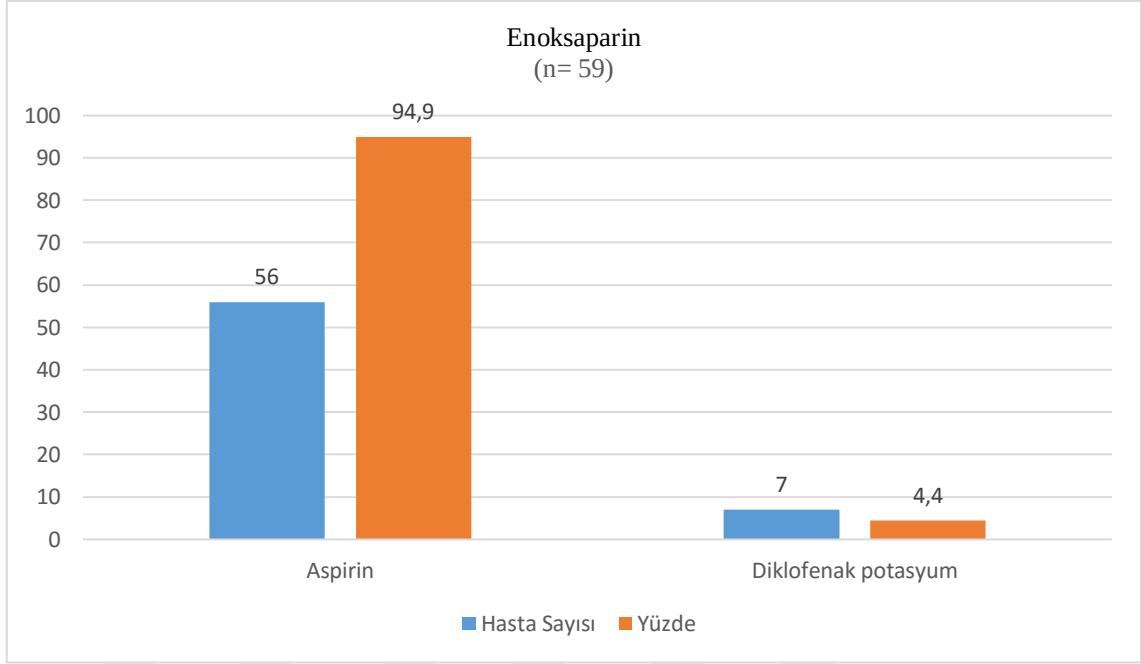
Şekil 4.4. Digoksin kullanılan hastalarda digoksin ile etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.



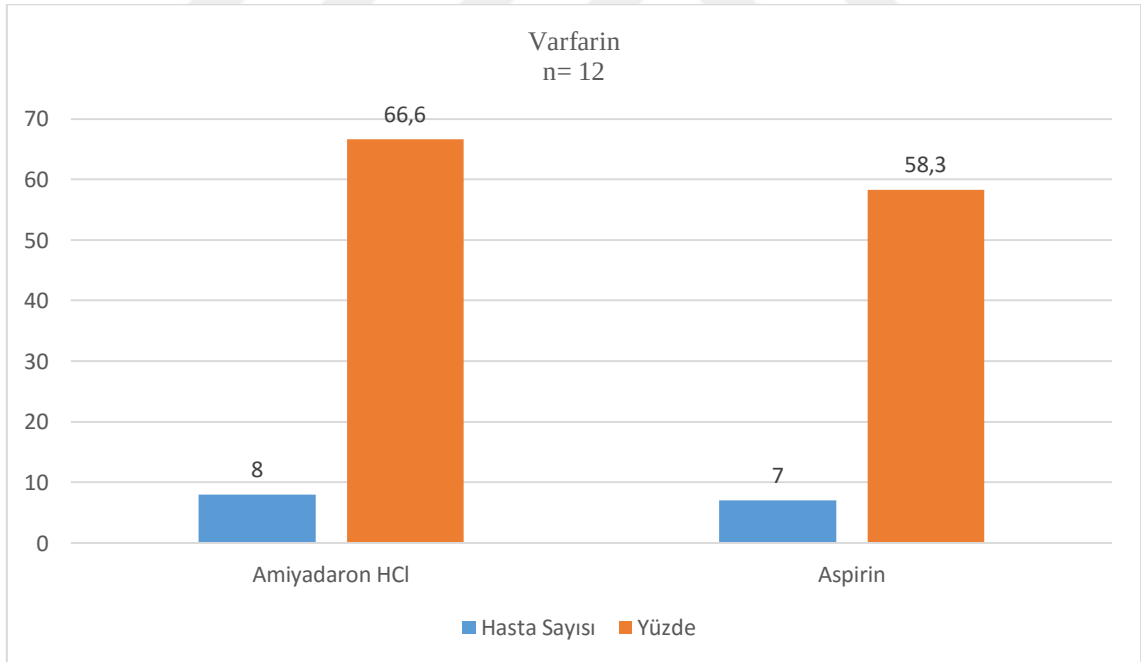
Şekil 4.5. Verapamil kullanılan hastalarda verapamil ile etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.



Şekil 4.6. Diltiazem kullanılan hastalarda diltiazem ile etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.



Şekil 4.7. Enoksaparin kullanılan hastalarda enoksaparin ile etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.



Şekil 4.8. Varfarin kullanılan hastalarda varfarin ile etkileşebilen ilaç kombinasyonlarının kullanımı.

5. TARTIŞMA

İlaçtan fizyolojik sistemleri ya da patolojik durumları insanın yararına değiştirmesi temel olarak beklenmektedir. Ancak, ilaçların kullanımları sırasında elde edilen yararların yanı sıra, yan etkiler, toksik etkiler, alerjik tepkimeler ve ilaç etkileşimleri gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabilmektedir. İlaçların istenmeyen etkileri kapsamında yer alan ilaç etkileşimleriyle ilgili sorunlara, aynı anda birden çok sayıda ilaç kullanımı sırasında daha çok rastlanmaktadır. Alınan besinler, alkol ve sigara kullanımı ya da hastalıklar da ilaçlardan beklenen etkiyi değiştirebilmektedir. Klinik olarak önemi olan ilaç etkileşimleri, sıklıkla ilaç-ilac etkileşimleridir. İlaç-ilac etkileşimlerinin yaygın olmasının nedeni aynı anda birden çok ilacın kullanılmasıdır. Ayrıca hastanın yaşı, genetik özellikleri ve eğitim durumu gibi parametreler de etkileşme sıklığını artırmaktadır (25).

KABC sonrası görülen AF en sık rastlanılan aritmidir. AF her zaman ölümcül olmasa bile hastanede ve yoğun bakımda kalış süresini uzatabilmekte, hemodinamik bozukluğa ve inmeye neden olabilmesinin yanı sıra, hastanın yaşam kalitesini düşürmekte ve tedavi maliyetlerini artırmaktadır. POAF tedavisi ve gelişimini önlemede en sık kullanılan ilaçlar beta adrenerjik reseptör blokörler, amiyodaron, digoksin, KKB ve antitrombotiklerdir (3, 6, 9-12).

Günümüzde en sık rastlanılan ilaç etkileşme grubu, kardiyovasküler sistem ilaçlarıdır. Özellikle POAF tedavisinde kullanılan ilaçların etkileşme olasılığı oldukça yüksektir. Bu ilaçların uygulandığı hasta grubunun yaşlı ve birden çok ilaç kullanıyor olması da etkileşme olasılığını artırmaktadır (25).

Bu çalışmada, AF tedavisinde kullanılan ilaçların olası ilaç-ilac etkileşimleri incelenerek hekimlerin etkileşimleri önceden değerlendirmesi ve bunları göz önünde bulundurarak ilaç uygulamasına katkı sağlanması hedeflenmiştir.

AF tedavisinde kullanılan ilaçlar incelendiğinde, hastanın kalp ritmini sinüs ritmine döndürebilmek amacıyla ilk yeğlenen ilacın hastaların %73.8'inde kullanılmış olan amiyodaron olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların %61.9'unda kullanılmış olan metoprolol, %22.6'sında kullanılmış olan diltiazem, %20.2'sinde kullanılmış olan digoksin, %11.9'unda kullanılmış olan karvedilol, %8.3'ünde kullanılmış olan nifedipin ile %5.9'unda kullanılmış olan verapamil ise AF tedavisinde kullanıldığı gözlemlenen diğer ilaçlardır. Arteriyel tıkanma ve inme riskini önlemek amacıyla ilk yeğlenen ilacın ise hastaların %70.2'sinde kullanılmış olan enoksaparin olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların %14.2'sinde kullanılmış olan varfarin ve %3.5'inde kullanılmış olan heparin ise arteriyel tıkanma ve inme riskini önlemek amacıyla kullanıldığı gözlemlenen diğer ilaçlardır.

Amiyodaronun etkileşme gösterebileceği ilaçlar tarandığında en az 3 hastada birlikte kullanımına rastlanılmış 7 ilaç belirlenmiştir. Bunlar atorvastatin, digoksin, varfarin, furosemit, alfuzosin, haloperidol, metoprolol ve karvediloldür. Amiyodaronun atorvastatin, digoksin, varfarin, furosemit ve haloperidolle olan etkileşmesi *Stockley's Drug Interactions*'a göre “!” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol “ilaçlar birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakından izlenmesi gereklidir.” anlamına gelmektedir. Amiyodaronun metoprolol ve karvedilol ile etkileşmesi ise *Stockley's Drug Interactions*'a göre “?” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol ise “ İlaçlar birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilecek sonuçlar hakkında kuşku vardır. Hastaya ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgi verilmeli ve hasta izlenmelidir.” anlamına gelmektedir (106).

Tüm hastaların %60.7'sinde, amiyodaron kullanan hastaların ise %82.2'sinde amiyodaron ve furosemidin birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hastanın yatışına da bağlı olmak üzere 1 ile 15 gün arasında değişim göstermiştir. Amiyodaron miyokart hücrelerindeki repolarizasyonu yavaşlatarak aksiyon potansiyeli süresini ve QT aralığını uzatmakta; kıvrım diüretiklerinin kullanımına bağlı hipokalemiye QT aralığı uzamasına yatkınlığı artırmaktadır. Bu iki ilacın birlikte kullanılması QT uzaması ve EADs oluşması nedeniyle tehlikeli bir ventriküler aritmi

türü olan “*torsade de pointes*” adı verilen polimorfik ventriküler taşikardi görülme riskini artırmaktadır. Bu etkileşmenin görüldüğü olgu sayısının oldukça düşük olduğu belirtilse de, bu ilaçların kullanımı sırasında serum potasyum derişimi sürekli izlenmelidir (39, 106-109). Gözlemlediğimiz hasta grubunda etkileşmeyi denetlemek amacıyla böyle bir izlem yapıp yapılmadığıyla ilgili elimizde veri bulunmamaktadır; ancak, hasta grubumuzun yatan hasta olması nedeniyle sürekli gözetim altında olmaları bu tür bir etkileşmenin gerçekleşme olasılığını azaltabileceğini düşündürmüştür.

Tüm hastaların %45.2, amiyodaron kullanan hastaların ise %61.2’sinde amiyodaronun atorvastatin ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hastanın yatışına bağlı olarak 1 ile 6 gün arasında değişim göstermiştir. Amiyodaron, atorvastatinin metabolizmasından sorumlu olan CYP3A4 enzimini inhibe ederek plazma atorvastatin düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bu artış ise atorvastatine bağlı miyopati ve rabdomiyoliz görülme riskini artırmaktadır. Atorvastatin ile görülen bu risk simvastatin ve lovastatine göre daha düşüktür; ancak, yine de bu iki ilaç birlikte kullanılacağı zaman daha düşük dozlarda kullanılmalı ve hasta yakından izlenmelidir (106, 110-112). Çalışılan hasta grubunda atorvastatinin amiyodaronla etkileşme riskini önlemek amacıyla bir doz düzenlemesi yapıldığı gözlemlenmemiştir. Hastalar kaslarında ağrı, duyarlılık, kramp, sertlik ya da zayıflık hissederse mutlaka bilgi vermeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır. İngiliz amiyodaron üretici firması amiyodaronla birlikte statin kullanılması gereken durumda CYP3A4 enzimi ile metabolize olmayan bir statin yeğlenmesini önermektedir (106).

Tüm hastaların %32.1, amiyodaron kullanan hastaların ise %43.5’inde amiyodaronun metoprolol ile birlikte kullanıldığı gözlenmiştir. Tüm hastaların %7.1, amiyodaron kullanan hastaların ise %9.6’sında amiyodaronun karvedilol ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süreleri hastanın yatışına bağlı olarak metoprololde 1 ile 10 gün arasında, karvedilolde ise 1 ile 13 gün arasında değişim göstermiştir. Bazı klinik çalışmalarda amiyodaron ve beta adrenerjik reseptör blokör verilen birkaç hastada hipotansiyon, bradikardi, ventriküler fibrilasyon ve asistol görüldüğü bildirilmiştir. Amiyodaron başta metoprolol olmak üzere CYP2D6 enzimi ile metabolize olan beta adrenerjik reseptör blokörlerin düzeyinde artışa neden olmaktadır.

Bu durum hem ilaçtan görülen etkinin hem de yan etkinin artışına neden olmaktadır. Yan etki artışı miyokart baskılanması, AV blok ve bradikardi görülme riskini artırmaktadır. Klinik alışmalar amiyodaron ve beta adrenerjik reseptör blokör kombinasyonun yararlı olabileceğini göstermektedir. Ancak, bu iki ilaç birlikte kullanıldığında potansiyel yan etkiler açısından dikkatli olunmalı ve hasta bradikardi gelişme riski açısından izlenmelidir. Eğer kalp ritmi çok yavaşlarsa doz ayarlaması veya ilaçlardan birinin kesilmesi gerekmektedir (39, 106, 113, 114). Gözlem yapılan hasta grubunun yatan hasta olması nedeniyle kalp ritminin cihazla sürekli izlenmesi etkileşmeye bağlı bradikardinin farkedilmesi ve girişimde bulunulmasını kolaylaştırıcı bir etkidir.

Tüm hastaların %13.0, amiyodaron kullanan hastaların ise %17.7'sinde amiyodaronun digoksin ile birlikte kullanıldığını gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 12 gün arasında değişim göstermiştir. Amiyodaron digoksin düzeyini yaklaşık olarak iki kat artırmaktadır. Bazı bireylerde bu artış çok daha yüksek olabilmektedir. Digoksin dozu doğru olarak azaltılmadığında dijital toksisitesi riski artmaktadır. Bu etkileşme birçok hastada görülmüştür ve bira gün içerisinde belirti vermekle birlikte, 4 haftaya kadar uzayabilmektedir. Digoksin düzeyi başlangıçta üçte biri ile yarısı arasında bir doza düşürülmeli ve plazma digoksin düzeyi izlenmelidir (39, 106, 115). Çalışılan hasta grubunda amiyodaronun digoksinle etkileşme riskini önlemek amacıyla bir doz düzenlemesi yapıldığını gözlemlenmemiştir.

Tüm hastaların %9.5, amiyodaron kullanan hastaların ise %14.8'inde amiyodaronun varfarin ile birlikte kullanıldığını gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 6 gün arasında değişim göstermiştir. Karaciğerde CYP2C9 enziminin amiyodaronla inhibisyonu bu enzimin metabolize ettiği varfarinin antikoagülan etkisini artırmaktadır. Varfarin tedavisi alan hastalara amiyodaron verilmesi protrombin zamanını uzatarak ciddi kanamalara yol açabilmektedir (43). Bu etkileşme doz bağımlı gerçekleşmektedir ve amiyodaron dozu yükseldikçe kanama riski artmaktadır. Bu etkileşme genellikle ilaç kullanılmaya başladıktan bira gün sonra başlar ve genellikle 2-7 hafta arasında en st düzeye ulaşır. Amiyodaron kullanılmaya başlandığında varfarin dozu 1/3 veya 2/3 oranında azaltılmalıdır. Ancak, bu oranlar

genel nitelikte olup, hastanın durumuna göre daha çok veya daha az doz ayarlamasına gereksinim duyulabilir. Protrombin zamanı belli bir düzeye gelene kadar her hafta izlenmeli ve amiyodaron kesildikten birkaç hafta sonrasına kadar izlenme sürdürülmelidir (106). Gözlemlenen hasta grubunda amiyodaron ile etkileşmesini önlemek amacıyla varfarin dozunda bir düzenleme yapıldığı gözlemlenmemiştir. Yatan hastalarda varfarin kullanımı durumunda düzenli olarak protrombin zamanlarının izlenmektedir, bu durum klinikte olası bir etkileşmeye bağlı kanama oluşma riskini azaltabilir.

Tüm hastaların %3.5', amiyodaron kullanan hastaların ise %4.8'inde amiyodaronun haloperidol ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 3 gün arasında değişim göstermiştir. Amiyodaron miyokart hücrelerindeki repolarizasyonu yavaşlatarak aksiyon potansiyeli süresini ve QT aralığını uzatmaktadır. Haloperidol gibi antipsikotikler de QT aralığını uzatarak EADs oluşması nedeniyle tehlikeli bir ventriküler aritmi türü olan “*torsade de pointes*” adı verilen polimorfik ventriküler taşikardi görülme riskini artırmaktadır (116, 117). Amiyodaron kullanan hastalarda haloperidol yerine QT aralığını uzatmayan klinik olarak uygun farklı bir antipsikotik yeğlenebilir.

Metoprololün etkileşme gösterdiği ilaçlar tarandığında en az 3 hastada birlikte kullanımına rastlanılmış 8 ilaç belirlenmiştir. Bunlar amiyodaron, propafenon, metformin, kristalize insülin, insülin aspart, insülin glarjin, gliklazit ve digoksindir. Metoprololün amiyodaron ve propafenonla olan etkileşmesi *Stockley's Drug Interactions*'a göre “!” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol “İlaçlar birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakın izlenmesi gereklidir.” anlamına gelmektedir. Metoprololün amiyodaron, propafenon, metformin, kristalize insülin, insülin aspart, insülin glarjin, gliklazit, izosorbit mononitrat, gliseril trinitrat ve digoksine olan etkileşmesi ise *Stockley's Drug Interactions*'a göre “?” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol ise “İlaçlar birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilecek sonuçlar hakkında kuşku vardır. Hastaya ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgi verilmeli ve hasta izlenmelidir.” anlamına gelmektedir (106).

Tüm hastaların %32.1, metoprolol kullanan hastaların ise %51.9'unda metoprololün amiyodaron ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 10 gün arasında değişim göstermiştir. Bu etkileşme sonucu ortaya çıkabilecek etkilere amiyodaronun etkileşimleri içerisinde değinilmiştir.

Tüm hastaların %10.7, metoprolol kullananların ise %17.3'ünde metoprololün metforminle birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Tüm hastaların %7.1, metoprolol kullananların ise %11.5'inde metoprololün gliklazit ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Tüm hastaların %5.9, metoprolol kullananların ise %9.6'sında metoprololün kristalize insülin ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Tüm hastaların %4.7, metoprolol kullananların ise %7.6'sında metoprololün insülin aspart ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Tüm hastaların %4.7, metoprolol kullananların ise %7.6'sında metoprololün insülin glarjin ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak metforminde 3 ile 11 gün arasında, gliklazitte 1 ile 6 gün arasında, kristalize insülinde 1 ile 3 gün arasında, insülin aspartta 3 ile 8 gün arasında, insülin glarjinde ise 1 ile 8 gün arasında değişim göstermiştir. beta adrenerjik reseptör blokörler insülin kullanan diyabet hastalarında hipoglisemiye karşı kan glukozu artışı yanıtını engelleyebilmektedir. Ancak, ciddi ve ağır hipoglisemi nadiren görülmektedir. Beta adrenerjik reseptör blokörler bazı bilinen hipoglisemi belirtilerinin görülmesini engelleyebilmektedirler. Birlikte kullanıldığında hastalar hipoglisemi belirtilerinin görülmeyebileceği ile ilgili uyarılmalı ve yakından izlenmelidir. Özellikle taşikardi ve titreme gibi belirtiler maskelenirken açlık, gerginlik ve bulantı gibi belirtiler görülmeye devam edebilir. Seçici olmayan beta adrenerjik reseptör blokörler ile bu risk daha çoktur (106).

Tüm hastaların %3.5, metoprolol kullananların ise %5.7'sinde metoprololün propafenon ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 3 gün arasında değişim göstermiştir. Propafenon plazma metoprolol düzeyinde 2 ile 5 kat arasında artışa neden olmaktadır. Metoprolol toksisitesi gelişebilir. Ayrıca, metoprolol ve propafenonun negatif inotrop etkileri birlikte kullanıldığında miyokart depresyonu riski artmaktadır. Etkileşmeyi önlemek amacıyla propafenonla

birlikte kullanılan metoprolol dozu azaltılmalı ve hasta yakından izlenmelidir (106, 118). Çalışılan hasta grubunda metoprololün propafenonla etkileşme riskini önlemek amacıyla bir doz düzenlemesi yapıldığı gözlemlenmemiştir.

Tüm hastaların %3.5, metoprolol kullananların ise %5.7'sinde metoprololün digoksin ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 2 gün arasında değişim göstermiştir. Beta adrenerjik reseptör blokörler ve digoksinin birlikte kullanımı bradikardi de artış ile sonuçlanabilmektedir. Hasta izlenmeli ve bradikardi gözlemlendiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır (106, 119). Gözlem yapılan hasta grubunun yatan hasta olması nedeniyle kalp ritminin cihazla sürekli izlenmesi etkileşmeye bağlı bradikardinin farkedilmesi ve girişimde bulunulmasını kolaylaştırıcı bir etkidir.

Digoksinin etkileşme gösterdiği ilaçlar tarandığında en az 3 hastada birlikte kullanımına rastlanılmış 7 ilaç belirlenmiştir. Bunlar furosemit, amiyodaron, omeprazol, pantoprazol, verapamil, metoprolol ve karvediloldür. Digoksinin amiyodaron, furosemit ve verapamil ile olan etkileşmesi *Stockley's Drug Interactions*'a göre “!” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol “İlaçlar birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakın izlenmesi gereklidir.” anlamına gelmektedir. Digoksinin metoprolol, karvedilol, omeprazol ve pantoprazol ile olan etkileşmesi ise *Stockley's Drug Interactions*'a göre “?” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol ise “ İlaçlar birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilecek sonuçlar hakkında kuşku vardır. Hastaya ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgi verilmeli ve hasta izlenmelidir.” anlamına gelmektedir (106).

Tüm hastaların %20.2, digoksin kullananların ise %100'ünde digoksinin furosemit ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 14 gün arasında değişim göstermiştir. Furosemit gibi potasyum kaybına neden olan kıvrım diüretikleri hipopotasemiye bağlı digoksin toksisitesi görülme riskini artırmaktadır. Digoksinle eş zamanlı furosemit kullanımı durumunda serum potasyum düzeyi ile digoksin toksisitesi belirtileri de yakından izlenmelidir (39, 106). Gözlemlediğimiz hasta grubunda etkileşmeyi denetlemek amacıyla böyle bir izlem

yapılıp yapılmadığıyla ilgili elimizde veri bulunmamaktadır; ancak, hasta grubumuzun yatan hasta olması nedeniyle sürekli gözetim altında olmaları bu tür bir etkileşmenin gerçekleşme olasılığını azaltabileceğini düşündürmüştür.

Tüm hastaların %13.0, digoksin kullananların ise %64.7'sinde digoksinin amiyodaron ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 12 gün arasında değişim göstermiştir. Bu etkileşme sonucu ortaya çıkabilecek etkilere amiyodaronun etkileşimleri içerisinde değinilmiştir.

Tüm hastaların %7.1, digoksin kullanan hastaların ise %35.2'sinde digoksinin pantoprazol ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Tüm hastaların %4.7, digoksin kullanan hastaların ise %23.5'inde digoksinin pantoprazol ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak pantoprazolde 1 ile 9 gün arasında, omeprazolde ise 1 ile 12 gün arasında değişim göstermiştir. Digoksin omeprazol ve pantoprazol ile CYP3A4 enzimi ve P-gp substratı olmaları nedeniyle etkileşme göstermektedir. Omeprazol ve pantoprazol digoksin düzeyinde ihmal edilebilir düzeyde hafif bir artışa neden olmaktadır. Bu artış klinik açıdan çok önemli görülmemektedir. Buna karşın, bir hastada omeprazol kullanmaya başladıktan 3 ay sonra digoksin toksisitesinin geliştiği bildirilmiştir. Bu olgu çok önemli görülmemekle birlikte bazı üretici firmalar özellikle yaşlı hastalarda digoksinin proton pompa inhibitörleri ile kullanılmamasını, kullanılması gerektiğinde ise digoksin düzeyinin ve toksisite belirtilerinin izlenmesi gerektiğini önermektedir (106, 120, 121). Gözlemlediğimiz hasta grubunda etkileşmeyi denetlemek amacıyla böyle bir izlem yapılıp yapılmadığıyla ilgili elimizde veri bulunmamaktadır; ancak, hasta grubumuzun yatan hasta olması nedeniyle sürekli gözetim altında olmaları bu tür bir etkileşmenin gerçekleşme olasılığını azaltabileceğini düşündürmüştür.

Tüm hastaların %3.5, digoksin kullanan hastaların ise %17.6'sında digoksinin metoprolol ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Tüm hastaların %3.5, digoksin kullanan hastaların ise %17.6'sında digoksinin karvedilol ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak metoprololde 1 ile 2 gün

arasında, karvedilolde ise 2 ile 6 gün arasında değişim göstermiştir. Bu etkileşme sonucu ortaya çıkabilecek etkilere metoprololün etkileşmeleri içerisinde değinilmiştir.

Tüm hastaların %3.5, digoksin kullanan hastaların ise %17.6'sında digoksinin verapamil ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hastanın yatışına bağlı olarak 1 ile 2 gün arasında değişim göstermiştir. Günlük 160 mg verapamil kullanımı serum digoksin düzeyinde %40, günlük 240 mg verapamil kullanımı ise serum digoksin düzeyinde %70 artışa neden olmaktadır. Digoksin dozu azaltılmadığı durumda digoksin toksisitesi gelişebilmektedir. Bu etkileşme sonucunda ölüm gerçekleşmesi riski vardır. Bradikardide artış ve kalpte iletim bozukluğu oluşabilmektedir. Verapamil ve digoksin birlikte kullanıldığında digoksin dozu başlangıçta %30 ile %50 arasında azaltılmalıdır. Etkileşme 2 ile 7 gün arasında gelişmeye başlayıp 14 günde maksimum düzeye ulaşmaktadır (106, 122, 123). Çalışılan hasta grubunda ilaçlar en çok 2 gün birlikte kullanılmış ve etkileşme riskini önlemek amacıyla bir doz düzenlemesi yapıldığı gözlemlenmemiştir; verapamil ve digoksin birlikte kullanıldığı sürede digoksin düzeyleri, digoksin toksisitesiyle ilişkili belirtiler (bulantı, kusma, görme bulanıklığı ve konfüzyon) ve kalp ileti bozukluğu yakından izlenmelidir. Hastalar kaslarında ağrı, duyarlılık, kramp, sertlik ya da zayıflık hissederse mutlaka bilgi vermeleri gerektiği ile ilgili uyarılmalıdır (106, 122, 123).

Verapamilin etkileşme gösterdiği ilaçlar tarandığında en az 3 hastada birlikte kullanımına rastlanılmış 1 ilaç belirlenmiştir. Bu ilaç digoksindir. Verapamil ve digoksin etkileşmesi *Stockley's Drug Interactions*'a göre “!” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol “İlaçlar birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakın izlenmesi gereklidir.” anlamına gelmektedir (106).

Tüm hastaların %3.5, verapamil kullanan hastaların ise %60'ında verapamilin digoksinle birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hastanın yatışına bağlı olarak 1 ile 2 gün arasında değişim göstermiştir. Bu etkileşme sonucu ortaya çıkabilecek etkilere digoksinin etkileşmeleri içerisinde değinilmiştir.

Diltiyazemin etkileşme gösterdiği ilaçlar tarandığında en az 3 hastada birlikte kullanımına rastlanılmış 1 ilaç belirlenmiştir. Bu ilaç atorvastatindir. Diltiyazem ve atorvastatin etkileşmesi *Stockley's Drug Interactions*'a göre “!” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol “İlaçlar birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakından izlenmesi gereklidir.” anlamına gelmektedir (106).

Tüm hastaların %10.7, diltiyazem kullanan hastaların ise %47.3'ünde diltiyazemin atorvastatin ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 6 gün arasında değişim göstermiştir. Diltiyazem, atorvastatinin metabolizmasından sorumlu olan CYP3A4 enzimini inhibe ederek plazma atorvastatin düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bu artış ise atorvastatine bağlı miyopati ve rabdomiyoliz görülme riskini artırmaktadır. Atorvastatinde bu risk simvastatin ve lovastatine göre daha düşüktür. İngiliz üretici firması atorvastatinin veya diltiyazemin birlikte daha düşük dozlarda kullanılmasını ve hastanın rabdomiyoliz belirtileri bakımından yakından izlenmesini önermektedir (106, 124, 125). Çalışılan hasta grubunda atorvastatinin amiyodaronla etkileşme riskini önlemek amacıyla bir doz düzenlemesi yapıldığı gözlemlenmemiştir.

Enoksaparinin etkileşme gösterdiği ilaçlar tarandığında en az 3 hastada birlikte kullanımına rastlanılmış 2 ilaç belirlenmiştir. Bunlar aspirin ve diklofenaktır. Enoksaparinin aspirin ve diklofenak ile olan etkileşmesi *Stockley's Drug Interactions*'a göre “!” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol “İlaçlar birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakından izlenmesi gereklidir.” anlamına gelmektedir (106).

Tüm hastaların %66.6, enoksaparin kullanan hastaların ise %94.9'unda enoksaparinin aspirin ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 11 gün arasında değişim göstermiştir. Enoksaparin ve aspirinin birlikte kullanılması akut koroner sendrom gibi özel durumlarda endike olmasına karşın, birlikte kullanım kanama riskini artırmaktadır. Enoksaparin ve aspirin birlikte kullanımına bağlı retroperitoneal ve spinal hematoma olduğu bildirilmiş olgular

bulunmaktadır. Özellikle birlikte kullanılması endike olmayan durumlarda kanama riski nedeniyle birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır. Birlikte kullanıldıklarında hasta kanama belirtilerine karşı yakından izlenmelidir (106). Gözlemlediğimiz hasta grubunda etkileşmeyi denetlemek amacıyla böyle bir izlem yapılıp yapılmadığıyla ilgili elimizde veri bulunmamaktadır; ancak, hasta grubumuzun yatan hasta olması nedeniyle sürekli gözetim altında olmaları bu tür bir etkileşmenin gerçekleşme olasılığını azaltabileceğini düşündürmüştür.

Tüm hastaların %8.3, enoksaparin kullanan hastaların ise %4.4'ünde enoksaparinin diklofenak ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 3 gün arasında değişim göstermiştir. NSAİDs ve enoksaparinin birlikte kullanımı kanama süresinde uzamaya neden olmaktadır. Spinal ve epidural hematoma oluşma riski artmaktadır. NSAİDs'e bağlı mide kanaması riski artmaktadır. Birlikte kullanıldıklarında hasta kanama belirtilerine karşı yakından izlenmelidir (106). Gözlemlediğimiz hasta grubunda etkileşmeyi denetlemek amacıyla böyle bir izlem yapılıp yapılmadığıyla ilgili elimizde veri bulunmamaktadır; ancak, hasta grubumuzun yatan hasta olması nedeniyle sürekli gözetim altında olmaları bu tür bir etkileşmenin gerçekleşme olasılığını azaltabileceğini düşündürmüştür.

Varfarinin etkileşme gösterdiği ilaçlar tarandığında en az 3 hastada birlikte kullanımına rastlanılmış 2 ilaç belirlenmiştir. Bu ilaçlar amiyodaron ve aspirindir. Varfarinin amiyodaron ve aspirinle etkileşmesi *Stockley's Drug Interactions*'a göre “!” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol “İlaçlar birlikte kullanım nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakından izlenmesi gereklidir.” anlamına gelmektedir (106).

Tüm hastaların %9.5, varfarin kullanan hastaların ise %66.6'sında varfarinin amiyodaron ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 6 gün arasında değişim göstermiştir. Bu etkileşme sonucu ortaya çıkabilecek etkilere amiyodaronun etkileşmeleri içerisinde değinilmiştir.

Tüm hastaların %8.3, varfarin kullanan hastaların ise %58.3'ünde varfarinin aspirin ile birlikte kullanıldığı gözlemlenmiştir. Kullanım süresi hasta yatışına bağlı olarak 1 ile 11 gün arasında değişim göstermiştir. Yüksek doz (günde 4 g ve üzeri dozlarda) aspirin protrombin zamanında uzamaya neden olmaktadır. Düşük doz aspirin (günlük 75-325 mg) varfarinle birlikte kullanıldığında kanama riskini artırmaktadır. Buna karşın belirli hasta gruplarında (protez kalp kapakçığı olan tromboemboli riski yüksek hastalar gibi) etkileşmenin yararları zararlarından çok olabilmektedir. Böyle durumlarda mide koruyucu ilaç kullanımı mide kanaması riskini azaltabilmektedir. Ek olarak, uzun dönem aspirin ile varfarin kullanımında günlük aspirin dozunun 81 mg altında tutulması önerilmektedir (106, 126, 127). Gözlemlenen hasta grubu AF nedeniyle tromboemboli riski yüksek hastalardır ve varfarinle kullanılan aspirin dozunun 100-300 mg olduğu gözlemlenmiştir. Hasta grubumuzun yatan hasta olması nedeniyle sürekli gözetim altında olmaları bu tür bir etkileşmenin gerçekleşme olasılığını azaltabileceğini düşündürmüştür.

AF tedavisinde kullanılan ilaçların birbirleriyle ve hastaların kullandığı diğer ilaçlarla etkileşmelerine genel olarak bakıldığında en az 3 hastada birlikte kullanımına rastlanılmış toplam 23 ilaç kombinasyonu olduğu gözlemlenmiştir. Bu 23 etkileşmeden 14 tanesi *Stockley's Drug Interactions*'a göre “!” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol “İlaçların birlikte kullanımı nedeniyle oluşabilecek etkileşme hastaya belirgin tehlike oluşturabilir, doz ayarlaması ve hastanın yakından izlenmesi gereklidir.” anlamına gelmektedir. Geriye kalan 9 etkileşme ise *Stockley's Drug Interactions*'a göre “?” sembolü ile derecelendirilmiştir. Bu sembol ise “İlaçlar birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilecek sonuçlar hakkında kuşku vardır. Hastaya ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgi verilmeli ve hasta izlenmelidir.” anlamına gelmektedir. Bu bulgular bize AF tedavisinde kullanılan ilaçların etkileşme olasılığının oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Hastaların hiçbirinde *Stockley's Drug Interactions*'a göre “x” sembolü ile derecelendirilmiş (yaşamı tehdit edebilecek sonuçları olan ya da üretici firma tarafından eşzamanlı kullanımları kontrendike olarak belirtilen ilaçların etkileşmelerini tanımlar) etkileşmeye rastlanılmamıştır.

Hastaların epikrizlerinde kullanılan ilaçların farklı zamanlardaki doz ayarlamalarının olası bir ilaç-ilaç etkileşmesini önlemek amacıyla yapıldığıyla ilgili bir bilgiye rastlanılmamıştır.

Yaşlı hastalar genellikle çok sayıda hastalıktan dolayı birden çok sayıda ilaç kullanırlar. Bu durum istenmeyen etkilere neden olduğu kadar, ilaç etkileşmeleri riskini de büyük ölçüde artırır ve tedaviyi olumsuz yönde etkileyebilir. Bazı ilaçların yarar/zarar dengesi yaşlılarda değişebilir. Bu nedenle, yaşlı hastaların ilaçları düzenli olarak yeniden gözden geçirilmeli ve yararlı olmayan ilaçlar kesilmelidir. Dul kalma, yalnızlık ve ailenin dağılması gibi sosyal stres ile ilişkili baş ağrısı, uykusuzluk ve sersemlik gibi belirtilerin tedavisinde ilaç dışı önlemler daha uygun olabilir. Bazı durumlarda, özellikle prognozu veya genel sağlık durumu kötü olan yaşlı hastalarda, profilaktik ilaçların var olan tedaviyi bozmaları ya da gereksiz yere yan etkilere neden olmaları durumunda uygun olmayabilirler. Gereksiz ilaç kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Yaşlı hastalarda AF’de antikoagülan ve antitrombositler ilaçlar, öbür durumlarda antihipertansifler, statinler ve osteoporoz tedavisine yönelik olan ilaçlar gibi yararlı olabilecek tedavilerden vazgeçilmemelidir. Güçsüz yaşlı hastalar tabletleri yutmakta güçlük çekerler; tablet ağızda kalırsa ülserasyon gelişebilir. Hastalara her zaman tablet veya kapsülleri bol miktarda sıvı ile ve özofagus ülserasyonlarına yol açmamak için dik pozisyonda almaları söylenmelidir. Reçeteye ilacın sıvı farmasötik biçiminin yazılması olasılığının hasta ile tartışılması yararlı olabilir. Hastanın reçetesiz satılan ürünleri ya da daha önceki bir hastalıkta yazılmış olan (bazen başkası için) ilaçları kendi başına kullanması ek bir komplikasyon oluşturabilir. Tam olarak hangi ilaçların alınmakta olduğunu anlamak için hasta ve akrabaları ile konuşmak gerekli olabilir. Yaşlanan sinir sistemi, opioit analjezikler, benzodiazepinler ve antiparkinson ilaçlar gibi dikkatli kullanılması gereken bazı ilaçlara giderek artan düzeyde duyarlılık gösterir. Aynı biçimde, bazı öbür organlar, antihipertansifler ve NSAİDs gibi ilaçların etkilerine karşı daha duyarlı olabilir. Öncelikle hekim tarafından doğru tanı konulmalıdır ve ilaç kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmelidir. Yaşlı bireylere rahatsızlık veren her belirti ya da hastalık ilaç tedavisini gerektirmez. İlaç verilmesinden kaçınılmalıdır; ancak, hastanın yaşam kalitesini artıracak ilaçlar da göz ardı edilmemelidir. Hastanın alışkanlıkları ve

kullanmakta olduğu ilaçlar ile ilgili bilgi edinilmelidir. Reçete edilen ilacın farmakolojik özellikleri iyi bilinmelidir. İlaçların sayısı sınırlandırılmalıdır. Sınırlı bir ilaç yelpazesinden reçeteleme ve bu ilaçların yaşlılardaki etkilerinin çok iyi bilinmesi akılcı bir tutumdur. Doz genellikle genç hastalarda olduğundan oldukça düşük olmalıdır; genellikle erişkin dozunun yaklaşık yarısı ile başlanır. Bazı ilaçlar (glibenklamit ve klorpropamit gibi uzun etki süreli antidiyabetik ilaçlar) hiç kullanılmamalıdır. Doz hastanın verdiği yanıtı göre ayarlanmalıdır, yani doz bireyselleştirilmelidir. Gerçekleşebilir bir terapötik hedef belirlendikten sonra, bu hedefe ulaşılmaya veya istenmeyen etkiler görülünceye kadar dek doz artırılmalıdır. İlaçların bireye uygun dozlarda kullanılması yaklaşımı özellikle kanser ağrılarının tedavisinde çok önemlidir. Bazen kombine tedaviler daha uygun ve etkili olabilir. Düzenli kontrol yapılmalıdır. Yinelenen reçeteler düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Çoğu hastada klinik gelişme izlem altında tutulabiliyorsa bazı ilaçlar kesilebilir. Böbrek işlevleri azaldıkça buna paralel olarak dozun azaltılması gerekebilir (17, 51, 60, 106, 128-129).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

AF tedavisinde kullanıldığı belirlenen amiyodaron, metoprolol, digoksin, karvedilol, verapamil, diltiazem, enoksaparin, varfarin, heparin ve nifedipinin birbirleri ve birlikte kullanılan diğer ilaçlarla olası ilaç-ilac etkileşmelerine bakıldığında, en az 3 hastada kullanımına rastlanılmış etkileşmeli 23 ilaç kombinasyonu belirlenmiş ve hastalarda kullanımları değerlendirilmiştir. En sık görülen etkileşmeli ilaç kombinasyonu enoksaparin ve aspirinin tüm hastaların %66.6'sında kullanıldığı gözlemlenmiştir. Bu etkileşmenin ardından görülme sıklığına göre tüm hastaların %60.7'sinde amiyodaron ve furosemit, %45.2'sinde amiyodaron ve atorvastatin, %32.1'inde amiyodaron ve metoprolol, %20.2'sinde digoksin ve furosemit, %13.0'ında amiyodaron ve digoksin, %10.7'sinde metoprolol ve metformin, %10.7'sinde diltiazem ve atorvastatin, %9.5'inde amiyodaron ve varfarin, %8.3'ünde enoksaparin ve diklofenak, %8.3'ünde varfarin ve aspirin, %7.1'inde metoprolol ve gliklazit, %7.1'inde karvedilol ve amiyodaron, %7.1'inde digoksin ve pantoprazol, %5.9'unda metoprolol ve kristalize insülin, %4.7'sinde metoprolol ve insülin aspart, %4.7'sinde metoprolol ve insülin glarjin, %4.7'sinde digoksin ve omeprazol, %3.5'inde amiyodaron ve haloperidol, %3.5'inde metoprolol ve propafenon, %3.5'inde metoprolol ve digoksin, %3.5'inde digoksin ve karvedilol ile %3.5'inde verapamil ve digoksin gibi etkileşmeli ilaç kombinasyonlarının kullanıldığı gözlemlenmiştir.

Bu sonuçlar, hekimlerin AF tedavisinde kullanılan etkileşmeli ilaçları oldukça yüksek oranlarda birlikte kullanmak durumunda kaldıklarını göstermektedir. Bu da bilimsel açıdan alternatif ilaçların geliştirilmesinin önemini göstermekte ve hekimlerin de meslek içi eğitimlerle etkileşmeli ilaç kullanılması gerektiğinde doz ayarlamasının nasıl yapılması gerektiği konusunda bilgilendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sık reçetelenen ilaçlara ilişkin veya yaşamı tehlike oluşturabilecek ilaçların etkileşmelerinin bilinmesi ve özellikle etkileşme oluşmasını engelleyecek biçimde hastaların izlenmesi ve bilgilendirilmesi tedavinin etkin yapılabilmesi için çok önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. **Özgür A, Güneri S.** Atriyal fibrilasyonun elektrofizyolojik temelleri. *Anadolu Kardiyol Derg*, **2002**; 3:244-252.
2. **Itoh T, Okamoto H, Nimi T, Morita S, Sawazaki M, Ogawa Y, Asakura T, Yasuura K, Abe T, Murase M.** Left atrial function after Cox's Maze operation concomitant with mitral valve operation. *Ann Thorac Surgery*, **1995**; 60:354-360.
3. **Hogue CW, Hyder ML.** Atrial fibrillation after cardiac operation: Risks, mechanism, and treatment. *Ann Thorac Surg*, **2000**; 69(1):300-306.
4. **Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A.** Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*, **2004**; 43:742- 748.
5. **Eagle KA, Guyton RA, Davidoff RD, Edwards FH, Gordon AE, Timothy JG, Hart JC, Herman HC, Hillis LD, Hutter AM, Whitney Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA.** ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*, **2004**; 110:340-437.
6. **Siebert J, Rogowski J, Jagielak D, Anisimowicz L, Lango R, Narkiewicz M.** Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting without cardio pulmonary bypass. *Eur J of Cardiothorac Surg*, **2000**; 17:520-523.
7. **Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Vander Vliet M, Collins JJ, Cohn LH, Burstin HR.** Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Chin Med J (Engl)*, **2002**; 115(2):232-234.
8. **Ekim H, Kutay V, Demirbağ R, Turan E, Hazar A, Karadağ M.** Koroner arter cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyon gelişiminde rol oynayan faktörler. *Van Tıp Dergisi*, **2004**; 11(2):43-47.
9. **Turagam MK, Downey FX, Kress DC, Sra J, Tajik AJ.** Pharmacological strategies for prevention of post operative atrial fibrillation. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*, **2015**; 8(2):233-250.
10. **Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S.** Interventions on prevention of post operative atrial fibrillation in patients under going heart surgery: a meta-analysis. *Circulation*, **2002**; 106:75-80.
11. **Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC.** Interventions for prevention of post operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*, **2006**; 27:2846-2857.

12. **Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K, Kim MH, Trohman RG.** Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta analysis. *Ann Intern Med*, **2005**; 143:327-236.
13. **Pruefer D, Makowski J, Schnell M, Buerke U, Dahm M, Oelert H, Sibelius U, Grandel U, Grimminger F, Seeger W, Meyer J, Darius H, Buerke M.** Simvastatin inhibits inflammatory properties of Staphylococcus aureus alpha- toxin. *Circulation*, **2002**; 106:2104-2110.
14. **Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp- Pedersen C.** Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, **1999**; 100:376-380.
15. **Ali IM, Sanalla AA, Clark V.** Beta-blocker effect on post operative atrial fibrillation. *Eur J Cardio thorac Surg*, **1997**; 11:1154-1157.
16. **Nystrom U, Edvardsson N, Berggren H, Pizzarelli GP, Radegran K.** Oral sotalol reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery by-pass surgery. *Torac Cardiovasc Surg*, **1993**; 41:34-37.
17. **Kayaalp SO.** *Kayaalp rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. 10. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş, **2002**:1.
18. **Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM.** Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*, **2004**; 329:15-19.
19. **Kesim Y.** İlaçlar arasındaki etkileşimlere genel bakış. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, **2007**; 3(31):1-8.
20. **Wester K, Jonsson AK, Spigset O, Druid H, Hagg S.** Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*, **2008**; 65:573-579.
21. **Banoglu ZN.** Kardiyovasküler sistem ilaçlarıyla ilgili etkileşimler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, **2007**; 3(31):45-57.
22. **Po ALW.** Digoxin–drug interactions. Study design and generalizability. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **2002**; 27:5-6.
23. **Antman EM, Malcolm J, Arnold O, Friedman PL, Smith TW.** Pharmacokinetic drug interactions between digoxin and antiarrhythmic agents and calcium channel blocking agents. An appraisal of study methodology. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **1987**; 1:183-189.
24. **McLean AJ, Knight R, Harrison PM, Harper RW.** Clearance-based oral drug interaction between verapamil and metoprolol and comparison with atenolol. *Am J Cardiol*, **1985**; 55:1628-1629.

25. **Ekeröz S.A.** SGK'ya fatura edilen ve kardiyovasküler hastalık tanısı konmuş reçetelerde 2008 yılı mevsimsel profil olarak kardiyovasküler ilaç etkileşimlerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2009**.
26. Yarış E. Antibiyotiklerle yoğun bakım ilaçları arasındaki etkileşimler. Erişim: <http://www.dcyogunbakim.org.tr/ppt/ersinyaris.pdf> 27.06.2008. Erişim tarihi: 21.01.2016.
27. **Palleria C, Paolo AD, Gallelli L.** Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*, **2013**; 18(7): 601-610.
28. **Kaplan YC, Gelal A.** Farmakokinetik ve toksikokinetikte p-glikoprotein'in rolü. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*, **2006**; 2(46):33-38.
29. **Ryan AJ, Chung C, Curry S.** Crystallographic analysis reveals the structural basis of the high-affinity binding of iophenoxic acid to human serum albumin. *BMC Structural Biology*, **2011**; 11(18):1472-6807.
30. **Aktay G, Hancı İH, Balseven A.** İlaç etkileşimleri ve hekim sorumluluğu. *Sted*, **2003**; 12(7):261-264
31. **Guengerich FP.** Characterization of human cytochrome P450 enzymes. *The FASEB Journal*, **1992**; 6:745-748.
32. **Ogu CC, Maxa JL.** Drug interactions due to cytochrome P450. *BUMC Proceedings*, **2000**; 13(4):421-423.
33. **Gareri P, De Fazio P, Gallelli L, De Fazio S, Alessandro D, Seminara G, Cotroneo A, De Sarro G.** Venlafaxine-propafenone interaction resulting in hallucinations and psychomotor agitation. *The Annals of Pharmacotherapy*, **2008**; 42:434-438.
34. **Watkins PB, Wrighton SA, Schuetz EG, Molowa DT, Guzelian PS.** Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes p-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J. Clin. Invest*, **1987**; 80(10):1029-1036.
35. **Kido Y, Matsson P, Kathleen MG.** Profiling of a prescription drug library for potential renal drugdrug interactions mediated by the organic cation transporter 2. *J Med Chem*, **2011**; 54(13):4548-4558.
36. **Brown GR,** Cephalosporin-probenecid drug interactions. *Clin. Pharmacokinet*, **1993**; 24(4):289-300.
37. **Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AKC.** Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *British Journal of Haematology*, **2002**; 116:178-186.

38. **Wyllie DJA, Chen PE.** Taking the time to study competitive antagonism. *British Journal of Pharmacology*, **2007**; 150:541-551.
39. **Opie LH.** Adverse cardiovascular drug interactions. *Curr Probl Cardiol*, **2000**; 25(9):625-676.
40. **Colatsky TJ, Follmer CH, Starmer CF.** Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias. *Circulation*, **1990**; 82(6):2235-2242.
41. **Nademanee K, Kannan R, Hendrickson J, Ookhtens M, Kay I, Singh BN.** amiodarone-digoxin interaction: clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetic mechanisms and therapeutic implications. *JACC*, **1984**; 4(1):111-116.
42. **Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T.** Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: Prediction of in vivo drug Interactions. *Br J Clin Pharmacol*, **1999**; 49:244-253.
43. **Plakogiannis R, Ginzburg R.** Possible Amiodarone-Warfarin Interaction: A reemphasis on a potentially dangerous drug-drug interaction. *Journal of pharmacy practice*, **2007**; 20(6):469-473.
44. **Bilge SS.** Hematopoetik sistem ilaçları ile etkileşimler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(31):96-100.
45. **Kurt M.** Non-steroid antiinflatuar ilaçlar ile oluşan ilaç etkileşimleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2007**; 3(31):33-38.
46. **Sağır M, Parlakpınar H.** Akılcı ilaç kullanımı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* **2014**; 3(2):32-35.
47. **Webster K, Jonsson AK, Spigset O, Druid H, Hagg S.** Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*, **2008**; 65:573-9.
48. **Kerry RJ, Ludlow JM, Owen G.** Diuretics are dangerous with lithium *British medical journal*, **1980**; 2:371.
49. **Bellosta S, Paoletti R, Corsini A.** Safety of statins focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. **2004**; 109:50-57.
50. **Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ.** Effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, **2004**; 59(4):433-439.
51. **Kırılmaz B.** Yaşlılarda kardiyovasküler ilaçların etkileşimi ve yan etkileri. *Türk Geriatri Dergisi*, **2010**; 2:107-113.

52. **Elliot HL, Meredith PA, Reid JL.** Verapamil and prazosin in essential hypertension: Evidence of asynergistic combination. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1987**; 10:108-110.

53. **Roth A, Harrison E, Mitani G, Cohen J, Rahimtoola SH, Elkayam.** Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, **1986**; 73(2):316-324.

54. **Li Wan Po A.** Digoxin–drug interactions: study design and generalizability. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **2002**; 27:5-6.

55. **Marcus FI.** Pharmacokinetic interactions between digoxin and other drugs. *JACC*, **1985**; 5:82-90.

56. **Takara K, Kakumoto M, Tanigawara Y, Funakoshi J, Sakaeda T, Okumura K.** Interaction of digoxin with antihypertensive drugs via MDR1. *Life Sciences*, **2002**; 70:1491-1500.

57. **Fromm MF, Kim RB, Stein CM, Wilinon GR, Roden DM.** Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport a unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation*, **1999**; 99:552-557.

58. **Brater DC, Morrelli HF.** Cardiovascular drug interactions. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol*, **1977**; 17:293-309.

59. **Pye M, Oldroyd KG, Conkie JA, Hutton I, Cobbe SM.** A Clinical and in vitro study on the possible interaction of intravenous nitrates with heparin anticoagulation. *Clin. Cardiol*, **1994**; 17:658-661.

60. **Katzung BG.** *Basic and Clinical Pharmacology*. 12nd. Ed., New York: The McGraw-Hill Co. Inc., **2012**.

61. **Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes Dr, Listrup DM, Frye LR.** The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med*, **1987**; 317:669-674.

62. **Gaita F, Riccardi R.** Non-pharmacological treatment of atrial fibrillation. *Italian Heart Journal: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology*, **2003**; 4(11):745-754

63. **Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB.** Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*, **2003**; 14:666-672.

64. **Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, Wite R, Furberg CD, Rahutaharju PM.** Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*, **1997**; 96:2455-2461.
65. **Falk RH.** Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol*, **1998**; 82:10-17.
66. **Ommen SR, Odell JA, Stanton MS.** Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med*, **1997**; 336:1429-1434.
67. **Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Stone JM, Chang BJ, Cain ME, Corr PB, Boineau JP.** The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **1991**; 101:569-83.
68. **Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA.** Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, **1995**; 92:1954-1968.
69. **Zipes DP.** Electrophysiological remodeling of the heart owing to rate. *Circulation*, **1997**; 95:1745-1748.
70. **Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC.** Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, **1989**; 13:617-623.
71. World Health Organisation. The World Health Report 2002. WHO. Geneva, WHO/OMS/2002.
72. **Akıl H A.** *Klinik Kardioloji*. 1. Baskı, İzmir: Saray Medical Yayıncılık, **1997**; 99-126.
73. **Charles H.** Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation*, **1998**; 97:1095-1102.
74. **Ebrahim S, Smith GD.** Exporting failure? Coronary heart disease and stroke in developing countries. *Int.J.Epidemiol.* **2001**; 30:201-205.
75. **Duran E.** *Kalp ve Damar Cerrahisi*. 1. Baskı, İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, **2004**; 1343-1393.
76. **Bradley D, Creswell LL, Hogue CW, Epstein AE, Prystowsky EN, Daoud EG.** Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery." *CHEST Journal*, **2005**; 128:39-47.
77. **Omae T, Yuichi K.** Management of postoperative atrial fibrillation. *Journal of anesthesia*, **2012**; 26(3):429-437.

78. **Lapar, DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E, Brown M, Rich JB, Quader M, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G.** Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *The Annals of thoracic surgery*, **2014**; 98(2):527-533.
79. **Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P.** Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, **2008**; 51(8):793-801.
80. **Waktare JEP.** Atrial Fibrillation. *Circulation*, **2002**; 106(1):14-16.
81. **Di Domenico RJ, Massad MG.** Pharmacologic strategies for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. *Ann Thorac Surg*, **2005**; 79(2):728-740.
82. **Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM.** Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*, **1991**; 84(3):236-244.
83. **Wijesundera DN, Beattie WS, Rao V, Karski J.** Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*, **2003**; 41:1496-1505.
84. **Hannes W, Fasol R, Zajonc H, Schindler M, Schumacher B, Schlosser V, Holubarsch CH, Seitelberger R.** Diltiazem provides anti-ischemic and anti-arrhythmic protection in patients undergoing coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*, **1993**; 7:239-245.
85. **Seitelberger R, Hannes W, Gleichauf M, Keilich M, Christoph M, Fasol R.** Effects of diltiazem on perioperative ischemia, arrhythmias, and myocardial function in patients undergoing elective coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **1994**; 107:811-821.
86. **Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P.** Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*. **2008**; 51(8):793-801.
87. **Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, Sauve R, Exner DV, Ghali WA.** Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*, **2006**; 82:1927-1937.
88. **Patel AA, White CM, Gillespie EL, Kluger J, Coleman CI.** Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm*, **2006**; 63:829-837.
89. **Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, Connolly CJ, Prystai GD, Bayes AJ, Kidd WT, Kieser T, Burgess JJ, Ferland A, MacAdams CL, Maitland A.** Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair: Papabear: a randomized controlled trial. *JAMA*, **2005**; 294:3093-3100.

90. **Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, Tonkin AM.** Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg*, **1995**; 60:1709-1715.
91. **Fanning WJ, Thomas CS, Roach A, Tomichek R, Alford WC, Stoney WS.** Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulfate after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, **1991**; 52:529-533.
92. **Miller S, Crystal E, Garfinkle M, Lau C, Lashevsky I, Connolly SJ.** Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart*, **2005**; 91:618-623.
93. **Aydın U, Yılmaz M, Düzyol Ç, Ata Y, Türk T, Orhan AL, Koçoğulları CU.** Efficiency of postoperative statin treatment for preventing new-onset postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting: A prospective randomized study. *Anatol J Cardiol*, **2015**; 15:491-495.
94. **VanderLugt JT, Mattioni T, Denker S, Torchiana D, Ahern ST, Wakefield LK, Perry KT, Kowey PR.** Efficacy and safety of ibutilide fumarate for the conversion of atrial arrhythmias after cardiac surgery. *Circulation*, **1999**; 100:369-375.
95. **Campbell TJ, Morgan JJ.** Treatment of atrial arrhythmias after cardiac surgery with intravenous disopyramide. *Aust N Z J Med*, **1980**; 10:644-649.
96. **Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG.** Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*. **2001**; 135:1061-1073.
97. **Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlis M, Sacco JD, Chandler M.** Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) Study). *Am J Cardiol* **2004**; 93:1247-1253.
98. **Van Gelger IC, Hagens VE, Bosker, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen GJ, Crijns HJ.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, **2002**; 347:1834-1840.
99. **Cochrane AD, Siddins M, Rosenfeldt FL, Salamonsen R, McConaghy L, Marasco S, Davis BB.** A comparison of amiodarone and digoxin for treatment of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, **1994**; 8:194-198.
100. **Kitchens JM.** Stroke Prevention by aspirin or warfarin for Atrial Fibrillation. *Circulation*, **1991**; 115(3):66
101. **Weber MA, Hasford J, Taillens C, Zitzmann A, Hahalis G, Seggewiss H, Langbehn AF, Fassbender D, Buchwalsky R, Theisen K.** Low-dose aspirin versus anticoagulants for prevention of coronary graft occlusion. *Am J Cardiol*, **1990**; 66:1464-1468.

102. Akıcı A, Uğurlu MÜ, Gönüllü N, Oktay Ş, Kalaça S. Pratisyen hekimlerin akılcı ilaç kullanımı konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Sted*, **2002**; 11(7):253-257
103. Gardner DM, Sağır M, Parlakpınar H. Akılcı ilaç kullanımı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* **2014**; 3(2):32-35.
104. Abacıoğlu N. Akılcı (Rasyonel) ilaç kullanımı. Erişim: <http://www.universite-toplum.org/text.php3?id=251>. Erişim Tarihi: 05.06.2016
105. Toklu HZ, Dülger GA. Akılcı ilaç kullanım ve eczacının rolü. *Marmara Pharmaceutical Journal*, **2011**; 15:89-93.
106. Baxter K, Preston CL. *Stockley's Drug Interactions(Pocket Companion)*. 1st. Ed., London: Pharmaceutical Press, **2014**.
107. Chvilicek JP, Hurlbert BJ, Hill GE. Diuretic-induced hypokalaemia inducing torsades de pointes. *Canadian Journal of Anaesthesia*, **1995**; 42(12):1137-1139.
108. Sing BN, Hollenberg NK, Poole-Wilson PA, Robertson JIS. Diuretic-induced potassium and magnesium deficiency: relation to drug-induced QT prolongation, cardiac arrhythmias and sudden death. *Journal of Hypertension*, **1992**; 10(4):301-316.
109. Dan M, Roden MD. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med*, 2004; 350:1013-1022.
110. Roten L, Schoenenberger RA, Krähenbühl S, Schlienger R. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *Ann Pharmacother*, 2004; 38(6):978-981.
111. Molden E, Skovlund E, Braathen P. Risk management of simvastatin or atorvastatin interactions with CYP3A4 inhibitors. *Drug Safety*, **2008**; 31(7):587-596.
112. Borders-Hemphill V. Concurrent use of statins and amiodarone. *The Consultant Pharmacist*, 2009; 5(8)372-379
113. Boutitie F, Boissel JP, Connolly S, Camm J, Cairns JA, Julian DG, Gent M, Janse MJ, Dorian P, Frangin G. Amiodarone interaction with b-blockers analysis of the merged EMIAT (European myocardial infarct amiodarone trial) and CAMIAT (Canadian amiodarone myocardial infarction trial) databases. *Circulation*, **1999**; 99:2268-2275.
114. Werner D, Wuttke H, Fromm MF, Schaefer S, Eschenhagen T, Brune K, Daniel WG, Werner U. Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol. *The American Journal of Cardiology*, **2004**; 94(10):1319-1321.

115. **Laer S, Scholz H, Buschmann I, Thoenes M, Meinertz T.** Digitoxin intoxication during concomitant use of amiodarone. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **1998**; 54(1):95-96.
116. **Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J.** Antipsychotic drugs and QT prolongation. *International Clinical Psychopharmacology*, **2005**; 20(5):243-251.
117. **Bush SE, Hatton RC, Winterstein AG, Thompson MR, Woo GW.** Effects of concomitant amiodarone and haloperidol on Q-Tc interval prolongation. *American Journal of Health-System Pharmacy*; **2008**; 65(23):2232-2236.
118. **Wagner F, Kalusche D, Trenk D, Jahnchen E.** Drug interaction between propafenone and metoprolol. *Br. J. clin. Pharmac*, **1987**; 24:213-220
119. **Tokmakoglu H, Özer K, Günaydin S, Çatay Z, Yorgancıoğlu C, Zorlutuna Y.** Amiodarone versus digoxin and metoprolol combination for the prevention of postcoronary bypass atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, **2002**; 21(3):401-405.
120. **Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF.** Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* December, **2001**; 364(6):551-557.
121. **Oosterhuis B, Jonkman JH, Andersson T, Zuiderwijk PB, Jedema JN.** Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **1991**; 32(5):569-572.
122. **Arici MA, Kilinc E, Demir O, Ateş M, Yesilyurt A, Gelal A.** Interactions between verapamil and digoxin in langendorff-perfused rat hearts: the role of inhibition of p-glycoprotein in the heart. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **2010**; 107(5):847-852.
123. **Glaeser H.** Importance of P-glycoprotein for Drug–Drug Interactions. *Handbook of Experimental Pharmacology*, **2010**; 201:285-297.
124. **Lewin JJ, Nappi JM, Taylor MH.** Rhabdomyolysis with Concurrent Atorvastatin and Diltiazem. *Ann Pharmacother*, **2002**; 36(10):1546-1549.
125. **Jacobson TA.** Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *The American Journal of cardiology*, **2004**; 94(9):1140-1146.
126. **Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P.** Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. **1999**; 159(12):1322-1328.
127. **Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, Van Staa TP.** Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **2008**; 6 (9):1500-1506.

128. Chisholm-Burns M, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, Dipiro JT. *Pharmacotherapy Principles and Practice*. 3nd. Ed., New York: The McGraw-Hill Co. Inc., **2013**.

129. Süzer Ö. *Süzer Farmakoloji*. 3.Baskı, İstanbul: Klinisyen Tıp Kitabevleri, **2005**.



EKLER

EK-1

DEMOGRAFİK VERİ TOPLAMA FORMU

Çalışmanın Adı : Koroner arter baypas cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyon gelişmiş hastalarda operasyon öncesi ve sonrası kullanılan ilaçların olası ilaç etkileşimleri açısından değerlendirilmesi

Katılımcının Adı :

Katılımcının Soyadı :

Tanı : ☐ Koroner arter baypas cerrahisi sonrası gelişen atriyal fibrilasyon

Katılımcının Doğum Tarihi : / /

Katılımcının Cinsiyeti :

Katılımcının Boyu :

Katılımcının Kilosu :

Katılımcının Eğitim Durumu :

☐ Okur-yazar değil ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite

Katılımcının İletişim Adresi :

Katılımcının İletişim Telefonu :

Katılımcının başka herhangi bir hastalığı var mı? Varsa belirtiniz.

Katılımcının operasyon öncesi kullanmış olduğu ilaç var mı? Varsa belirtiniz.

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :

Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Katılımcının operasyon sonrası kullanmış olduğu ilaç var mı? Varsa belirtiniz.

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :

Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :

Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :

Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Hastanın atriyal fibrilasyon tedavisi için kullanmış olduğu ilaçların neden seçildiğini belirtiniz.

OLGU RAPOR FORMU

Çalışmanın Adı : Koroner arter baypas cerrahisi sonrasıatriyal fibrilasyon gelişmiş hastalarda operasyon öncesi ve sonrası kullanılan ilaçların olası ilaç etkileşimleri açısından değerlendirilmesi

Katılımcının Adı :

Katılımcının Soyadı :

Katılımcının Doğum Tarihi : / /

Tanı : ☐ Koroner arter baypas cerrahisi sonrası gelişen atriyal fibrilasyon

Demografik Veri Toplama Formu eksiksizolarak dolduruldu mu? : ☐Evet ☐Hayır
Yanıtınız hayır ise eksiklikleri nedenleri ile belirtiniz.

.....
.....
.....

Hematolojik, biyokimyasal ve kardiyolojik inceleme sonuçlarını ölçülen değerler ile birlikte "normal" ya da "normal değil" olarak belirtiniz.

Ferritin	:	
Hemoglobin	:	
Hematokrit	:	
PLT	:	
MPV	:	
PCT	:	
PDW	:	
RBC	:	
MCV	:	
RET	:	
MCH	:	
MCHC	:	
RDW	:	
EOS	:	
%EOS	:	
BASO	:	
%BASO	:	
NEU	:	
%NEU	:	
LYM	:	
%LYM	:	

MONO	:	
%MONO	:	
Kreatinin	:	
Toplam bilirubin	:	
Direkt bilirubin	:	
ALT	:	
AST	:	
ALP	:	
Kreatinin kinaz	:	
LDH	:	
CRP	:	
EKG	:	



Tedavide kullanılan ilaçlar ile ilgili olarak aşağıda belirtilen bilgileri veriniz.

Müstahzar adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :
Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Müstahzar adı :
Etken madde miktarı :
Farmasötik şekil :

Bir kezde kullanılan doz :
Günde kaç kez kullanıldığı :
Toplam günlük doz :
Kullanıldığı süre :

Tedavide kullanılan varsa diğer tedavileribelirtiniz.

.....
.....
.....
.....



ÖZGEÇMİŞ

Dilşah Ezgi YILMAZ 19/10/1988 tarihinde Adana’da doğmuştur. İlköğrenimini Andırın Atatürk İlkokulunda, orta ve lise öğrenimini Adana Tabipler Odası İlköğretim Okulu ve Emine Nabi Menemencioğlu Lisesinde tamamlamıştır. 2013 yılında Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun olmuştur. 2015 yılında Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Farmakoloji Ana Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başlamıştır. İngilizce Bilmektedir.

