

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**RESMİ KURUM REÇETELERİNİN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ
BAKIMINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECZ. ERKAN YILMAZ

123589

123589

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. NURETTİN ABACIOĞLU

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİSTON MERKEZİ**

ANKARA 2002



SEVGİLİ AİLEM'E



Tez çalışmam sırasında ve tezimin hazırlanmasında

bana yardımcı olan danışmanım

Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU'na sabrı ve ilgisi için ...

*Yardımlarından ve desteklerinden dolayı Arş. Gör. H. Selen SÖYLEMEZ'e
ve Arş. Gör. Feyza ADEMOĞLU'na*

Ablam Dr. Ayşegül YILMAZ-DİLEKÖZ'e ve eniştem Dr. Ergin DİLEKÖZ'e

Ve Osman ÖZKAYA'ya

Ve burada isimleri yazılı olmayan sayısız insana tüm kalbimle

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

I. Giriş ve Amaç.....	1
II. Genel Bilgiler.....	3
II.1. Polifarmasi ve Taşıdığı Riskler.....	3
II.2. İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	5
II.3. İlaç Etkileşimlerinin Sonuçları.....	7
II.3.1. Yararlı Etkileşimleri.....	9
II.4. İlaç Etkileşimlerinin Ortaya Çıkışını Kolaylaştırıcı Etkenler.....	10
II.5. İlaç Etkileşimlerine Hastaların Gösterdiği Yanıtlardaki Farklılıklar.....	12
II.5.1. Hastayla İlgili Faktörler.....	12
II.5.2. İlaç Kullanımıyla İlgili Faktörler.....	15
II.6. İlaç Etkileşimlerinin Mekanizmaları.....	19
II.6.1. Farmakokinetik Etkileşmeler.....	19
II.6.1.1. Absorbsiyon Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşimler.....	19
II.6.1.2. Dağılım Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşimler.....	22
II.6.1.3. Metabolizasyon Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler.....	24
II.6.1.4. P-Glikoprotein Aracılı İlaç Etkileşmeler.....	27
II.6.1.5. İtira Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşmeler.....	29
II.6.2. Farmakodinamik Etkileşmeler.....	32
II.6.2.1. Sinerjizma.....	32
II.6.2.2. Antagonizma.....	32
II.7. Sağlık Sektörünün Görevleri.....	35
II.7.1. Bilgisayar Destekli İlaç Etkileşimleri Uyarı Sistemleri.....	37
II.7.2. Advers İlaç Etkileşimlerinden Korunma Yollarının Temelleri.....	38

III. Materyal ve Yöntem.....	40
III.1. Materyal.....	40
III.2. Yöntem.....	40
III.2.1. İstatistiksel Analiz.....	42
IV. Bulgular.....	43
IV. (Tablo 7) Ade nhibitörlerine ait ilaç etkileşimleri.....	48
IV. (Tablo 8) Kalsiyum kanal blokörlerine ait ilaç etkileşimleri.....	48
IV. (Tablo 9) Beta blokörlere ait ilaç etkileşimleri.....	49
IV. (Tablo 10) Antikoagülanlara ait ilaç etkileşimleri.....	50
IV. (Tablo 11) Antihiperlipidemik ilaçlara ait ilaç etkileşimleri.....	51
IV. (Tablo 12) Dijitalere ait ilaç etkileşimleri.....	52
IV. (Tablo 13) Diüretiklere ait ilaç etkileşimleri.....	53
IV. (Tablo 14) Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlara ait ilaç etkileşimleri.....	54
IV. (Tablo 15) Solunum sisteminde kullanılan ilaçlara ait ilaç etkileşimleri.....	55
IV. (Tablo 16) Antibiyotiklere ait ilaç etkileşimleri.....	56
IV. (Tablo 17) Hipnosedatif ilaçlara ait ilaç etkileşimleri.....	57
IV. (Tablo 18) Antidepresan ve antimanik ilaçlara ait ilaç etkileşimleri.....	58
IV. (Tablo 19) Nöroleptik ilaçlara ait ilaç etkileşimleri.....	59
IV. (Tablo 20) Antiepileptik ilaçlara ait ilaç etkileşimleri.....	59
IV. (Tablo 21) Analjezik ve antipiretik ilaçlara ait etkileşimler.....	60
IV. (Tablo 22) Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlara ait etkileşimler.....	61
IV. (Tablo 23.I.) Diğer amaçlar için kullanılan ilaçlara ait etkileşimler.....	62
IV. (Tablo 23.II.) Diğer amaçlar için kullanılan ilaçlara ait etkileşimler.....	63
V.Sonuçlar ve Tartışma.....	64

VI. Özet.....	73
VII. Summary	74
VIII. Kaynaklar.....	75
IX. Özgeçmiş	79



I. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanların ilaçlara olan ilgisi, Sir William Osler' in "İnsanları, hayvanlardan ayıran belki de en önemli özelliklerden birisi, ilaç kullanma arzusudur" sözü ile vurgulanabilir, bu söz belki biraz abartılı da olsa, insanlar yüzyıllardır hastalıklarının çözümlerini farklı yerlerde aramışlardır²⁴. Son yüzyılda bu arayışların bir sonucu olarak, polifarmasi, özellikle son zamanlarda, sık kullanılan bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Geçmişten bugüne kadar olan sürede ilaçlara olan ilgi, belki de, bir çok faktörün bir araya gelmesiyle hiç olmadığı bir noktaya gelmiştir. Günümüzde ki yaygın inanış; bir ilaç ağrıyı hafifletiyor, iki ilaç bu ağrıyı geçiriyorsa, üçü muhtemelen her derde deva gelmektedir, şeklindedir.

Polifarmasi, hastalıklara karşı savaşımızda ortaya çıkmasına karşın, belki de şu an kendisi bir hastalık haline gelmiştir²⁴. Birden fazla ilacın bir arada kullanılması ilaç etkileşimleri ve advers ilaç reaksiyonu insidansının artması, hasta uyuncunun bozulması ve maliyetin artması gibi birçok risk faktörünü de beraberinde getirmektedir^{8,25,46}.

Yukarıda sayılan faktörlerden birisi olan ilaç etkileşimleri son yıllarda daha fazla dikkat çekmekte, polifarmasiye olan eğilim bu problemin önemini arttırmaktadır. Örneğin, hastanede tedavi görmekte olan hastalara genellikle altı veya daha fazla sayıda ilacın bir arada verildiği bilinmektedir. Aynı durum, ayakta tedavi gören hastalar için de geçerlidir, fakat bunların ortalama ne kadar ilaç kullandığı konusunda yeterli bilgi yoktur; ancak bilindiği gibi, kişiler doktorlar dışında arkadaşlarının önerisi ile veya kendi kendilerine de bazı ilaçları almaktadırlar. Oysa, kullanılan ilaç sayısı ile doğru orantılı olarak istenmeyen ilaç-ilac etkileşimlerinin sayısı da artacaktır. Sık olarak kullanılan ilaçlarla ilgili etkileşmeler veya belirli hastalıkların tedavisi için bir arada kullanımlarına alışılmış ilaçlar arasındaki etkileşmeler özellikle önem taşımaktadır. Bu durum reçetesiz satılan ilaçlar açısından da

önemlidir; örneğin, çok yaygın olarak kullanılan ve adeta ilaç olarak düşünülmeyen aspirin pek çok ilaçla etkileşmeye girmektedir⁶.

Etkileşme denilince bir ilacın etkisinin diğer bir ilaç tarafından kalitatif veya kantitatif olarak değiştirilmesi anlaşılmaktadır. Genellikle iki ilaç eşzamanlı olarak vücutta bulunursa, aralarında bir etkileşme olması olasılığı vardır. Ancak, kalıcı etkiye sahip bazı ilaçlar da kendilerinden sonra vücuda giren ilaçlarla etkileşebilirler⁶.

İlaç-ilaç etkileşimleri çok çeşitli olabilir ve bunların sonucunda etkileri azalabilir, artabilir, etkide kalitatif değişimler olabilir veya toksik etkiler gelişebilir. Bazen, terapötik etkiyi arttırıp toksik etkiyi azaltmak amacı ile ilaçlar bilinçli olarak bir arada verilmektedir. Ancak çoğunlukla, değişik amaçlarla aynı devrede kullanılan ilaçlar arasında oluşan etkileşmeler öngörülmemekte ve sonuçta istenmeyen durumlar ortaya çıkmaktadır⁶.

Bu çalışmanın amacı; polifarmasinin bir sonucu olarak karşımıza çıkan ilaç etkileşmelerinin incelenmesi amacıyla, 2001 yılında Ocak ile Kasım ayları arasındaki T.R.T Genel Müdürlüğü, Türkiye Büyük Millet Meclisi ve Milli Savunma Bakanlığı kurumlarına ait resmi kurum reçetelerinin bir eczane örneğinde (Yılmazlar Eczanesi-Ankara) incelenmesidir.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. POLİFARMASİ VE TAŞIDIĞI RİSKLER

Polifarmasi, çeşitli ilaçların bir arada kullanılması olarak adlandırılmaktadır^{8,27}. Son 25 senedir reçeteli olarak satılan ilaçların kullanımında ciddi bir artış gözlenmiştir. Yaklaşık olarak bir birey yılda 2.4 ila 7.4 arasında reçete almaktadır. Özellikle ileri yaşla beraber bu oran yılda 13 reçeteye kadar çıkabilmektedir²⁶.

Günümüzde modern ilaçların da yardımıyla hastalıkların kontrolü ve tedavisi mümkün olmuştur. Fakat en önemli noktalardan birisi, tedaviye bir tane bile gereksiz ilacın eklenmesi hastanın toksik bir reaksiyonla karşılaşma şansını artırmaktadır^{35,46}. İlaçlarla ilgili advers olaylar toplum için oldukça önemli ve pahalı bir halk sağlığı problemidir⁴⁷. Hastane başvurularının yaklaşık %3 ila 23' nü advers ilaç olayları oluşturmaktadır, aynı zamanda bu durum hastaların hastanede kalış sürelerini uzatmakta, mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır^{13,21}.

Her yıl, bir buçuk milyonun üzerinde Amerikalı ilaç reaksiyonlarından dolayı hastanelere kabul edilmektedir. 30 yılın üzerinde bir süre boyunca 39 çalışmanın sonuçlarında, her yıl hastanelerde 100.000'in üzerindeki ölüm olaylarından reçeteli ilaçların sorumlu olduğu bildirilmektedir^{2,18}. Bu sayı, advers ilaç reaksiyonlarının ölüm nedenlerinin sıralamasında altıncı sıraya oturmasına neden olmaktadır. Bu araştırmalar hastane dışındaki ilaç kaynaklı ölümleri ve hataları kapsamamaktadır². Tahmin edilen değer, her yıl en az yılda 125.000 insanın, yanlış ilaç, yanlış doz ve hatalı kombinasyonlar gibi ilaçla tedavi sırasında yapılan hatalardan dolayı kaybedildiğidir¹⁸. Ortalama her gün 360 kişi ilaçlardan dolayı hayatlarını kaybetmektedir. İlaçların neden olduğu mortalite ve morbidite Amerika Birleşik Devletlerinde toplam her yıl, ortalama 136 milyar dolara mal olmaktadır. Bu diyabet ya da

kardiyovasküler hastalıklar için yapılan harcamalardan daha fazladır⁴⁷. Türkiye ile ilgili sağlıklı istatistiki bir bilgi bulunmamaktadır.

Advers ilaç olayları kendi aralarında iki ayrı kategoriye ayrılmaktadır. Advers ilaç reaksiyonları ve ilaç etkileşimleri. **Advers ilaç reaksiyonları**; reçetelendirilmiş bir ilacın terapötik olmayan bir etkisidir, şeklinde ifade edilir⁴⁷. Kortikosteroidlerle, antineoplastiklerle, fenotiazinlerle ve birçok başka ilaçla tedavi edilen hastalarda, tedavide istenilen sonucun elde edilebilmesi için belirli yan etkiler yaşanmakta ve bazen de bunlar göze alınmaktadır²⁰. Advers ilaç reaksiyonlarının önlenmesi zordur, çünkü tahmin edilmesi güçtür ve normal farmakolojik dozlarda bile görülebilir. **İlaç etkileşimleri**; tek başına verilen bir ilacın beklenen farmakolojik ya da klinik cevabının, aynı anda bir veya daha fazla ilaçla bir arada verilmesiyle oluşan yanıttan farklı olması olarak ifade edilir. İlaç etkileşimleri sonucunda tedavide başarısızlık, farmakolojik cevapta ya da toksik cevapta artış olabilir. Toksik reaksiyon artması ölümcül dahi olabilir²⁰. Bir çok ilaç için, etkileşme mekanizmaları tanımlandığından ilaç etkileşimlerinin önceden tahmini ve önlenmesi daha kolaydır^{20,47}. İlaç etkileşimleri advers ilaç olaylarının yaklaşık olarak üçte birini ve bunun topluma olan maliyetinin de yaklaşık olarak %50'sini teşkil eder⁴⁷. 1974 yılında, Boston ilaç izleme programının yaptığı bir çalışmada ilaç etkileşimlerinin, yaklaşık 26.000 ölüm olayından sorumlu olduğu bildirilmiştir¹¹.

II.2. İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Adı geçen ilaç etkileşimi kavramının tanımı basitçe şöyledir; tek bir ilacın hareketi ile açıklanamayıp, iki ya da daha fazla ilacın eşzamanlı etkisinden oluşan farmakolojik bir tepki^{19,28}. Bir çok ilacın aynı anda kullanılması yeni değil, ilaç terapisinin kendisi kadar eskidir, ancak ilaç etkileşimlerinden kaynaklanan etkiler son zamanlarda keşfedilmiştir. Buna ek olarak, ilaç etkileşimlerini araştırmak için kullanılan metotlar ve etkileşim mekanizmalarının tanımlanması da yeni gelişmelerin sonucudur. Etkileşim terimi sadece olumsuz bir durumu ifade ediyor gibi olsa da bu yanlıştır. Bir çok ilaç etkileşimi yararlıdır ve tedavi için gereklidir. Toksik bir ajanla karşılaşma sırasında kullanılan antidotlar, anestezi sonrasında kaslardaki gevşemeyi tekrar normale döndürmek için kullanılan parasempatomimetikler yine bu etkileşim çerçevesi içerisinde terapötik tedavide kendilerine yer bulmuşlardır³⁶. Ancak günümüzde “ilaç etkileşimleri” genellikle istenmeyen etkileşimleri çağrıştıran bir terim olarak kullanılmaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada da bu terim, advers ilaç etkileşimlerini ifade etmek isterken, diğer çalışmalarda olduğu gibi yanlış kullanılabilmiştir³³.

Boston ilaç izleme programının yaptığı bir çalışmada, advers reaksiyonların % 22.1’i ilaç etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır¹⁶. Hastanede yatan hastalar üzerinde yürütülen bir çalışmada ise reçetelerin %4’ünde etkileşim saptanmıştır¹⁶. Başka bir çalışmada, senede ortalama kişi başına 9.2 reçete düşen ayakta tedavi gören hastalarda ilaç etkileşimleri %6 oranında görülmüştür²⁶. Türkiye’de 700 reçete üzerinde yapılan reçetelerin farmakoterapötik uyumsuzlukları açısından inceleyen, ortalama bir bireye 3.75 ilaç düşen bir çalışmada ise reçetelerin %9.4’ünde ilaç etkileşimleri saptanmıştır²⁷.

Şanslıyız ki, bu etkileşimler, etkileşen kombinasyonları alan hastaların küçük bir kısmında görülmektedir. Her ne kadar etkileşen kombinasyonları kullanan hastaların

büyük kısmı sadece hafif etkiler yaşamaktaysa da, sınırlı sayıda hasta ciddi yan etkilerle karşılaşmakta ve enderde olsa, bu ölümcül olabilmektedir^{13,20}.

Hiç kimse ölümlerin ne kadarının ilaç etkileşimlerinden kaynaklandığını bilmemektedir^{17,18}. Ne FDA (Amerika’da İlaç ve Gıda Dairesi) ne de ilaç üreticileri olayın boyutunu saptamak için organize ve sistematik bir yol izlememektedir. Çok kısıtlı sayıda market öncesi yürütülen çalışmalarda ilaç etkileşimlerinin herhangi bir zararlı etki oluşturup oluşturmayacağı incelenmektedir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan mibefradil, yalnızca eczanelere girdikten bir sene sonra ilaç etkileşimleri ile alakalı bir çok ölüm vakasının bildirilmesinden sonra Haziran 1998’de aniden raflardaki ömrünü bitirmiştir^{1,2,17}. Mibefradil’in, hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçların, antidepresanların ve antihistaminiklerin de aralarında bulunduğu en az yirmialtı farklı çeşit ilaçla etkileşime girdiği bildirilmiştir^{2,17}. Durumun vehameti dünya genelinde yaklaşık olarak 400.000 insanın ilacı kullanmasına kadar tam olarak anlaşılamamıştır¹⁷. İlaç etkileşimleri bu şekilde bir çok ilacın pazarındaki akibetini belirlemektedir⁴⁸.

II.3. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN SONUÇLARI

İlaç etkileşimlerinin sonucunda oluşan etkiler, büyük çoğunlukla istenilen veya klinik açıdan önem taşımayan etkiler olduğu halde, hastaların ve araştırmacıların ilgilerinin daha çok yoğunlaştığı diğer bir etki de advers etkilerdir. Yararlı olarak ifade edilen ilaç etkileşimleri; farklı mekanizmalara sahip iki yada daha çok ilacın yararlı terapötik etkilerinin bir arada kullanılmasıyla oluşan yanıt tedavi için faydalı ise bu yararlı bir etkileşimdir (Yüksek kan basıncının daha etkin düşürülmesinde birden fazla ajanın bir arada kullanılması)⁹.

Potansiyel ilaç etkileşimlerinin sıklıkla oluşması, ancak bu etkileşimlerin klinik sonuçlarının daha az sıklıkta görülmesi, iki şekilde açıklanabilmektedir⁴⁸. İlk olarak, ilaçların çoğunun etkileşim sonucu oluşturduğu etki düşük olmaktadır ve herhangi bir etki oluşsa bile bu hasta için klinik açıdan önemli sonuçlar yaratacak bir durum oluşturmaz. Asetaminofen ve izoniazid arasındaki etkileşim örneği bu olayı açıklayabilmektedir. Yedi gün boyunca 300mg/gün dozunda izoniazid uygulaması asetaminofen metabolizasyonu için gerekli mikrozomal enzimleri yaklaşık %70 oranında inhibe etmektedir. Oran oldukça yüksek görünmesine karşın, bu asetaminofenin eliminasyonu için minör yollardan biridir. Yalnızca asetaminofen eliminasyonunda yaklaşık olarak %15'lik bir azalmaya yol açmaktadır. Bu da yaklaşık olarak %18'lik bir asetaminofen dozunun artırılmasına eşdeğer bir etki oluşturur. Bunun sonucunda neredeyse saptanamayan klinik etkiler oluşmaktadır. İkinci olarak da, bir çok ilaç geniş bir terapötik aralığa sahiptir⁶. Bu gruptaki (penisilinler) ilaçların konsantrasyonlarının iki hatta üç katına çıkması bir çok durumda herhangi bir advers reaksiyona neden olmamaktadır⁴⁸.

Bir doktorun, hastanın kullandığı ilaçlara yeni ilaç eklemesi yaptığında, bugüne değin belirlenmemiş olan bir ilaç etkileşimine yol açabileceği önemle

vurgulanmıştır²⁴. Bu riskler bazen elde varolan farmakolojik bilgilere dayanılarak önceden tahmin edilebilmektedir; ancak bu bilgilerin çoğuna bir çok hastanın kaybedilmesinden sonra ulaşılmıştır. Japonya’da 16 kanser hastasının hayatını kaybetmesinin nedeni zamanında farkına varılamayan ilaç etkileşimleridir. Herpes zoster rahatsızlığı amacıyla yeni bir antiviral ilaç olan sorivudin ile tedavi olan hastalar aynı zamanda antineoplastik ajan olarak da 5-fluorouracil veya diğer fluoropirimidin türevi ilaçlar ile tedavi altındaydılar. Başta açıklanamayan ölümlerin ardından sorivudin’in, fluoropirimidin’in inaktivasyonu için sorumlu olan dihidropirimidin dehidrogenaz enzimi için güçlü bir inhibitör olduğu anlaşılmıştır. Bu alanda yapılan çalışmaların artması ve buna benzer bir çok olayın incelenmesiyle ilaç etkileşimleri, daha ilaç geliştirilme aşamasında saptanabilmekte ve bu etkileşimin hasta üzerinde oluşturacağı etkiler önceden tartışılabilmektedir⁴⁸.

II.3.1. Yararlı Etkileşmeler

İlaç etkileşimlerinin bütünüyle zararlı, kaçınılması gereken bir durum olduğu yanlış bir ifadedir. İlaç etkileşimlerinin iyi anlaşılması onların zararlı etkilerinden korunmanın yanında bir çok alanda ilaç etkileşmelerinin yararlı olarak kullanılmasını sağlamaktadır⁹. İmmünosüpresyon ajanı olarak kullanılan siklosiporin organ transplantasyonlarından sonra ret cevabını önlemede kullanılan etkin bir ilaçtır. Etkili bir ilaç olmasının yanında ne yazık ki oldukça pahalıdır. Siklosiporin vücutta büyük oranda sitokrom P4503A4 enzim sistemi tarafından metabolize olmakta ve sitokrom P4503A4 inhibitörü olan ketokanazol tedaviye eklenince siklosiporin biyoyararlanımı yaklaşık iki katına çıkmaktadır. %60 ila %80 oranında ilaç dozu azaltılsa bile, yine etkin bir tedavi sürdürülebilmektedir. Bu kombine tedavi, iyi tolere edilebilen, etkin ve en önemlisi diğerlerine göre çok daha ucuzdur. Bu tedavinin en az 1-4 sene arasında sürdürüldüğü düşünülürse sorunun önemi çok daha iyi anlaşılmaktadır¹². Yine oldukça sık kullanılan bir diğer bir etkileşme de, penicilin ile probenesisid arasında görülmektedir. Probenesisid, penisilin'in böbreklerdeki kaybını azaltarak plazma düzeylerini arttırmaktadır. Gonore, endokardit, difteri tedavisi sırasındaki gibi, daha yüksek ve uzun süren plazma konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulan durumlarda bu kombinasyon sıklıkla kullanılmaktadır^{4,19,33}. Penisilin'in pahalı olduğu zamanlarda bu kombinasyon, tedavinin maliyetini azaltmada oldukça başarılı şekilde kullanılmıştır¹⁹.

II.4. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN ORTAYA ÇIKIŞINI KOLAYLAŞTIRICI ETKENLER

Hekimlerin tüm etkileşimleri bilmeleri ve hatırlamaları oldukça zordur. Birçok durumda risk oldukça düşük olduğundan, en azından akıllıca davranarak, büyük oranda advers ilaç etkileşimlerinin oluşmasını kolaylaştıran faktörlerin değerlendirilmesiyle de bu riski daha da azaltılabilir. Hastaları yüksek risk grubuna sokan etmenlerden bazıları şunlardır⁴³.

Terapötik İndeksi Dar Olan İlaçlar

Terapötik indeksi dar olan bir ilaç tedaviye eklenince veya çıkarılınca mutlaka tedavinin izlenmesi gerekmektedir⁴. Varfarinin antikoagülen etkisi, varfarin ile K vitaminin, karaciğerde kompetatif dengesine dayalıdır. Varfarin veya K vitamininin farmakokinetiğinde ufak değişiklikler kanama süresini ve ihtiyaç duyulan varfarin dozunu değiştirecektir. Bu nedenle bir çok klinik, hastaları diğer her türlü reçetelenmiş veya OTC grubundan ilaçların, daha ötesinde son zamanlarda üzerlerindeki ilgi gittikçe artan bitkisel ilaçların, kanama süreleri tekrar gözden geçirilmeden kullanılmaya başlanılmaması ve bırakılmaması konusunda uyarıda bulunmaktadırlar^{43,48}.

Fazla Miktarda İlaç Kullanan Hastalar

Kullanılan ilaç miktarının artmasıyla advers ilaç reaksiyonlarının oluşma riski de artacaktır^{26,42}. Bu artışın en önemli sorumlularından birisi de advers ilaç etkileşimleridir. OTC ilaçları, topikal ilaçlar hatta bitkisel çaylar bile bu artışa katkıda bulunmaktadırlar⁴⁸. Ne kadar çok ilaç, ilaç rejimine eklenirse etkileşim sıklığı artmaktadır^{26,42}. Bir hastane çalışmasında 6-10 ilaç alan hastalarda etkileşme oranı %7 olarak bildirilmişken, 16-20 arasında ilaç kullanan hastalarda bu oran %40'a kadar çıkmıştır⁴². Bitkisel tedavi yöntemlerinin son zamanlarda hız kazanmasıyla beraber bu etkileşimler de artmaktadır.

1997 yılında Amerika'lıların %12.1'i bitkisel tedavi yöntemleri kullanmışlardır. İlaç kullanan bireylerin %18.4'i, aynı anda bir bitkisel ilaç veya vitamin yada her ikisini birden kullanmaktadır⁴⁶.

Ciddi Fizyolojik Bozukluğa Sahip Hastalar

Bir veya daha fazla biyolojik sistemdeki fizyolojik yeteneğini kaybetmiş hastalar, çoğunlukla daha fazla kombine ilaç tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Nispeten sağlıklı bireylere verildiğinde geniş bir terapötik aralığa sahip ilaçlar, bu gruptan hastalara verildiğinde şaşırtıcı biçimde dar bir terapötik aralık sergilerler; örneğin normal bir hastada diş ağrısı için opioidler güvenle kullanılırken solunum yetersizliği sınırda olan hastalarda bu tehlikeli olabilmektedir. Bu tip hastalarda ilaç etkileşmesinden kaynaklanan ufak değişiklikler büyük sorunlara yol açmaktadırlar⁴⁸.

HIV Enfeksiyonu Bulunan Hastalar

HIV ile infekte olmuş bireyler, bir çok organ hasarı ve enfeksiyon riskine çok daha açık olduğundan bu grup ayrı olarak değerlendirilmiştir. Bu gruptaki hastalar, ilaç etkileşimi hakkında yetersiz bilginin olduğu, bir çok yeni ve toksik ilaç kombinasyonu kullanmaktadır^{39,44}.

Pasif Hastalar

Ayakta tedavi olan hastaların çoğu daha az ilaç kullandıkları ve tedavi sırasında aktif rol oynadıklarından advers ilaç etkileşim riski daha azdır. Aktif hastalar tedavi sırasında yarar-zarar oranının kendi lehinde olması için çabalamaktadırlar. Pasif hastalar ise genellikle bir çok ilacı kullanmaları için gereken nedenleri bilmemekte ve aynı zamanda doktorların önerilerini çok fazla dikkate almamaktadırlar. Psikiyatrik hastalar ve yaşlılar, pasif hasta grubunun önemli bir kısmını oluşturur³⁴.

İlaç Bağımlısı Hastalar

İlaç bağımlısı olan hastalar çoğunlukla yüksek dozlarda, tütün, alkol, legal olmayan ilaçlar, OTC ilaçları da kullanmaktadırlar. Bu grupta ilaç kullanımı istikrarsızlık göstermektedir⁴⁸.

II.5.İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNE HASTALARIN GÖSTERDİĞİ YANITLARDAKİ FARKLILIKLAR

İlaç etkileşimleri konusunda görülen şaşırtıcı sorunlardan bir tanesi, etkileşimlerin belirli bir hastadaki klinik sonuçlarının tam olarak tanımlanamamasıdır. Herhangi bir etkileşimin klinik etkileri, literatürde ne kadar iyi gösterilmiş olursa olsun, her hastada görülmediği gibi görüldüğü hastalarda da aynı yoğunlukta olmayabilir^{10,20}. Etkileşen iki ilacın etkileştiği sıradaki bazı koşullar, ilaç etkileşiminin sonuçlarının değişmesine katkıda bulunmaktadır. Bu koşullar içerisinde hem hastanın klinik durumu hem de ilaçların kullanım şekli vardır. Bu değişkenlere gereken önemin verilmemesi konusunda, ilaç etkileşimleri çok daha büyük bir karmaşa yaratmaktadır. Hekim, bu etkenlerden ötürü, etkileşen ilaçların benzer kombinasyonların (aynı dozlarda da olsa), bir hastada ciddi yan etkilere yol açabilirken, başka bir hastada hiçbir etkiye neden olmayabileceğini göz önünde bulundurmalıdır. Dikkate alınması gereken değişkenler iki grup altında işlenebilir; hasta ve ilaç kullanımıyla ilgili faktörler²⁰.

II.5.1 HASTAYLA İLGİLİ FAKTÖRLER

Hastalık Durumu: Diyabet, tiroid, alkolizm ve çeşitli gastrointestinal rahatsızlıklara sahip hastalar, ilaçlara, bu hastalıkların bulunmadığı hastalara göre farklı

tepkiler verebilirler. Bu bağlamda rahatsızlıklar, hastanın bu yan etkileri yaşamasına da neden olabilir²⁰.

Böbrek Fonksiyonlarının Değişmesi: Glomerüler filtrasyon hızında bir azalma veya böbrek tübüler fonksiyonlarının bozulması, ilaç etkileşimlerinin görülmesine sebep olabilecek ilaçların serum düzeylerinin artmasına neden olabilir²⁰. 80 yaşındaki bireyin kreatin klerensi, 30 yaşındaki birekinin yarısı kadardır^{7,26}.

Karaciğer Fonksiyonlarının Değişmesi: Karaciğer fonksiyonlarındaki önemli bir azalma, teorik olarak ilaç metabolizmasının azalmasından kaynaklanan ilacın artmış kan seviyelerine neden olmaktadır^{2,37}. Azalmış karaciğer kan akımı sayesinde mikrozomal aktivite de azalmıştır^{7,26}.

Serum Protein Seviyelerinin Değişmesi: Bir çok ilaç, vücutta plazma proteinlerine bağlanırlar ve aynı anda vücuda verildiklerinde bağlanma yerleri için birbirleriyle yarışır²⁶. Bu yarış sonunda, plazmada etkileşmeye girenlerden birisinin serbest ilaç miktarı artacaktır¹⁸. Yaşla beraber serum albumininde yaklaşık %20'lik bir düşüş gözlenmektedir. Bunun sonucunda da serbest ilaç miktarı daha da artmaktadır²⁶.

Su, pH, ve Elektrolit Dengesi: Zayıf asitler ya da zayıf baz özelliği taşıyan ilaçların iyonizasyonu, üriner pH değişikliklerinden etkilenebilmektedir. Bundan dolayı ilacın böbrekten atılımı farklılaşabilir. Yaş ile birlikte vücutta bulunan toplam su kitlesi azalmıştır, bu da suda çözünürlüğü fazla olan ilaçların dağılma hacminin azalması demektir. Yine yaş ile birlikte vücuttaki yağ oranı artar, dolayısıyla lipofilik ilaçların yarılanma süreleri artacaktır^{7,41}.

Gıdalar: Gıdalar, bazı ilaçların gastrointestinal emilimini etkileyebilir, böylece kan düzeylerini ve etkileşim potansiyelini değiştirebilir^{20,23,33}.

Çevresel Etkiler: İlaçların vücutta oluşturduğu etkiler ve ilaç etkileşimleri, böcek ilaçları, hava kirliliği ya da sigara kullanımı gibi birçok çevresel faktörden etkilenebilir²⁰.

Farmakogenetik Etkiler: Geçtiğimiz birkaç yıl içerisinde farklı ilaçlar üzerinde yürütülen çalışmalarda, bireyin genetik özelliğinin, ilacın vücuttan uzaklaştırılmasının belirlenmesinde büyük önem taşıdığı anlaşılmıştır. Fakat, farmakogenetik bulgulara bakılıp, çoğu zaman hastaların, önceden belirlenmiş ilacın yan etkisine hangi derecede maruz kalacağını tahmin etmek mümkün değildir^{20,37}.

Yaş: Yaşlı hastaların ilaç yan etkilerine maruz kalmaları ihtimali daha fazla görünmektedir⁷. Bu durumun oluşmasının nedeni, bazıları daha önce de tartışılan (örneğin, böbrek yetmezliği, beslenme yetersizlikleri, aynı anda birkaç rahatsızlığın yaşanması) birkaç farklı etkenden kaynaklanmakta gibi görünmektedir^{20,28}. Yaşlılarda bu riskin daha fazla olmasının sebepleri ;

Yaşlılar diğer yaş gruplarına göre daha çok ilaç kullanmaktadırlar. Amerika’da reçetelenmiş ilaçların yüzde otuz kadarını 65 yaş ve üzeri grup kullanmaktadır³⁴. Ortalama olarak bu yaş grubu, toplumun yaklaşık yüzde on ikisini teşkil etmektedir. 65 yaş ve daha üzeri yaş grubu hastaların üçte ikisi bir yada daha çok ilaç kullanmaktadır. Bu grup için ortalama ilaç tüketimi 5 ila 12 arasındadır⁴¹. %5’den daha az olan grupsa hiçbir ilaç kullanmamaktadır. Yaşlı grup hastalar daha yüksek oranda metabolik rahatsızlıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, artrit gibi kronik ilaç kullanımına neden olan rahatsızlıklara sahip olduğu için daha geniş ve daha uzun bir ilaç tüketimine ihtiyaç duymaktadırlar. Yaşla beraber vücutta önemli fizyolojik değişiklikler oluşmakta, özellikle ilaç metabolizması bozulmakta ve bu grup hastaların ilaç reaksiyonlarına uğramasını kolaylaştırmaktadır². Türkiye’ de yaşlılarda ilaç tüketimi ile ilgili yapılan çalışmada en sık

görülen kronik hastalık, hipertansiyon (%30.7), en sık kullanılan ilaçlar da kardiyovasküler sistem ilaçlarıdır (%26.7)⁵. Yine Türkiye’de huzurevinde kalan 200 birey üzerinde yapılan bir çalışmada kardiyovasküler sistem ilaçları en sık kullanılan ilaçlardır (%31.7)¹⁴.

Yaşlı grup genellikle birden fazla doktora başvurmakta ve her doktor kendi anlayışı çerçevesinde tedavi yapabilmektedir. Aynı zamanda hastalar ilacı tam olarak terk edip edemeyeceğini anlayamayabilmekte^{7,28}, ayrıca kendi aralarında ilaç ve tedavi olasılıklarını paylaşabilmektedir. Bir diğer önemli nokta da; doktorun ilaçla tedavi olan bir hastanın ilaç rejimini tekrar gözden geçirmesi oldukça az rastlanılan bir durumdur. Bir çok doktor hasta ile görüşmede reçete yazma eğilimindedir. Doktor ziyaretlerinin yaklaşık %60’ından daha fazlası reçete ile nihayetlenmiştir. Bu eğilim yaşlı nüfus için daha da fazladır. Tedavinin etkinliği kuşku içerse de ve toksisite riski fazla olsa da yine de her hangi bir şikayet ve hastalığın çözümü çok sık olarak ilaç olmaktadır⁴⁰. Yaşlı hastalar diğer grup hastalara göre OTC dediğimiz reçetelendirilmeden alınabilen ilaçları yedi kez daha çok kullanmaktadır. Çoğu hasta ilaçlarını yanlış bir şekilde kullanmakta, bu da en azından doğru ilaç kullanımıyla azalabilen ilaç etkileşmelerini daha da artırabilmektedir. Bir çalışmada reçetelerin sadece %22’sinin doğru kullanıldığı, %33’nün ise ciddi sonuçlar doğurabilecek şekilde yanlış kullanıldığı gösterilmiştir⁴¹. Birden fazla eczanenin seçilmesi de bu olayın saptanabilirliğini azaltmaktadır^{7,40}.

II.5.2. İLACIN KULLANIMIYLA İLGİLİ FAKTÖRLER

Uygulama Zamanı (İlaçların Kullanım Sıraları): Birbiri ile etkileşen iki ilacın hangi sıra ile kullanıldığı klinik sonucu önemli oranda etkileyebilir. Hasta herhangi bir ilaç kullanırken, asıl ilaç tedaviye eklenince, etkileşim ilk ilacın kullanımı kesilene kadar gözlemlenemeyebilir²⁰. Örneğin bir hasta varfarin uygulamasına başlamadan önce simetidin alıyorsa, herhangi bir etkileşim gözlenmez. Ancak Varfarin dozu ayarlandıktan sonra

simetidin terk edilirse daha yüksek antikoagülan dozuna ihtiyaç duyulacaktır²⁰. Şekil 1’de görülen etkileşme olasılıklarının klinikte ne kadar farklı sonuçlar oluşturduğu daha iyi anlaşılmaktadır¹⁹. Etkileşimin mekanizması hakkında bilgi sahibi olmak, riski minimuma indirerek hekimin ilacı hangi sıralarda hastaya vereceğine yardımcı olmaktadır⁴³.

Kullanım Aralıkları: Özellikle gastrointestinal sistemde geçen etkileşimlerde, etkileşimde bulunan iki ilacın kullanım zamanları birbirine yakın olduğunda, etkileşim daha önemli olmaktadır²⁰.

Tedavi Süresi: Kimi etkileşimler hemen gerçekleşebileceği gibi kimileri de günler hatta aylar sonra ortaya çıkmaktadır. Etkileşimin oluşması için uzun zamana ihtiyaç duyan ilaçlarda tedavinin kısa tutulması, etkileşimin görülmesini engelleyecektir. Lityum ve karbamazepin’in bir arada kullanımlarıyla ortaya çıkan nörotoksisite ancak uygulamadan günler sonra ortaya çıkmaktadır⁴³.

Etkileşimin Oluşabilmesi İçin Gerekli Doz : Bir çok etkileşim doz bağımlıdır. Genelde ilaç etkileşimleri, ilaçlardan birisi ya da ikisi birden yüksek dozda kullanıldıklarında önemli olmaktadır²⁰. Yüksek dozda kullanılan salisilatlar (aspirin >3 g/gün) probenesisid’in diüretik etkilerini antagonize etmektedir. Ara sıra kullanılan düşük dozlarda bu durum görülmez⁴³.

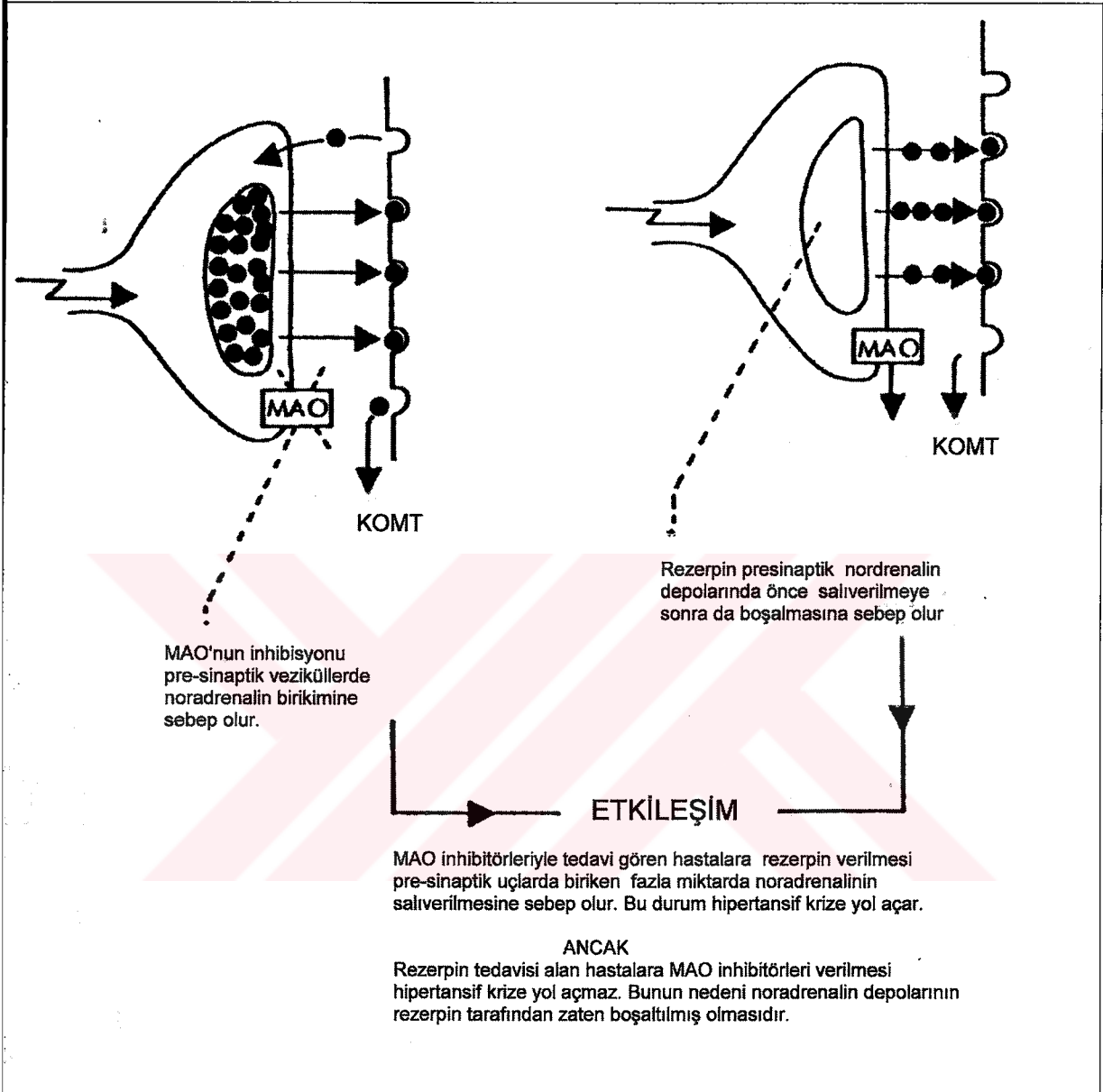
İlacın Takdim Edildiği Preparat Şekli : Aynı ilacın standart tablet yapısı, o ilacın sıvı, kapsül ve enterik kaplı tablet şekilleriyle karşılaştırıldığında, yaşanan etkileşimler arasında ufakta olsa değişiklikler görülmüştür. Fakat ilacın şekli muhtemelen yukarıdaki maddeler kadar önemli değildir²⁰.

Kombine İlaç: Daha önce yapılan çalışmalarda, IV heparin’in antikoagülan etkisinin nitrogliserin preparatlarındaki polietilen glikol tarafından değiştirildiğine inanılmaktaydı. Daha sonra yapılan çalışmalarda asıl bu işte sorumlu olan maddenin

nitrogliserin olduğu anlaşılmıştır. Bir çok sayıda ilacın bu durumda olmasından dolayı, etkileşimin kaynağını saptamak çok daha zorlaşmıştır⁴³.



Rezerpin ve Mao İnhibitörlerinin Presinaptik Bölgedeki Etkileşimleri¹.



Şekil 1. Rezerpin ve monoaminoksidaz inhibitörlerinin presinaptik bölgede gerçekleşen etkileşimleri ve uygulama sıralarının değiştirilmesinin oluşturacağı sonuçlar gösterilmiştir.

Şekil 1. A Manual of Adverse Drug Interactions, Griffin, J.P., D'arcy, P.F., 2nd ed.'dan alınmıştır

II.6. İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİN MEKANİZMALARI

İlaç etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması ve yorumlanabilmesi için bu mekanizmalar sınıflandırılmıştır. Bir çok ilaç birbirleriyle etkileşebilmektedir, bu tek mekanizma ile olabildiği gibi bir çok mekanizmanın bir arada bulunmasıyla oluşabilir²⁰. Etkileşim mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, sağlık personelinin etkileşimleri tahmin etmesine ve bunlardan hastanın ve toplumun korunmasına yarar sağlamaktadırlar. Bunu kolaylaştırmak için ilaç etkileşimleri kendi içinde sınıflandırılırlar. İlaç etkileşimleri mekanizma olarak farmakokinetik ve farmakodinamik olarak ikiye ayrılmaktadırlar^{6,20,23}.

II.6.1. FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER

Bir ilacın, diğerinin absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyonunu değiştirmesi sonucunda vücuttaki düzeylerini, dolayısıyla etki şiddetini veya süresini değiştirme olayı olarak ifade edilebilmektedir^{6,33}.

II.6.1.1. ABSORPSİYON DÜZEYİNDEKİ FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER

Oral olarak alınan bir çok ilaç, gastrointestinal bölgedeki mukoz membranlar boyunca absorbe olmaktadır. Bu düzeydeki etkileşmelerin çoğu daha çok artmış bir absorpsiyondan ziyade azalmış bir absorpsiyonla sonuçlanmaktadır. Burada öncelikli olarak absorpsiyon oranıyla, toplam absorbe olan miktar arasındaki farkın yapılması gerekir. Oral antikoagülanlar gibi toplam absorbe olan kısmın değişmemesi şartı ile absorpsiyon oranının değişmesi klinik olarak önemli sonuçlar yaratmaz⁴². Ancak hipnotikler yada analjeziklerde olduğu gibi verilisinden sonra hızlı ve çabuk bir etki istendiğinde, absorpsiyon oranındaki

azalış, ilacın yeterli serum düzeylerine hızlı bir şekilde ulaşılmasını engelleyecektir⁴⁸.
Absorpsiyon düzeyindeki etkileşimler de farklı mekanizmalarla açıklanabilmektedir.

1. Gastrointestinal pH' ın Değişmesi

Bir ilacın mukoz membranlar boyunca pasif difüzyonla hareket yeteneğini non-iyonize, yağda çözünür formda hangi oranda bulunduğuyla belirlenir. Yağda çözünürlük ise, o ilacın pKa'sı ile ortamın pH'ı tarafından belirlenir. Mide barsak sıvılarının pH'ının değişmesi, oral yoldan verilen ilaçların çözünme, iyonizasyon derecesini etkileyeceğinden absorpsiyon hız ve oranını etkilemektedir. Salisilik asidin midedeki absorpsiyonu düşük pH'larda daha fazla olmaktadır. İlaçlar, gastrointesinal pH'ı, dolayısıyla birbirlerinin absorpsiyonlarını etkilemektedir^{22,42}.

II. Adsorbsiyon, ve Şelat Oluşturma

İlaçların birbirlerini adsorbe ederek veya şelat oluşturup suda çözünemeyen bir kompleks oluşturmasıyla ortaya çıkan bir etkileşimdir. İlaç yeterli derecede adsorbe olamayacağı için belki de terapötik dozlara hiç ulaşamayıp etkisiz kalacaktır. Aktif kömür, genellikle zehirlenme vakalarında, yüksek dozda verilen bir ilacın ardından verilerek o ilacı adsorbe etmesi sağlanır ve ilacın daha fazla oranda absorbe edilmesi önlenir. Ancak normal durumlarda terapötik dozlarda verilen bir ilacın absorpsiyonu da bu durumlarda büyük ölçüde etkilenebilir⁴². Antiasitler de aynı mekanizmayla bir çok ilacı adsorbe ederek ve onlarla şelat oluşturarak ilaçların absorpsiyonlarını azaltmaktadır. Tetrasiklin grubu antibiyotikler özellikle iki ve üç değerli demir, kalsiyum , aliminyum ve bizmut gibi metalik iyonlarla kompleks oluştururlar, bu kompleks yeterince absorbe edilemez ve azalmış antibakteriyel etki ile sonuçlanır^{6,33,39}.

III. Mide Boşalma Hızının ve Gastrointestinal Motilitenin Değişmesi

İlaç absorpsiyonu esas olarak ince barsaklarda meydana geldiğinden, mide boşalma hızının değişmesi genellikle ilaç absorpsiyon hızını etkileyecek, ancak absorbe olan miktar değişmeyecektir^{39,48}. Özellikle parenteral olarak uygulanması mümkün olmayan ve hızlı bir etki istenilen sedatifler ve analjeziklerde bu durum önem kazanır. Mide boşalma hızını etkileyen bir çok faktör vardır; bunlardan bir kaçı arasında gıdalar, duruş pozisyonu, ağır egzersiz, antiasitler, antikolinerjikler ve narkotiklerin de aralarında bulunduğu farklı türde bir çok ilaç sayılabilmektedir⁴⁸. Metoklopramid, sisaprid ve domperidon gibi ilaçlar, mide boşalma hızını artırarak diğer ilaçların daha erken ve daha yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşmasını sağlarlar⁴⁸. İlaçtan çabuk bir etki istenmiyorsa bu tür etkileşme klinik olarak önemli sonuçlar yaratmayacaktır. Ancak mide ortamında dayanıksız olan ilaçların absorpsiyonları, mide boşalması yavaşladıkça azalır(Penisilin G,levodopa) ⁶. Mide barsak kanalının salgı ve motilitesinin değişmesi de etkileşmeye neden olabilmektedir. Gastrointestinal geçiş hızının artması, düşük çözünme hızına sahip veya çok yavaş şekilde absorbe olan enterik kaplı tabletler veya griseofulvin gibi ilaçlarda absorpsiyonun azalmasına neden olacaktır. Gastrointestinal geçiş süresi çabuk olan hastalarda özellikle enterik kaplı tabletlerin dışkıda bulunduğu dair rapor edilmiş olaylar hiç de az rastlanılan bir durum değildir⁴⁸.

IV. Mide-Barsak Kanalına Toksik Etki

Para-aminosalisilik asid, neomisin, kolşisin gibi ilaçlarla kronik tedavi sırasında diğer ilaçların absorbe olduğu barsaklardaki bölgelere hasar veririler, bunun sonucunda diğer ilaçların absorpsiyonu azalabilir⁴⁸. Bu, özellikle tüberkülozda kombine tedavi yapılırken INH ve rifampin absorpsiyonunun PAS tarafından azaltılması yönünden önemlidir^{6,39}.

II.6.1.2. DAĞILIM DÜZEYİNDEKİ FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER

İlaçlar paranteral ya da oral uygulamadan sonra sistemik dolaşıma ulaştığı zaman vücutta dağılmaktadırlar⁴². Bu dağılım, ilacın iyonize hali, yağda çözünürlüğü ve plazma proteinlerine bağlanmalarıyla belirlenir⁴⁸. İlaçların çoğu, bir kısmı çözünmüş olarak kanda taşınırken, kalan miktarı ise büyük oranda plazma proteinlerine, özellikle de bu olayda büyük katkısı bulunan albumine, daha az olarak da beta-globulin ve alfa-1-asit glikoproteinlere bağlanırlar^{22,35}. Plazma proteinlerine bağlanma geri dönüşümlü bir olaydır, ilacın serbest ve bağlı fraksiyonlarıyla olan dengenin bir sonucudur^{2,42}. Sadece bağlı olmayan kısım farmakolojik olarak aktiftir, bağlı olan kısım ise geçici olarak biyotransformasyon ve vücuttan uzaklaştırılmadan korunurlar. Serbest kısım metabolize olduğunda bağlı kısım serbest hale geçer ve normal aktivitesine devam eder².

İlaçlar vücutta bağlandıkları proteinler için birbirleri ile yarışır. Aynı proteine affinitesi yüksek başka bir ilaç eklenince, daha düşük affiniteli olanı bağlanma bölgesinden kovarak onun yerini alır, bu da bazen toksisitenin de eşlik ettiği, kovulan ilacın plazmadaki serbest fraksiyonun konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır^{4,39}. Klinik açıdan etkileşimin derecesi, özellikle serbest fraksiyonun belirgin derecede artmasıyla belirlenir. Bu tip etkileşimler, aşağıdaki koşulların yerine getirilmesiyle daha çok önem kazanır⁴⁸.

1. İlacın sanal dağılım hacminin küçük olması: Etkileşme sonucu ilacın artan serbest fraksiyonu, geniş bir sıvı hacmi içinde dağılırsa veya dokularda bağlanma suretiyle tutulursa konsantrasyon artması önemsiz derecede olur^{25,39,48}.

2. İlacın plazmada albümine bağlanma oranının yüksek olması: İlaç ne kadar yüksek bir oranda plazma albüminine bağlı ise potansiyalizasyon o kadar daha fazla olur; bağlanma oranı düşük olan ilaçlar söz konusu tipte bir etkileşmeye elverişli değildir^{4,3337}.

Örneğin bağlanma oranı %99 olan bir ilacın bağlanma oranının %97' ye indirilmesi serbest fraksiyonunun konsantrasyonunu $\%3 / \%1 = 3$ kat artırır. Oysaki bağlanma oranı %69 olan bir ilacın bu oranının %67' ye düşürülmesi serbest ilaç fraksiyonunu çok az artırmaktadır²².

3. İlacın terapötik aralığı dar olmalıdır^{33,39,48}.

4. İlaç hızlı bir şekilde etki göstermelidir⁴⁸.

Söz konusu etkileşme giren ilaçlar, yukarıdaki koşullara uyduğu takdirde plazmadaki serbest etkin fraksiyonunun belirgin bir oranda birkaç veya daha fazla katı gibi yükselmesine neden olabilir. Bu yükselme öte yandan ilacın biyotransformasyon ve glomerüler filtrasyon suretiyle eliminasyonunu hızlandırır³⁷. Bu yüzden yükselme ve ilaç etkisindeki şiddetlenme kısa sürebilir ve sonra serbest ilaç konsantrasyonu etkileşmeden önceki düzeye dönebilir^{22,39}.

Oral antikoagülanların, örneğin varfarinin, fenilbütazon gibi asidik ilaçlar tarafından plazma proteinlerinden uzaklaştırılması ile serbest fraksiyonu artacaktır. Bu da kısa süreli fakat ciddi kanamalara yol açabilecektir³³. Talbutamid gibi oral antidiyabetik ilaçların serbest fraksiyonlarındaki artış ise hipogliseminin şiddetlenmesine yol açar ki, bu da hasta için tehlikeli olabilir^{6,33}. Yeni doğan bebeklerde bilirubinin albumine bağlı olması, bilirubinin beyine ulaşip hasar yapmasını önlemesi açısından oldukça önemli bir fizyolojik durumdur. Ancak sulfonamid, salisilat gibi asidik ilaçların verilmesi halinde bilirubin serbest haldeki konsantrasyonunu artırarak kernikterus adı verilen beyin hasarına neden olabilmektedir^{33,37}.

Dağılım Hacmini Değiştirmek Suretiyle Etkileşme

Bir ilaç diğerinin dağılım hacmini artırmak veya azaltmak suretiyle onun plazmadaki konsantrasyonunu sırayla düşürebilir veya artırabilir. Oral kontraseptifler su ve tuz retansiyonu yaptıkları için fenitoin ve diğer antikonvülzan ilaçların dağılım hacmini artırır, böylece etkinliğini azaltırlar, bu nedenle fenitoin ile tedavi altındaki epilepsili kadınlar oral kontraseptif kullandıklarında konvülsiyonlar ortaya çıkabilir. Güçlü bir diüretik olan furosemid ekstraselüler sıvı hacmini azaltır ve ilaçların plazma düzeyini yükseltir²².

II.6.1.3. METABOLİZMA DÜZEYİNDEKİ FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER

Düşük ağırlıklı ksenobiotiklerin ve ilaçların safradan ve böbreklerden olan atılımlarını kolaylaştırmak için hidrofilik metabolitleri haline dönüştürülmesi gerekmektedir^{23,39}. Bu sayede ilaçların daha polar formlarına yani daha kolay suda çözünen hallerine geçip kolaylıkla vücuttan dışarı atılması sağlanmıştır^{23,48}. Vücutta bu işlevi gerçekleştiren sistem, mukozalarda, böbreklerde, akciğerde, beyinde ve en çokta karaciğerde bulunan sitokrom P450 enzim sistemidir^{29,38}. Yaklaşık olarak otuzdan fazla enzim grubu içerse de, yalnızca bunların bir kısmı insanda ilaç metabolizmasından sorumlu tutulmaktadır^{4,35}. Farklı enzimlerin belirtilebilmesi için basit bir nomenklatür sistemi geliştirilmiştir^{1,4}. Teofilin metabolizmasından sorumlu enzim sistemi ifade edilirken CYP 1 (bağlı olduğu familya), A (alt familyası), 2 (kodlandığı gen) kısaltmaları kullanılmaktadır^{1,15}. İnsanda en fazla metabolizasyondan sorumlu sitokrom P450 isoensimleri 1A, 2B, 3C, 2D, 2E ve 3A'dır^{39,48}.

Bu enzimlerin aktivitesi inhibe edilebilmekte veya indüklenebilmektedir³⁹. Bu noktada ilaç etkileşimleri ortaya çıkar çünkü bir ilaç diğerinin biyotransformasyonundan sorumlu enzimi aktive edebilir yada indükleyebilir²⁹. İlacın büyük bir kısmı metabolize

oluyorsa (ilacın yalnızca küçük bir kısmı değişmeden vücuttan atılıyor) özellikle bu tip bir etkileşmeden daha fazla etkilenebilir. Bir çok ilaç, potansiyel olarak diğer bir ilacın metabolizmasını inhibe edebilmektedir. İlaçların bir enzimi inhibe etmesinin derecesi, bir çok faktör tarafından belirlenir. Bunlardan bazıları; o enzim için ilacın affinitesi veya etki bölgesindeki ilaç konsantrasyonu olarak sıralanabilir³⁵. Genellikle enzim inhibisyonu doz bağımlı bir olaydır, daha yüksek dozlarda daha büyük bir inhibisyon oluşturmaktadır²⁹.

Etkileşimlerin tahminini zorlaştıran önemli faktörlerden birisi de, enzim inhibitörlerinin aynı zamanda indüklemeye kapasitelerinin de olduğudur¹⁹. Karaciğerde ve diğer bazı dokularda mikrozomal enzimlerin, bazı kimyasallar ve ilaçlarla dikkate değer oranda aktiviteleri artabilmektedir. Enzim indüksiyonu bir çok farklı şekilde oluşabilir. Ancak genel olarak enzim miktarının artması olarak gösterilir. Enzim indüksiyonunun belirgin şekilde görülebilmesi için gerekli olan zaman, enzim inhibisyonu için gerekli olan zamandan genellikle daha fazladır. Belirgin bir etki görülebilmesi için gerekli olan zaman 2 ila 3 hafta sürebilmektedir^{23,48}. Enzim inhibitörleri ise çok daha hızlı, bir veya iki gün içerisinde metabolizmada belirgin etkiler yaratabilirler²³. Enzim indüksiyonu ile ilgili ilacın eliminasyonunda artış gözlenir. Bunun sonucunda ilacın etkisi kaybolabilir. Bazı durumlarda ise enzimin indüklenmesi toksik metabolitlerin oluşumunu hızlandırır. İzoniazid ve asetaminofen uygulanması sırasında, izoniazid, asetaminofenin toksik metabolitlerinin oluşumunu artırarak, asetaminofenin karaciğere olan toksisite riskini daha da artırmaktadır. Özellikle terapötik aralığı dar ve düşük biyoyararlanıma sahip ilaçlarda bu tip etkileşmeler daha da önem kazanmaktadır⁵⁰.

İlaçlar tek bir enzim tarafından metabolize olmadığı gibi sadece tek bir enzimi inhibe etmemekte ya da indüklememektedir^{4,35}. Örneğin simetidin, CYP2D6 , 3A4, 1A2 ve 2C9 enzimlerini inhibe edebilmekte³⁹ ya da kinidinde olduğu gibi, CYP3A4 enzimi için

substrat olmasına karşın CYP3A4 enzimini inhibe etmektedir³². Aynı zamanda ön ilaç şeklinde verilip vücutta metabolize olup etkin ilaç şekline kavuşan ilaçların da aktivitelerinde önemli değişiklikler görülmektedir. Kodeinin vücutta farmakolojik olarak aktif şekline yani morfine dönüşmesi, enzimler yardımıyla olmaktadır^{29,39}.

Büyük bir enzim grubu olmasının yanında bireyler arasında genetik olarak oldukça büyük farklar gösterir^{1,15,35,39}. Bireysel bu farklılıklar, ilaç cevabında ve yan etki oluşturma potansiyellerinde değişiklikler yaratabilmektedir. Bireyler arasındaki genetik farklılıklar, niçin hastalardan birinde ilaç etkileşimleri sonunda ciddi etkiler, diğerinde ise klinik açıdan önem taşımayan sonuçların oluştuğunu açıklayabilmektedir^{15,39}. Diğer bir neden ise yukarıda anlatılan birden fazla enzimin metabolizasyondan sorumlu olması, enzim inhibisyonunun tek bir enzime yüzde yüz oranında spesifik olmaması birden fazla enzimi inhibe etmesiyle açıklanabilmektedir⁴.

Böceklerin çok hızlı şekilde böcek ilaçlarına rezistans göstermesi, metabolize edici enzimlerde görülen genetik değişikliklerin bir sonucudur³⁹.

Bu enzim sistemi ile ilgili bilgilerimiz ve buradaki etkileşmelerin daha iyi anlaşılmasıyla daha güvenli farmakoterapi yolu gözükmemektedir^{38,39}. İlaç etkileşimlerinde doğacak riskleri azaltmakta mümkün olan en iyi yaklaşım, ilaç metabolizasyonunun insandaki genetik ve çevresel etkilerden ne kadar etkilendiğinin tam olarak anlaşılmasıyla gerçekleştirilebilir. Genetik ve moleküler biyoloji bilimi, bize ileride bireylerin tek tek ilaca karşı göstereceği yanıtları aydınlatmada güvenilir bir araç olabilir. Bu sayede bireye göre ilaç çok daha mümkün olacaktır. Bu enzim sistemi üzerinde yapılacak olan klinik testler ileride özellikle doz aralığının seçilmesinde ve toksik etkilerden korunmakta faydalı olacaktır³⁹.

II.1.4. P-GLİKOPROTEİN ARACILI İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

İlaçların vücuttan uzaklaştırılmasında karaciğer ve böbrekler hayati önem taşıyan organlardır. Son zamanlarda, taşıyıcı aracılı ilaç geçişlerinin de buralarda büyük katkı yaptıkları gösterilmiştir. Bu taşıyıcılara örnek olarak, organik anyonların, endojen safra asitlerinin, kanser tedavisinde kullanılan ajanların safraya salgılanması için başlıca görev yapan aktif transport mekanizmaları sayılabilir⁴⁹.

Burada bahsedilen taşıyıcılar arasında büyük öneme sahip, ATA bağlayıcı taşıyıcıların üyesi 170kDa ağırlığında bir plazma proteini olan P-glikoproteinler³⁵, kemoterapi sırasındaki kanser tedavisinde kullanılan ilaçların intaraselüler hedefe ulaşmadan hücre membranından uzaklaştırılmalarından sorumlu tutulması ve bunun kanser kemoterapisi için hayati önem taşıyan bir sorun olmasından dolayı son yıllarda gittikçe daha da önem kazanmıştır^{1,35}. P-glikoproteinler ayrıca ksenobiyotiklerin hücrelere girişine karşı bir bariyer vazifesi göstermektedir. İlaçlar da bir ksenobiyotik olduğu için, P-glikoproteinler tarafından biyoyararlanımları büyük ölçüde etkilenmektedir³⁰. P-glikoproteinler için substrat olma koşulunun ne olduğu tam olarak anlaşılamasa da, genellikle lipofilik ve bir veya iki aromatik halka içeren amfipatik moleküller olmaları çok muhtemeldir³⁰. P-glikoproteinler yaygın bir şekilde adrenal kortekste, proksimal renal tubulde, ince ve kalın barsak mukozalarında, pankreasta, rektumda, akciğerde ve beyinde kan-beyin engeline görev yapar^{30,35,49}. İşlevler doku düzeyinde farklılıklar gösterdiğinden, P-glikoproteinlerin vücutta çeşitli transport işlevlerini üstlendiği düşünülebilir.

P-glikoproteinlerin dokular arasındaki geniş dağılımı ve çeşitli fizyolojik olaylara aracılık etmelerinden dolayı, P-glikoproteinlerin bir ilacın nasıl absorbe edileceği veya uzaklaştırılacağı konusunda oldukça önemli bir rol oynayacağının düşünülmesi gerekir⁴⁹. Örneğin bir ilaç P-glikoproteinler için gastrointestinal sistemde bir substrat ise, bu

ilacın yetersiz bir şekilde absorbe olacağı, P-glikoproteinlerin ilaç absorpsiyonu için bir bariyer vazifesi gördüğü söylenebilmektedir, böbrek tübülerinde substrat olacağı düşünülürse de bunun aktif sekresyonla sonuçlanacağına inanılır. Bunun sonucunda, taşıyıcının başka ilaçlar tarafından inhibisyonu ile klinikte önemli sonuçlar oluşabileceği sonucu çıkartılabilir³².

Tedavide verapamilin terapötik dozları, CYP3A üzerindeki inhibitör etkisinin yanında P-glikoproteinleride inhibe etmektedir. Siklosporin, verapamil ile aynı anda uygulandığı zaman verapamil hem siklosporinin barsaklardaki CYP3A tarafından gerçekleştirilen biyotransformasyonunu azaltır hem de absorpsiyon için bariyer vazifesi gören P-glikoproteinleri inhibe etmesiyle siklosporin düzeylerini daha da artırmaktadır^{1,49}. Diğer ortaya konulan önemli bir etkileşme de, digoksin ile kinidin arasındaki etkileşmedir. Bu önemli etkileşmede, kinidin hem digoksinin dağılım hacmini hem de böbreklerdeki atılımını azalttığı için digoksin düzeyleri artmaktadır¹. Son zamanlara kadar digoksinin, makrolid antibiotiklerle birlikte uygulandığı zaman, digoksinin plazma düzeylerindeki artış, makrolid antibiyotiklerinin mide florasını değiştirmesiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak digoksinin midedeki metabolizmasının bozulabileceği yanında, alternatif bir görüş de makrolid antibiyotiklerinin, P-glikoprotein aracılı digoksinin tübüler sekresyonunu inhibe etmesidir³⁶.

Bu taşıyıcı hakkında çalışmaların daha ileriye götürülmesi ilerde bize yeni tip ilaç etkileşmelerinin daha iyi anlaşılmasında yardımcı olacaktır³⁰.

II.6.1.5. İTRAH DÜZEYİNDEKİ FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER

İlaçların, böbrek pH'ını ve taşıyıcı sistemlerini, birbiri lehinde ve aleyhinde değiştirmesi itrah düzeyindeki etkileşmenin temelini oluşturur. Bir ilacın diğerinin itrahını azaltması onun vücuttaki etkinliğini güçlendirir. Bazen bunun tersi olur, yani bir ilaç diğerinin itrahını artırarak onun vücut sıvılarındaki konsantrasyonunu düşürür; sonuçta, etkisinin azalmasına ve etki süresinin kısılmasına neden olur. Vurgulanması gereken bir nokta, renal itrah hızı değişmelerinden etkilenen ilaçların vücuttan fazla biyotransformasyona uğramadan böbreklerden tamamı ile veya büyük ölçüde değişmemiş şekliyle itrah edilen ilaçlar olmasıdır²².

I.Uriner PH' ın Değişmesi

İlaçların çoğu böbrekler tarafından vücuttan uzaklaştırıldığı için, burası bir çok ilaç etkileşiminin oluşumu için uygundur. Böbreklere gelen ilacın lipid çözünürlüğü fazla ise ve tübülerden kolayca alınabiliyorsa, buradaki pasif bir taşıma sistemiyle tekrar sistemik dolaşıma aktarılır. Zayıf organik asit ve bazların iyonizasyon derecesi, ilacın pKa değeri ve ortamın pH'ı tarafından belirlenir. Böbrek tübülerindeki sıvının pH'ındaki değişiklikler, ilacın reabsorpsiyonunu yada itrahını etkileyecektir^{6,22}. Asidik ilaçlar için, filtratın pH'ı azaltılırsa daha fazla oranda noniyonize duruma geçerler ve reabsorpsiyona daha fazla maruz kalırlar; sonuçta idrarla itrahları azalır, etkileri güçlenebilir ve uzayabilir²². İdrarın kalevileştirilmesi ise zıt yönde değişmeye neden olur. Örneğin kinidin ve amfetaminler gibi önemli kısmı idrardan değişmeden atılan ilaçların vücutta kalış süreleri dolayısı ile etki süreleri idrar asitleştirildiğinde uzar⁶. Amonyum klorür, askorbik asid gibi idrarı asitleştiren ilaçlar verildiğinde ise eliminasyonları hızlanır. Diğer taraftan; salisilatlar, barbitüratlar gibi asidik ilaçlarla zehirlenmelerde, hastaya bikarbonat verilerek zorlu alkali diürez suretiyle ilacın vücuttan uzaklaştırılması hızlandırılmaktadır⁶. İlaçların bu özelliklerinin

anlaşılmasından sonra, zehirlenme sırasında üriner pH'ı değiştirerek, ilacın vücutta kalış zamanı kısaltılmıştır³³.

İdrar pH'ının değişmesi sonucu ilaç etkisinin değişebilmesi için ilacın eliminasyon kalıbı ile ilgili yukarıdaki genel koşula ilave olarak, idrarda elde edilen pH aralığında ilacın iyonizasyon oranının belirgin ölçüde değişebilmesi gerekir. Aksi takdirde pH'nın değiştirilmesi ilaç etkisinde önemli değişme yapmaz. Sözü edilen koşulun göstergesi pKa-pH değeridir. İlacın pKa değeri idrar pH'ının değişebileceği aralık içindeyse (pH 5,5 - 8.5) veya bu uç değerlere yakınsa bu tür etkileşme belirgin olur²².

II.Tübülerden Salgılanma Düzeyindeki Etkileşmeler

Bir çok asidik ilaç ve onların metabolitleri, proksimal tübülüs hücrelerinde aktif transport mekanizmaları ile salgılanırlar. Buradaki etkileşmeler aynı taşıyıcı sistem için birbirleriyle yarışan ilaçların birlikte kullanılmasıyla ortaya çıkar⁴. Aynı taşıyıcı molekülleri tarafından taşınan ilaçlar bir arada bulunduklarında, biri diğeri ile taşıyıcıya karşı yarışır⁴². Taşıyıcıya affinitesi fazla olan bir ilaç, afinitesi düşük olan bir ilacın salgılanmak suretiyle itirahını azaltır ve etkisini güçlendirir⁴². En tipik olarak probenid ve penisilinlerin aynı taşıyıcıya karşı yarışarak penisilinlerin vücutta kalış sürelerini uzatarak etkilerini artırmaları gibi fayda sağlaması^{9,33,37}, ya da salisilatların aynı şekilde metotreksatın eliminasyonunu azaltarak toksisiteye neden olabilmesi gibi etkileşmeler gösterilebilir⁴⁸.

III.Böbrek Kan Akımındaki Değişiklikler

Böbrekler üzerinden gerçekleştirilen kan akımı özellikle renal vazodilatör prostaglandinlerle kontrol edilir. İndometazin gibi NSAİİ ilaçlar prostaglandinleri oldukça güçlü şekilde inhibe ederler ve kan akımını azaltırlar, bu da diğeri bir ilacın atılımı için böbreklere sunulan kan akımını azaltacaktır^{39,42}.

IV.Safraya Salgılanma ve Entero-Hepatik Şant

Bir kısım ilaç, safraya ya değişmeden ya da konjugatları şeklinde suda daha çözünür bileşikler oluşturmak için salgılanmaktadır. Konjugatların bazıları bağırsak florası tarafından benzer bileşiklere dönüştürülebilir ve bu bileşikler daha sonra tekrar reabsorbe edilmek suretiyle vücuda geri kazandırılır. Bu geri kazanma mekanizması, ilacın vücutta kalış süresini uzatacaktır. Bağırsak florasını bozan antibiyotiklerle bu geri alım mekanizması bozulacaktır. Oral kontraseptif tedavisi ile aynı anda alınan penislinler ve tetrasiklinler gibi antibiyotikler, bazı zamanlarda görülen kontrasepsiyondaki başarısızlıkların açıklanması olabilmektedir. Bu gibi durumlarda tedavi boyunca hastalara aynı zamanda alternatif bir kontrasepsiyon yöntemi de tavsiye edilmelidir^{4,42}.

II.6.2. FARMAKODİNAMİK ETKİLEŞİMLER

Farmakodinamik etkileşimler bir ilacın etkisinin başka bir ilaç tarafından aynı etki merkezi üzerinde yarışarak ortaya çıkardıkları etkilerdir⁴³. İki ilacın aynı reseptör, aynı organ veya bir feed-back sistemi üzerinde antagonist veya sinerjik özellikte etkiler oluşturması olayı olarak da ifade edilebilir¹⁰. Buradaki etkileşmelerin tahmini, her bir ilacın farmakodinamik özelliklerinin iyi bilinebilmesi ile mümkün olabilmektedir³³. Buradaki etkileşmeler de sinerjizma ve antagonizma olmak üzere iki grupta toplanmaktadır.

II.6.2.1. SİNERJİZMA

Aynı farmakolojik aktiviteye sahip iki ilacın bir arada verildiklerinde oluşan kombine etki, bunların aynı dozlarda tek başlarına verildikleri zaman yaptıkları bireysel etkilerin cebirsel toplamına eşit ise burada aditif (sumasyon) bir etkileşme olduğundan bahsedilir. İki ilaç bir arada verildiklerinde oluşturdukları etki bireysel etkilerinin sumasyonundan beklenenden fazla ise, potansiyalizasyon şeklinde bir etkileşmeden söz edilir^{6,22}.

İlaçla tedavide aditif etkileşmelerden yararlanılmaktadır. Aynı farmakolojik etkiye sahip ilaçlar uygun dozlarda bir arada kullanıldıklarında farmakolojik etkileri birbirine eklenerek artmakta, ancak bu ilaçların yan etkileri farklı olduğu hallerde yan etki olasılığı azalmaktadır. Diğer taraftan, bu şekilde etkileşen aynı veya farklı farmakolojik gruptan iki ilacın bir arada kullanılması halinde toksik etkilerde artma görülebilir⁶.

II.6.2.2. ANTAGONİZMA

Bir ilacın (antagonist), diğer bir ilacın (agonist) etkisini, ikinci ilaçtan önce verilmişse önlemesi ya da azaltması veya onun etkisi meydana geldikten sonra verilmişse etkiyi azaltması veya ortadan kaldırması olayıdır. Agonist madde sadece ilaç değil, vücutta

doğal olarak bulunan bir endojen madde olabilmektedir. Antagonizma iki türlü bir olaydır; antagonisti vererek agonistin etkisini ortadan kaldırmak mümkün olduğu gibi; agonist vererek, zehirlenme hallerinde olduğu gibi, zehirlenme etkeni olan antagonistin etkisini ortadan kaldırmak mümkündür²².

Üç tür antagonizma olayından söz edilebilmektedir

I. Kimyasal Antagonizma

Antagonist, agonist madde ile fiziksel ve kimyasal olarak etkileşmektedir. Kolestramin mide-barsak kanalında çeşitli ilaçları yüzeyine adsorbe etmesi veya tetrasiklerin iki veya üç değerli metal iyonları ile şelat oluşturma ile absorpsiyonlarının azalması burada örnek olarak verilebilir. Asidik bir mukopolisakkarit olan heparinin etkisi, bazik karakterde bir bileşik olan protamin sülfat tarafından kimyasal etkileşme sonucu engellenir. Çeşitli zehirlenmelerde antidot olarak kullanılan bileşikler de (BAL, kalsiyum disodyum EDTA, aktif kömür vb.) bu etkileşmeler arasında sayılabilir^{6,22}.

II.Fizyolojik Antagonizma

Bir ilacın etkisinin, ayrı bir reseptör veya mekanizma aracılığı ile aksi yönde etki yapan diğer bir ilaç tarafından azaltılması veya engellenmesidir²³. Bu antagonizmada antagonistlerin herbiri tek başlarına verildiklerinde agonisttirler, ancak birinin agonistik etkinliği diğerininkine göre ters yöndedir. Aspirin, indometazin ve benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar propranololun antihipertansif etkisini azaltırlar. Aynı ilaçlar furosemidin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini de azaltırlar ve bu etkiler propranol ve furosemidin damarlarda ve böbreklerde vasodilatör prostaglandin sentezini artırmalarına bağlıdır ve aspirin ve benzeri ilaçlar dokularda prostaglandin sentezini inhibe ederler⁴. Östrojenler ve östrojen içeren oral kontraseptif müstahzarlar, oral antikoagülanların kan pıhtılaşmasını inhibe edici etkisini azaltırlar. Bunun nedeni birinci ilaçların karaciğerde

protrombin ve diğ er bazı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini artırmaları, ikincilerin ise sentezin son basamağını bozarak bunun tersini yapmalarıdır²².

III.Farmakolojik Antagonizma

Burada hem agonist hemde antagonist aynı reseptörü etkilemektedir. Agonist, reseptörle etkileştiğinde, etki oluşturduğu halde; antagonist reseptöre bağlandığında, kendisi bir etki oluşturmadığı gibi agonistin de reseptöre bağlanmasını ve etki oluşturmasını engeller²².

Farmakolojik antagonizma farmakolojik ilacın reseptörle reversible ve irreversible bir şekilde bağlanmasına göre kompetatif ve kompetatif olmayan şekillerde olur²².

II.7. SAĞLIK SEKTÖRÜNÜN GÖREVLERİ

İlaçların yan etkisi, özellikle güçlü ilaçlarla yapılan tedavinin engellenemeyen etkileri olarak görülmektedir. Bunun tam aksi durumda ise, ilaç-ilaç etkileşimlerinin neredeyse tamamı önlenabilir; ancak hastaların, risk altında olduklarını mümkün olduğunca erken teşhis etmek burada önem kazanmaktadır²⁰. Her yıl yaklaşık olarak otuzdan fazla ilaç tedaviye sunulmaktadır ve bu ilaçların diğer ilaçlarla olan kombinasyonları artmaya başladığı an rapor edilen etkileşme olayları da artmaktadır. Bu durumda hekimin ilaç etkileşimlerinden korunmak için yalnızca kendi hafızasına güvenmesi yanlış olacaktır³. Doktor sunulan kaynakları etkili biçimde kullanmazsa bu bilgi havuzunda boğulabilmektedir. İlaç etkileşimleri sonucunda oluşan advers reaksiyonlar tam olarak bilinmemektedir. Bir çok durumda etkileşen ilaç tedaviye eklenince hastalar sadece etkileşim sonucunda oluşabilecek potansiyel değişikliklere karşı izlenmeye ihtiyaç duymaktadır. Bazı durumlarda etkileşen ilaç tedaviye eklendiğinde veya çıkarıldığında, asıl ilacın dozunun değiştirilmesi nadir olarak da, ilaç çiftinin etkileşime girmeyecek başka bir grupla yer değiştirmesi düşünülebilmektedir¹⁰. Ciddi anlamda bir etkileşim görülüyorsa bunun doktora derhal haber verilmesi gerekmekte, hastaların da herhangi bir advers reaksiyona işaret edecek semptomlara karşı uyarılması gerekmektedir. Hekim, bir ilaç etkileşiminin ilacın etkinliğini ortadan kaldıracağına farkında değilse, ilaçla tedavi etmekten çok hastalığın daha da kötüye gitmesine neden olabilir⁴⁶. Dahası, bir çok advers ilaç etkileşimi, ilacın ilk olarak kullanılmasına neden olmuş hastalık belirtilerini yineleyebilir. Beklenmeyen ve ani şekilde ölen hastalarda daha önceden tanımlanmamış bir ilaç etkileşiminin bulunma ihtimalinin doktorlar tarafından göz önünde bulundurulması gerekmektedir⁴⁸.

Bu durumda sağlık ekiplerinin potansiyel görünen etkileşimleri tanımlamaları gerekmekte, daha sonra uygun bir dozlam veya daha uygun bir tedavi şansı aranmalıdır.

Sağlık ekibi için bu sorun, anlaşılması ve çözümü zor ve zahmetli bir iştir. Yeterli miktarda her yıl yenilenmekte olan kaynak, daha ötesinde bilgisayar destekli programlar oluşturulmasına rağmen, sık yapılan hatalar ve bu kaynaklara yeterli ilginin olmaması, materyallerin beklenenden az sayıda kullanıldıklarını göstermektedir¹⁰. Kuzeydoğu İskoçya'da bulunan 253 hekime, beş ilaç grubunun yol açabileceği olası etkileşimlerden haberdar olup olmadıklarını öğrenmeyi amaçlayan 50 soruluk bir anket uygulanmıştır. Formlar değişik tarihlerde doldurulmuş ve 253 hekimin 185'i bu formları iade etmiştir. Sonuçlara göre, doktorların kendilerine sorulan 50 ilaç etkileşimlerinden ortalama 17.2'sinden haberdar oldukları yönündedir. Anketi iade eden doktorların %94'ü bu etkileşimler konusunda daha fazla bilgi talebinde bulunmuşlardır¹⁹.

Günümüzde eğer gereksiz tıbbi rahatsızlıkların önüne geçilmek isteniyorsa, ilaçların yan etkileri konusundaki iletişim etkinliğinin geliştirilmesinin gerekliliği açıkça ortadadır¹⁹. Sağlık ekibinin çoğunluğu potansiyel etkileşim içerebilecek kombinasyonların tanımlanmasında ve reçete yazan kişinin uyarılmasında eczacılara güvenmektedir. Genellikle hastalar ilaçlarını birden fazla eczaneden temin ettiklerinden, sonuçlar yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca eczacılar tümüyle potansiyel olarak problem yaratabilecek kombinasyonların farkına varamamaktadırlar. 1996 yılında Amerika'da eczanelerin %30 ila %50'si hayatı tehdit edici kombinasyonlar konusunda reçeteyi yazan kişiye ya da hastaya karşı herhangi bir uyarıda bulunmamıştır⁴⁷.

Doktorların ve eczacıların bu konuda mutlaka bir arada çalışması ve sürekli olarak potansiyel bir etkileşmeye karşı tetikte olması gerekir. İlaç etkileşimlerinin saptanması ve onları iyi bir şekilde yorumlamak için geçirilen zaman en büyük dezavantajlardan birisini oluşturmaktadır. Bilgisayar destekli ilaç etkileşimlerinin de aralarında bulunduğu çoğu program bu dezavantajı azaltabilmektedir. Özel doktor

ofislerinin çoğunun bilgisayar sistemiyle donatılmasına rağmen, ne yazık ki sadece birkaç doktor, odasında bu sistemi fatura işlemlerinin ötesindeki amaçlarla kullanmaktadır¹⁰. Bu detaylara dikkat etme konusu, birçoğumuzun ayırabileceğini düşündüğünden çok daha fazla ofis zamanı gerektirmektedir; fakat bu gelecekte yaşanabilecek önemli sorunların engellenmesinde oldukça önemli rol oynayacaktır.

II.7.1. Bilgisayar Destekli İlaç Etkileşimleri Uyarı Sistemleri

Bilgisayarlar yardımıyla potansiyel ilaç etkileşimlerini tanımlamak için kurulan sistemler uzun süredir kullanılmaktadırlar. Özellikle yurt dışındaki eczanelerde bu sistemler doktorlardan daha çok kullanılmaktadır, ancak bu sistemler zorunlu tutulmamaktadır. Bilgisayar destekli bu programlarda gerçekleşecek sorunlar ilaç etkileşimlerinin saptanmasında bazı problemler yaratabilmektedir. Buradaki problemler¹¹;

- Buradaki bilgilerin, kesin olmayan, sadece tek bir olaya dayanılarak oluşturulması,
- Potansiyel ilaç etkileşimlerinin sayısı, önemli advers etkileşimlerinin sayısını fazlasıyla geçmesi,
- Bu sistemlerde, bireysel farklılıkların, ilaç etkileşiminin sonuçlarına olan etkilerinin açıklanabilmesi için gerekli olan ihtiyacın yeterince karşılanamaması,
- Bilgisayar destekli bu sistemlerdeki farklılıklar, bunların kabul edilebilirliğini artırabilmekte veya azaltabilmektedir.

Buradaki problemlerin üstesinden gelinip daha verimli sistemlerin geliştirilmesiyle, ilaç etkileşimleri daha hızlı, etkin ve doğru şekilde saptanabilmektedir. Bazı merkezlerde santral vazifesi gören ana bilgisayarlarda varolan bu yazılımlar sayesinde, doktorlar, öğrenciler, eczacılar, hemşireler hızlı biçimde hastaların ilaç rejimlerini görerek

ilaç-ilaç etkileşiminin olup olmadığını, varsa oluşacak etkinin minör veya majör bir etkileşim olup olmayacağını anlayabilmektedirler²⁶.

II.7.2.Advers İlaç Etkileşmelerinden Korunma Yollarının Temelleri

Bir çok ilaç etkileşimi uygun önlemlerle önüne geçilebilir. Tedavi sırasında hastanın durumu izlenerek, yerinde ayarlamalarla, potansiyel ciddi etkileşimlerin bile kolaylıkla üstesinden gelinebilir hale getirebilir^{43,48}.

- Hastanın kullandığı OTC grubu ve bitkisel preparatlar da dahil tüm ilaçların değerlendirilmesi, hastanın kullandığı ilaçlara yeni bir ilaç ekleneceği ya da tedaviden çıkarılacağı zaman dikkatlice incelenmesi gerekir.
- Bir ilaç reçetelendirilecek ise, bu ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin mümkün olduğunca iyi bir şekilde anlaşılması ve bu ilaçların önemli etkileşmelerinin akılda tutulması faydalı olacaktır.
- Hastaya verilecek ilaç sayısı mümkün olduğunca en az sayıda tutulmalı, verilecek ilaçların her biri için ilaçtan beklenen faydalar mutlaka oluşabilecek risklere ağır basmalıdır.
- Terapötik indeksi dar olan ilaçları kullanan hastalara karşı özellikle tetikte olmak gerekmektedir.
- Yüksek risk grubunu teşkil eden hastalar dikkatle izlenmeli, ilaçlar hastanın durumu gözetilerek değerlendirilmelidir. Özellikle yoğun bakım hastaları için advers ilaç etkileşimlerinin iyi bilinmesi gereklidir.
- Ne zaman hastanın durumunda ani bir kötüleşme gözlenirse, kaynağının advers ilaç etkileşimleri olup olmadığı araştırılmalıdır.

- Etkileşimlerin saptanabilmesi amacıyla, ilaç etkileşimleri için ayrılan kitaplardan ve modernize edilmiş bilgisayar programlarından faydalanılmalıdır.
- Her zaman daha önce tanımlanamamış etkileşimler için tetikte olmak gerekir, özellikle yeni veya iyi bilinmeyen bir ilacın tedaviye eklendiğinde yeni ve tehlikeli bir tecrübe yaşanmasına neden olabileceği unutulmamalıdır.



III. MATERYAL VE YÖNTEM

III.1. MATERYAL

Ankara 10. bölgede bulunan Oran'daki Yılmazlar Eczanesine, T.R.T (Türkiye Radyo ve Televizyon Kurumu), Milli Savunma Bakanlığı ve Türkiye Büyük Millet Meclisi'ne ait, 2001 yılının Ocak ayından Kasım ayına kadar gelen iki ve daha fazla ilaç içeren reçeteler, ilaç etkileşimleri açısından incelenmiştir. Buradaki ilaç etkileşmelerinin taranmasında, bu etkileşmelerin büyüklüğünü ve klinik boyutunu incelemek amacıyla "Drug Interaction Facts 2001" isimli kitap referans olarak kullanılmıştır. Her yıl düzenli olarak yenilenmesi, kullanıma son çıkan ilaçları da kapsamı ve buradaki bilgilerin, daha önce yapılan çalışmalara göre birden fazla dayanağının olması bu kitabın güvenilirliğini artırmaktadır.

III.2. YÖNTEM

İki veya daha fazla ilaç içeren reçeteler incelenmiştir. Reçetede ilaç sayısının artmasıyla etkileşim oranının artıp artmadığına bakılmıştır.

Özellikle yaşlılar arasında sık kullanılan^{5,14} ve etkileşim potansiyeli açısından riskli kabul edilen kalp ve damar hastalıklarında kullanılan ilaçlar arasında etkileşimin ne boyutta olduğu ve çıkan etkileşimlerin klinik sonuçları değerlendirilmiştir.

Etkileşimlerin kurumlara göre dağılımı incelenmiştir.

İncelenen reçetelerde tedavi amaçlı olmayan reçeteler çalışmadan çıkartılmıştır. Reçeteler incelenirken yaş ve cinsiyet farkı gözetilmemiştir. Her bir ilacın reçetede bulunan diğer ilaçlarla olan etkileşimi incelenmiş, birden fazla ilaç etken maddesi içeren ilaçlardaki, örneğin hidroklorotiazid ve triamteren kombinasyonundan oluşan diüretiklerdeki her bir bileşik ayrı incelenmiştir.

Hastanın aynı anda başka bir ilaç, vitamin ve doğal ürünleri kullanıp kullanmadığı bilinmemektedir. Merhem, burun spreyleri, haricen uygulanan solüsyonlar, göz damlaları gibi daha az etkileşme potansiyeli olan ilaçlar da çalışmaya katılmıştır.

İlaçların birbirleriyle olan etkileşimleri incelenirken etkileşim oluşturan dozlarının ne olduğu tam olarak bilinmemekte ve hiçbir kaynak bu ayrımı tam olarak göstermemektedir. Ancak kaynaklar, ADE inhibitörleri ve aspirin arasında etkileşmenin, aspirin dozunun 250-300 mg'ın üzerindeki dozlarda gözlemlendiği ve aralarındaki etkileşme çokluğu, etkileşme oranını etkileyeceğinden, ADE inhibitörleri ve aspirin arasındaki etkileşmeler incelenirken etkileşim oluşturacak dozun, 250 mg'ın üzerindeki dozlar olduğu göz önüne alınarak sadece bu dozdakinden fazla aspirin preparatları dikkate alınmaktadır³¹.

İlaç etkileşimlerinin sonuçlarını incelerken yine “Drug Interaction Facts 2001”de bulunan kriterler kullanılmıştır. Çıkan sonuçların önemi 1 den 5’e kadar olan numaralarla ifade edilmiştir⁴³.

1. İlaç etkileşimi sonucunda oluşan etkiler ciddi veya hayatı tehdit edici yönde olabilmektedir. Buradan çıkan sonuçlar özellikle kontrollü çalışmalarla desteklenmiştir.
2. İlaç etkileşimi sonucunda oluşan etkiler hastanın durumunda kötüleşmeye neden olabilmektedir. Buradaki çıkan sonuçlar özellikle kontrollü çalışmalarda desteklenmiştir.
3. İlaç etkileşimi sonucunda oluşan etkiler minör etkilerdir. Buradaki sonuçlar özellikle kontrollü çalışmalarda desteklenmiştir.
4. İlaç etkileşimi sonucunda oluşan etkiler orta dereceden, ciddi etkilere kadar değişen bir durum oluşturabilirler. Bu etkileşimlerin dayandırıldığı veriler oldukça kısıtlıdır.

5. İlaç etkileşimi sonucunda oluşan etkiler, önemsiz etkilerden ciddi etkilere kadar değişen bir durum oluşturabilirler. Buradaki etkileşmelerin oluşması düşük bir ihtimaldir, burada klinik etkinin değiştiğine dair çok fazla kanıt yoktur.

Çalışmada, saptanan ilaçlar arasındaki etkileşmeler, kendi aralarında ayrılmış, farmakolojik gruplara göre tablolar oluşturulmuştur. Tablolarda ilk yazılan ilaç, etkisi değişen asıl ilacımızdır. İkinci ilaç ise etkiyi değiştiren ilaç olarak ifade edilmiştir. Bu tablolarda ilaç etkileşmelerinin mekanizmaları, oluşturduğu etkiler, bu etkileşmelerin sonucunda oluşabilecek etkilerden korunmak, ilaç etkileşimlerinin oluşmasını önlemek amacıyla uygun tavsiyeler, bazen de alternatif tedavi önerileri verilmektedir. En son olarak da etkileşim derecesi ve etkileşim sonucunun, toplam etkileşme içerisinde, ne kadarından sorumlu olduğu belirtilmektedir. Etkileşen asıl ilacımız genelde tek olarak belirtilmiştir. Ancak aynı farmakolojik gruba dahil benzer etkileşim profili gösteren ilaçlar farmakolojik gruplar altında verilmiştir. Örneğin metoprolol ve propranolol beta blokörler başlığı altında gösterilmiştir.

III.2.1. İstatistiksel Analiz

İki ve daha fazla ilaç içeren reçetelerde ilaç sayısının artmasıyla etkileşim oranı arasında bir korelasyon olup olmadığına bakılmıştır. Etkileşim açısından kurumlar arasında fark olup olmadığını test etmek için Khi kare testi uygulanmıştır. Tüm testlerde $p < 0.005$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Toplam olarak 5886 adet, iki veya daha fazla sayıda ilaç içeren reçeteler değerlendirilmiştir. Reçetelerin kurumlara göre dağılımı tablo 1’de gösterilmiştir.

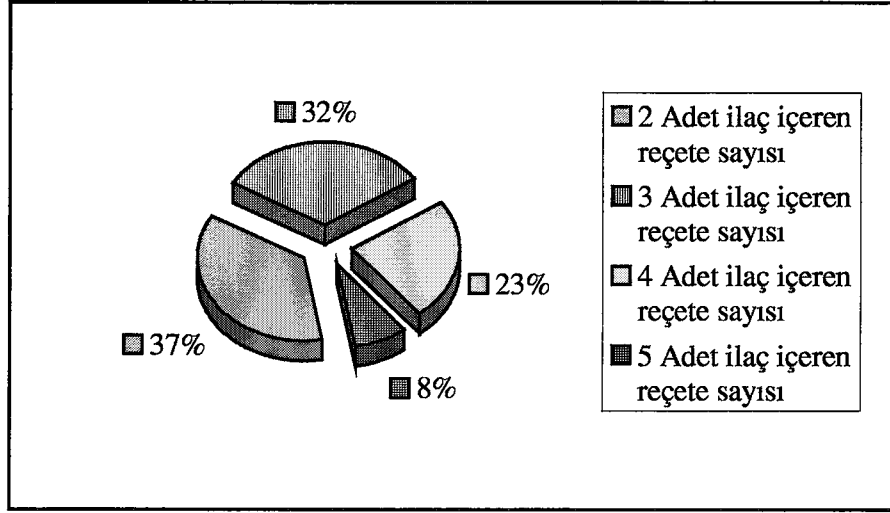
Tablo 1. 5886 adet reçetenin kurumlara göre dağılımı.

Kurum	Reçete Adedi	%
T.R.T (Türkiye Radyo ve Televizyon Kurumu)	2814	47.8
M.S.B (Milli Savunma Bakanlığı)	2252	38.26
T.B.M.M (Türkiye Büyük Millet Meclisi)	820	13.93
Toplam	5886	100

Reçeteler içerdikleri ilaç sayılarına göre sınıflandırılmıştır (Tablo 2) . Şekilde de yüzde dağılımları gösterilmiştir (Şekil 2). Bütçe uygulama talimatına göre 1 Temmuz 2001 tarihinden itibaren bir reçetede, en fazla yazılabilecek ilaç sayısı 5 kalem ilaçtan 4 kalem ilaca düşürüldüğü için, 5 adet ilaç içeren reçete sayısı çok fazla değildir.

Tablo 2. 5886 adet reçetenin içerdikleri ilaç adetlerine göre dağılımı.

Reçete İlaç Sayısı	Adet
2 Adet ilaç içeren reçete sayısı	2119
3 Adet ilaç içeren reçete sayısı	1907
4 Adet ilaç içeren reçete sayısı	1379
5 Adet ilaç içeren reçete sayısı	481
Toplam reçete sayısı	5886



Şekil 2. 5886 adet reçetenin içerdikleri ilaç adetlerine göre yüzde dağılımları.

5886 reçetede toplam 305 etkileşme saptanmıştır. Etkileşim içeren reçetelerden yirmi beşinde 2, dördünde 3, birinde 4 ve ikisinde aynı anda 5 farklı tipte etkileşme saptanmıştır. 5886 reçete içerisinde etkileşim içeren reçete adedi 261'dir (%4.48). Ortalama bir bireye 3 ilaç düşmektedir. İki, üç, dört ve beş adet ilaç içeren reçeteler içerdikleri ilaç etkileşmelerine göre ayrılmışlardır (Tablo3). Reçetede ilaç sayısının artmasıyla etkileşme oranı arasında pozitif bir korelasyon vardır ($p<0.05$). Aynı zamanda reçetelerdeki ilaçlar arasındaki etkileşimlerin yanında, ilaçların gıdalar ve alkoller arasında da etkileşimler saptanmıştır, ancak bu etkileşimler çalışma sırasında dikkate alınmamıştır.

Tablo 3. 5886 adet reçetenin reçetede ilaç sayılarına göre içerdikleri toplam ilaç etkileşme sayısı, etkileşen reçete sayısı ve etkileşme oranları.

Reçete Adedi	Reçetede İlaç sayısı	Etkileşme Görülen Reçete Sayısı	Toplam İlaç Etkileşme Adeti	Etkileşme Oranı
2119	2	36	36	%1.6
1907	3	69	72	%3.6
1379	4	94	111	%6,8
481	5	62	86	%12.8

5886 adet reçeteden en az bir adet kalp ve damar hastalıklarını ilgilendiren (kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler , ADE inhibitörleri, diüretikler, antikoagülanlar, hiperlipidemi tedavisinde kullanılanlar, nitratlar,dijitaler) ilaç içeren reçete sayısı 661'dir. 661 reçetede 131 adet ilaç etkileşimi saptanmıştır. Bu reçetelerden aynı anda, dokuzunda 2, ikisinde 3, birinde 4 ve ikisinde 5 adet ilaç etkileşimleri saptanmıştır. En az bir adet ilaç etkileşimi içeren reçete sayısı 107'dir. Reçetelerin %16.18'i en az bir adet ilaç etkileşimi içermektedir. Kalp-Damar sistemi ilaçları ile ilgili etkileşimler toplam 305 adet etkileşiminin 131'ini (%42.95) teşkil etmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. 305 adet ilaç etkileşiminin farmakolojik gruplara göre dağılımları.

Farmakolojik Grup	Etkileşme Sayısı	%
Kalp-Damar Sistemi İlaçları	131	42.95
Solunum Sistemi İlaçları	5	1.63
Antidiyabetikler	10	3.27
Antibiyotikler	11	3.60
Santral Sinir Sistemi İlaçları	29	9.50
Analjezik, Antipiretikler ve Antienflamatuvarlar	84	27.54
Diğer Amaçlar İçin Kullanılan İlaçlar	35	11.47
Toplam	305	100

305 adet ilaç etkileşiminin kurumlara göre dağılımı incelendiğinde, T.R.T kurumunun toplam etkileşimlerin %56.06'sı, M.S.B %24.5'i, T.B.M.M ise %19.34'den sorumlu olduğu görülmektedir. Kurumlar arasında ilaç etkileşimleri açısından fark vardır ($p<0.05$). İlaç etkileşimlerinin kurumlara göre dağılımı tablo 5'de gösterilmiştir.

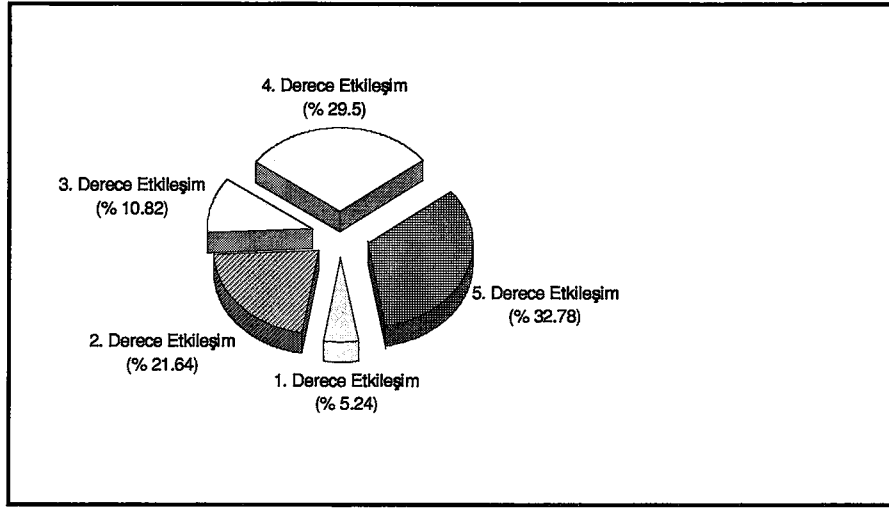
Tablo 5. 305 adet ilaç etkileşiminin farmakolojik gruplar halinde kurumlara göre dağılımı.

İlaçlar	T.R.T	M.S.B	T.B.M.M
Kalp-Damar Sistemi İlaçları	69	36	26
Solunum Sistemi İlaçları	1	4	-
Antidiyabetikler	3	3	4
Antibiyotikler	7	2	2
Santral Sinir Sistemi İlaçları	17	8	4
Analjezik, Antipiretikler, Antienflamatuvarlar	56	10	18
Diğer Amaçlar İçin Kullanılan İlaçlar	18	12	5
Toplam	171	75	59

Etkileşimlerin klinikte oluşturacağı sonuçların önemi, tablo 6 ve şekil 3’de gösterilmiştir. 305 adet etkileşimin klinikte oluşturabileceği sonuçlar, 1 den 5’e kadar olan derecelendirme ile ifade edilmiştir. 1. derece etkileşimler en tehlikeli etkileşimler olarak göze çarpmaktadır.

Tablo 6. 305 adet ilaç etkileşiminin, etkileşimlerin önemine göre dağılımı.

Etkileşimin Derecesi	Etkileşim Adedi
1. Derece Etkileşim	16
2. Derece Etkileşim	66
3. Derece Etkileşim	33
4. Derece Etkileşim	90
5. Derece Etkileşim	100
Toplam	305



Şekil 3. 305 adet ilaç etkileşiminin, etkileşimlerin önemine göre yüzde dağılımları.

Tablo 7. ADE (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim) İnhibitörlerine ait ilaç etkileşimleri.

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
ADE İNHİBİTÖRLERİ (Enalapril, Kaptopril, Fosinopril, Lisinopril, Ramipril)	ASPIRİN	Prostaglandin sentezinin inhibisyonu.	ADE inhibitörlerinin vazodilatör ve hipotansif etkileri azalmıştır.	Salisilat kullanımını gerektirecek bir durum varsa kan basıncı ve hemodinamik değişiklikler izlenmelidir. Parametrelerde olumsuzluk gözlenirse salisilatlar kullanılmamalıdır.	17	4
LİSİNOPRİL	TRİFLUOPERAZİN	Aditif farmakolojik aktivite.	ADE inhibitörlerinin farmakolojik etkisi artacaktır.	Bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır. Hipotansiyon oluştuğunda destekleyici tedaviler gerekebilmektedir.	2	4

Tablo 8. Kalsiyum kanal blokörlerine ait ilaç etkileşimleri.

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERCESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
DILTIAZEM	RANİTİDİN	Diltiazem'in karaciğerdeki biyotransformasyonu ranitidin tarafından azaltılacağı için diltiazem'in kan düzeyleri artmaktadır.	Diltiazem'in hem terapötik hem toksik etkileri artabilmektedir	Toksik etkiyi gösteren herhangi bir işaret görüldüğünde ranitidin dozu azaltılmalıdır.	2	4
NIFEDİPİN	FENOBARBİTAL	Enzim indüksiyonu nedeniyle nifedipin'in biyotransformasyonu hızlanmıştır.	Azalmış serum nifedipin düzeyleri dolayısıyla azalmış etki görülebilmektedir.	Cevaba göre nifedipin dozu titre tekrar ayarlanabilir. Daha yüksek dozlarda nifedipin dozuna gerek duyulabilir.	1	2
VERAPAMİL	KALSİYUM TUZLARI	Farmakolojik antagonizma.	Verapamil'in klinik ve toksik etkileri kalsiyum tarafından değiştirilebilir.	Verapamil'in etkinliği bakımından hasta izlenmelidir.	1	2

Tablo 9. Beta blokörlere ait ilaç etkileşimleri.

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
ATENOLOL	KALSIYUM KARBONAT	Atenolol'un gastrointestinal sistemdeki absorpsiyonunun bozulması.	Kalsiyum tuzları farmakokinetik parametreleri değiştirip atenolol'un farmakolojik etkilerini azaltmaktadır.	Atenolol'un etkilerinin izlenmesiyle doz ayarlaması yapılabilmektedir.	2	4
BETA BLOKÖRLER (Asebutolol, Atenolol, Metoprolol, Propranolol)	ASPIRİN	Salisilatlar prostaglandinlerin biyosentezini inhibe etmektedir.	Beta blokörlerin kan basıncını düşürücü etkisi salisilatlar tarafından azaltılmıştır.	Kan basıncı değerlendirilmeli, herhangi bir değişiklikte salisilatların dozunun azaltılması düşünülmelidir.	20	4
BETA BLOKÖRLER (Asebutolol, Atenolol, Metoprolol, Propranolol)	NİFEDİPİN	Aditif bir etkileşimdir.	Her iki ilaç aynı anda uygulandığında birbirlerinin etkilerini artırmaktadırlar.	Herhangi bir önlem almaya gerek yoktur, yine de hastaların kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.	2	4
BETA BLOKÖRLER (Asebutolol, Bisoprolol, Atenolol, Metoprolol, Propranolol)	NSAİİ (Non Steroidal Antiinflamatuar ilaçlar) (Ibuprofen, Indometasin, Naproksen, Piroksikam)	NSAİİ'lerin prostaglandin sentezini inhibe etmeleri.	Beta blokörlerin antihipertansif etkilerinin bozulması.	Mümkünse bu kombinasyon bir arada kullanılmamalıdır. Kan basıncı izlenmeli, beta blokör dozu artırılabilir ya da daha az etkileşen sulindak gibi NSAİİ' lar seçilmelidir.	13	2
BETA BLOKÖRLER (Propranolol, Metoprolol)	SERTRALINE	Bilinmiyor.	Ciddi bradikardi olayları gelişebilir.	Hastanın kardiyak fonksiyonları izlenmelidir. Bu etkileşimin daha az rastlandığı, sotalol alternatif olarak düşünülebilir.	4	4
PROPRANOLOL	PROPL'TIOURASİL	Hipertiroidizm, karaciğer kan akımını ve buna bağlı olarak ilacın ilk geçiş etkisinin arttırmasından dolayı, beta blokörlerin vücuttan uzaklaştırılmasına neden olmaktadır	Bazı beta blokörlerin farmakokinetik profilleri değişmiştir ve farmakolojik etkisi artmaktadır.	Hipertiroidli hasta normal tiroid düzeylerine ulaşınca, beta blokörlerde doz azaltılması yapılabilir.	7	2

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERCESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
HEPARİN	ASPIRİN	Aspirin trombosit agregasyonunu inhibe etmekte buda kanamaya neden olabilmektedir. Heparinle aynı anda uygulanınca heparin'in antikoagulan etkisini aditif olarak artırmaktadır.	Heparin ve aspirin bir arada uygulandığında kanama riski artabilmektedir.	Koagülasyon parametreleri ve kanama işaretleri izlenmelidir.	1	2
VARFARİN	AKARBOZ	Bilinmiyor	Varfarin'in antikoagulan etkisi artabilmektedir.	Akarboz tedavisine başlandığında ve bırakıldığında, antikoagulan etkiler izlenmelidir. Gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır.	4	4
VARFARİN	ASETAMİNOFEN	Bilinmiyor	Asetaminofen oral antikoagulanların antitrombotik etkisini artırmaktadır.	Asetaminofen kullanılması sınırlandırılmalı ve koagülasyon parametreleri bir veya iki haftada bir değerlendirilmelidir. Asetaminofen dozu haftada 2275 mg'ı aşarsa antikoagulan dozu ayarlanmalıdır.	1	2
VARFARİN	ASPIRİN	Sinerjik etki.	Antikoagulan aktivite aspirin kullanımıyla artacaktır. Aspirin'in gastrik mukoza üzerindeki zararlı etkisinden dolayı buradaki kanama olasılığı daha da artmaktadır.	Antikoagulan fonksiyonların izlenmesi gerekmektedir. Kanama riskine karşı semptomlar değerlendirilmelidir. Gerekirse Antikoagulan dozu azaltılabilir.	1	1
VARFARİN	HİDROKLOROTIAZİD	Diüretiklerden dolayı , hacim azalmasıyla orantılı olarak pıhtılaşma faktörlerinin daha yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşması ile açıklanabilmektedir.	Oral antikoagulanların etkisi azalabilmektedir.	İki ilaç aynı anda uygulanıyorsa koagülasyon değerlerinin izlenmesi gerekir. Antikoagulanın dozu artırılması düşünlülebilmektedir.	7	4
VARFARİN	PENİSİLİN	Penisilin kaynaklı trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve varfarinin antikoagulan etkisinin bir arada bulunması.	Yüksek dozlardaki penisilinler kanama zamanını uzatarak antikoagulanların kanama riskini artırmaktadırlar.	Hastanın yüksek dozda IV penisilin ve oral antikoagulan aldığında kanama zamanları izlenmelidir.	2	2

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİM OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
ATORVASTATİN	GEMFİBROZİL	Bilinmiyor.	Hiperlipidemide kullanılan bu iki ajanın kombinasyonu ciddi hiperlipidemilerde faydalı olabilmektedir, ancak miyopati ve rabdomiyoliz oluşma riski görülebilmektedir.	İki ilaç aynı anda kullanılması gerekiyorsa hasta sık sık miyopati ve rabdomiyoliz semptomları için izlenmelidir.	1	1
ATORVASTATİN	AZİTROMİSİN	Karaciğerdeki biyotransformasyonunun makrolidler tarafından inhibisyonu.	Ciddi miyopati ve rabdomiyoliz oluşabilmektedir.	Mümkünse alternatif bir tedavi düşünülmelidir. Hastalara bu gruptan en az etkileşebilecek lovastatin önerilebilir.	1	4
SERİVASTATİN	VERAPAMİL	HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin, CYP3A4 tarafından biyotransformasyonun verapamil tarafından inhibisyonu.	Plazma HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin konsantrasyonu artmaktadır. Buda rabdomiyoliz ve miyopati oluşma riskini arttırmaktadır.	İki ilacın aynı anda uygulanması gerekiyorsa, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin dozu yeniden değerlendirilmelidir. Güçsüzlük, kas ağrısı ve kas hassasiyeti gibi rabdomiyoliz ve miyopati belirtilerini hafifletilecek durumlara karşı hasta bilgilendirilmelidir. Alternatif tedavi olarak fluvastatin ve pravastatin daha güvenli olarak kullanılabilir.	1	2
SİMVASTATİN	DİLTİAZEM	Simvastatin'in biyotransformasyonu için gerekli CYP3A4 enzim sisteminin diltiazem tarafından inhibisyonu.	Simvastatin'in plazma konsantrasyonu artacaktır, buda toksisite riskini arttıracaktır. (rabdomiyoliz, miyopati)	İki ilaç aynı anda kullanılması gerekiyorsa, hasta kaslarında herhangi bir güçsüzlük, ağrı, duyarlılık gibi olaylara karşı izlenmelidir. Pravastatin daha az etkileşime girdiği için daha güvenli olarak kullanılabilir.	6	2

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
DİGOKSİN	DİLTİAZEM	Diltiazem, digoksin'in böbrekteki atılımını azaltmaktadır.	Diltiazem , digoksin konsantrasyonunu arttırmakta digoksin toksisitesine neden olabilmektedir. Buna rağmen son yapılan çalışmalar digoksin konsantrasyonunda çok da önemli artışlar olmadığını göstermektedir.	Digoksin düzeyleri izlenmeli herhangi bir digoksin toksisitesi görüldüğünde, digoksin dozu azaltılmalıdır.	2	4
DİGOKSİN	HIYOSİYAMİN	Tam olarak bilinmemekte birlikte, antikolinerjiklerin muhtemelen gastrointestinal motiliteyi azaltarak digoksin'in absorbe olabildiği için gerekli zamanı arttırmaktadır.	Özellikle yaşas salımlı tabletlerde verilen digoksin'in etkisi artacaktır.	Yaşas salımlı tablet alanlarda digoksin düzeyleri izlenmelidir. Gerekirse doz ayarlamasına gidilebilir. Kapsül ya da sıvı şekillerde alınan digoksin formlarında bu olaya daha az rastlanır.	1	4
DİGOKSİN	ÇEVİRLİM (Loop) DİÜRETİKLERİ (Furosemid)	Potasyumun ve magnezyumun artmış üriner atılımı, kalp kasının fizyolojisini etkilemektedir.	Düretiklerden kaynaklanan elektrolit kaybı, dijitallerin aritmilerin oluşumunu kolaylaştırır.	Potasyum ve magnezyum düzeylerinin ölçülmesi gerekir. Diyetle alınan sodyum miktarının düzenlenmesi ya da potasyum tutucu bir düretik düşümlenmektedir.	4	1
DİGOKSİN	NİFEDİPİN	Nifedipin, digoksin'in böbreklerden kaybını azaltacaktır.	Nifedipin, serum digoksin düzeylerini dolayısıyla digoksin toksisitesini arttırmaktadır. Bir çok çalışma, aralarında önemli bir etkileşim olmadığını göstermektedir.	Nifedipin terapisi sırasında digoksin konsantrasyonları izlenmelidir. Digoksin dozu gerekirse azaltılmalıdır.	1	4
DİGOKSİN	SPIRONOLAKTON	Digoksin'in pozitif inotropik etkisi spironolakon'un negatif inotropik etkisi nedeniyle azaltılmaktadır. Ayrıca spironolakon, digoksin'in tübüler sekresyonunu engelleyerek, plazma düzeylerini yükseltebilir.	Spironolakon, digoksin'in pozitif inotropik etkisini azaltmaktadır. Serum digoksin düzeyleri artmaktadır. Spironolakon ayrıca digoksin'in radyoimmünoessey testlerinin yanlış çıkmasına neden olmaktadır.	Digoksin düzeyleri izlenmeli, ayrıca digoksin'in radyoimmünoessey testlerinin yanlış çıkabileceği unutulmamalıdır.	2	2
DİGOKSİN	TIAZİD DİÜRETİKLERİ (Hidroklorotiazid, Indapamid)	Potasyumun ve magnezyumun artmış üriner atılımı, kalp kasının fizyolojisini etkilemektedir.	Düretiklerden dolayı elektrolit kaybı, dijital kaynaklı aritmilerin oluşumunu kolaylaştırır.	Potasyum ve magnezyum düzeylerinin ölçülmesi gerekir. Diyetle alınan sodyum miktarının izlenmesi veya potasyum tutucu bir düretik düşümlenmektedir.	5	1
DİGOKSİN	TRİAMTEREN	Triamteren, digoksin'in böbrekteki eliminasyonunu azaltılmaktadır.	Triamteren, digoksin'in eliminasyonunu azaltmasına rağmen klinik olarak önemli sonuçlar yaratmamaktadır.	Rutin olarak digoksin düzeylerinin kontrol edilmesi gerekmektedir. Toksikite işaretinde digoksin dozu azaltılmalıdır.	4	5

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DEREJESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
FUROSEMİD	ASİRİN	Bilinmiyor	Loop diüretikleri'nin etkileri azalabilir. Sirozlu hastalarda bu duruma daha fazla rastlanmaktadır.	Herhangi bir klinik müdahaleye gerek yoktur, ancak sirozlu hastalarda salisilatlar daha dikkatli kullanılmalıdır.	1	5
İNDAPAMİD	İNDOMETASİN	İndometasin renal prostaglandin sentezini azaltmaktadır.	Tiazid diüretiklerinin antihipertansif ve diüretik etkileri azalmıştır.	Kan basıncı düzenli aralıklarla kontrol edilmesi ve gerekirse diüretik dozunun ayarlanması gerekmektedir.	5	5
LOOP DİÜRETİKLERİ (Furosemid)	ADE İNHİBİTÖRLERİ (Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Ramipril)	ADE inhibitörleri tarafından anjiyotensin II oluşumunun inhibisyonu.	Loop diüretiklerinin etkileri azalabilmektedir.	Loop diüretikleri ve ADE inhibitörleri bir arada kullanıldığında sıvı atılımı ve vücut ağırlığının izlenmesi gerekir.	4	3
POTASYUM TUTUCU DİÜRETİKLER (Amilorid, Spironolaktan, Triamterene)	ADE İNHİBİTÖRLERİ (Lisinopril, Ramipril, Enalapril, Fosinopril, Kaptopril, Benazepril)	Bilinmiyor	ADE inhibitörlerinin ve potasyum tutucu diüretiklerin bir arada kullanılması serum potasyum düzeylerinde artışa neden olabilmektedir. Özellikle böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda bu çok daha önemlidir.	ADE inhibitörü ve potasyum tutucu diüretik kullanan hastalarda mutlaka serum potasyum düzeyleri ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi gerekir.	4	1
SPIRONOLAKTON	ASİRİN	Aspirin, spironolaktan'ın böbreklerdeki metabolizmasının tübüler sekresyonunu engellemektedir.	Salisilatlar, spironolaktan'ın yaptığı natriüresi engellemektedir. Kısıtlı sayıdaki kaynağa, spironolaktan'ın antihipertansif etkisinin etkilenmediği gösterilmiştir.	Kan basıncı ve serum sodyum değerleri incelenmelidir. Spironolaktan dozu artırılabilir.	2	3

Tablo 14. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlara ait ilaç etkileşimleri.

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
GLİPİZİD	MAGNEZYUM TUZLARI	Sulfonilüre türevi ilaçların absorpsiyonları hızlanmış ve artmıştır.	Sulfonilüre bileşiklerinin hipoglisemik etkileri artmaktadır.	Boyle bir etkileşimden şüpheleniliyorsa, kan glukoz düzeyleri ölçülmeli ve sulfonilüre dozu buna göre ayarlanmalıdır.	1	5
SULFONİLÜRE (Glipizid, Glizlazid, Gliburid)	ASPIRİN	Salisilatlar plazma glukoz düzeylerini azaltacak ve insülin salınımı arttıracaktır. Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, glukozu karşı gösterilen akut insülin cevabını inhibe edecektir. Ayrıca, aynı protein için yarışmaları diğer mekanizmalardan birisidir.	Sulfonilürelerin hipoglisemik etkileri artacaktır.	Hastanın kan glukoz düzeyleri düzenli kontrol edilmelidir. Hipoglisemi oluşuyorsa sulfonilüre dozu azaltılabilir ya da asetaminofen veya diğer bir NSAİİ olan sulindak alternatif tedavi olarak düşünülebilir.	5	2
SULFONİLÜRE (Glipizid, Glizlazid)	İNDAPAMİD	Tiazid diüretikleri muhtemelen insülinin dokudaki duyarlılığını azaltmakta, insülin salınımı azaltmakta veya potasyum kaybını artırarak hiperglisemiye neden olabilmektedir.	Sulfonilürelerin hipoglisemik etkisini azaltmaktadır. Bu etki birkaç günden hatta birkaç aydan sonra bile görülebilir. Hiponatremi aynı zamanda oluşabilmektedir.	Hastanın kan glukoz düzeylerini zaman zaman kontrol edilmelidir. Hiperglisemi oluştuğu zaman sulfonilüre dozu artırılabilir.	4	2

Tablo 15. Solunum sisteminde kullanılan ilaçlara ait ilaç etkileşimleri.

ANA İLAÇ	ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DEREJESİ
	ETKİLEŞİM	OLUŞTURAN İLAÇ					
TEOFİLİN		KLARİTROMİSİN	Bazı makrolid grubu antibiyotikleri teofilin'in biyotransformasyonunu inhibe etmektedir.	Toksiteninde eşlik ettiği teofilin düzeylerinde artış olmaktadır.	Makrolid grubu antibiyotikle tedaviye başlandığı anda ve sonlandırıldığında teofilin düzeyleri izlenmesi gerekmektedir. Gerekirse teofilin dozları tekrar düzenlenmeli ya da antiinfektif olarak başka bir ilaç düşünülebilmektedir.	2	2
TEOFİLİN		FUROSEMİD	Bilinmiyor	Teofilin'in etkisi değişebilmektedir. Loop diüretikleri tarafından artırılabilir ya da azaltılabilir.	Herhangi bir müdahaleye gerek yoktur, yine de serum teofilin konsantrasyonu izlenmeli, buna göre dozu tekrar ayarlanmalıdır.	1	5
TEOFİLİN		VERAPAMİL	Teofilin' in karaciğerdeki biyotransformasyonunun inhibisyonu.	Teofilin'in etkisi artmaktadır.	Serum teofilin konsantrasyonu izlenmeli ve hasta teofilin toksisitesi için gözlenmelidir. Doz ayarlaması gerekebilir.	2	4

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ	ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESESİ
ANA İLAÇ							
SİPROFLOKSASİN		DEMİR TUZLARI	Demir tuzlarının ve kinolonların kompleks oluşturarak gastrointestinal sistemdeki absorpsiyonlarının azalması.	Kinolonların farmakolojik etkilerinin azalması.	İki grubun aynı anda uygulanmaması gerekmektedir. Uygulama zamanları arasında en az iki saatlik bir ara bırakılmalıdır.	4	2
SİPROFLOKSASİN		SUKRALFAT	Kinolonların gastrointestinal sistemdeki absorpsiyonu azalmıştır.	Kinolonların farmakolojik etkileri azalmaktadır.	İki ilaç birlikte kullanılabilecekse, sukralfat, kinolonlardan en az 6 saat sonra verilmelidir.	1	2
DOKSİSİKLIN		HİDROKLOROTIAZİD	Bilinmiyor.	Tetrasiklinlerin ile diüretiklerin aynı anda uygulanması kan tıkanıklık düzeylerinde ciddi artışlara neden olabilmektedir. Bunun neticesinde üremi görülebilmektedir.	Klinik olarak herhangi bir müdahale, kan tıkanıklıkları herhangi bir işlevsel bozukluğa yol açmazsa gerek yoktur. Tehlikeli bir durumla karşılaşılırsa bir veya her iki ilaç birden terk edilebilir.	1	5
İZONİZİD		RİFAMPİN	Rifampin, izoniazid'in biyotransformasyonundan sorumlu enzimi inhibe etmektedir.	Hepatotoksikite olayı, iki ajanın aynı anda verilmesiyle, tek başlarına verildiklerinden daha yüksek oranda görülür.	Karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir değişiklik görülürse bu ajanlardan biri veya her ikisinin terk edilmesi düşünülmelidir. Tedavinin kesilmesi genelde yeterli olsa da hasta izlenmelidir.	1	1
OFLOKSASİN		KALSIYUM KARBONAT	Kinolonların gastrointestinal sistemdeki absorpsiyonları azalmıştır.	Kinolonların farmakolojik etkileri azalacaktır.	Aynı anda alınmalardan kaçınılmalı, anti-asitlerin, kinolon alınmasından 6 saat önce veya kinolon alınmasından 2 saat sonra verilmesi önerilmektedir.	1	2
RİFAMPİN		PİRAZİNAMİD	Bilinmiyor	Serum rifampin düzeyleri azalacaktır.	Önemli boyutta bir etkileşim değildir. Etkileşimden şüphelenilirse rifampin dozunun artırılması düşünülebilir.	1	5
TETRASİKLINLER (Doksisisiklin, Tetrasiklin)		MAGNEZYUM VE KALSIYUM TUZLARI	Tetrasiklinler, magnezyum ve kalsiyum tuzlarıyla suda çözünmeyen şelat oluştururlar. Tetrasiklinlerin absorpsiyonu azalacak ve serum konsantrasyonu düşecektir.	Tetrasiklin, magnezyum-kalsiyum preparatları ile aynı anda uygulanıyorsa, tetrasiklinlerin serum düzeyleri dolayısıyla antibakteriyel etkileri azalacaktır.	İki ilacın aynı anda uygulanmaması gerekir. Uygulamalar en az 3 veya 4 saat aralıklarla yapılmalıdır.	2	2

Tablo 17. Santral sinir sistemini etkileyen hipnosedatif ilaçlara ait etkileşimler.

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DEREJESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
ALPRAZOLAM	OMEPRAZOL	Benzodiazepinlerin azalmış oksidatif biyotransformasyonu.	Artmış serum alprozolam düzeyleriyle birlikte sedasyon ve ataksi olayları gelişebilir.	Artmış sedasyon ve santral sinir sistemi bozuklukları için hastalar izlenmelidir. Benzodiazepin dozu azaltılmalı ve doz aralığı mümkün olduğunca uzun tutulmalıdır. Oksidasyon yoluyla metabolize olmayan benzodiazepinler için böyle bir etkileşim söz konusu değildir.	1	3
DİAZEPAM	FLUVOKSAMİN	Fluvoksamin benzodiazepinlerin hepatik biyotransformasyonunu inhibe etmektedir.	Artmış serum konsantrasyonları bazı bezodiazepinlerde görülebilmekte, sedasyon ve ataksi olayları artabilmektedir.	Hasta sedasyon ya da diğer santral sinir sistemi anormallikleri için izlenmelidir. Benzodiazepin dozu azaltılmalı, iki dozlam aralığı mümkün olduğunca uzun tutulmalıdır. Lorazepam gibi oksidasyon yoluyla metabolize olmayan bir alternatif düşünülebilir.	6	3
DİAZEPAM	VALPROİK ASİT	Valproik asit, benzodiazepinlerin karaciğerde oksidatif biyotransformasyonlarını azaltmaktadır. Diazepam metabolitlerinin bağlandıkları plazma proteinlerinden uzaklaştırılmasının da bu etkileşmeden sorumlu olduğu düşünülmektedir.	Benzodiazepinlerin farmakokinetik parametreleri artmıştır.	Herhangi bir müdahaleye gerek yoktur. Etkileşim olduğu zaman diazepam dozunun azaltılması düşünülmür.	3	5
KLONAZEPAM	KARBAMAZEPİN	Karbamazepin tarafından klonazepam metabolizmasının induksiyonu.	Klonozepam'ın biyotransformasyonu hızlanarak kararlı plazma düzeyleri azalacaktır, bunun sonucunda etkiye azalma olabilmektedir.	Klonozepam'ın etkisinde bir düşüklük görülebilmektedir. Klonazepam'ın daha yüksek dozları gerekebilir.	4	5

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ	ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM						
AMİPTRİPTİLİN	ORAL KONTRASEPTİFLER	Trisiklik antidepressanların hepatik biyotransformasyonlarının oral kontraseptifler tarafından inhibisyonu.	Oral kontraseptif alan bayanlarda aynı anda trisiklik antidepressan kullanılması, trisiklik antidepressan serum konsantrasyonunun artmasına neden olabilir.		Hastanın serum trisiklik antidepressan konsantrasyonunun ve klinik yanıtının izlenmesi gerekmektedir. Gerekirse trisiklik antidepressan dozu azaltılabilir.	1	5
AMİPTRİPTİLİN	SERTRALİN	Trisiklik antidepressanların, CYP2D6 aracılığıyla olan hepatik biyotransformasyonunun inhibisyonu.	Trisiklik antidepressanların farmakolojik ve toksik etkileri artmıştır. Serotonin sendromu bu artışa eşlik edebilmektedir.		İki ilaç bir arada kullanılabilecekse trisiklik antidepressanların toksisitesine karşı hasta izlenmeli ve plazma düzeyleri ölçülmelidir. Sertralin tedavisine başlarken ve bitirirken trisiklik antidepressan dozu ayarlanmalıdır. Serotonin sendromunun oluşabileceği bilinmeli, bunun işaretleri izlenmelidir (Mental durumun bozukluğu, otonomik fonksiyon bozuklukları, nöromusküler bozukluklar).	3	2
AMİPTRİPTİLİN	TİORİDAZİN	Trisiklik antidepressan metabolizması muhtemelen inhibe olmuştur.	Trisiklik antidepressanın serum konsantrasyonu artmıştır.		Advers bir etki belirtilmişse antidepressan dozu azaltılabilir.	1	5
AMİPTRİPTİLİN	TİROİT HORMONLARI	Bilinmiyor.	Her iki ajanın yan etkileri artmaktadır.		Advers etkiler görüldürse ilaçlardan birisi kesilmelidir.	1	5
FLUOKSETİN	TRAZODON	Santral sinir sisteminde serotoninin hızlı ve yüksek miktarda birikmesi.	Hastalarda, sinirlilik, artmış kas tonusu, bilinç bulanıklığı gibi semptomların eşlik ettiği serotonin sendromu gelişebilmektedir.		Bu kombinasyondan vazgeçilemiyorsa düşük dozlarla başlanmalı ve hasta izlenmelidir.	1	4
LİTYUM	FLUOKSETİN	Bilinmiyor.	Nörotoksisiteye neden olan lityum serum düzeyleri artacaktır.		Serum lityum düzeylerinin izlenmesi gerekmektedir. Buna göre tekrar bir doz ayarlaması yapılmalıdır.	1	4

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ	ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESİ
ANA İLAÇ							
TRİFLUOPERAZİN		HİDROKSİZİN	Bilinmiyor	Fenotiazinlerin terapötik ve farmakolojik etkisi azalabilmektedir.	Herhangi bir önlem almaya gerek yoktur, etkileşimden kuşulanırsa, fenotiazin dozu artırılabilir.	1	5
TRİFLUOPERAZİN		PAROKSETİN	Fenotiazin'in , CYP2D6 tarafından gerçekleştirilen biyotransformasyonu azalmıştır.	Serum fenotiazin konsantrasyonu artabilir, buda farmakolojik ve toksik etkinin oluşmasına neden olabilmektedir.	Paroksetin ile tedavi edilen hastalarda fenotiazin'in başlangıç dozu düşük tutulmalıdır. Fenotiazin alan hastalarda, paroksetin, tedaviye eklenince, çıkarılınca veya dozu değiştirildiğinde, hastanın gösterdiği yanıtlar dikkatle izlenmelidir. Buna göre fenotiazin dozu tekrar ayarlanmalıdır.	3	2

Tablo 20. Santral sinir sistemini etkileyen antiepileptik ilaçlara ait etkileşimler.

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ	ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESİ
ANA İLAÇ							
KARBAMAZEPİN		AMİPİRİPTİLİN	Trisiklik antidepresanlar karaciğerde mikrozomal enzimler için karbamazepin ile yarışmaktadır. Karbamazepin, trisiklik antidepresanların hepatik biyotransformasyonunu indüklemektedir.	Serum karbamazepin düzeyleri artacaktır, bununla birlikte farmakolojik ve toksik etkilerde artmaktadır. Trisiklik antidepresanların ise düzeyleri azalmıştır.	Karbamazepin ve trisiklik antidepresan düzeyleri izlenmeli her bir ilacın tedaviye eklenmesi ya da çıkarılması sırasında oluşacak herhangi bir toksisiteye karşı hastalar izlenmeli, gerekirse ilaç dozları yeniden ayarlanmalıdır	1	2
KARBAMAZEPİN		METRONİDAZOL	Karbamazepin metabolizmasının inhibisyonu.	Serum karbamazepin konsantrasyonu artmıştır. Karbamazepinin hem farmakolojik hem de toksik etkileri artabilir.	Metronidazol tedavisine başlarken ve bitirken klinik cevapların incelenmesi gerekir. Serum karbamazepin konsantrasyonun izlenmesi ve gerekirse karbamazepin dozunun ayarlanması gerekebilir.	1	4
VALPROİK ASİT		FLUOKSETİN	Fluoksetin valproik asit'in hepatik metabolizmasını bozmaktadır.	Serum valproik asit düzeyleri yükselmesiyle yan etki görülme olasılığı artmaktadır.	Valproik asit düzeyleri ve klinik yanıtları fluoksetin tedavisine başlanırken ve sonlandırılırken ayrıca doz değişikliğinde kontrol edilmelidir.	1	4

Tablo 21. Analjezik ve antipiretik ilaçlara ait etkileşimler.

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
ASETAMİNOFEN	KARBAMAZEPİN	Karbamazepin hepatik mikrozomal enzimleri indükleyerek, asetaminofenin metabolizmasını hızlandırmaktadır. Metabolizmada aşırı yükseliş karaciğere toksik etkili metabolitlerin normalin çok üstüne çıkmasına neden olacaktır.	Potansiyel hepatotoksisite riski, uzun süre ve yüksek dozda karbamazepin'in, asetaminofenle uygulanmasında artmaktadır. Asetaminofenin terapötik etkisi azalabilmektedir.	Düzenli karbamazepin ve yüksek dozda asetaminofen uygulamasında toksisite riski yükselmiştir. Bu iki ilacı normal ölçülerde kullanımı sırasında, çok fazla risk taşımadığı düşünülmektedir.	1	4
ASETAMİNOFEN	ORAL KONTRASEPTİFLER	Asetaminofen'in artmış biyotransformasyonu, neticesinde azalmış yarı ömrü görülebilir.	Asetaminofen için hızlı bir etki isteniyorsa bu etki geç başlar ve azda olsa etki azalır. Ciddi anlamda farmakolojik etki değişmemiş gözükmemektedir.	Asetaminofen ve oral kontraseptif ilaç bir arada kullanıldığında, buradaki etkileşim çok az klinik risk taşımaktadır. Özel bir önlem almak gerektiremeyebilir.	8	5

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞAN ETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
ASPIRİN	ANTİASİTLER (Aluminyum hidroksit, Aluminyum-Magnezyum hidroksit, Magnezyum hidroksit)	Antiasitler üreter pH'ı artırmaktadır, buda salisilatların böbreklerdeki reabsorbsiyonlarını azaltır ve atılımını hızlandırmaktadır.	Serum salisilat düzeyleri düşecektir.	Büyük miktarda aspirin terapisine ihtiyaç duyan hastalarda antiasitler eklendiğinde serum salisilat konsantrasyonları izlenebilir.	11	3
ASPIRİN	GİNKO BİLOBA	Trombosit agregasyonu üzerinde aditif veya sinerjik etkileri vardır.	Kanama riski görülebilmektedir.	Hasta ginkgo biloba ekstresi ve aspirin'i aynı anda kullanıyorsa ciddi kanama riskine karşı uyandırılmalıdır. Mümkünse iki ilaç aynı anda kullanılmamalıdır.	9	4
ASPIRİN	ORAL KONTRASEPTİFLER	Aspirin'in karaciğerdeki metabolizması, oral kontraseptifler tarafından indüklenmektedir. Buda plazma salisilat düzeylerini azaltacaktır.	Salisilatların etkinlikleri, oral kontraseptif ilaç kullanımıyla azalmaktadır. Bu kronik olarak oral kontraseptif alanlarda fazla bir değişiklik yaratmayabilir.	İstenen klinik etkiler için salisilat dozu artırılabilir. Belirli plazma konsantrasyonlarının sürdürülmesi önemli ise salisilat düzeyleri ölçülmelidir.	1	5
NSAİİ (Diklofenak, Etodolak, Flurbiprofen, İbuprofen İndometazin, Naproksen, Piroksikam)	ASPIRİN	NSAİİ'lerin artmış biyotransformasyonları ve NSAİİ'leri proteinlere bağlanma yerinden uzaklaştırarak etki etmektedir.	NSAİİ'lerin farmakolojik etkileri azalmıştır, ayrıca mide de iritasyonun artmasına neden olur.	Tedavi sırasında, muhtemelen herhangi bir müdahaleye gerek yoktur.	28	5
NSAİİ (Diklofenak, Etodolak, Flurbiprofen, İbuprofen İndometazin, Naproksen, Piroksikam)	FAMOTİDİN	Bilinmiyor	NSAİİ'lerin terapötik etkileri değişebilmektedir.	Klinik açıdan herhangi bir önlem almaya gerek yoktur.	26	5

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞANETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
DEMİR TUZLARI	ANTİASİTLER	Demirin, gastrik pH' ın azalmasından dolayı çözünürlüğünün azalması veya metal iyonlarıyla birlikte suda çözünmeyen bileşikler oluşturmaması.	Demirin gastrointestinal absorpsiyonu antiasitler tarafından azaltılmıştır.	Muhtemel bu etkileşmeden korunmak için uygulama zamanlarını mümkün olduğunca uzak tutmak gerekmektedir.	9	3
DEMİR TUZLARI	H ₂ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (Famotidin, Ranitidin)	Gastrik pH' ın azalmasından dolayı demirin emilimi azalmıştır.	Demirin absorpsiyonu H ₂ reseptör antagonistleri tarafından bozulmuştur.	Demir preparatları, H ₂ reseptör antagonistleri uygulanmadan en az 1 saat önce uygulanmalıdır. H ₂ reseptör antagonistlerinin dozu azaltılabilir ya da demir preparatı paratenral olarak uygulanabilir.	5	5
KALSIYUM TUZLARI	TIAZİD DİÜRETİKLERİ (Hidroklorotiazid, İndapamid)	Tiazid diüretikleri tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu direkt olarak artırmaktadır. Bunun yanında tiazid diüretikleri, paratiroid ve vitamin D'nin kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu artırmaktadır.	Hiperkalsemi, bunun sonucunda kalsiyum toksisitesi görülebilmektedir.	Serum kalsiyum düzeyleri ölçülmelidir. Kalsiyum tuzlarıyla tiazid diüretikleri bir arada kullanılabilecek hiperkalsemi semptomları gözlenmelidir. Özellikle hiperparatiroidi olan ve D vitamini alan hastalarda, buna daha çok dikkat edilmelidir.	4	4
ERGOTOMİN	PROPRANOLOL	Ergot alkaloidi aracılığıyla vazokonstriksiyon ve beta blokör aracılı periferik B ₂ reseptörlerinin blokajı bu olaydan sorumlu tutulmaktadır.	Ekstremitelerin soğukluğu ve periferik gangrenin, ileri safhalarda oluşabileceği, periferik iskemik bir durum oluşabilmektedir.	Periferik iskemik olgusunun düşündürcek herhangi bir durum için hastalar izlenmelidir. Ergotamin dozu tekrar gözden geçirilmeli, eğer mümkünse beta blokör kullanılmamalıdır.	1	2
H ₂ -RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (Famotidin, Ranitidin)	ANTİASİTLER (Aluminyum hidroksit, Magnezyum hidroksit)	H ₂ antagonistlerinin absorpsiyonlarının antiasitler tarafından azaltılması.	H ₂ reseptör antagonistlerinin biyoyararlanımları azalabilmektedir.	Oral olarak iki ilacın bir arada alınmaması, en az iki saatlik bir arayla verilmesi gerekmektedir.	7	5

ETKİLEŞME		ETKİLEŞİMİN OLUŞUM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİM SONUCU OLUŞANETKİ	İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİ ÖNLEMENİN YOLLARI	TOPLAM ETKİLEŞME SAYISI	ETKİLEŞME DERECESESİ
ANA İLAÇ	ETKİLEŞİM OLUŞTURAN İLAÇ					
LEVOTİROKSİN	DEMİR TUZLARI	Levotiroksin absorpsiyonu, olasılıkla demir tuzlarıyla kompleks oluşturmaya bağlı olarak azalmaktadır.	Levotiroksin etkinliği azalabilmekte ve hipotiroid oluşabilmektedir.	Mümkün olduğunca iki uygulamanın farklı zamanlarda yapılması gerekir. Tiroid fonksiyonları izlenmeli, gerekirse levotiroksin dozu ilave edilmelidir.	4	2
ORAL KONTRASEPTİFLER	İTRAKANAZOL	Bilinmiyor	Oral kontraseptiflerin terapötik etkinlikleri düşebilmekte, kontrasepsiyonda başarısızlık görülebilmektedir.	Doğum kontrolünde istenmeyen gebeliklere karşı alternatif yöntemler düşünülebilir.	1	4
ORAL KONTRASEPTİFLER	PENİSİLİNLER	Penisilinlerin barsak florasını azaltmaları, enterohepatik dolaşıma uğrayan oral kontrasetiflerin etkilerinin azalmasına neden olabilmektedir..	Oral kontraseptiflerin etkinliği azalacaktır.	Çok sık rapor edilmese de kontrasepsiyonda böyle başarısızlıklar görülebilmektedir. Antibiyotik tedavisi sırasında hamilelik riskinden korunmak için ilave korunma yöntemleri düşünülebilir.	1	4
ORAL KONTRASEPTİFLER	TETRASİKLINLER (Doksisisiklin, Tetrasiklin)	tetrasiklinlerin barsak florasını azaltmaları, enterohepatik dolaşıma uğrayan oral kontrasetiflerin etkilerinin azalmasına neden olabilmektedir	Oral kontraseptiflerin etkinliği azalacaktır.	Çok sık rapor edilmese de kontrasepsiyonda böyle başarısızlıklar görülebilmektedir. Antibiyotik tedavisi sırasında hamilelik riskinden korunmak için ilave korunma yöntemleri düşünülebilir.	3	4

V. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Toplam olarak 5886 adet iki ve daha fazla sayıda ilaç içeren reçeteler değerlendirilmiştir. Burada toplam 305 adet ilaç etkileşimi saptanmıştır. Yirmi beş reçetede 2, dört reçetede 3, bir reçetede 4 ve iki reçetede de aynı anda 5 farklı tip ilaç etkileşimi gözlenmiştir. En az bir tane etkileşim içeren reçete adedi 261'dir. 5886 adet reçetenin %4.432'si en az bir adet ilaç etkileşimi içermektedir. Bu daha önce yapılan çalışmalarda bulunan değerlerle örtüşür¹⁶. Ancak şu unutulmamalıdır ki bu çalışmaların çoğu hastane ortamında gerçekleştirilmiştir. Hastane ortamında aynı anda hastanın kullandığı tüm ilaçlar incelenebilmektedir. Bizim çalışmamızda ise sadece tek reçete üzerinde değerlendirme alınmıştır, yani bir bireyin maksimum 5 ilaç kullandığı kabul edilmektedir. Bu reçeteleri getiren hastaların yalnızca bu ilaçları kullandığını düşünmek yanlıştır. Evinde daha başka hangi ilaçları, hatta Türkiye'de de kullanımı oldukça yaygın olan bitkisel preparatları kullanıp kullanmadığı bilinmemektedir. Dahası burada yapılan çalışmada yaş ve cinsiyet farkı gözetilmemiştir, diğer yürütülen çalışmalarda ise genellikle 60 yaş ve üstü hastalar tercih edilmişlerdir¹⁶. Yaşlı olarak ifade edilen grup aynı anda çok daha fazla ilaç kullanmaktadır⁴. Türkiye'de 1994 yılında 700 reçete üzerinde yapılan çalışmada reçetelerin %9.4'ünde ilaç etkileşimleri saptanmıştır²⁷. 1994 yılından bugüne kadar, ilaç etkileşimleri konusunda daha dikkatli davranıldığını söylenmesi oldukça güçtür. Türkiye'de bu konuyla ilgili sağlıklı istatistiki bir bilgi bulunmamaktadır. Bu tip çalışmaların daha sık yapılması, belki de hastaların kullandığı tüm ilaçların da dahil edileceği çalışmalar, Türkiye'de ki ilaç etkileşimi profilini daha güvenilir biçimde gösterebilir.

Reçetesinde ilaç etkileşimi olmayan bir hasta tamamen güvende değildir. Aynı anda, farklı, birden fazla doktorun yazdığı reçetelerle eczaneye başvuran hastaların tek tek

reçeteleri değerlendirildiğinde bir etkileşim görülme de, iki ayrı reçetenin içerdiği ilaçlar, etkileşim yaratan kombinasyonlar oluşturabilmektedir.

Hiçbir reçetede ilaç etkileşimleri ile ilgili herhangi bir uyarı bulunmamaktadır. Kısmen reçetelerde, ilaçların yemeklerden önce veya sonra alınacağı belirtilmektedir. Gıda ve ilaçlar arasındaki etkileşimler, ilaç etkileşimlerine göre daha iyi bilinmelerine karşın, yetersiz de olsa, doktorlar dikkatlerini genelde bu konuya verirler. Bunun nedeni hastaların ilaç alımının, yemek zamanları ile olan ilişkisidir.

İki, üç, dört ve beş adet ilaç içeren reçetelerde etkileşim oranı sırasıyla %1.6, %3.6, %6.8 ve %12.8 olarak bulunmuştur. Reçetede ki ilaç sayısı ile etkileşim oranı arasında pozitif bir korelasyon vardır ($p < 0.05$). Buradan çıkan sonuç, tedaviye ne kadar çok ilaç eklenirse etkileşimlerin artacağı şeklindedir^{26,42}. 5 adet ilaç içeren reçetelerde bu oranın %12.8 olduğu görülmektedir. En iyi ihtimalle hasta bu beş ilacı kullanıyor düşünülmektedir, ancak bunun dışında evde daha başka ilaçları da kullanıyor olması kuvvetli bir ihtimaldir.

305 adet etkileşimin, 16'sında (% 5.24) (Şekil 3) etkileşimler ciddi hatta ölümcül sonuçlar oluşturabilecek derecededir. Birinci derece etkileşimlerin, çoğu durumda kontraendike dediğimiz, mutlaka kaçınılması gereken etkileşimler olduğu bilinmektedir. Ancak tehlikesiz görülebilen bir etkileşimin dahi, her bir hasta için oluşturacağı etkileri bilmek mümkün değildir. Yaşlı, herhangi bir fizyolojik rahatsızlığa sahip, aynı zamanda başka ilaçları da birlikte kullanan bazı hastalarda bu risk çok daha artmaktadır².

Aynı anda birden fazla ilaç etkileşimi içeren reçete sayısı hiç de az değildir. Üstelik bazı reçetelerde aynı anda çeşitli büyüklüklerde 5 adede kadar çıkabilen etkileşimler saptanmıştır.

5886 adet reçetede saptanan 305 adet ilaç etkileşimi arasında tehlikeli ve sık görülen çeşitli etkileşimlerden birisi beta blokörlerin aspirin ve NSAİİ ilaçlarla olan

etkileşimleridir (Tablo 9). Diğer önemli etkileşimler de antikoagülanlara aittir (Tablo 10). Bunun sonucunda, hastanın kanama sürelerinde düzensizlikler görülebilmektedir. Digoxin'in de bir çok ilaçla, özellikle loop ve tiazid diüretikleriyle, hastada ciddi aritmilerin oluşumuna yol açabilecek etkileşimleri yine sık görülen kombinasyonlardır (Tablo 12). Potasyum tutucu diüretikler ve ADE inhibitörleri bir arada kullanıldığında vücutta potasyum birikmesine neden olabilmektedir (Tablo 13). Diyabet tedavisinde kullanılan sulfonilüreler aspirin ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi riskini arttırmaktadır (Tablo 14). Bu gibi etkileşimler sonucunda hastalarda çeşitli kardiyak problemler, hipoglisemi, ilaca bağlı yan etkilerde artış veya doğum kontrol ilacı kullananlarda istenmeyen gebeliklere kadar gidebilen çeşitli problemlere neden olabilmektedir.

Kalp ve damar hastalıkları için kullanılan ilaçların bulunduğu 661 adet reçetede, 131 adet ilaç etkileşimi saptanmıştır. 661 adet reçetenin %16.18'i, en az bir adet ilaç etkileşimi içermektedir. Kardiyovasküler ilaçlara ait ilaç etkileşimleri, toplam 305 adet etkileşimin %42.95'i gibi büyük bir kısmını oluşturmaktadır (Tablo 4). Toplam reçetelerin %11.23'ü olmasına rağmen toplam etkileşimlerin %42.95'ini içermesi, aynı zamanda, aynı gruptan etkileşmeyen benzer etkilere sahip ilaçların olması, doktorların bu konuya yeterli derecede dikkat etmediklerini göstermektedir.

Bu kadar çok ilacın ve etkileşme olayının bulunduğu bir ortamda, tüm etkileşimlerin saptanması ve bunlara karşı çözümler getirilmesi oldukça zor gözükmektedir. Ancak doktorların en azından tehlikeli etkileşimler hakkında bilgi sahibi olması, ilaç etkileşimlerinin mekanizmalarının anlaşılması ve büyük oranda ilaç etkileşimlerinin sonuçlarını etkileyebilecek, örneğin yaş, fizyolojik bozukluklar gibi risk faktörlerinin değerlendirilmesi, bu olayı tamamen de önleyemese de oldukça azaltılabilecektir^{43,48}.

Farklı tipte bir çok etkileşim saptanmıştır. Bu etkileşimleri içeren kombinasyonları kullanan hastaların, hangi etkilere maruz kaldığı hiçbir zaman tam olarak bilinmemektedir. Tedavi olmak için başvuran hastaların ilaç etkileşimleri sonucunda hayatlarını kaybetmesi, tarihte sık görülen durumlardır. Bu durumda hastaların riskli durumlarda başlarına gelenleri tahmin etmek yerine, birkaç ufak değişiklik ve müdahale ile günümüzde daha güvenilir, daha etkili, terapötik aralıkları oldukça geniş, etkileşim ihtimalleri daha düşük ilaçlar kullanarak, ilaç etkileşimlerinin çok daha az görülmesi sağlanabilir.

Hastalar birden fazla doktoru ziyaret etmekte ve birden çok eczaneden ilaç gereksinimini karşılamaktadır, sadece tek eczaneden karşılasalar bile hastalar bu tip hatalara karşı tam anlamıyla güvende değildirler. Aşırı iş gücü altında çalışan hastane personelinin, etkileşimlerin saptanmasında yaptığı hatalar sonucunda bir çok üzücü deneyimin yaşandığı unutulmamalıdır¹⁷.

Bir etkileşim ne kadar iyi bilinirse bilinsin, her etkileşimin etkisinin her hastada görüleceği veya aynı etkileri oluşturacağının düşünülmesi yanlıştır^{10,20}. Etkileşim sonucunda oluşan sonuçlar, hasta ile ilgili genetik durumlardan, hastalık durumundan ve organ bozuklukları gibi olaylardan etkilenebilir. Kombine ilaç tedavisi gerektiren bir çok durum için, ilaç etkileşimleri kaçınılmaz bir durum olabilmektedir. Kombine şekilde ilaç tedavisinin taşıyacağı yarar, ilaçların oluşturacağı ciddi etkileşim riskine ağır basmalıdır. Beklenmeyen advers etkiler ya da beklenen klinik cevabın düşüklüğü burada herhangi bir etkileşim olabileceğini düşündürerek, bizi bu konuda bir araştırma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Daha önce kaynaklar tarafından rapor edilmiş bir etkileşimin bulunmaması hiçbir zaman orada etkileşim olmadığına dair bir kanıt olduğunu göstermemektedir¹⁷. Bir çok

ilaç için, etkileşim açısından herhangi bir risk taşıyıp taşımadığı bütünüyle incelenmediğinden, birbirleri arasında klinik bir etki olmayacağı anlamına gelmemektedir.

Araştırmacıların bir etkileşimi saptamak için kullandıkları herhangi bir tablo, kitap veya program her zaman çok geniş kapsamlı olamayabilmektedir, bunun için ayrılmış diğer bilgilerinde değerlendirilmesi, aynı zamanda, her yıl bilgilerin düzenli aralıklarla güncelleştirmesi gerekmektedir. Bazı grup ilaçlar diğerlerine nazaran daha az kullanılmaktadır, az kullanılmaları bunların daha az sayıda etkileşime girdiklerini gösterebilir, ancak etkileşimin sonuçlarını kestirmek daha güç olmaktadır. Bir ilaç ne kadar az kullanılırsa ilaç etkileşimlerinin sonuçları da o kadar az bilinmektedir. İlaç etkileşimlerinden sorumlu ilaçlar, sanıldığıının aksine, nadir kullanılan ilaçlar değil bilakis oldukça sık kullanılan ilaçlardır²⁶.

İlaç etkileşimleri hakkında bilinen detaylı bilgilerin birçoğu hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalardan elde edilmiştir ve her ne kadar bu sonuçlar tartışılmaz bir öneme sahip olsa da, insandaki ilaç etkileşmelerinin sonuçlarının oldukça farklı çıkabileceği göz ardı edilmemelidir. İnsanlarda, etkileşimleri saptamanın geçerli tek yönteminin, insanlar üzerinde deneyler yapmak olduğunu, ilaç geliştirme çalışmalarının başlangıç dönemlerinde bu tür çalışmaların yürütülmesinin daha ideal olduğu önemle belirtilmiştir. Ancak bu etkileşimlerin saptanabilmesi için gerekli olan zaman, en az yeni bir ilacın geliştirmesine harcanan dikkate eşdeğer bir özendeyken, hayvan toksisite çalışmaları ve klinik değerlendirmeler ile yürütülecek, ayrı bir inceleme gerektirmektedir. İlaçlar kontrollü şartlarda test edilseler bile alınan sonuçlar hiçbir zaman gerçek dünyada oluşabilecek riskleri tam olarak yansıtamamaktadır¹⁷.

Bazı ülkelerde ilaçların güvenli olduğundan emin olabilmek için Amerika'da Gıda ve İlaç Birliği (FDA) yada İngiltere'de İlaç Güvenliği Komitesi (CSM) gibi denetim

organları bulunmaktadır. Bu gibi kurumların bulunmadığı yerlerde varolan denetim ağı, halkı ilaç kullanımları konusunda koruyamaz, ancak yinede FDA, herhangi bir ilacı onaylarken ve standartları belirlerken hastaların bir arada bir çok ilacı alabileceğini dikkate almamaktadır. Amerika'da reçeteli ve OTC kapsamında olan ilaçların düzenlenmesini sağlayan FDA'in ilaçların herhangi bir etkileşimle olan ilgisini saptamak için özel bir çabası ve bunun için ayrılan özel bir fonu yoktur¹⁸. Halka ilaçların hem güvenli hem de etkili olduğu yönünde teminat vermenin önemi açıktır. Bundan dolayı, ilaç sektörünün de ilaçların tam anlamıyla güvende olduğu konusunda teminat vermesi gerekmektedir. Piyasaya yeni çıkacak bir ilacın, ilaç firmaları açısından, ilaç etkileşimlerinin saptanması için herhangi bir araştırma yapması zorunlu değildir. Sonuç olarak doktor yeni bir ilaçla, ilacın ileride diğer ilaçlarla ne gibi uyumsuzluklar oluşturacağını bilmeden tanışmaktadır. Çok az sayıda hasta ve doktor, FDA'nın ilaçları onaylarken, etkileşimlere karşı hastaları koruma görevinde yetersiz olduğunun farkındadırlar. Araştırmacılar herhangi bir problemle karşılaştıklarında, ilaç firmaları ve FDA tarafından, sağlık personelinin herhangi bir tehlikeye karşı uyarılmaları seneler almaktadır¹⁷. Nonsedatif bir antihistaminik olan terfenadin 1985 yılında kullanıma girmiştir. Bununla ilgili tehlikeli hatta ölümcül etkileşimlerin tıbbi literatürlerde rapor edilmesi ancak 1990 yılında görülmüştür. Olayın boyutu anlaşıldıktan sonra, doktor ve eczacılara uyarı niteliğinde yazılar gönderilmiştir. Ancak 1997 yılında, FDA'nın bu konuyla ilgili eğitimsel çabaların, terfenadin'i diğer ilaçlarla birlikte verilmesini azaltmasına rağmen sorun tam anlamıyla kökünden çözülememiştir. En sonunda üretici firma ilacı kaldırma kararı almıştır. İlacın ilk olarak takdiminden 12 yıl ve bu süre içinde sayısız ölümlerden sonra üreticiler sonunda ilacı geri çekmişlerdir. Halen bu tip ilaç ilaçlardan kaynaklanan saptanmamış daha ne kadar ciddi etkileşim olduğu halen bilinmemektedir¹⁸.

Sadece kısıtlı sayıda tıbbi literatürlerde, ilaç etkileşimleri ile ilgili sistematik çalışmalar mevcuttur. Yayınlananların bir çoğu da rapor edilen olayların aktarılmasından

oluşmaktadır. İlaçla ilgili tehlikeli reaksiyonları ve ilaç etkileşimlerinin rapor edilmesini sağlayan herhangi bir yasa yoktur. FDA şubesinin sorumlularından David Kassel bir çalışmaya göre ciddi olayların yaklaşık sadece 1%'inin kendilerine rapor edildiğini söylemektedir²¹. Bunun bir sebebi de, doktorların çok meşgul olması ve yanlış tedavi olasılığından kendisinin mağdur olabileceği düşüncesidir^{17,18}. 1966 FDA raporunda, doktorların tazminat davaları sebebiyle ilaç kullanımına bağlı etkileşimleri ve ölümleri bildirmekten gün geçtikçe daha çok çekindiklerini öne sürmektedir. Amerika'da, FDA doktorlara resmi istatistiklerin oluşturulması amacıyla uyarıda bulunmamaktadır. Doktorlar, FDA ve ilaç firmalarına olayları bildirmediği takdirde, diğer doktorların bu tip durumları öğrenmesi için hiçbir yol bulunmamaktadır. FDA'de, etkileşim olaylarının toplandığı bir veri tabanı olmadığından ve ilaç firmaları bu tip olayların araştırılması için özel bir çalışma yürütmediklerinden, tehlikeli bir etkileşimin ortaya çıkarılması aylar hatta yıllar sürmektedir. FDA herhangi bir sorunun farkına varana kadar etkileşimlerden dolayı hastaneye başvurular, hatta ölümler bile gözlenmiştir¹⁸.

İlacın doğru kullanımında hastayla doğrudan ilişkisi olduğundan, eczacılara büyük sorumluluklar düşmektedir. Eczacılık hizmetleri açısından en önemli hususlardan birisi, ilaç etkileşimleri başta olmak üzere, olası diğer hatalar yönünden reçetelerin taranmasıdır. Eczacının sorumluluğunu yerine getirebilmesi büyük ölçüde farmakoloji ve farmakoterapi konularındaki bilgisine bağlıdır ve ancak sürekli eğitim ile olasıdır. Bunu başarabilmesi için büyük ölçüde, eczacının hastayla ilgili bilgileri toplama, yorumlama ve kullanma konusunda göstereceği performansına bağlıdır. Eczacı uygun çözüm önerebilmek için sorunla ilgili olarak ilave bilgiler toplamalıdır. Bu amaçla eczacı sık sık reçeteyi yazan hekime danışmalıdır. İlaç etkileşimleri ile ilgili incelemeler sırasında saptanan hataların giderilmesi, eczacının hekimle doğrudan ilişkiye girmesi ve hekimin onayı ile reçetede gerekli değişikliklerin yapılmasını gerektirmektedir. Eczacı, ilaçla ilgili sorunların, hastanın

sağlık kalitesi bozulmadan önce tanımlanıp düzeltilmesine yardımcı olan ve bu bakımdan hastayla son teması sağlayan sağlık ekibinin bir üyesidir²⁷.

Günümüzde gereksiz tıbbi rahatsızlıkların önüne geçilmek isteniyorsa ilaçlar hakkında ki bilgilerin geliştirilmesinin gerekliliği açıkça ortadadır. İlaç etkileşimleri genellikle hekimin tedavi ile ilgili olan kararının direkt bir sonucudur, bu yüzden sonuçların potansiyel olarak önüne geçilebilmektedir. Bir hekimin ilaç yazmadaki tutumunun belirlenmesinde bilgi birikiminin önemli bir yeri vardır. Değişken çevrede, bilginin kendisi de değişken olmalıdır. Bundan ötürü, bilgi, tutum ve yetenek doktor uygulamalarının düzeltilmesinde değişmez bir unsur olarak yerini korumalıdır. Doktorlar bu konunun üzerine dikkatlice eğilmedikleri sürece, birden fazla ilaç içeren reçete tanzim etmek zorunda kaldığında tehlikeli bir tahmin oyunu oynamak zorunda kalacaklardır.

Sonuç olarak incelenen 5886 adet reçetede çeşitli ilaç etkileşimleri saptanmıştır. Bu etkileşimlerin, hastaların tedavisini etkileyip istenmeyen ciddi sorunların oluşmasına neden olabilme ihtimalleri vardır. Doktor ve eczacıların bu konuda etkinliği arttırılarak, bu sorunun üstesinden gelinebilecektir.

VI. ÖZET

Bu çalışmada resmi kurumlardan gelen 5886 adet iki ve daha fazla ilaç içeren reçeteler ilaç etkileşimleri açısından değerlendirilmiştir.

Bulgularımıza göre reçetelerin %4.43'ünde ilaç etkileşimlerine rastlanmıştır. Reçetede ilaç sayısının artmasıyla, karşılaşılan etkileşim sıklığı da artmaktadır. Bizim yaptığımız çalışma sadece tek bir reçete incelemesi ve yasa gereği bir reçetenin içerebileceği en fazla ilaç sayısı beş adetle sınırlı olduğundan, buradan çıkan sonuç tamamıyla hastanın ilaç etkileşimlerine maruziyetini yansıtmamaktadır. Çünkü o anda başka hangi ilaçları kullanıp kullanmadığı bilinmemektedir. Özellikle yaşla beraber ilaç kullanımının da arttığı düşünülürse belli bir yaştan sonra ilaç etkileşimleri ile ilgili kaygılarımız daha da artacaktır. Çıkan etkileşmelerin neredeyse yarısına yakını kardiyovasküler ilaçlar oluşturmaktadır.

Doktorlar reçete yazarken ilaç etkileşimlerinin doğurabileceği risklerden tam olarak haberdar değildirler. Reçetelerde ilaç etkileşimleri ile ilgili herhangi bir uyarı bulunmamaktadır.

Burada görülen etkileşmelerin sonucunda ilacın kan seviyelerinde ufak değişikliklerden, ciddi kardiyak problemlere, istenmeyen gebeliklere ve hatta ölümlere kadar gidebilen komplikasyonlar meydana gelebilmektedir.

Sağlık sektörünün önemli iki belirleyicisi doktor ve eczacılar, bu karmaşık gibi görünen sorunun, teknolojinin de yardımıyla çok kolay üstesinden gelebileceklerdir. Sonuç olarak ilaç etkileşimleri her zaman oluşmakta ve oluşmaya devam edecektir ancak konu doktorlar tarafından daha dikkatli incelenip risk faktörleri daha iyi belirlendiği sürece karşılaşılan risk en aza indirilebilecektir.

VII. SUMMARY

In this study, 5886 prescriptions from official associations including two or more drugs prescribed were evaluated for the possible drug interactions.

In four percent of the prescriptions, there were drug interactions. As the drugs prescribed on a prescription increased in number, the frequency of a probable drug interaction increased accordingly. In our study we were able to achieve only one prescription prepared for a patient and the total number of the drugs prescribed was restricted up to five in one prescription. So our findings do not reflect the whole risk of a drug interaction which a patient is faced to, because it is unknown if the patient used any other medicines at the mean time. Especially in elderly people, the number of the drugs used is increased, that means one should have more to be careful at, when considering the drug interaction possibilities those may occur among the patients above a certain age. Nearly half of drug interaction seen is associated with cardiovascular drugs. The doctors are not fully aware of the possible drug interactions which may occur when prescribing a receipt. Besides there is not any warning label on the prescriptions pointing out the drug interaction risks.

The results of the interactions we are trying to point out here may vary from small variations of the drug plasma levels to serious cardiac problems, unwished pregnancies and even to death.

The doctors and the pharmacists, the two important groups of the healthcare system can solve this complex problem easily by also using the means of technology. Drug interactions can be minimized when doctors pay more attention on the subject when risk factors are figured out more carefully.

VIII. KAYNAKLAR

1. ABERNETHY, R.D., FLOCKHART, A.D.: Molecular basis of cardiovascular drug metabolism. *Circulation.*, 101: 1749-53. (2000)
2. AJAYI, O.F., SUN, H., PERRY, J.: Adverse drug reactions: A review of relevant factors. *J. Clin. Pharmacol.*, 40: 1093-1101. (2000)
3. AMENT, W.P., BERTOLINO, G.J., LISZEWSKI, L.J.: Clinically significant drug interactions. *Am. Fam. Physician.*, 61: 1745-54. (2000)
4. ANSTASIO, D.G., CORNELL, O.K., MENSCHER, D.: Drug interactions: Keeping it straight. *Am. Fam. Physician.*, 56: 883-94. (1997)
5. ARSLAN, S., ATALAY, A., GÖKÇE-KUTSAL, Y.: Drug use in elderly. *Geriatrici.*, 3(2): 56-60. (2000)
6. AYANOĞLU, G., BARLAS, E., ÖNER, F., ELDEM, T., GÜRKAN, H., ÖNAY, S., ŞUMNU, M., ÜNLÜ, N., ÜSTEL, İ., KAŞ, Y.: İlaç Etkileşimleri, first ed., 5-13, Şafak Matbası, Ankara, (1984)
7. BEERS, H.M., OUSLANDER, J.G.: Risk factors in geriatric drug prescribing. *Drugs*, 37: 105-12. (1989)
8. BJERRUM, L., ROSHOLM, J.U., HALLAS, J., KRAGSTRUP, J.: Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur. J. Pharmacol.*, 53: 7-11. (1997)
9. CARANASOS, J.G., STEWART, R.B.: Clinically desirable drug interactions, *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.*, 25: 67-95. (1985)
10. CROWTHER, N.R., HOLDBROOK, M.A., KENWRIGHT, R., KENWRIGHT, M.: Drug interactions among commonly used medications. *Can. Fam. Physician*, 43:1972-81. (1997)

11. DAVIDSON, K.W., KAHN, A., PRICE, R.D.: Reduction of adverse drug reactions by computerized drug interaction screening. *J. Fam. Practice.*, 25(4): 371-375. (1987)
12. DRESSER, K.G.: SPENCE, D.J., BAILEY, G.D.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic cosequences and clinical relevance of cytochrome P4503A4 inhibition. *Clin. Pharmacokinetic.*, 38: 41-57. (2000)
13. EINARSON, R.T.: Drug-related hospital admissions. *Ann. Pharm.*, 27: 832-40. (1993)
14. ESENGEN, S., SEÇKİN. Ü., BORMAN, P., BODUR, H., KUTSAL, Y.G., YÜCEL, M.: The assesment of functional cognitive impairment and drug consumption in a group of elderly residents of a nursing home, *Geriatrici.*, 3(1): 6-10. (2000)
15. GILLUM, J.G., ISRAEL, S.D., POLK, R.E.: Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial Agents. *Clin. Pharmacokinetic.* 25(6): 450-482. (1993)
16. GOSNEY, M., TALLIS, R.: Prescription of contraindicated and interacting drugs in elderly patients admitted to hospital. *The Lancet*, 8: 564-67. (1984)
17. GRAEDON, J., GRAEDON, T.: *Dangerous Drug Interaction*, St. Martin's Paperbacks, United States of Amerika(1999)
18. GRAEDON, J., GRAEDON, T.: *Deadly Drug Interactions*, The People's Pharmacy Guide, St. Martin's Paperbacks, New York (1995)
19. GRIFFIN, J. P., D'ARCY, P.F.: Drug interaction at plasma and receptor-binding sites, *A Manual of Adverse Drug Interactions*, second ed., 35-51. John Wright Sons LTD, Bristol. (1979)
20. HANSTEN, D.H.: *Drug Interactions*, Fourth ed., Vol. 38, 1, 1-5, Lea Febiger, Philadelphia, (1979)

21. HOHL, C.M, DANKOFF, J., COLACONE, A., AFILALO, M.: Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann. Emerg. Med.*, 38: 666-671. (2001)
22. KAYAALP, S.O.: Tıbbi Farmakoloji, Eight ed., Vol. I, 109-123. Hacettepe-Taş, Ankara. (1998)
23. KATZ, H.I.: Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br. J. Dermatol.*, 141:26-32. (1999)
24. KROENKE, K., PINHOLT, E.M.: Reducing polypharmacy in the elderly, a controlled trial of feedback. *J. Geriatr. Soc.*, 38:31-36. (1999)
25. KROENKE, K.: Polypharmacy. *Am. J. Med.*, 79:149-152. (1985)
26. KURFEES, J. K., DOTSON, R.L.: Drug interactions in the elderly. *J. Fam. Practice.*, 25: 477-488. (1987)
27. KÜÇÜKGÜNGÖR, Ö.: Reçetelerin bazı farmokoterapötik uyumsuzlukları açısından incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara (1994).
28. LAMY, P.P.: The elderly and drug interactions. *Am. Geriatr. Soc.*, 34: 586-592. (1986)
29. LANE, R.M.: Pharmacokinetic drug interaction potential of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int. Clin. Psychopharm.*, 11: 31-61. (1996)
30. LIU, Y., HU, M.: P-glycoprotein and bioavailability-implication of polymorphism. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 39: 877-81. (2000)
31. MEUNE, C., MAHE, I., MOURAD, J.J., SIMONEAU, G., KNELLWOLF, A.L., BERGMANN J.F., CAULIN C.: Interaction between angiotensin-converting enzyme inhibitors and aspirin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 56:609-20. (2000)

32. MICHALETS, L.E.: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy*, 18(1): 84-112. (1998)
33. MUNTCHLER, E., DERENDORF, H.: *Drug interactions, Drug Actions, Basic and Therapeutic Aspects*, Medpharm Scientific Publisher (1995)
34. NOLAN, L., O'MALLEY, K.: Prescribing for the elderly part I: Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions, *Am. Geriatric. Soc.*, 36: 142-149. (1988)
35. ORLOWSKI, S., GARRIGOS, M.: Multiple recognition of various amphiphilic molecules by the multidrug resistance P-glycoprotein: Molecular mechanisms and pharmacological consequences coming from functional interactions between various drugs, *Anticancer Res.*, 19: 3109-24. (1999)
36. PAI, M.P., GRACI, D.M., AMSDEN, G.W.: Macrolide drug interactions, *Ann. Pharmacotherapy*, 34: 495-513. (2000)
37. RANG, H.P., DALE, M.M.: *Individual variation and drug interaction*, *Pharmacology*, second ed., 116-121. (1991)
38. RASMUSSEN, B.B., BROSEN, K.: Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors ?. *Ther. Drug Monitor.*, 22: 143-54. (2000)
39. ROOS, T.C., MERK, H.F.: Important drug interactions in dermatology. *Drugs*, 59: 181-92. (2000)
40. SOUMERAI, B.S., AVORN, J., ROSS-DEGNAN, D., GORTMAKER, S.: Payment restriction for prescription drugs under medicaid effects on therapy, cost, and equity, *New Eng. J. Med.*, 317: 550-6. (1987)

41. STEIN, E.B.: Avoiding drug reactions: Seven steps to writing safe prescriptions. *Geriatrics*, 49: 28-36. (1994)
42. STOCKLEY, I.H.: Drug interactions, a source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management , second ed., Blackwell Scientific Publication, Oxford. (1991)
43. TATRO, S.D.: Drug Interaction Facts, Wolters Kluwer Company, (2001)
44. TSENG, L.A, MICHELLE, M.F.: Management of drug interactions in patients with Hiv. *Ann. Pharmacother.*, 31: 1040-1058. (1997)
45. VAES, P.J.,L., CHYKA, A.P.: Interaction of warfarin with garlic, ginger, ginko, ginseng: nature of the evidence. *Ann. Pharmacother.*, 34: 1478-82. (2000)
46. VEEHOF, L.J.G., STEWART R.E., MEYBOOM-DE JONG, B., HAAIJER-RUSKAMP, F.M.: Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur. J. Pharmacol.*, 55: 533-536. (1999)
47. WHITE, J.R., CAMPBELL, R.K.: Dangerous and common drug interaction in patients with diabetes mellitus, *Endoc. Met. Clin. N. Am.*, 29: 789-803. (2000)
48. WRIGHT, M.J.: Drug interaction, Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology, CORRUTHER, G.S., HOFFMAN, B.B., Fourth ed., 1257-1266. Mc Grav Hill Medical Publishing Division
49. YU, D.K.: The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug Interaction. *J. Clin. Pharm.*, 39:1203-11. (1999)
50. ZAND,R., NELSON, S., SLATTERY, J.T., THUMMEL, K.E., KALHORN, T.F., ADAMS, S.P, WRIGHT, J.M.: Inhibition and induction of cytochrome P4502E1-catalyzed oxidation by izoniazid in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 54: 142-9. (1993)

YUSUKO GRIFFIN BULL
JANUARY 2007

IX. ÖZGEÇMİŞ

21.12.1977 tarihinde Ankara’da doğdum. İlk öğrenimimi Ankara Abdi İpekçi İlkokulunda, orta ve lise öğrenimimi Ankara Mustafa Kemal Lisesi’nde tamamladım. 1999 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nden mezun oldum. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım. Halen Ankara Oran’da Yılmazlar Eczanesinde serbest eczacılık yapmaktayım.



YILMAZLAR Eczanesi
YILMAZLAR Eczanesi