



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

# KLARİTROMİSİN KULLANAN PEDIATRİK HASTALARDA İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ

ABDULLAH ŞİMŞEK

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Doç. Dr. BARKIN BERK

İSTANBUL, 2017

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi  
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ( )  
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık  
Tez Sahibi : Abdullah ŞİMŞEK  
Tez Başlığı : Klaritromisin Kullanan Pediatrik Hastalarda İlaç Etkileşimi  
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi  
Sınav Tarihi : 18.08.2017

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

### Danışman

Doç.Dr. Barkın BERK

### Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

### İmza



### Sınav Jüri Üyeleri

Yrd.Doç.Dr. Çağlar MACİT

İstanbul Medipol Üniversitesi

Yrd.Doç.Dr. Nibal Yousef Abdalati

Altınbaş Üniversitesi

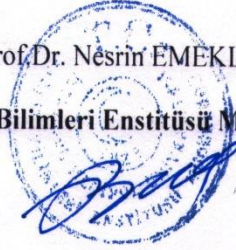


ABUNAHLAH



Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..06../..09/ 2017.. tarih ve ...2017../..25.... - ...10... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Nésrin EMEKLİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



## BEYAN

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

Abdullah ŞİMŞEK



## TEŞEKKÜR/İTHAF

Yüksek lisans eğitimin süresince desteğini esirgemeyen Hocam Sn Doç. Dr. Barkın BERK'e

Tezimin her aşamasında destekleyen Hocalarım Sn. Yrd. Doç. Dr. Çağlar MACİT ve Öğr. Gör. Emine Karataş KOÇBERBER'e

Tez çalışmamıza destek veren serbest eczacı Mustafa DAĞAR ve Yusuf Nusret GÖKSAL'a

Hayatımın her alanında desteklerini esirgemeyen annem babam ve kardeşlerime,

Teşekkürlerimi sunarım,

Sümeyra ŞİMŞEK, Edip Rahmi ve Eyüp Sabri ŞİMŞEK'e ithaf olur

# İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAYI</b> .....	<b>i</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR/İTHAF</b> .....	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>1-ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2-ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>3-GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>3-4</b>
<b>4-GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5-30</b>
4-1 Farmakovijilans .....	5
4.1.1 Farmakovijilans Tanımlar .....	5-6
4.1.2 Eczacılığın Sağlık Sistemindeki ve Farmakovijilanstaki Rolü .....	6-10
4-2 Polifarmasi ve Akılcı İlaç Kullanımı .....	10-11
4.2.1 Polifarmasi Tanım .....	11
4.2.2 Polifarmasinin Sonuçları .....	11-12
4-3 İlaç Etkileşimleri .....	12
4.3.1 Sınıflandırma .....	13
4.3.1.1 Farmakodinamik Etkileşim .....	13
4.3.1.1.1 Kimyasal Antagonizma .....	13
4.3.1.1.2 Fizyolojik Antagonizma .....	13
4.3.1.1.3 Farmakolojik Antagonizma .....	13
4.3.1.2 Farmakokinetik Etkileşim .....	13
4.3.1.2.1 İlaç ile İlgili Özellikler .....	14
4.3.1.2.2 Hasta-Birey ile İlgili Özellikler .....	14-17
4-4 Antibiyotikler .....	17
4.4.1 Antibiyotiklerin Tarihçesi .....	17-18
4.4.2 Antibiyotiklerin İn-Vitro Parametreleri Antibiyotik Etkinliği, .....	18
4.4.3 Farmakokinetik (PK) Farmakokinetik Parametreler .....	18
4.4.4 Farmakodinamik (PD) Serum Konsantrasyonu .....	18
4.4.5 Post Antibiyotik Etki (PAE).....	18

4.4.6 Antibiyotiklerin etki şekillerine göre gruplandırılması .....	19
4.4.7 Antibiyotiklerin etki şekillerine göre önemli PK/PD indeksleri .....	19
4.4.8 Antimikrobik Ajanların Etki Mekanizmasına göre sınıflandırılması.....	20
4-5 Makrolidler .....	20
4.5.1 Makrolidlerin Kimyasal Yapısı .....	21-22
4.5.2 Makrolidlerin Etki Mekanizması.....	22
4.5.3 Makrolidlerin Farmasötik Şekilleri .....	22-23
4.5.4 Makrolidlerin Klinik Kullanımı .....	23-25
4.5.5 Makrolidlerin Diğer Etkileri.....	25-26
4.5.6 Makrolidlerin Yan Etkileri .....	26-27
4.5.7 Makrolidlerde İlaç Etkileşimi.....	28-29
4.5.8 Makrolidler ile Etkileşen İlaçlar.....	29-30
<b>5- MATERYAL ve METOT .....</b>	<b>31-32</b>
<b>6-BULGULAR .....</b>	<b>33-40</b>
<b>7-TARTIŞMA.....</b>	<b>41-44</b>
<b>8-SONUÇ .....</b>	<b>45-46</b>
<b>9-KAYNAKLAR .....</b>	<b>47-61</b>
<b>10-ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>62-64</b>
<b>11-ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>65</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletlerinde
AE	Advers Etki
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATC	Anatomik, Terapötik ve Kimyasal sınıflandırma sistemi
ATP	Adenozin Tri Fosfat
AUC/MİK	Eğrinin altında kalan alan/ Minimum inhibitör konsantrasyonu
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CAE	Ciddi Advers Etki
CIOMS	Uluslararası Sağlık Bilimleri Organizasyon Konseyi
C <sub>max</sub> /MİK	Tepe noktası/Minimum inhibitör konsantrasyon
CYP3A	Sitokrom P450 Enzim Sistemi enzimi
DDD	Tanımlanmış günlük doz
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
FD	Farmakodinamik
FDA	Amerika Besin ve İlaç Dairesi'ni
FK	Farmakokinetik
INH	İzoniazid
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
L	Linkozamid
M	Makrolidlerle

MBK	Minimum Bakterisidal Konsantrasyonu
MIK	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
mRNA	Mesajcı RNA
MRSA	Staphylococcus aureus
NCSE	Konvülsif Status Epileptikus
PAE	Post Antibiyotik Etki
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
PGEU	Avrupa Birliği Eczacılık Grubu
pH	Hidrojen Potansiyeli
PK/PD	Farmakokinetik/Farmakodinamik
RNA	Ribo Nükleik Asit
SB	Sreptogramin
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
SSS	Santral Sinir Sisteminin
T	Süre
TADMER	Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi
TEB	Türk Eczacılar Birliği
tRNA	Taşıyıcı RNA
TÜFAM	Türkiye Farmakovijilans Merkezi
UDP	Üridin Difosfat
QT	Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon için geçen süre
6-APA	6-Amino-Penisiloik Asit



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 4. 1 Antibiyotiklerini etki şekillerine göre gruplandırılması .....	19
Tablo 4. 2 Antibiyotiklerin etki şekillerine göre önemli PK/PD indeksleri.....	19
Tablo 4. 3 Antimirobik ajanların etki mekanizmasına göre sınıflandırılması .....	20
Tablo 4. 4 Eritromisinin FDA onaylı endikasyonları.....	24
Tablo 4. 5 Azitromisinin FDA onaylı endikasyonları.....	24-25
Tablo 4. 6 Klaritromisinin FDA onaylı endikasyonları .....	25
Tablo 4. 7 Makrolidler ile etkileşen ilaçlar .....	30
Tablo 5. 1 Etkileşim Şiddetinin Sınıflandırılması .....	32
Tablo 6. 1 Katılımcıların yaş gruplarına göre dağılımları .....	33
Tablo 6. 2 Katılımcıların cinsiyete göre yaş ortalamaları .....	34
Tablo 6. 3 İlaç adetlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması .....	35
Tablo 6. 4 İlaç-ilaç etkileşim düzeyinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	37
Tablo 6. 5 İlaç İlaç etkileşimlerinin tamamın cinsiyete göre dağılımları. ....	37
Tablo 6. 6 Klaritromisin-ilaç etkileşiminin cinsiyete göre dağılımı .....	38
Tablo 6. 7 İlaç ilaç etkileşimlerini klaritromisin dışındaki etkileşimlerinin cinsiyete göre dağılımı .....	38
Tablo 6. 8 RxMediaPharma programı tarafından incelenen reçetelerde tespit edilen etkileşimler ve meydana getirebileceği durumlar .....	39-40

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4. 1 Klaritromisin'in kimyasal formülü.....	22
Şekil 6. 1 Katılımcıların cinsiyete göre dağılımları .....	33
Şekil 6. 2 Çalışmaya alınan bireylerin serbest eczanelere göre dağılımları.....	34
Şekil 6. 3 Reçete edilen ilaç adetlerinin dağılımları ve toplam ilaç adetleri.....	35
Şekil 6. 4 İlaç ilaç etkileşimleri için klaritromisin ve diğer ilaç etkileşim dağılımları ..	36
Şekil 6. 5 Yaş gruplarına göre ilaç-ilaç etkileşimleri.....	36
Şekil 6. 6 Klaritromisin ile diğer etken maddeler arasındaki etkileşimler.....	39



## **1.ÖZET:**

### **KLARİTROMİSİN KULLANAN PEDİATRİK HASTALARDA İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ.**

İlaç-ilaç etkileşimleri pediatrik hastalarda önem kazanmaktadır. Pediatrik hastaların sık kullandıkları ilaç gruplarından biri de antibiyotiklerdir. Makrolid grubu antibiyotikler alt ve üst solunum yolu, yumuşak doku ve otitis media enfeksiyonlarında kullanılır; penisilin allerjisi olan hastalarda tercih edilmektedir. Klaritromisin'in ilaç-ilaç etkileşimleri sonucunda QT intervalinden yükselme, miyokard depresyonu görülebilmektedir. Çalışmamızın amacı pediatrik olgularda klaritromisin'in ilaç-ilaç etkileşim sıklığını incelemektir. Çalışma 01-01-2015/31-12-2015 tarihleri arasında İstanbul ili Ümraniye ve Üsküdar ilçelerinde serbest eczanelere başvuran ve reçetelerinde klaritromisin bulunan pediatrik yaş grubu 60 erkek ve 40 kız hasta olmak üzere 100 birey üzerinde yürütülmüştür. Araştırmada ilaç-ilaç etkileşim oranı %18 olarak bulunmuş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Klaritromisin ilaç-ilaç etkileşimlerinin %60'ı lidokain ile olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak %72,3'ü diğer ilaç-ilaç etkileşimi, %27,7 si ise Klaritromisin-ilaç etkileşimi olarak bulunmuştur. İlaç-ilaç etkileşimlerinin önlenmesinde hekimlerin ve eczacıların farmakovijilans sistemine katılım oranlarını artırmaya yönelik eğitimler, hasta ve/veya hasta yakınlarına çoklu ilaç kullanımının zararları, akılcı ilaç kullanımı konusunda eğitimler verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Farmakovijilans, İlaç-İlaç Etkileşimi, Klaritromisin, Makrolidler, Polifarmasi

## **2.ABSTRACT:**

### **DRUG-DRUG INTERACTIONS IN PEDIATRIC PATIENTS TAKING CLARITHROMYCIN**

Monitoring drug-drug interactions has become important among the pediatric patients frequently taking a broad range of antibiotics, including clarithromycin. Macrolid antibiotics are primarily bacteriostatic, and used in upper-lower respiratory tract infections, otitis media and soft tissue infections. Clarithromycin can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. The major adverse effects caused by the clarithromycin is the prolonged QT interval and myocardial depression in the patients. The objective of this study was to examine the frequency of drug-drug interactions associated with clarithromycin in the pediatric cases. In this study, from 01-01-2015 to 31-12-2015, a total of 100 pediatric-aged-patients (60 male and 40 female) applied to the pharmacies located in the Districts of Üsküdar and Ümraniye of Istanbul for any prescription drugs with clarithromycin was selected. Overall, the results showed that the rate of drug-drug interaction was found to be 18%, and statistically there was no significant association between the gender and drug-drug interaction rate. The most effective rate in the clarithromycin–drug interactions was 60% by lidocain. Overall, 72,3% of the drug-drug interactions were included in the other drug-drug interactions, while 27,7% was clarithromycin interactions. In conclusion, the medical experts, including the patients and their relatives should be trained on the prevention of drug-drug interactions, the pharmacovigilance, and the adverse effects of multi-drug use.

**Keywords:** Clarithromycin, Drug-Drug Interaction, Macrolids, Pharmacovigilance, polypharmacy.

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçların istenmeyen etkilerinin tespit edilmesini ve değerlendirilmesini ve önlenmesini içeren disiplin olarak farmakovijilans ifade edilmektedir. Farmakovijilansın temel amacı ise ilaçların güvenli ve akılcı kullanıma yönlendirmektir (1). Farmakovilansın temelini Advers ilaç reaksiyonlarının spontan bildirilmesi oluşturmaktadır (2).

En genel anlamda çoklu ilaç kullanımını ifade eden polifarmasi Medikal tedavi sırasında karşılaşılan sorunların başında gelmektedir (3). Yoğun bakım birimlerinde kalan hastalar, geriatrik hasta başta olmak üzere birden fazla tanısı olan hasta gruplarından polifarmasi oldukça yaygın olarak görülmektedir (4). Polifarmasinin meydana getirebileceği ilaç ve besin etkileşimleri tedavinin etkisini azaltma, istenmeyen durumlarda artış veya ilaç etkisinin istenilenden daha fazla düzeye yükselmesi gibi zorluklar meydana getirmektedir (5)

Polifarmasi ile ilişkili sorunlar ilaç-ilaç etkileşimleri, artan tedavi harcamaları, ilaç uyumsuzluğu, artan hastane yatışları, medikasyon hatalarıdır (6).

Hastaların, bireysel klinik gereksinimlerine uygun ilaçları, bireysel gereksinimlerini karşılamak dozda, yeterli bir zaman aralığında, hastanın kendisine ve içinde bulunduğu topluma en düşük maliyetle almaları, Akılcı ilaç kullanımını ifade etmektedir (7).

Antibiyotikler ülkemizde ve dünyada çocuklar için çok sık reçete edilmektedir (8). Ülkemizde 2002-2013 yılları göz önüne alınarak yapılan araştırmada ATC/DDD oranı %4,28 olarak rapor edilmiştir (9). Makrol grubu antibiyotikler tüm dünyada 45 yıldan beri kullanılmakta olup genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarının, deri lezyonlarının antimikrobiyal tedavisinde ve penisilin alerjisi olan çocuklarda güvenli ajan olarak bilinmektedir (10). Makrol grubu antibiyotikler sitokrom P450 enzim sistemi üzerine etki etmektedir. Makrol grubu ile etkileşimi olan ilaçların birlikte kullanımı bunların metabolize edilme oranını değiştirmektedir (11-13). Makrol grubu antibiyotikler çeşitli ilaçlarla etkileşimleri bulunmaktadır. Bu etkileşim

makrolidlerin hepsi için aynı değildir. Klaritromisin ilaç etkileşimi eritromisinlere göre daha düşük değerlendirilmiştir (14). Klaritromisin makrolid grubu semisentetik bir antibiyotiktir. 14 karbonlu bir makrolid olan klaritromisinin, eritromisinden farklı olarak bir 0-metil substitüsyonunun olması, molekülün mide asidine karşı stabilitesini arttırdığı gibi, antimikrobik ve farmakokinetik özelliklerini de olumlu etkilemektedir. İlaç etkileşimleri prospektüsünde Teofilin, Karbamazepin, Kolşisin, Digoksin, Verapamil, Terfenadin: Zidovudin: Sisaprid: Ritonavir: olarak belirtilmiştir (13). Pediatrik hastalarda ilaç etkileşiminin klinik bulguları hipertansif kriz riski, taşikardi QT uzama, kardiyotoksisite, miyokart depresyonu olarak belirtilmektedir (13).

İlaç-ilaç etkileşimi, bir ilaç kullanımı sırasında farmakolojik etkisinin önceden veya birlikte diğer ilaç kullanılması ile etkilenmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu etkileşim oluş mekanizmasına göre 3 farklı şekilde gerçekleşmektedir, bunlar farmakokinetik, farmakodinamik ve farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlerdir (15). Farmakokinetik etkileşim, bir ilacın hedefi olan bir ilacın absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya atılımının etkilenmesi, farmakodinamik etkileşimi ise bir ilacın diğer bir ilacın beklenen etkisinde değişikliğe neden olması olarak ifade edilmektedir (15).

Bu araştırmanın amacı Klaritromisin tedavisi alan pediatrik hastaların eş zamanlı olarak kullandıkları ilaçlarla etkileşimini tespit etmektir.

## 4.GENEL BİLGİLER

### 4.1.Farmakovijilans

İlaçların istenmeyen etkilerinin tespiti, değerlendirilmesi ve önlenmesi olarak ifade edilen Farmakovijilansın Tanımı ilk kez Prof. Dr. Bernard Begaud tarafından yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütünün farmakovijilans tanımı ise: advers ilaç reaksiyonlarının veya ilaç ile ilgili tüm problemlerin tespit edilmesi, değerlendirilmesi, araştırılması ve önlenmesiyle alakalı bir bilim dalıdır. Temel amacının ‘ilaçların akılcı ve güvenli kullanımını teşvik etmek’ olarak ifade edilmektedir (1).

#### 4.1.1.Farmakovijilans tanımlar:

Advers etki (AE): Herhangi bir beşeri tıbbi ürünün hastalığın teşhisi, tedavisi ya da hastalıktan korunma veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi ya da değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etkiyi ifade etmektedir (16)

Ciddi advers etki (CAE): Ölüme, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, hayati tehlikeye, kalıcı ve belirgin sakatlığa veya iş görememezliğe, konjenitalanomaliye ya da doğumsal bir kusura neden olan advers etki olarak tanımlanmaktadır (16).

Beklenmeyen advers etki: Tıbbi ürüne ait prospektüsünde ki yazan bilgilerin niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından uyumsuz advers etki (16).

Yan etki: Çoğu zaman yanlışlıkla advers etki yerine, tam karşılığı olmayacak şekilde kullanılan ve karışıklıklara yol açan bir terimdir. Bundan dolayı ve daha kısır bir anlamı ifade ettiğinden giderek az kullanılmaktadır. Hastada normal tedavi dozlarında kabul edilmiş, istenen etkiye ilave ortaya çıkabilecek, tedavi sürecinde oluşabilecek amaçlanmamış diğer etkilerdir (17).

Spontan bildirim: Beşeri tıbbi ürünlerin rutin kullanımı esnasında hastada bir veya daha fazla beşeri tıbbi ürünün kullanımı ile ortaya çıkan şüpheli advers etkinin sağlık

mesleği mensubu tarafından, firmaya ve TÜFAM'a "Advers Etki Bildirim Formu" doldurularak veya Formun bulunmaması halinde yazılı olarak bildirilmesidir (16).

Standart farmakovijilans çalışma yöntemi: Ruhsatlı/izinli olan ürünlerin farmakovijilans etkinliklerinin kimler tarafından, hangi esaslara ve takvime bağlı kalınarak nasıl yürütüleceğini, kayıtlarının ne şekilde tutulacağını, görev ve sorumluluklarını belirleyen yazılı ve standart talimatlardır (16).

TÜFAM: Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde kurulmuş olan Türkiye Farmakovijilans Merkezi. TÜFAM, yeni yapılanma ile Türkiye İlaç ve Tıbbî Cihaz Kurumu Risk Yönetimi Dairesi Başkanlığı bünyesinde faaliyetlerine devam etmektedir. Spontan bildirim yoluyla kendisine ulaştırılan Türkiye'de olan şüpheli ciddi ürün advers etkilerini, ulaştığı tarihten itibaren ilgili ruhsat/izin sahibine onbeş gün içinde bildirir. Ayrıca TÜFAM, iletişimde olduğu ilgili uluslararası kuruluşlar ile bu bilgiyi paylaşır (16).

Uluslararası Sağlık Bilimleri Organizasyon Konseyi (The Council for International Organizations of Medical Sciences) (CIOMS) Çalışma Grubu tarafından oluşturulmuş olan hızlandırılmış rapor formunu ifade eder (16). Advers ilaç reaksiyonlarının spontan olarak raporlanması, farmakovijilansın temelini oluşturmaktadır ve hasta güvenliği için de çok önemli kabul edilmektedir. Farmakovijilansın başarılı olması sağlık profesyonellerinin bildirim sıklık ve niteliğine bağlıdır. Farmakovijilans uygulamalarının dezavantajı ise spontan bildirimlerin yetersiz ve/veya yanlış yapılması olarak karşımıza çıkmaktadır (2)

#### **4.1.2.Eczacılığın Sağlık Sistemindeki ve Farmakovijilanstaki Rolü**

Eczacılığın temel ilkelerden biri olan yararlılık ilkesi, zararları önleme veya ortadan kaldırma ve iyi olanı destekleme ile ilgilidir (18). Hipokrat Andı'nda geçen, "öncelikle zarar verme" şeklinde dilimize aktarılan "primum non nocere", hasta ve hekim ilişkisi içinde her şeyden önce zarar vermekten kaçınmayı öngörür bu hastaya yarar sağlamanın temel ifadesi olarak kabul edilmektedir. Yararlılık ilkesini eczacılık açısından düşünülecek olursak hastalara ilaç bilgisi sağlamak; zarar vermemek ilkesi açısından düşünecek olursak hastaya zarar verebilecek herhangi bir reçeteyi hazırlamamak şeklinde açıklanmaktadır (18). Sağlık uygulamalarında, özellikle de



ayaktan tedavide, teşhis konulduktan sonra genelde hekim ve hasta ilişkisi son bulmaktadır. Bu adımdan sonra hasta ve eczacı ilişkisi başlamaktadır ve hastanın sağlık hizmetini uygun şekilde alabilmesinden eczacı sorumludur. Doktor tarafından yazılan reçeteyi eczacı hazırlayıp hastaya sunacaktır ve eczacı hasta için en iyi olanı yapmakla yükümlüdür. Reçetenin doğru hazırlanması, hastanın için en uygun ilaçları kullanmasının sağlanması, kullanılacak olan ilaçlardan dolayı hastanın herhangi bir zarar görmemesinin sağlanması eczacının sorumluluğundadır. Eczacı, hastanın ilaçlarını doğru kullanabilmesi için ilaçları tarif eder, hastayı olası zararlardan koruyabilmek için yan etkiler, ilaç besin etkileşimi gibi konularda bilgilendirir. Eğer eczacı, uygun olmayan bir reçete ile karşılaşursa, hekimle iletişime geçer ve hasta için en yüksek faydayı sağlamaya çalışır (18). Advers ilaç reaksiyonların yaklaşık %70'i reçetelendirme hatalarına dayanan yanlış tedavilerden kaynaklanmaktadır (19). Bu aşamada sorunu en aza indirecek olan yine eczacıdır. Yardımcı maddeler birçok eczacı, üretici ve doktor tarafından zararsız olarak tanımlansalar da, ne yazık ki daha sonra ortaya çıkan ve sağlık problemlerine yol açmaktadır. Oysa birçok sağlık mesleği mensubu advers ilaç reaksiyonlarının sadece etken maddeden dolayı olduğunu, yardımcı maddelerin zararsız olduğunu düşünmektedir. Advers ilaç reaksiyonlarında sadece etken maddenin değil bunun yanında yardımcı maddelerinde araştırılması gerekmektedir. Bunlarla ilgili sistemler kurulmalıdır (20). Eczacının temel rolleri, ülkeden ülkeye bazı farklılıkları içermekle beraber, tüm ülkelerde geçerli olan bazı sorumlulukları içermektedir (21,22). Eczacının rollerini üç ayrı başlıkta incelemektedir.

- Birincisi, ilacı hazırlayan kişi olmasıdır. Bu çok geleneksel bir tanımdır ve mesleğin karakteristik betimlemesini tarif etmektedir.
- İkincisi, eczacının hastalara ilaç danışmanlığı yapmasıdır (23). Eczacı, ilaçlar hakkında uzmandır ve farmakoterapide danışman görevindedir.
- Üçüncü görevi ise,

Hastaların doktor yerine eczacının konmasıyla ortaya çıkmaktadır. Doktora çeşitli nedenlerle ulaşamayan hastalara tıbbi yardım sunabilecek tek sağlık profesyoneli olarak görülmektedir. Bazen doktorun tıbbi danışmanlığına başvurmadan önce, en yakın eczaneye giderek, mali açıdan karşılayabilecekleri bir tedavi talep etmeleri de eczacıların bu rolünü açıklamaktadır (23). 1988 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün

Yeni Delhi’de “eczacının sağlık sistemindeki rolü” konulu toplantısında eczacının toplum için esas görevleri: ilaçların tedariği, kontrolü ve tanıtılmasıdır. Görevinin işlevleri ise üç gruba ayrılır: ilaçların tedariği, saklanması ve dağıtımını ile ilgili işlevler, ilaçların üretimi ve kalite garantisine ait işlevler, ilaçların akılcı kullanımına dair işlevler. Eczacı Dünya Sağlık Örgütü’nün ilaç izleme programında bildirim ve raporlamada yetkili kişi olarak tanımlanmaktadır (24). Avrupa Birliği Eczacılık Grubu (PGEU), ulusal farmakovijilans sistemlerinin eczane eczacılarının potansiyellerinin çok faydalı ve ulaşılabilir bir kaynak olarak mutlaka kullanılmasının nedenlerini şu gerekçelerle açıklamaktadır:

- Eczacıların tüm Avrupa’da hasta ve rasyonel tedavi arasında yer alması,
- Eczacıların mesleki seviyeleri, pratik anlamdaki deneyimleri ve mesleki gelişimleri,
- Eczanelere coğrafi açıdan yaygınlığı ve ulaşılabilirliği,
- Eczacının halkın nazarındaki önemi ve danışman rolü,
- Eczanelerdeki bilgisayar donanımının seviyesi,
- Eczacının advers ilaç reaksiyonlarının erken fark edilmesindeki rolü (25).

Eczacı değerlendirmesi ve müdahalesi, ilaçla ilgili sorunlarda ve advers vakaları önlemede en önemli ve maliyetsiz yaklaşımlardan biri olarak kabul edilmektedir (26). Hastalar reçetesiz satılan bitkisel kökenli ve tezgah üstünde satılan ilaçları genellikle kullanmaktadır. Oysa bitkisel ilaçlar hakkında toplanan advers ilaç reaksiyonlarının spontan raporlanma oranı düşüktür. Nedeni: hastaların bu sınıfta yer alan ilaçları kullandıklarında doktorlarını bilgilendirmediği gösterilmektedir. Giderek yaygınlaşan ilaçların reçetesiz kullanımı, bu ilaçlarda sürekli bir güvenlik gözlemine ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır. Eczane eczacıları, bu grup ilaçlarda görülen advers ilaç reaksiyonlarını gözlemleyip raporlama şansına sahiptirler. İdeal bir farmakovijilans modeli için, eczane eczacılarıyla diğer sağlık mesleği mensupları işbirliği halinde bitkisel ilaçlar hakkında daha fazla veri toplamaya çalışılmalıdır (27). Fransa’da hamileliğin ilk üç ayında maruz kalınan ilaçların düşüğe neden olabileceği üzerinde çalışılmaktadır. Bunlar trisiklik antidepressanlar, anti-protozoal ilaçlar ve antiobesite ilaçlarıdır (28). Hastaların kendi kendini tedavi etme tutumu bazen ilaçların yanlış kullanımına, istismara ve medikal amacı dışında kullanımına neden olmaktadır. Bunlar morfin ve türevleri, semptomimetikler, antihistaminikler,

laksatif ilaçlar gibi kullanım sonrasında problem oluşturabilen gruplardır. Eczacının bu hastalara olan yaklaşımı ve hastayı bir hekime yönlendirme konusunda ki rolü halk sağlığı açısından önemlidir (29). Advers ilaç reaksiyonlarına bağlı hastaneye yatış oranlarını araştıran bir meta analizde, hastaneye yatma oranının düşürülmesi ile alakalı programları uygulamada eczacılığın çok önemli bir meslek olduğunu hatta eczacılar diğer hasta bakımında çalışan meslek çalışanlarından daha öne çıktığı ifade edilmiştir (30). Reçetelerin eczacılar tarafından kontrol edilmesi sonucunda ilaçların klinik etkilerini iyileştirmekte ve bu ilaç kullanım maliyetlerini düşürmektedir (31). Eczacının rolü tedavilerin karmaşıklaşmasıyla ilaç merkezli olmaktan hasta merkezli olmaya gitmektedir (32). Eczacıların birçok ülkede advers etki reaksiyonlarının raporlanmasını standart uygulama olarak kabul edildiği belirtmektedir. Avrupa’da ise “Eczacılar, hastalara ilacı direkt tavsiye ettiklerinden, advers ilaç reaksiyonlarını tespit edebilecek en uygun kişilerdir” şeklinde tanımlanmaktadır. Yayımlanan makalelerinde “ Daha iyi hasta bakımı için diğer ülkelerdeki eczacıların advers etki raporlama yapmalarını teşvik edilmesini sağlamak çok önemlidir” şeklinde eczacıların advers etki raporlamadaki önemini belirtmiştir (33,34, 23). İtalya, Fransa, İspanya gibi bazı ülkelerde advers ilaç reaksiyonlarını raporlamak zorunludur (23). Advers ilaç reaksiyonlarının raporlamasında eczacı rolünün uluslararası kapsamda incelendiği bir çalışmada, hem eczane eczacılarının hem de hastane eczacılarının raporlamalarının nitelikleri, DSÖ sisteminin başarılı olmasına yardımcı olmaktadır (23). Aynı zamanda, eczacının advers etki raporlamasındaki rolünü tam anlamıyla yerine getirmede, hem bu konuda istekliliği hem de gerekli yeterliliğe sahip olduğu birçok çalışmada ifade edilmektedir (23). İlaçların pazara sunulduktan sonraki aşamada eczacılar bilgi aktarımında hayati öneme sahiptir. Hastanın ilaca ulaşmasından önce ve ilaç tedavisi sırasında oluşabilecek 32 advers ilaç reaksiyonları gözlemlenmektedir. Tezgah üstü ürünlerde ve bitkisel ürünlerin kullanımında danışılan tek sağlık mesleği mensubudur. FDA tarafına yapılan bildirimlerde eczacı ve doktorların raporlamalarının özdeş olduğunu, ciddi advers olay bildirimlerinin %68’inin eczacılardan geldiğini belirtmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde advers ilaç reaksiyonlarının %18’ini, Kanada’da %88’i, Hollanda’da %40’ı, eczacılar tarafından bildirilmiştir. Buna rağmen, halen tüm dünyada advers ilaç reaksiyonlarının eczacılar tarafından az raporlanması araştırma konusu olmaktadır

(35). Eczane eczacılarının meslek odalarına veya ilgili kamu kuruluşları üzerinden yaptıkları advers etkiler ve hastaları ilaç hakkında bilgilendirmeleri, sağlık uygulamalarının içinde yer alan ilaç güvenliliğindeki iyileştirmeye yardımcı olmaktadır. Farmakovijilans sistemi için bu çok gereklidir (36). Hastane eczacılarının yaptığı bildirimler hastalarla ve doktorlarla yakın diyalokları nedeniyle eczane eczacılarına oranla yapılan bildirimlerden daha iyidir (35). Hollanda'da yapılan çalışmada eczacıların güvenlik konularında doktorlardan daha ilgili oldukları bildirilmiştir (37, 38). Farmakovijilans sisteminin iyileştirilmesi ve farkındalığın artırılması için sistemin beklentilerini sağlık mesleği mensuplarına daha iyi anlatılmalıdır. İyi bir geri bildirim mekanizması gereklidir. Kanada'da yapılan doktor ve eczacılarla yapılan bir çalışmada farmakovijilans sistemine engel olan dört temel unsur bulunmuştur. Bunlar:

- Farmakovijilansın gerçekçi ve ulaşılabilir olmayan bir amaç olduğu,
- Farmakovijilans otoritelerinin sanal ve ulaşılabilir bir kuruluş olarak görülmesi,
- Sağlık mensuplarının pratikte kullandıkları birçok ilacı güvenli görmeleri
- Raporlamadaki rollerinin kapsamı hakkında fikir sahibi olmamalarıdır (39).

İlaç güvenliğinde iletişim önemli bir konu olarak göze çarpmaktadır. Hastanın ilacın advers etkilerini ve endikasyonunu yanlış anlaması sıklıkla görülen bir problemdir. Hasta ile ilaç güvenliğini tartışırken açık mesaj verilmelidir. Açık mesajın üç adet özelliği üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi mesajın açık ve net olması; uygun metot ve dil kullanılmasıdır. İkincisi, iletişimde verilen mesajın yapılması gereken eylemi tarif etmesidir. Üçüncüsü mesajın hastanın sosyal çevresini dikkate alarak verilmesi, dilin uygunluğu ve psikolojisinin de ele alınması, birebir iletişime uygun olmasıdır (40).

#### **4.2. Polifarmasi ve Akılcı İlaç Kullanımı**

Akılcı ilaç kullanımı: hastaların klinik gereksinimlerine uygun ilaçları, bireysel gereksinimlerini karşılayacak dozda, yeterli bir zaman aralığı için, hastaya ve topluma en düşük maliyetle almaları olarak tanımlanmaktadır (41). Dünya'da kullanılan

ilaçların yarısından fazlası akılcı olmayacak şekilde reçete edilmekte ve/veya dağıtılmakta veya satılmaktadır. Bununla yanında dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri temel ilaçlara ulaşmamaktadır. Bu anlamda akılcı olmayan ilaç kullanımı: polifarmasi, antibakteriyellerin yetersiz dozda ve bakteriyel olmayan enfeksiyonlarda kullanımı, ilacın oral preparatlarının kullanımı daha uygun iken, parenteral preparatların daha fazla kullanılması, ilaçların klinik kılavuzlara uygun olmayan biçimde reçete edilmesi, ilaçların hastaların kendileri tarafından uygunsuz biçimde kullanılması başlıkları altında incelenmektedir (52).

#### **4.2.1. Polifarmasi Tanım**

Birden fazla ilaç kullanımı anlamına gelmektedir. Tanımın içeriği konusunda fikirbirliği sağlanmamıştır. Farklı kaynaklara göre tanımlar: iki veya daha fazla ilacın en az 240 günlük süre ile kullanılması, iki veya daha fazla ilacın birarada kullanılması, dört veya daha fazla ilacın birarada kullanılması, 5 veya daha fazla ilacın aynı anda kullanılması, tedavide en az bir ilacın gereksiniminin bulunuyor olması veya klinik olarak ihtiyaç duyulandan daha fazla ilacın kullanılması. Genel anlamda birden fazla endikasyon için çok sayıda ilacın birlikte kullanılması olarak tanımlanabilir (43-47).

#### **4.2.2. Polifarmasinin sonuçları**

İlaç tedavisinde amaç hastanın iyileşmesi ve kendini iyi hissetmesinin sağlanmasıdır. Ancak ilaç kullanılması bazı sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Polifarmasi ile ilişkili sorunlar ilaç- ilaç etkileşimleri, artan tedavi maliyetleri, ilaç uyumsuzluğu, artan hastane yatış sayısı, medikasyon hatalarıdır (48). Fonksiyonellikte azalma, kognitif kötüleşme, kırılabilirlik, malnütrisyon, kalça kırığı riskinde artış olabileceği bilinmektedir (49, 50). Yaşlılıkta ilaç-ilaç etkileşimlerine ve ilaç yan etkilerine duyarlılığın artmasında, eşlik eden hastalıkların varlığı ve çokluğu ile birlikte yaşlanmayla meydana gelen fizyolojik değişiklikler sebebiyle ilaç farmakokinetiği, farmakodinamiğinin değişmesi gibi faktörler etki etmektedir (51). Meme kanseri, hipertansiyon ve pnömoniden sonra önlenebilir sağlık sorunları

arasında ilaç yan etkileri de vardır (52). Kullanılan ilaç sayısı ile yan etki riski doğru orantılıdır. Yan etki ihtimali iki adet ilaç kullananda % 6, beş adet ilaç kullananda % 50, sekiz ve daha fazla ilaç kullananda ise neredeyse % 100'e ulaşmaktadır (53). Polifarmasi yaşlılarda tehlikeli sonuçlara neden olabilir (54). Polifarmasinin önemli sonuçlarından biri hastane başvurularını ve yatışlarını artırmalarıdır. 2007-2009 yılları arasında Amerika'da 65 yaş ve üzeri 99628 hastanın ilaç yan etkisi sebebiyle acil servise başvurmuştur (55). Yapılan bir çalışmada Kanada'da yaşlılarda hastane başvurularının %19'unun polifarmasi sebebiyle oluşan iyatrojenik durumlar nedeniyle olduğu görülmüştür (56). Başka bir çalışmada hastane başvurularının % 7'sinde ilaçla ilgili problemler olduğu ve bunların yarısından çoğunun önlenabilir olduğu ifade edilmiştir(57). Yapılan bir meta-analizde ilaç yan etkisi nedeniyle hastane başvurularının yaşlılarda (% 16,6) gençlere (% 4,1) göre yaklaşık 4 kat olduğu saptanmış ve bu durumun yaşlılarda %88 oranında önlenabilir olduğu belirtilmiştir (58). Polifarmasinin neden olduğu düşmeler nedeniyle önemli hastalık ve ölüm sebepleri gibi istenmeyen sonuçlar 4 ve üzeri ilaç kullananlarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Hastanın mortalitesine neden olan deliryumun etyolojisinde de polifarmasinin etkili olduğu ve 3'ün üzerinde ilaç kullanımında bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (59-61). Öncelikle hasta veya yakınlarından ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Çoklu ilaç kullanımında istenmeyen etkilerin önlenmesi, hastalık ve ölümlerin azaltılması, gereksiz sağlık harcamalarının önüne geçilmesi için çaba gösterilmesi gerekir (62).

### **4.3. İlaç Etkileşimleri**

İlaç kullanımında en çok görülen problem ilaç yan etkileridir. İlaç yan etkileri Amerika'da ki tüm ölümlerin yaklaşık %4,6 sına neden olmaktadır ve ilk 5 ölüm nedeni arasındadır (63). Bir ilaç başka bir ilacın etkisini değiştiriyorsa bu iki ilaç etkileşiyor denir. Etkileşme bu iki ilacın vücutta aynı anda bulunmasıyla, ilacın etkisinin devam ediyor olması veya ilaç vücuttan atıldıktan sonra da olabilir. Bazen bu etkileşme bir ilacın terapötik etkisini diğer ilaçla ile artırmak veya yan etkisini azaltmak için kullanılır (64).

### **4.3.1.Sınıflandırma:**

#### **4.3.1.1.Farmakodinamik Etkileşim**

Bir ilaç diğèrinin etki mekanizmasını etkileyerek veya kimyasal olarak etkileyip etkisini değiştiriyorsa, bu ikisinin farmakodinamik düzeyde etkileştiği söylenir. Bir ilacın diğèrinin etkisini azaltırsa antagonizma, artırırsa sinerjizma denilmektedir. Farmakodinamik düzeyde, antagonizmada üç farklı mekanizma vardır (64).

##### **4.3.1.1.1 Kimyasal Antagonizma**

İlacın başka bir ilaç tarafından kimyasal olarak bağlanarak etkisiz hale getirilmesidir. Metal iyonlarıyla şelatörlerin etkileşmesi, heparin ile protamin sülfatın etkileşmesi örnek verilebilir (64).

##### **4.3.1.1.2. Fizyolojik Antagonizma**

İlacın etkisinin ayrı bir reseptör veya mekanizma aracılığı ile ters yönde etki yapan başka bir ilaç tarafından azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılması olarak tanımlanmaktadır. Farklı mekanizmalarla vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yapan ilaçların birbirlerinin etkilerini azaltması fizyolojik antagonizmaya örnek verilebilir (64).

##### **4.3.1.1.3 Farmakolojik Antagonizma**

Aynı reseptöre bağlanabilen iki ilaç veya bir endojen agonist ile bir ilaç arasındaki antagonizmadır (64).

##### **4.3.1.2 Farmakokinetik Etkileşim**

Absorpsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon düzeyinde meydana gelen ilaç etkileşmelerine farmakokinetik etkileşmeler denir. Bunun sonucunda bir ilaç diğè bir ilacın plazma ve diğè vücut sıvılarındaki düzeylerini değiştirir. Sonuçta ilaçların etkinliği ve/veya toksisitesi değiştirmiş olabilir. Hastayla ilgili bazı faktörler etkileşmenin klinik önemini artırır (64).

#### **4.3.1.2.1 İlaç ile İlgili Özellikler:**

Tedavi indeksi dar olan ilaçlar etkileşme sonucunda ilacın plazma düzeylerinin, dolayısıyla dokudaki konsantrasyonunun artması akut zehirlenmelere neden olabilir. Bu da istenmeyen bir durumdur. Tedavi indeksi dar ilaç olarak digoksin, varfarin ve lityum verilebilir. Etkileştiği ilaçlarla kolayca toksisite gösterebilirler. Genelde doz yanıt etkisi dik olan tüm ilaçların etki yerlerindeki konsantrasyonlarındaki ufak artışlar etkide ciddi artışlara veya konsantrasyondaki azalma etkide ciddi düşüslere neden olabilmektedir (64).

#### **4.3.1.2.2. Hasta-Birey ile İlgili Özellikler:**

Ağır böbrek veya karaciğer hastalığı gibi eliminasyon organlarındaki belirgin yetmezlik etkileşme ihtimalini artırabilmektedir ayrıca ciddi sonuçlara neden olabilir. Sol ventrikül yetmezliği, hepatik prekoma, pnömoni, ağır anemi gibi hastalık hallerinde de kişinin etkileşme duyarlılığı artmaktadır. Vucutta ilaç düzeyinin stabil kalması gereken addison hastalığı, gebeliği önleyici ve immünosüpresyon gerektiren hallerde; ilaç düzeylerini değiştirecek etkileşmeler tedavisi veya baskılanması öngörülen durumun tekrar ortaya çıkmasına neden olabilir (64).

#### **Absorpsiyon Düzeyinde Farmakokinetik Etkileşimler:**

Bir ilaç diğer ilacın absorpsiyon hızını ve/veya derecesini, kısaca biyoyararlanımını çeşitli mekanizmalarla artırabilir ya da azaltabilir ve bunun sonucu olarak ilacın etkisini değiştirebilir. Bazı hallerde ise bir ilaç diğer ilacın absorpsiyonunda sadece yavaşlatabilir ancak absorpsiyon oranını değiştirmez. Bu özellikle ilaçların oral yoldan uygulanmaları sırasında görülmek ile birlikte, diğer uygulama yollarında da benzer etkileşimlerle karşılaşılabilir (64).

Absorpsiyon düzeyindeki etkileşmeler farklı şekillerde meydana gelebilir bunlar şöyledir.

-Mide boşalma süresini veya bağırsaktan geçiş zamanını değiştiren bir ilaç başka bir ilacın emilim hızını değiştirebilir (64).

-Mide pH'sını değiştirme yeteneği olan bir ilaç başka ilacın çözünmesini ve doğal olarak emilim hızını değiştirebilmektedir (64).



-Mide ya da bağırsak lümeninde bir ilaç diğer ilaca bağlanarak kompleks oluşturur. Sonuçta emilimini yavaşlatabilir veya tamamen engelleyebilir. Bileşiklerin ayrışması sonucu oluşan elektrik yüklü iyonlar diğer ilaçlarla çözünmeyen kompleksler oluşturabilirler (64).

- Mide, bağırsaktaki absorpsiyon mekanizmalarını veya epitelin yapısını bozan ilaç diğer ilaçların emilimini değiştirebilir. Birden fazla ilacın ince bağırsaktan emilen kolaylaştırılmış difüzyon ve aktif taşıma gibi mekanizmaları kullanıldığında; taşıyıcı için yarışma olabilir ve ilaçlardan biri diğerinin emiliminin azalmasına neden olabilir. Örnek olarak: Proteinden zengin besinlerin aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla emilen metildopanın bağırsaklardan emilimini azaltması verilebilir (64).

- Mide bağırsak kanalı enterositlerinin villuslu uçları, p-glikoproteinler (Pgp) ATP bağlayıcı kaset süper familyasından çeşitli taşıyıcı proteinler ve CYP3A enzimleri açısından çok zengindir. Enerjiye bağımlı bir ilaç geri atım pompası olan p-glikoproteinler intraselüler ilaç konsantrasyonlarının azaltılmasında sorumludur. Bağırsak epitelindeki ilaç metabolize edici enzimler içinde en önemli grubu CYP3A isoformları oluşturur. Bağırsak epiteli ve karaciğerdeki CYP3A enzimlerinin substratlarını indükleyen ya da inhibe eden bileşikler, genelde aynı olmakla birlikte, bağırsak enzimlerinin bazı indükleyici ya da inhibe edici ilaçlara duyarlılığının daha fazla olduğu; bu nedenle de oral yoldan alınan ilaçlar için bu enzimler düzeyindeki etkileşmenin esas olarak bağırsakta absorpsiyon düzeyinde meydana geldiği bilinmektedir. Pgp'lerin ve CYP3A grubu enzimlerin ince bağırsak enterositlerinde birlikte ve fazla bulunmaları, ayrıca substratların çok benzer olması, bunların oral yoldan verilen ilaçların emilimini sınırlamak için birlikte çalışan faktörler olduğunu düşündürmektedir. Bu proteinler hemen hemen aynı maddeler tarafından inhibe edilir veya indüklenir. Bazı ilaçlar ile birlikte alınan greyfurt suyunun kullanılan ilacın biyoyararlanımını belirgin biçimde artırdığı görülmüştür ve tedavi indeksi dar ilaçlar için tehlikeli sonuçlar oluşturabilir. İlaçların su haricindeki içecekler ile alınması halinde etkileşmeler görülebileceğinden, hastalara oral yoldan aldıkları ilaçları daima içme suyu ile almaları tavsiye edilir (64). Bitkisel kaynaklı ürünlerin tedavi amaçlı olarak kullanımı günümüzde yaygınlaşmıştır. Droglar'ın bilinen ve bilinmeyen birçok etken madde içerebilmektedir. Bilinçsizce fazla tüketimi zararlı

olabilmekte hatta toksik etkilere neden olabilmektedir. Droglarla hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar etkileşebilmektedir (64-65).

- Bağırsak florasını bozan ilaçlar (antibakteriyeller) enterohepatik dolaşıma giren ilaçların geri emilimini bozarak o ilaçlar ile etkileşebilirler. (64).

### **Dağılım düzeyindeki farmakokinetik etkileşmeler**

Plazma proteinlerine kuvvetli bağlanan iki ilacın reseptör için birbiriyle yarışması sonucu oluşan etkileşme türüdür. Daha çok plazma proteinlerine fazla bağlanan asidik ilaçlarda görülmektedir. Proteine afinitesi fazla olan ilaç diğeri ilacın bağlanmasını engeller, böylece bağlanamayan ilacın serbest fraksiyonu artar (64,65).

### **Metabolizma (biyotransformasyon) düzeyindeki farmakokinetik etkileşmeler**

İlacın biyotransformasyonundan sorumlu bir enzimin başka bir ilaç tarafından induksiyonu veya inhibisyonu sonucunda, ilk ilacın biyotransformasyon hızının değiştirilmesi ile ortaya çıkan etkileşmedir. Etkilenen ilacın vücut sıvıları ve etki yerindeki konsantrasyonu değişeceği için etki şiddeti ve/veya süresi değişir. Karaciğer, bağırsak çeperi ve böbrek gibi dokularda bulunan bu enzimlerin induksiyon veya inhibisyon sonucu enzimin bulunduğu yere göre farklılık göstermektedir. Oral yoldan kullanılan ilaçlar için biyoyararlanımda değişme olarak ortaya çıkabileceği gibi, reaktif metabolitlerin oluşma hızında veya hepatik klerenste değişme şeklinde görülmektedir. Genellikle etkilenen enzimler sitokrom P450(CYP) grubu enzimlerdir (64,65).

### **İtrah düzeyindeki farmakokinetik etkileşmeler**

Değişmeden atılan ilaç fraksiyonunun ve metabolitlerin itrahında rol oynayan en önemli organ böbreklerdir. Böbreklerden fazlaca değişmeden atılan ilacın atılımına etki eden olaylar, ilacın kinetiğini dolayısıyla buna bağlı olarak etkisini değiştirir. Böbreklerden ilaç atılımında rol alan başlıca mekanizmalar: glomerüler filtrasyon, tübüler salgılama ve tübüler reabsorpsiyondur. İlaçların plazma proteinlerine bağlanmaları böbrek kan akım hızına, renal klerens düzeyinde etkileşmeye ve idrar pH'sı gibi faktörlere bağlı olup ilacın itrah hızını, dolayısıyla kinetiğini değiştirir (8). Glomerüler filtrasyon pasif difüzyonla meydana geldiğinden burada direkt farmakokinetik etkileşme görülmez. Böbrek kan akım hızını, dolayısıyla glomerüler filtrasyonu azaltan ilaçlar, bu şekilde itrah edilen ilaçların eliminasyonunu dolaylı olarak azaltabilmektedir. İlaç atılımının azalması plazma düzeylerinin artmasına

neden olduğundan etkinin artmasına sebep olacaktır (64,65). Böbrekten itrah düzeyinde meydana gelen ilaç etkileşimlerinde en sık görülen durum ilaçların tübüler sekresyonu sırasında proksimal tübül hücreesindeki taşıyıcı sistem için birbiriyle yarışmalarıdır. İlacı peritübüler aralıktan tübül lümenine başlıca iki transport taşıma mekanizması vardır. Bunlar katyon ve anyon transport sistemidir (64). Proksimal tübüllerde p-glikoprotein pompası ile atılan ilaçların Emilimi CYP3A enzimi inhibitörlerinden veya indükleyicilerinden etkilenir. Klaritromisin veya itrakonazol gibi bazı lipofilik ilaçlar böbreklerde P-gp'yi inhibe ederek veya rifampisin gibi ilaçlar indükleyerek diğer ilaçların böbreklerden klerensini inhibe edenler azaltabilir veya indükleyiciler ise artırabilir. Örneğin, digoksin böbreklerden P-gp pompası ile aktif olarak salgılanmaktadır ve buna etki eden bazı ilaçlar digoksin kinetiğini değiştirmektedir. Verapamil, amiodaron, kinidin gibi ilaçlar bu yolla böbrekten digoksin itrahını azaltırlar. İtrakonazol de P-gp inhibisyonu ile digoksin ve kinidinin renal klerensini azaltmaktadır bu nedenle de azol antifungaller gibi güçlü P-gp inhibitörü kullananlarda digoksin, kinidin gibi ilaçların plazma düzeyleri izlenmelidir (64).

#### **4.4. Antibiyotikler**

##### **4.4.1. Antibiyotiklerin Tarihçesi**

1930'lu yıllarda sülfonamidlerin keşfi ile mikroorganizmalara karşı modern kemoterapinin kullanımına başlanmıştır (66). 1940'da Flarey ve Chain Penicillium notatum'dan elde ettikleri maddenin mikroorganizmalar üzerine öldürücü etkisini keşfettiler (67). 1943 yılına kadar Actinomycetes türleri üzerinde çalışan Waksman ve arkadaşları streptomisini elde etmişlerdir. 1946'da kloramfenikol, 1948'de tetrasiklinler keşfedilmiştir (67). 1970 yıllarının sonlarında, gonokokların birçoğu penisilinlere dirençli hale gelmiş, penisilin, metisilin, sefalosporinler, aminoglikozidler, klindamisin, eritromisin ve diğer ajanlara karşı dirençli hastane enfeksiyonları görülmüştür (68). Bunun üzerine düşük dozda bakterisid etkili olan yeni kuşak sefalosporinler, sefamisin, florokinolonlar, karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıma başlanmıştır (69). 1990'lı yıllarda vankomisine direnç geliştiği görüldü (68). Yeni denebilecek antibiyotikler ile ilgili

çalışmalar ilaç endüstrisinde hep geri planda kaldı (70). Antibiyotikler bakteri enfeksiyonu söz konusu olduğunda etkindir oysa virüslere, mantarlara ve protozoalara etki etmezler (71). Kemoterapötikler genel olarak etki ettikleri mikroorganizmaya göre sınıflandırılırlar: antibakteriyel, antihelmintik, antimalaryal, antiamibik, antiriketsial, antiviral ve antineoplastik ilaçlar (72). Antibiyotiklerin bakterilere etkileri bakteriyostatik ve bakterisit şeklindedir (73).

#### **4.4.2 Antibiyotiklerin İn-Vitro Parametreleri Antibiyotik Etkinliği,**

ilk zamanlar klinik olarak ulaşılan konsantrasyon dikkate alınmadan, bakterilere karşı minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) ölçülerek belirlenmekteydi. Bu değerler, vücutta veya doz aralığında meydana gelen ilaç düzeyindeki dalgalanmaları göz önüne almamaktadır. İn-vivo etkinliği ölçmek için en iyi yol ise, in-vivo bakteriyolojik yanıtın ölçülmesidir fakat sadece otitis media, sinüzit ve menenjit gibi belirli enfeksiyonlarda buna olanak vardır (73).

**4.4.3 Farmakokinetik(PK) Farmakokinetik Parametreler;** antibiyotiğin zaman içindeki serum konsantrasyonunu ve enfeksiyon yerine penetrasyonunu belirtir. Absorbsiyon, biyoyararlanım, dağılım, proteine bağlanma, metabolizma ve eliminasyon kavramları ile ilişkilidir (73).

**4.4.4 Farmakodinamik (PD) Serum Konsantrasyonu,** ilacın farmakolojisi ve toksikolojisi arasındaki ilişkiyi, ayrıca bakterinin duyarlılığını, öldürme ve kalıcı etkilerini (post antibiyotik etki) tanımlamaktadır (73).

**4.4.5 Post Antibiyotik Etki (PAE) İn-vitro PAE;** mikroorganizmanın antibiyotik ile karşılaşmasından sonra üremesinin inhibe olduğu süre olarak tanımlanmaktadır. İn-vivo PAE; serum ya da enfeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonu MİK'in altına düştükten sonra bakteri sayısının 1 log10 artması için gereken süre ile kontrol grubunda gereken süre arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (74). Zamana ve konsantrasyona bağlı etki gösteren antibiyotikler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerin bakterisit etkileri MİK'lerinin düşük ama sık dozlarında en üst düzeydedir, yüksek ilaç dozları bakterisit etkide artış sağlamaz (75).

#### 4.4.6. Antibiyotiklerin Etki Şekillerine Göre Gruplandırılması

Antibiyotiklerin Etki Şekillerine Göre Gruplandırılması Tablo 4. 1’de gösterilmiştir (76).

Tablo 4. 1 Antibiyotiklerin etki şekillerine göre gruplandırılması

Konsantrasyona bağlı etki gösterenler	Zamana bağlı etki gösterenler
Aminoglikozidler	Makrolidler
Metronidazol	Beta-laktamlar
Florokinolonlar	Klindamisin
Ketolidler	Glikopeptid
	Glisilsiklinler
	Oksazolidinonlar

Konsantrasyona bağlı etki sağlayan antibiyotiklerde bakterisidal etki sağlamak için MİK’un üzerinde mümkün olduğunca yüksek bir konsantrasyon sağlanmalıdır (77).

#### 4.4.7. Antibiyotiklerin Etki Şekillerine Göre Önemli PK/PD İndeksleri

Antibiyotiklerin etki şekillerine göre önemli PK/PD indeksleri Tablo 4. 2’de gösterilmiştir (76).

Tablo 4. 2 Antibiyotiklerin etki şekillerine göre önemli PK/PD indeksleri

Etki şekli	Antibiyotik	PK/PD
Konsantrasyona bağımlı	Aminoglikozidler Daptomisinler Florokinolonlar Ketolidler Metronidazol	AUC/MİK Cmax/MİK
Zamana bağımlı PAE az-orta	Beta-laktam Klaritromisin-Eritromisin Oksazolidinon Klindamisin	T>MİK
Zamana bağımlı PAE uzun	Glikopeptid Tetrasiklin Azitromisin	AUC/MİK

#### 4.4.8 Antimikrobik Ajanların Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması

Antimikrobik ajanların etki mekanizmasına göre sınıflandırılması Tablo 4. 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4. 3 Antimikrobik ajanların etki mekanizmasına göre sınıflandırılması**

1-Hücre Duvar Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller (78)	Beta-Laktamlar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Penisilinler</li><li>• Sefalosporinler</li><li>• Monobaktamlar</li><li>• Karbapenemler</li><li>• B-laktam/B-Laktamaz İnhib. Kombinasyonlar</li></ul>
	Glikopeptidler	
	Diğerleri	
2-Nükleik Asit sentezini inhibe Eden Antimikrobiyaller (79)		<ul style="list-style-type: none"><li>• Kinonlar</li><li>• Rifampisin</li></ul>
3-Antimetabolitler (80)	Sülfonamidler	<ul style="list-style-type: none"><li>• İzoniazid</li><li>• Trimetoprim-sülfametoksazol</li></ul>
4-Membran Bütünlüğünü Bozan Antimikrobiyeller (81)		<ul style="list-style-type: none"><li>• Polimiksinler</li><li>• Daptomisin</li></ul>
5-Protein Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller (82,83)	30S Ripozomal Alt Üniteye Bağlananlar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aminoglikozidler</li><li>• Tetrasiklinler</li></ul>
	50 S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Linkozamidler</li><li>• Streptograminler</li><li>• Kloramfenikol</li><li>• Oksazolidindionlar</li><li>• Makrolidler ve ketolidler</li></ul>
	Diğerleri	<ul style="list-style-type: none"><li>•</li></ul>

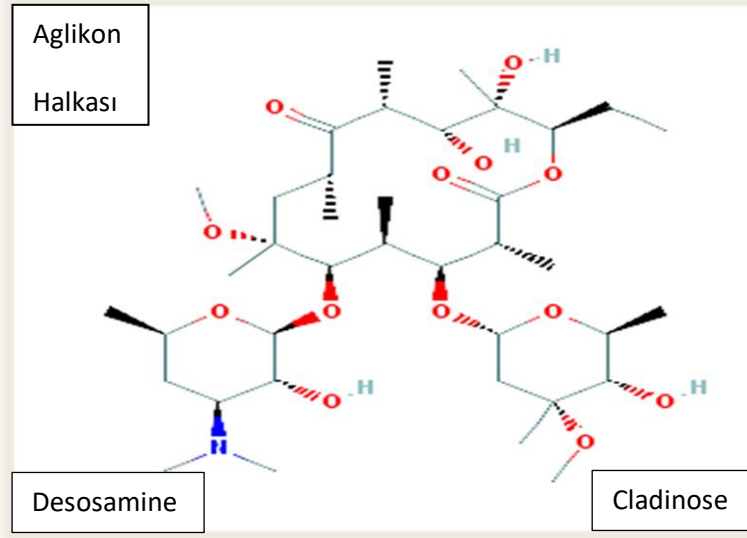
#### 4.5. Makrolidler

Filipinler'de 1952 yılında topraktan izole orijinal adı *Streptomyces erythreus* olan suştan elde edilen makrolidlerin ilk üyesi eritromisin sentezlenmiştir. 1980 yılında klaritromisin için patent başvurusu yapıldı. 1980 yılında Hırvat ilaç şirketi azitromisini keşfetti. 1987 yılında ise Alman ilaç şirketi roksitromisini sundu (84).

Daha sonra makrolidlerin yeni sınıfını oluşturan ve ilk üyesi telitromisin olan semisentetik antibiyotik grubu ketolidler geliştirilmiştir (85). Günümüzde düşük yan etki, geniş etkinlik, yüksek doku ve serum düzeyleri ile önemini korumaktadır (84). Ketolidler; eritromisine gram pozitif koklar gibi dirençli suşlara karşı geliştirilmiş makrolid antibiyotiklerin yeni nesil temsilcileridir (86). Ketolid bileşikleri 50S ribozomal alt birimin peptidil transferaz sitesi ile etkileşerek bakterinin protein sentezini inhibe eder (87). Yapısına bakıldığında 14 üyeli eritronolid A halkasında iki değişiklik yapılarak elde edilmiştir (88). Eritromisine göre ketolit, azitromisin ve klaritromisin gibi gelişmiş makrolidler; daha uzun etki, geniş spektrum, iyi tolere edilebilirlik, gelişmiş farmakokinetik ve farmakodinamik etkiler gibi birçok avantajları vardır (89). Telitromisin bir keto grubuna sahip olan en seçkin ketolittir (90). Telitromisin karbamat uzantısı ile diğer ketolid bileşiklerden ayrılır. Bu karbamat uzantısı, ilacın hedefi olan 50S ribozomal alt birim afinitesini artırarak; telitromisinin ribozoma eritromisinden 10 kat, klaritromisinden 6 kat daha fazla afinite ile bağlanır (91). Telitromisin efflux veya indüklenbilir erm metiltransferaz mekanizmasın'dan dolayı eritromisine karşı direnç gösteren patojenlere karşı etkilidirler (92). Betalaktamazlar, gram-negatif patojenler, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalise karşı yüksek aktiviteye sahiptir. H. influenzae'ya karşı in vivo aktivitesi azitromisinden daha yüksek, in vitro olarak H. influenzae'ya karşı azitromisin ile benzer etkinlik gösterir (93).

#### **4.5.1. Makrolidlerin Kimyasal Yapısı**

Makrolidler yapısında makrosiklik lakton (aglikon) halkası ve buna bağlı bir ya da iki deoksiriboz radikali (glikon) içermektedir. Halka üzerinde alkil, hidroksil, keton grubu, nötür ve bazik şekerler ile birleşmiştir (94). Bu şekerler genellikle kladinöz ve desosamindir (95). Dimetilamin grubunu ihtiva eden bir başka şeker parçasının varlığı da makrolidlerin temel yapısındanadır (96). İçerdikleri lakton halkası sayısına göre 14 üyeli (eritromisin, Klaritromisin, diritromisin, roksitromisin, fluritromisin), 15 üyeli (azitromisin), 16 üyeli (spiramisin, rokitamisin, josamisin, midekamisin, miokamisin) şeklinde gruplara ayrılmaktadır (97). Klaritromisinin kimyasal yapısı Şekil 4. 1'de gösterilmiştir (98).



Şekil 4. 1 Klaritromisinin Kimyasal Formülü

#### 4.5.2. Makrolidlerin Etki Mekanizması

Tüm makrolidler bakterilerde RNA bağımlı protein sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterirler (99). Özgül olarak etkilerini göstermek için 70S bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanırlar. Böylelikle oluşan polipeptidin ribozom üzerindeki kanala bağlanmasında etkili olurlar. Sonuçta 27 stabilizasyon bozulur ve oluşmakta olan 10-15 aminoaside ulaşmış polipeptid protein sentezini tamamlayamadan ribozomdan ayrılır böylelikle fonksiyonel protein sentezi inhibe edilmiş olur (100). Makrolid / ribozom etkileşimi ile meydana gelen etkide bakteri protein sentezinin inhibe edilmesinde; polipeptid zincir uzatmasını engelleyen peptidil transferaz girişimi, ribozomal translokasyon inhibisyonu ve peptidil-tRNA'nın zamansız dekolmanı etkilidir (101). Ketolidler ribozoma eritromisinden 10-100 kat daha fazla bağlanmaya eğilimlidir. Ayrıca ketolidler, 23S rRNA'nın II bölgesine bağlanma konusunda daha aktiftir (88).

#### 4.5.3. Makrolidlerin Farmasötik Şekilleri

Eritromisin 14 üyeli makrosiklik lakton halkası içermektedir, bu yapıya bir amino şeker olan desosamin ve bir nötr şeker olan L-kladinoz molekülleri yarı yarıya



bağlanmaktadır (88). Klaritromisin 14 üyeli halka yapısına sahiptir, eritromisindeki lakton halkasının C6 konumundaki hidroksi grubu metoksi ile yer değiştirilerek elde edilmiştir. Yapılan bu değişiklik sonucunda mide asidine dayanıklılık ve oral biyoyararlanım artırılmış, gastrointestinal intolerans azaltılmıştır. Film kaplı ve yavaş salımlı tabletleri, intravenöz uygulama için flakonu ve oral kullanılan granül şeklinde süspansiyonları bulunmaktadır (88). Azalid antibiyotik olarak da bilinen Azitromisin 15 üyeli lakton halkasına metil bağlanmış nitrojen eklenmesi ile eritromisinden elde edilmiştir. Bu değişiklik sonucunda aside dayanıklılık artırılmış, yarılanma ömrü uzatılmış, doku penetrasyonu artırılmış ve gram negatif bakterilere daha etkin hale getirilmiştir (88). Azitromisinin, oral kullanım için kapsül, film kaplı tablet ve süspansiyon için süspansiyon formları mevcuttur. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, 2005 yılında toplum kökenli pnömoni, akut bakteriyel sinüzit tedavisinde kullanmak için tek doz 2 g/60 mL'lik formunu onaylamıştır (102). Klaritromisin'in doku konsantrasyonu ve absorpsiyonu eritromisinden daha iyi, azitromisinden daha düşüktür. Klaritromisin'in yiyecekler ile birlikte kullanıldığında hızlı salımlı tabletlerinin tepe plazma konsantrasyonu % 24 oranında artmaktadır, ancak toplam biyoyararlanım değişmemektedir (103).

#### **4.5.4. Makrolidlerin Klinik Kullanımı**

Enterobacteriaceae grubu ile *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkili olamayan makrolid grubu antibiyotikler birçok gram pozitif ve bazı gram negatif mikroorganizmalara etki etmektedir. Etkili oldukları mikroorganizmalar gözden geçirildiğinde *Streptococcus pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Bordetella pertussis*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium avium*, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi* ve bazı riketsiya suşları dikkat çekmektedir (104). Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının birçoğu eritromisine duyarlı bulunmakla birlikte, tedavi sırasında direnç gelişme riski oldukça fazladır (105). Genellikle, makrolid antibiyotikler alt solunum yolu infeksiyonları, deri ve yumuşak doku

infeksiyonları, tetanoz infeksiyonları, kulak infeksiyonları, ağız infeksiyonları, göz infeksiyonları, bağırsak infeksiyonları, üst idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde reçete edilir (72) Eritromisinde FDA'nın onayladığı endikasyonlar Tablo 4. 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 4 Eritromisinin FDA onaylı endikasyonları.

S.pyogenes veya S.pneumoniae'ya bağlı solunum yolu infeksiyonları
Boğmaca
Listeriyoz
Mycoplasma pneumoniae pnömonisi, Lejyonella pnömonisi
Deri ve yumuşak doku infeksiyonları
Difteri (tedavi ve Corynebacterium diphtheriae'in eradikasyonu)
Eritrazma (Corynebacterium minutissimum)
Entamoeba histolytica'ya bağlı barsak amibiyazı
Neisseria gonorrhoeae'ya bağlı akut pelvik inflamatuvar hastalık
Ureaplasma urealyticum'a bağlı nongonokokkal üretrit
Primer sfiliz
Chlamydia trachomatis infeksiyonları
Yenidoğan konjunktiviti ve pnömonisi,
Gebelikteki ürogenital infeksiyonlar ile tetrasiklinlerin kontrendike olduğu üretral, endoservikal ve rektal infeksiyonlar

Azitromisinde FDA'nın onayladığı endikasyonlar Tablo 4. 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 5 Azitromisinin FDA onaylı endikasyonları

-H.influenzae, M.catarrhalis veya S.pneumoniae'ya bağlı KOAH akut alevlenmesi
-S.pneumoniae veya H.influenzae'ya bağlı pnömoni
-S.pyogenes'e bağlı tonsillofarenjit
-S.pyogenes ve S.agalactiae nedenli deri ve yumuşak doku infeksiyonları
-C.trachomatis'e bağlı nongonokokkal üretrit ve servisit

-Dissemine
-M.avium complex infeksiyonu
-Haemophilus ducreyi,
-Treponema pallidum,
-Ureoplasma,
-G.vaginalis' e bağlı cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar
ile Shigella, Campylobacter ve Salmonella bağlı kolera
-turist diyeresi ve enterit durumlarında ve S. serovar paratyphiye bağlı enterik ateş (106-108).

-Klaritromisinde FDA'nın onayladığı endikasyonları Tablo 4. 6'da gösterilmiştir.  
Tablo 4. 6 Klaritromisinin FDA onaylı endikasyonları.

S.pyogenes'e bağlı tonsillofarenjit
H.influenzae, M.catarrhalis veya S.pneumoniae'ya bağlı akut maksiller sinüzit
H.influenzae,
Haemophilus parainfluenzae, M.catarrhalis, S.pneumoniae'ye bağlı KOAH akut alevlenmesi (109).
H.influenzae, M.pneumoniae, S.pneumoniae veya C.pneumoniae'ya bağlı toplum kökenli pnömoniler (110).
S.aureus veya S.pyogenes kaynaklı komplike olmayan deri ve yumuşak doku infeksiyonları,
M.avium complex, M.intracellulare nedenli dissemine infeksiyonlar,
H.influenzae, M.catarrhalis veya S. pneumoniae'ya bağlı akut otitis media.
Ayrıca Toxoplasma ve H.pylori infeksiyonlarında
M.leprae'ye karşı bakterisidal etkinliği klinik olarak kanıtlanmıştır.
AIDS'li hastalarda, M.avium'un neden olduğu infeksiyonlarda klaritromisin tedavi ve profilaksisi oldukça etkilidir (111).

#### 4.5.5. Makrolidlerin Diğer Etkileri

Makrolid grubu antibiyotikler antimikrobiyal özelliklerine ek olarak immün sistemi modifiye eden etkiler ve yararlı anti-inflamatuar özelliklere sahiptir (112). Proinflamatuar mikrobiyal toksinler ve diğer hastalık oluşturma faktörlerinin üretimini inhibe ederler (102). Bu durum ilk olarak steroide-bağımlı astım

hastalarında araştırılmıştır (113). Bir çalışmada troleandomisin uygulanan astımlı hastaların astım kontrolünde belirgin bir değişiklik olmadan kullanılan steroid dozlarında belirgin bir şekilde azalma belirlenmiştir (114). Bu durumun kısmen steroid metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklandığı, troleandomisin'in metilprednizolon klirensini %60 oranında azalttığı gösterilmiştir (115). 31 Diffüz panbronşiolit hastalığı solunum yollarının progresif inflamatuvar bozukluğudur. Klinik olarak kronik öksürük, aşırı balgam, nefes darlığı, kronik sinüzit ve Psödomonas kolonizasyonu ile kendini göstermektedir (116). Tesadüfi olarak, diffüz panbronşiolitli bir hastada eritromisin'in tedavide klinik sonucu iyileştirdiğinin bulunması, makrolidlerin inflamatuvar havayolu hastalıklarında tedavi edici ajan olarak kullanımını gündeme getirmiştir (117). Uzun süreli makrolid tedavisi 5 yıllık sağkalım oranını %63'ten %92'ye yükselmiştir (116). Aterosklerozun şiddetini azaltma veya yeniden gelişimini önleme ve Crohn hastalığının potansiyel etkeninin eradikasyonu gibi etkileri bildirilmiştir (118). Makrolidlerin antipsödomonal aktivitesi de önemlidir (119). Saviola ve arkadaşları aktif RA'lı hastalarda metotreksat ve metilprednizolona klaritromisin eklenmesinin etkinliğini araştırmış; 4 haftalık klaritromisin ilavesinin hastalığın remisyonunda etkili olduğunu göstermişlerdir (120).

#### **4.5.6. Makrolidlerin Yan Etkileri**

Advers ilaç reaksiyonların çoğu ilacın normal etkisinin bir uzantısıdır. Bu gibi durumlarda ilacın farmakolojik etkisine yanıt abartılıdır buyüzden doz ayarlanmalıdır. İlaça ya da metabolitlerine karşı immünolojik reaksiyonlar ve toksik etkiler de advers etkilere neden olabilir (121). Ayrıca konağın genetik yapısı, ilaç uzaklaştırma mekanizmaları ve eşlik eden sağlık sorunları istenmeyen reaksiyonların gelişmesine neden olabilir (122). Nispeten toksisitesi az olan makrolidlerin en yaygın yan etkileri mide bulantısı, kusma, gastrointestinal irritasyon, karın ağrısı, diyare ve iştahsızlık şeklinde sıralanmaktadır (123). Nadiren baş ağrısı, baş dönmesi / hareket hastalığı, uyku hali, koku ve tat duyuları (ağızda metalik tat) değişikliğidir (88). Tat ve koku bozuklukları en sık makrolidlerde (en sık klaritromisindedir bunu azitromisin, roksitromisin ve telitromisin takip eder) bildirilmektedir. Hastaların

şikayeti sıklıkla ilaç kullanımının ilk 3 gününde (ilk 3 haftaya kadar) ortaya çıkmakta ve ilaç bırakıldıktan sonra ortalama 35 gün içinde düzelmektedir (124). Kolit, pankreatit, kolestatik sarılık, akut hepatit ve reversibl ototoksisite ise oldukça seyrek (125). Makrolidlerin ciddi yan etkileri QT intervalini uzatarak bradikardi ve ventriküler aritmiye neden olmalarıdır. Eritromisin intravenöz uygulanırken yavaş infüze edilmeli ve QT intervalleri monitörize edilmelidir (126). ABD Gıda ve İlaç İdaresi bu konuya dikkate çekmek için 2012 yılında bir uyarı yayınladı (127). Eritromisin ile bildirilen fakat yeni makrolidler ile bildirilmeyen durumlar; ileus, ülseratif özefajit, pankreatit, nefrit, hepatik yetmezlik, hemolitik anemi, miyastenia gravisin akut eksestasyonu, psikiyatrik bozukluklar, hipertrofik pilor stenozu, hipotermi, erkek infertilitesi, tinnitus, pseudomonas koliti riskleri hatırd tutulmalıdır (127). Klaritromisin kullanımında ara sıra baş ağrısı, kötü koku, karın ağrısı, diyare ve mide bulantısı görülür. Gastrointestinal toksisite ve doz bağımlı meydana gelen işitme kaybı eritromisinden daha az görülür. Kolestatik hepatit zaman zaman rapor edilmektedir (123). Nörotoksik etkiler santral sinir sisteminin (SSS) baskılanması (konfüzyon ve donuklaşma) veya eksitasyonu (ajitasyon, deliryum, psikoz) şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bandettini ve arkadaşları klaritromisin'in indüklediği bilinç bulanıklığı ile ilgili bir non konvülsif status epileptikus (NCSE) olgusu ile karşılaşmışlardır (128). Klaritromisin kullanımına bağlı olarak myastenik sendrom ve sensori-nöral duyu kayıpları da bildirilmektedir (127, 129). Azitromisin genellikle iyi tolere edilir, yan etkileri hastaların %1-5'inde (gastrointestinal problemler, baş ağrısı ve baş dönmesi) kendini gösterir (88). Karaciğer enzim nadirde olsa yükselmeye neden olabilir. Eritromisin kullanımına bağlı gelişen reversibl doza bağımlı işitme kaybı azitromisin ile bildirilmemiştir (130). Genel makrolid yan etkileri ketolidlerde de görülmektedir. Telitromisin, onay öncesi ve klinik kullanım esnasında yan etkiler açısından güven vermesine rağmen, 2006 yılından itibaren ciddi ve hatta ölümcül hepatotoksisiteler bildirilmiştir. Ayrıca akut karaciğer yetmezliğine neden olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır. Hastalarda %0,27-2,1 oranında diplopi, bulanık görme, odaklanma bozukluğu gibi göz problemleri kendini göstermektedir (131). FDA, 2007 yılında telitromisin kullanımını hafif ve orta şiddetteki toplum kökenli pnömonilerle sınırlandırmıştır. Miyastenia gravis hastalarında, görme bozukluğu ve şuur kaybı durumunda kullanılmamasını bildirmiştir (97).

#### 4.5.7. Makrolidlerde İlaç Etkileşimi

Klinik acıdan önemli istenmeyen ilaç etkileşimleri ile zaman zaman karşılaşmaktadır. Etkileşebileceği bilinen ilaçların kullanıldığı bir hasta grubunda %0,3 oranında ilaç etkileşimleri ortaya çıkmaktadır (132). Yapılan çeşitli çalışmalarda ilaç etkileşimleri cerrahi girişim geçirmiş hastalarda %1, hastanede yatan diğer hastalarda %22 ve ayakta izlenen hastalarda %23 oranında gözlenmiştir (133). Ergotamin ve dihidroergotamin, benzodiazepinler, statinler, kinidin ve disopramid, teofilin, terfenadin, karbamazepin, varfarin, sildenafil, kolşisin, siklosporin ve takrolimus gibi ajanlar makrolid grubu antibiyotikler ile etkileşmektedir (88). Teofilin ile birlikte kullanıldığında, teofilinin kan düzeyi yükselerek toksik etkiler ortaya çıkabilir (123). Potasyum kanal blokörlerinin eritromisin biyoyararlanımını azalttığı, klaritromisin biyoyararlanımını artırdığı belirlenmiştir (134). Makrolid antibiyotiklerin (özellikle; eritromisin, klaritromisin ve telitromisin) antihipertansif bir ilaç olan ve zaman zaman aritmi tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokörleri ile eş zamanlı kullanımında hipotansif etkinin artacağını ve şok gelişebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (135). Patel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma statin ile birlikte makrolid kullanımının rabdomiyaliz riskini yükselttiğini gösterilmiştir (136), aynı zamanda miyopati riskinde artışa neden olduğunu belirlemiştir (137). Eritromisin oral antikoagülanların (varfarinin) metabolizmasını azaltarak kanmaya neden olurlar (138). Genç bir kişide akut infeksiyon nedeniyle kısa süreli makrolid kullanımıyla ilişkili ortaya çıkan risk, KOAH veya bronşektazili hem yapısal kalp hastalığı hem de QT aralığını uzatan ilaçları kullanan yaşlı bir hastada uzun süreli kullanım ile ilişkili ortaya çıkan riskten farklı olmaktadır (139). Eski makrolidlerin (eritromisin ve klaritromisin) kullanımı yerine, azitromisin kullanımı eski makrolidlerden daha az kardiyak aritmi ile ilişkilidir bu yüzden seçim azitromisinden yana olmalıdır (140). Ancak azitromisin ile de QT uzaması ve kardiyak arrest olguları bildirilmiştir (141). Klaritromisin'in ilaç etkileşimlerinde CYP450 enzimleri aracılığıyla gerçekleşmekte, ancak klinik yansıması daha az görülmektedir. Sisaprid, pimozid, terfenadin ve astemizol'ün klaritromisin ile kullanımı bu ilaçların kardiyotoksik etkileri ve torsades de pointes olasılığından dolayı kontrendikedir (88). Sitokrom P450 inhibisyonu yapan

klaritromisin; teofilin, siklosporin, takrilimus, karbamezapin'in plazma konsantrasyonlarını 4 kat artırır, birlikte kullanımlarında doz ayarlanmalıdır. Rifabütin ve rifampisin ile yan etki insidansı artar, digoksin ile verildiğinde ise plazma digoksin düzeyi artar ve izlem gerekir. Diğer etkileştiği ilaçlar arasında; ritonavir, zidevudin, fluoksetin, nitrazepam, ergotamin, loratidin, terfenadin, oral antikoagülanlar ve metilprednizolondan bahsedilebilir (142). Karbamazepin plazma düzeyinin klaritromisin kullanımı ile arttığı, ilk olarak 1993 yılında yapılan bir çalışmada bildirilmiş ve konsantrasyon oranının azaltılan karbamazepin dozuna rağmen artması, metabolik düzeyde etkileşimle açıklanmıştır (143). Makrolid grubu ilaçların çocuklarda kullanımının giderek artması nedeniyle teofilin, karbamazepin ve terfenadin kullanan çocuklarda reçetelendirilmemesine dikkat edilmelidir. Sitokrom P450 enziminin induksiyonu nedeniyle meydana gelen etkileşimler azitromisinde minimal düzeydedir. Azitromisin ile kullanıldığında lovastatin, varfarin, siklosporin, disopramid ve teofilin toksisitesi bildirilmiştir (88). Dizopiramit kullanan hastanın tedavisine azitromisin eklendiğinde, dizopiramid'in serum düzeyi yükselerek ventriküler taşikardi geliştiği bildirilmiştir (144). Varfarin ile kullanımında netlik olmamakla birlikte varfarin'in antikoagülan etkisinin güçlendiği düşünülmektedir bu yüzden hasta takip elimelidir (145). Telitromisin ile sisaprid veya pimozidin kullanımı kontredikedir, bunun yanında statinler, rifampin ve ergot alkaloidleri ile birlikte kullanımından da kaçınılmalıdır. Digoksin, midazolam, metoprolol, oral antikoagülanlar ve diğer CYP3A4 enzimleriyle metabolize olan ilaçlar çok dikkatli kullanılmalıdır (88). Fentanilde CYP3A4 ile metabolize olmaktadır, eritromisin ve klaritromisin gibi ilaçlar fentanil metabolizmasını yavaşlatıp uzamış ilaç etkisine neden olabilir (146).

#### **4.5.9. Makrolidler ile Etkileşen İlaçlar.**

Makrolidler ile etkileşen ilaçlar Tablo 4. 7'de gösterilmiştir (81).

Tablo 4. 7 Makrolidler ile etkileşen ilaçlar

<b>Eritromisin</b>	<b>Klaritromisin</b>	<b>Azitromisin</b>	<b>Telitromisin</b>
Karbamezapin	Rifampisin	Antiasidler	Rifampisin
Valproat	Busulfan	Proteaz inhibitörleri	Siklosporin
İtrakonazol	Doksozobisin	Teofilin	St john's wort
Ketakonazol	Fosfamid		Repaglinid
Varikonazol	İmatinib		Barbitüratlar
Kolşizin	İrinotekan		Karbamezapin
Busulfan	Vinblastin		Fenitoin
Doksozobisin	Vinorelbin		İtrakonazol
Dosetaksel	Vinkristin		Ketakonazol
Fosfamid	Toremifen		Varikonazol
İmatinib	Siklosporin		Alprazolam
İrinotekan	Kortikosteroid		Triazolam
Vinblastin	Sirolimus		Modafinil
Vinorelbin	Repaglinid		
Vinkristin	Karbamezapin		
Toremifen	Fenitoin		
Siklosporin	İtrakonazol		
Kortikosteroid	Ketakonazol		
Sirolimus	Varikonazol		
MAOI	Kolşizin		
Repaglinid	Almotriptan		
Almotriptan	Eletriptan		
Eletriptan	Tolterodin		
Tolterodin	NNRTIs		
Bromokriptin	Proteaz İnhibitörleri		
Kabergolin	Alprazolam		
Klozapin	Triazolam		
Proteaz inhibitörleri	Midazolam		
Midazolam	Teofilin		
Triazolam	Modafinil		
Alprazolam	Silostazol		
Teofilin	Omeprazol		
Simetidin			
Potasyum tutucular			
Rosuvastatin			
Östrojenler			
Galantamin			
Silostazol			



## 5. MATERYAL ve METOT

Çalışma kapsamında İstanbul ili Ümraniye ve Üsküdar ilçesinde bulunan sağlık kuruluşları çevresinde bulunan 3 farklı serbest eczaneye 01-01-2015/31-12-2016 tarihleri arasında Klaritromisin yazılmış olan reçeteler dahil edilmiştir. Seçilen eczanelerden Maveria Eczanesi Ihlamurkuyu Aile sağlığı merkezi, Vefa Eczanesi Kirazlıtepe Aile Sağlığı Merkezi Karşısı Yonca Eczanesi Üsküdar 9 Nolu Aile Sağlığı Merkezi çevresinde bulunmaktadır.

Kesitsel nitelikte olan bu çalışmaya kabul eden eczane çalışanlarına çalışma hakkında bilgi verilip sözlü onamları alınmıştır. Klaritromisin etken maddesinin reçetelenen diğer ilaçlarla ve var ise önceden reçete edilip kullanmakta olduğu diğer ilaçlarla etkileşimini incelemek için yapılan bu çalışmada reçete seçiminin tek kriteri klaritromisin içermesi olarak belirlenmiş ve 18 yaş altı çocuklar kapsama alınmıştır. Reçetelerin 100 hasta, 100 reçete olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastaların demografik bilgileri, toplam kullandıkları ilaç sayıları kaydedilmiştir. Birden fazla etken madde içeren ilaçlar hesaplanırken ilaç etkileşimi için değerlendirirken etken madde sayısı göz önüne alınmıştır ( Parasetamol + klorfeniramin maleat + psödoefedrin hidroklorür etken maddelerini içeren medicold pediatrik şurup için etken maddeler ayrı ayrı değerlendirilmiştir ).

Reçetede bulunan toplam ilaç sayısı ile kullanılmakta olan toplam ilaç sayısı dikkate alınarak potansiyel ilaç etkileşimlerinin taranması elektronik ortamda bir 'Interaction Checker' programı (RxMediaPharma) ile yapılmıştır. Bu programın seçilme nedeni; etkileşimin ciddiyetinin yanında etkileşiminin mekanizması ve takip edilmesi gereken parametreler konusunda ayrıntılı bilgi vermesi olmuştur. İlaç etkileşimleri; yüksek, orta, düşük etkileşimler olmak üzere 3 ana başlık altında incelenmiştir (147).

Araştırma öncesi Medipol Üniversitesi Klinik Olmayan Araştırmalar Etik kurul izni 17-01-2017 tarih ve 201724 karar numarası olarak verilmiştir. Araştırma 15 farklı

eczane davet edilmiş ancak iş yükü meydana getireceği düşüncesiyle 12 eczane araştırmaya katılmamıştır.

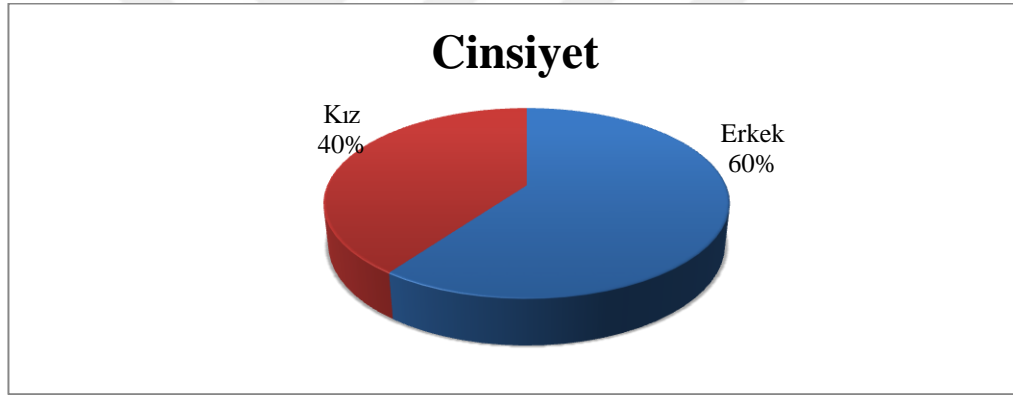
Tablo 5. 1 Etkileşim Şiddetinin Sınıflandırılması (147).

Etkileşimin Şiddeti	Açıklama
Yüksek	Bu ilaçlar arasındaki etkileşim hayati tehdit edici olabilir veya kalıcı hasar bırakabilir. Bu ilaçlar genellikle beraber kullanılmazlar, medikal müdahale gerektirir. Alternatif olan bir ilaç kullanılmalıdır.
Orta	Etkileşimin klinik etkileri sınırlıdır ancak tedirgin edici olabilir. Etkileşimin bulguları konusunda hasta izlenmelidir.
Düşük	Birlikte uygulanan ilaçların etki mekanizmalarına bağlı olarak etkileşim oluşabilir. Kombine edilen ilaçlara göre azalmış veya artmış etki konusunda dikkatli olunmalıdır.

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences ® (SPSS) v.20 paket programı kullanılmıştır. Veriler ortalama, standart sapma, yüzde şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerde çoklu karşılaştırmalar için student t testi kullanılırken tekli karşılaştırmalarda kolon istatistiği uygulanmıştır. Anlamlılık seviyesi  $p \leq 0,05$  olarak belirlendi.

## 6. BULGULAR

Çalışmamız 2015 yılı içinde İstanbul Anadolu yakasında 3 farklı serbest eczaneye başvuran ve reçetesinde klaritromisin bulunan 0-18 yaş arasında 100 pediatrik vaka üzerinde yürütülmüştür. Çalışmaya alınan çocukların %60'ı erkek (n: 60) ve %40'ı kız (n=40)'dı. Çalışmaya kapsamındaki çocukların yaş ortalamaları tablo 2 de gösterilmiştir. Her reçetede ortalama ilaç adedi  $2,66 \pm 1,11$  olarak bulunmuştur. Ortalama reçete maliyeti  $21,0 \pm 16,18$  (katılım payı hariç) olarak bulunmuştur. Toplam 52 farklı hekimin reçetesi olduğu tespit edilmiş hekim bazında etkileşimli ilaç araştırılmamıştır. Katılımcıların cinsiyete göre dağılımları Şekil 6. 1'de gösterilmiştir.



Şekil 6. 1 Katılımcıların Cinsiyete göre dağılımları

Katılımcıların yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 6. 1'de gösterilmiştir.

Tablo 6. 1 Katılımcıların yaş gruplarına göre dağılımları

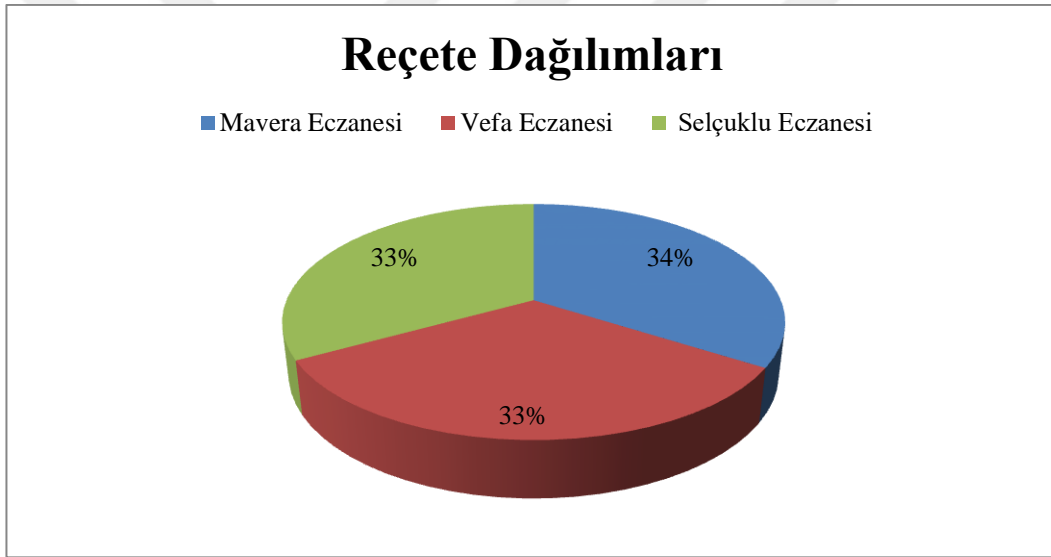
Yaş grupları	Toplam	Kız		Erkek	
		( N )	( % )	( N )	( % )
0-2	51 (%51)	23	45,10	28	54,9
2-6	48( %48)	17	35,40	31	64,6
6-18	1 (%1)	0	0	1	100

Katılımcıların Cinsiyete göre yaş ortalamaları Tablo 6. 2’de gösterilmiştir.

Tablo 6. 2 Katılımcıların Cinsiyete göre yaş ortalamaları

	Ortalama Yaş(Yıl)
Erkek (n=60)	2,23±1,82
Kız (n=40)	2,29±1,44

Çalışmaya alınan bireylerin 3 farklı serbest eczaneye göre dağılımları Şekil 6. 2’de gösterilmiştir.

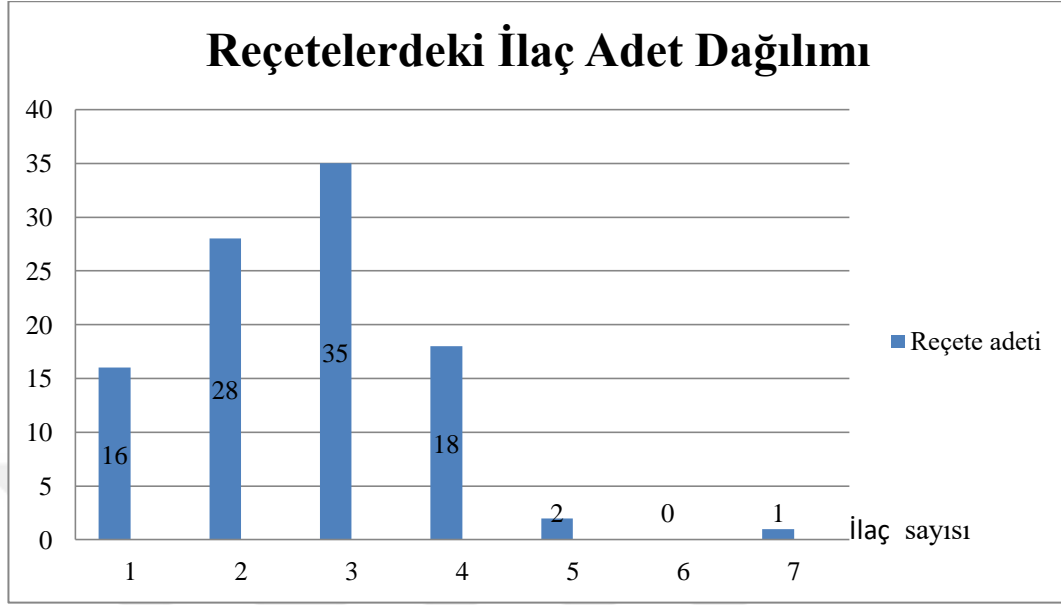


Şekil 6. 2 Çalışmaya Alınan Bireylerin Serbest Eczanelere göre Dağılımları

Elde edilen reçetelerde % 56’sında  $3 \leq$  ilaç adeti iken , % 44’ünde ise  $3 >$  ilaç adeti şeklindedir.

Reçete ilaç adetleri Grafik 6-3’de gösterilmiştir.

Grafik 6-3: Reçete edilen ilaç adetlerinin dağılımları ve toplam ilaç adetleri



Araştırmadaki tüm reçetelerden elde edilen verilere göre toplam 100 reçetede 266 adet ilaç yazılmıştır.

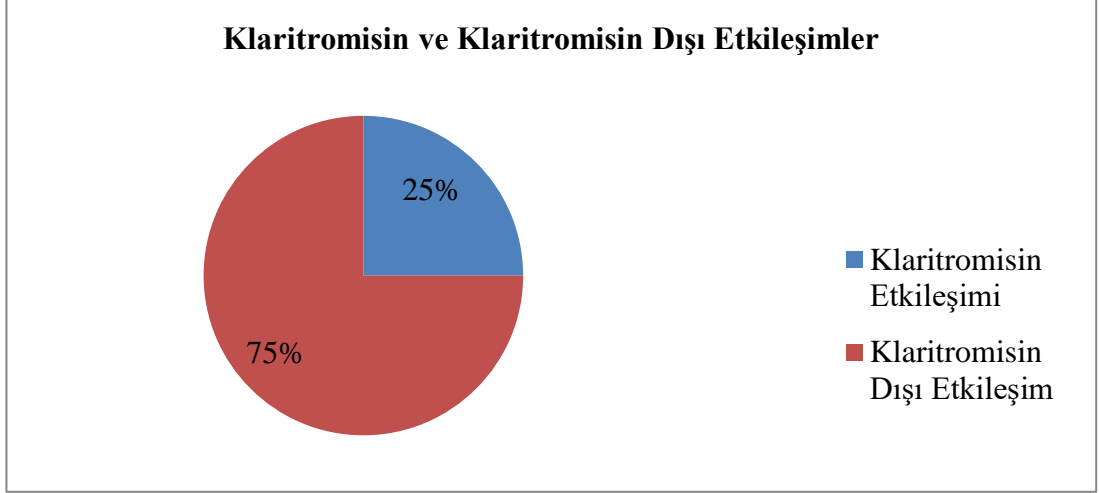
Her bir reçetede bulunan ortalama ilaç adetleri Tablo 6. 3’de gösterilmiştir.

Tablo 6. 3 ilaç adetlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Cinsiyet	Ortalama İlaç Adeti
Erkek	2.72 ±0,94
Kız	2.58±1,33

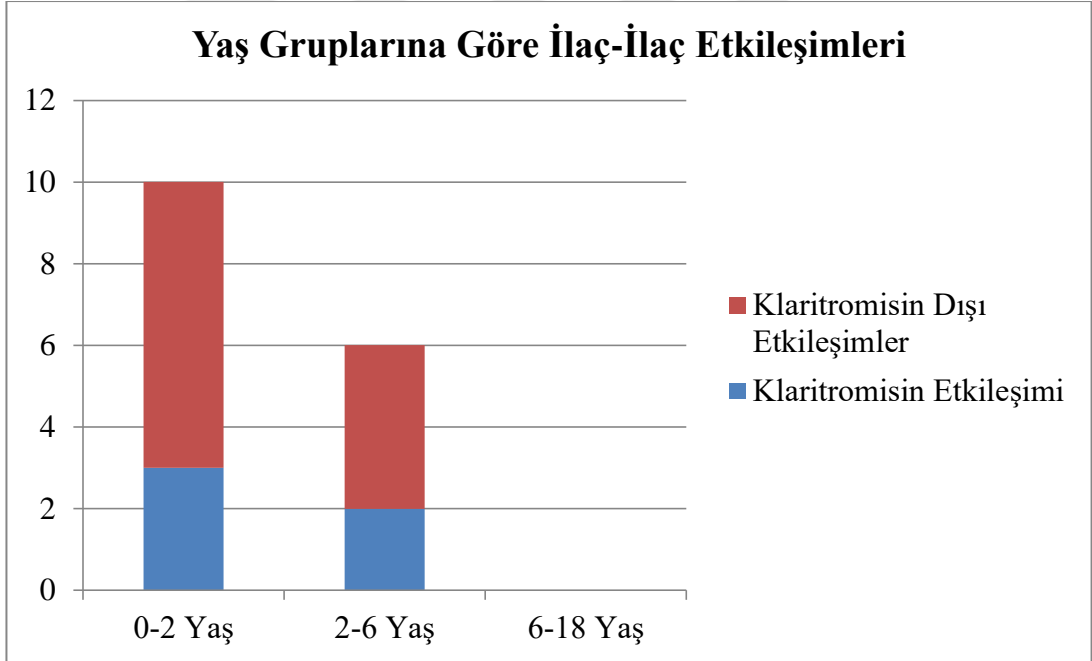
P<0.05 (Student T)

Tüm reçetelerde tespit edilen ilaç-ilaç etkileşim oranı %16 olarak bulunmuştur. İlaç-ilaç etkileşimlerinin %25 (n=4) i klaritromisin, %75 (n=12)’si diğer ilaç etkileşimleri olduğu görülmüştür. İlaç ilaç etkileşimlerinin gruplararası dağılımı Şekil 6. 4’te gösterilmiştir.



Şekil 6. 4 İlaç ilaç etkileşimleri için Klaritromisin ve Diğer ilaç etkileşim dağılımları

Yaş Gruplarına göre ilaç-ilaç etkileşimleri Şekil 6. 5'te gösterilmiştir.



$P > 0.05$  (Student T)

Şekil 6. 5 Yaş gruplarına göre ilaç-ilaç etkileşimleri

İlaç-ilaç etkileşimlerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 6. 4'te gösterilmiştir.

Tablo 6. 4 İlaç-ilaç etkileşim düzeyinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu	0-2	2-6	6-18
Yüksek etkileşim *	6	4	0
Orta Etkileşim	2	0	0
Düşük etkileşim	2	2	
Toplam	10	6	0

\* P<0,05 (Student T)

Kız çocuklara hazırlanan reçetelerin %20'sinde ilaç ilaç etkileşimi görülmüştür. Erkek çocuklara hazırlanan reçetelerde ise bu oran %13,33 olarak bulunmuştur. Toplam ilaç İlaç etkileşimlerinin cinsiyete göre dağılımları Tablo 6. 5'te gösterilmiştir.

Tablo 6. 5 İlaç İlaç etkileşimlerinin tamamının cinsiyete göre dağılımları.

		Adet	Toplam%
Erkek	Etkileşim Yok	52	86,67
	Etkileşim Var	8	13,33
	Toplam	60	100,0
Kız	Etkileşim Yok	32	80
	Etkileşim Var	8	20
	Toplam	40	100,0

P<0,05 (Student T)

Klaritromisin-İlaç etkileşiminin cinsiyete göre dağılımı Tablo 6. 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. 6 Klaritromisin-İlaç etkileşimlerinin cinsiyete göre dağılımı.

	Klaritromisin Etkileşimi	Adet	Toplam%
Erkek	Var	2	3,3
	Yok	58	96,7
	Toplam	60	100,0
Kız	Var	3	7,5
	Yok	37	92,5
	Toplam	40	100,0

P<0,05 (Student T)

Klaritromisin dışındaki ilaç-ilaç etkileşimleri Tablo 6. 7’de gösterilmiştir.

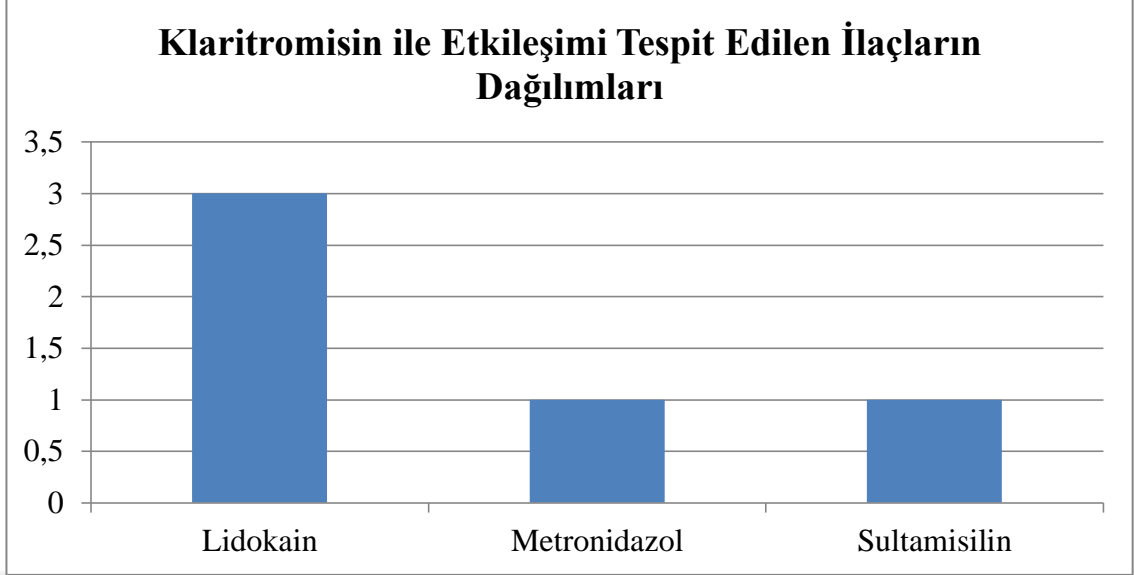
Tablo 6. 7 İlaç ilaç etkileşimlerini Klaritromisin dışındaki etkileşimlerinin cinsiyete göre dağılımı

		Adet	Toplam
Erkek	Etkileşim Yok	54	90
	Etkileşim Var	6	10
	Toplam	60	100,0
Kız	Etkileşim Yok	35	87,50
	Etkileşim Var	5	12,50
	Toplam	40	100,0

P<0,05 (Student T)

Klaritromisin ile diğer etken maddeler arasındaki etkileşimler Şekil 6. 6’da gösterilmiştir.





\*Etkileşimler RxMediaPharma Programı ile değerlendirilmiştir.

Şekil 6. 6 Klaritromisin ile diğer etken maddeler arasındaki etkileşimler.

RxMediaPharma Programı tarafından incelenen reçetelerde tespit edilen etkileşimler ve meydana getirebileceği durumlar Tablo 6. 8’de listelenmiştir.

Tablo 6. 8 RxMediaPharma Programı Tarafından İncelenen reçetelerde tespit edilen etkileşimler ve meydana getirebileceği durumlar.

	Etkileşim	Olası Sonuçları
1	Salbutamol şurup- Oksimetazolin nazal damla	Hipertansif kriz riski, taşıkardi riski, kardiyotoksisite riski
2	Salbutamol şurup- Oksimetazolin nazal damla	Hipertansif kriz riski, taşıkardi riski, kardiyotoksisite riski
3	Lidokain i.m – Klaritromisin şurup	QT uzaması, miyokart depresyonu
4	Salbutamol şurup- Ksilometazolin nazal damla	Hipertansif kriz riski, taşıkardi riski, kardiyotoksisite riski
5	Metronidazol şurup- Klaritromisin şurup	QTC intervalinde uzama riski
6	Oksimetazolin nazal damla-Fenilefrin şurup	Sempatomimetik etkilerde şiddetlenme ( hipertansif kriz riski, taşıkardi riski, kardiyotoksisite )
7	Salbutamol inhaler- Terbutanil şurup	Sempatomimetik etkilerde şiddetlenme ( hipertansif kriz riski, taşıkardi riski, kardiyotoksisite )

8	Lidokain i.m- Klaritromisin şurup	QT mes. Uzama myokard depresyonu ,
9	Prednizolon i.m- Salbutamol şurup	Hipokalemi riski artma, deltakortil ve dolven de gı kanama ve ülserasyon rikinde artma
10	Psödoefedrin şurup- Ksilometazolin nazal damla	Sempatomimetik etkilerde şiddetlenme ( hipertansif kriz rişki, taşikardi riski, kardiyotoksisite )
11	Sultamisilin i.m- Klaritromisin şurup	QT intervalinde uzama ve miyokard depresyonu,
12	Ksilometazolin nazal damla-Salbutamol şurup	Hipertansif kriz riski, Taşikardi riski, Kardiyotoksisite riski
13	Potasyumbikarbonat/sodyu marjinat şurup- Lansaprazol kapsül	Gaviscon ve elindeki lansor lansaprazolun absorbsiyonunda azalma
14	Prednizolon i.m- Salbutamol şurup	Hipokalemi riskinde azalma
15	Fenilefrin şurup- Oksimetazolin nazal damla	sempatomimetik etkilerde şiddetlenme hipertansif kriz riski, taşikardi riski, kardiyotoksisite riski
16	Klaritromisin şurup- Lidokain i.m.	QT mesafesinde uzama, Miyokard depresyonu

## 7. TARTIŞMA

Bu bölümde Klaritromisin kullanan hastalarda meydana gelen etkileşimlerin incelenmesi amacıyla yürütülen araştırmanın bulguları literatür doğrultusunda tartışılmıştır. Demografik değişkenler için yapılan testlerinin sonuçları, araştırmaya uygun şekilde yapılan analizler sonucu tespit edilen bulgular, diğer araştırmaların bulguları ve karşılaştırmalar, en son kısımda da araştırmanın sınırlılıklarına ve gelecek çalışmalar için önerilere yer verilmiştir. Potansiyel ilaç etkileşimlerinin görülme sıklığı hasta popülasyonuna ve değerlendirme yapılan yer ile (poliklinik ya da yatan hasta) bağlantılı olarak değişkenlik göstermektedir. Acil serviste ayakta tedavi gören hastalarda ilaç etkileşim oranı %16 iken, aile hekimliklerinde tedavi edilen hastalarda %70 oranında potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır (150). İlaç etkileşimleri, birlikte kullanılan ilaç sayısı arttıkça doğru orantılı olarak artmaktadır. İki farklı ilaç kullanan hastada tahmini ilaç etkileşim insidansı %5,6 olarak belirlenmişken, beş farklı ilaç kullanan hastada %56'ya, yedi farklı ilaç kullanan hastada ise %100'e kadar çıkmaktadır (151). Goldberg ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada potansiyel ilaç etkileşimi prevalansı iki ilaç kullanan hastalarda %13 iken yedi ve üzeri ilaç kullanımında prevalans %80'in üstüne çıkmaktadır (152).

Çalışma yaptığımız hastalar yaş grubu olarak 0-2 yaş arasında 51 kişi, 2-6 yaş arasında 48 kişi, 6-18 yaş arasında 1 kişiden oluşmaktadır. Sıfır-iki yaş grubu yoğunluğun nedeni olarak bebeklik döneminde bağışıklık sisteminin gelişmemiş olması ve alt solunum yolu enfeksiyonları'nın daha sık görülmesi olduğu düşünülmüştür (153). Ayrıca 0-2 yaş grubundaki kişiler rahatsızlığını ifade edemediklerinden rahatsızlığın şiddetini bilemeyen doktorlar gereğinden fazla ilaç yazma eğiliminde olmaktadır. Çalışmamıza benzer oranda kız (%40) ve erkek (%60) çocuk dahil edilmiştir. Cinsiyetlere göre yaş ortalamaları benzerdir (K: 2,23 ±1,82) (E: 2,29±1,44).

Cinsiyet arası etkileşim yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda toplam 100 reçetede 16 (%16) adet ilaç ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda potansiyel ilaç ilaç etkileşim oranları %19,3 – 88,3 arasında

bildirilmektedir (154,155). Bizim çalışmamız belirtilen aralığın alt sınıra yakındır. Başka bir çalışmada bu oran %20,3 olarak bildirilmiştir (156). Örneklem sayısı ve pediatrik popülasyonda yürüttüğümüz çalışmanın sınırlılığı bulduğumuz sonucu etkilemektedir. Ayrıca İlaç etkileşimleri alanında prevalans çalışmalarının güçlükleri nedeniyle bu oranların arasındaki fark dikkat çekmektedir (157). Çalışmamızda etkileşimlerin şiddetini de inceledik ve 100 reçetede toplam 16 etkileşim belirlenmiş olup bunlar; % 62,50 yüksek etkileşim % 12,50 orta etkileşim, % 25 düşük etkileşim şeklindedir.

Erişkin popülasyonda yürütülen başka bir çalışmada etkileşimlerin % 66'sının aynı reçetede % 34'ünün farklı reçetelerde olduğu bildirilmiştir (158). Bizim çalışmamızda ise reçetede etkileşimlerin %72,3'ü aynı reçetede iken %27,7'si farklı reçetede belirlenmiştir. Benzer olan çalışmada aynı reçetede etkileşim oranlarımız yüksek olmasının doktorların derdini anlatamayan pediatrik popülasyona daha fazla ilaç yazma dürtüsü olabilir.

Reçete yazımında etkileşim yönüyle değerlendirme yapılmadığını düşündürmektedir. Ayrıca hekimin reçeteleme sırasında hastanın mevcut kullanmakta olduğu ilaçlar hakkında detaylı bilgi edinmediği de düşünülebilir. Çalışmamızdaki etkileşimlerin çoğunluğunun aynı reçetede olması etkileşimlerin farmakolojik veri tabanında değerlendiren programlar kullanılarak önlenebilirdi.

Çalışma kapsamında incelenen ilaç etkileşimlerinin %20'i klaritromisinden kaynaklanmaktadır. Bunların içinde de en dikkat çeken lidokain i.m ile olan etkileşimlerdir. Klaritromisin ve diğer antibiyotiklere ilişkin ayrıntılı oranlar literatürde bulunamamıştır.

Klaritromisin QT intervalinde yüksekliğe ve miyokart depresyonuna neden olduğu bilinmektedir. Özellikle kalp hastaları, yaşlılar ve kadınlar ise risk gruplarını oluşturmaktadır. Özellikle doza bağlı olarak yan etkilerin ortaya çıktığı belirtilmektedir (159,160).

Birçok ilaç metabolizması CYP450 mikrozomal enzimler ile yönetilmektedir. Lidokain ve eritromisinde CYP3A3 enzim kinetiği ile metabolize olmakta ve her Cyp3A4 bağlanmak için her iki etken madde yarışmaktadır (161,162).

Çalışmamızda 5 adet klaritromisin etkileşiminin 3 tanesi lidokain i.m. etkileşimi olması dikkat çekmektedir. 3 reçetede farklı hekimler tarafından reçede edilmiştir. Çalışmamızda aynı reçetede olmak üzere hem klaritromisin hem de yanında ikinci bir antibiyotik yazıldığı belirlenmiştir. İlki Sultamisilin i.m -klaritromisin şurup etkileşimidir. Çoklu antibiyotik kullanımı genel riskleri yanında bu sultamisilin ve klaritromisin etkileşimi QT intervalinde uzama ve miyokard depresyonuna neden olabildiği bildirilmektedir (147). Ayrıca eczanede bu durumun farkedilip hasta ve veya yakınına bilgi verilerek düzeltilebilir bir durumdur. İkincisi ise metronidazol-klaritromisin etkileşimidir. Bu etkileşimde QT intervalinde uzama riskini teşkil etmektedir. Yine burada hekimin hastanın kullanmakta olduğu ilaçlara ilişkin anamnezin alınmadığı sonucuna varılabilir.

Potansiyel ilaç etkileşimlerini önüne geçilmesi için bu konuda farkındalığın artırılması ve özellikle de yüksek risk taşıyan hasta gruplarının çok dikkatli takip edilmesi ve etkin eğitim verilmesidir. Tehlikeli klinik sonuçların önlenmesi için tüm hastaların özellikle çoklu ilaç kullanımı olanların ilaç etkileşimlerinin taranması ve risk bilgileri hasta ve/veya yakınına verilmelidir.

Bu çalışma İstanbul ili Ümraniye ve Üsküdar İlçeleri sınırları içerisinde çalışmaya katılmaya gönüllü eczane reçeteleri üzerinde yapılmıştır. İlaç etkileşim durumu reçetenin yazıldığı sağlık kurumunun kapsamına göre de değişebilmektedir. Çalışmaya katılan tüm eczaneler aile sağlığı merkezi yakınındaki eczaneler olması daha homojen bir değerlendirme fırsatı sunmuştur. Çalışmaya büyük hastane çevresindeki eczanelerin katılması sonucunda veriler farklı olabilirdi. Bu konu üzerinde yapılacak çalışmalarda tabakalı örnekleme yöntemiyle bölgesel farklılıklar giderilerek daha genel sonuçlara ulaşmak mümkün olabilir. Araştırmaya dahil edilme kriteri olarak sadece klaritromisin reçetelenmiş olma kriteri olması araştırmamızın bir sınırlılık teşkil etmektedir. Daha geniş demografik alanı temsil eden büyük

örnekleme prevalans çalışmaları yapılması antibiyotiklerin akılcı kullanımı ve ilaç ilaç etkileşimlerinin önlenmesine ışık tutacaktır. E-reçete sistemi bu tür etkileşimleri önlemede hekimlere büyük kolaylık sağlayabilecek bir uygulama olsada henüz ilaç etkileşimleri uyarıları görünmemektedir. Reçetelerdeki ilaç etkileşimleri daha iyi meslek içi eğitim sonucunda belli bir standart hale gelen eczacı tarafından fark edilerek önlenebilir. Günümüzde eczacıların yoğun iş temposu ve birçok sorumluluğu olduğundan buna zaman ayırması için devletin reçetede ilaçların etkileşimini, ilaçların dozunun zamanının ayarlanması gibi hastaya sağladığı fayda karşılığında danışmanlık ücreti ödemesi gerekmektedir. Beklenmeyen ilaç etkileşimlerinde eczacı bildirimde bulunması Farmakovijilansın doğal paydaşı olan eczacının görevidir. Hekimlerin ve serbest eczane çalışanlarının akılcı ilaç kullanımı ve ilaç ilaç etkileşimleri konusunda yenilikleri takip etmeleri ve güncel yaşamlarında uygulamaları gerekmektedir.

## 8. SONUÇ

Son yıllarda yapılan reformlar ile bireylerin sağlık hizmetlerine ve ilaca ulaşması kolaylaşmış ve buna bağlı olarak ta ilaç kullanım miktarı artmaktadır. Aynı zamanda antibiyotiklerin tüketiminde de bu duruma benzer oranda artış yaşanmaktadır. Bu durum ilaçların uygunsuz kullanımlarında da artış meydana getirmektedir. Adet ve çeşit olarak farklı sayıda antibiyotiğe eş zamanda maruz kalınan günümüzde ilaç-ilaç etkileşimleri dikkat edilmesi gereken önemli konulardan biri haline gelmiştir.

Klaritromisin ventriküler kardiak aritmik öyküsü olan hastalarda ve kalp hastalarında dikkatli kullanılması gereken makrol grubu bir antibiyotiktir. Özellikle QT intervalinde meydana getirebileceği uzama ritim bozukluğu olan bireylerde daha tehlikeli olmaktadır. Pediatrik hasta grubunda kalp hastalıklarının tespitinin güçlüğü nedeniyle Klaritromisin tercihinde dikkatli olunmalıdır.

Yüksek oranda tespit edilen bu etkileşim Klaritromisin kullanımında hekimlerin dikkatli olması gerektiği ve reçetelendikten sonraki süreçte eczacının bu tür ilaç-ilaç etkileşimlerini tespit ettiği anda hekime ve ilgili birimlere gereken bildirim yapması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca hastaların kullanmakta olduğu ilaçların sorgulanması ilaç-ilaç etkileşimin önlenmesinde etkin bir rol oynayabilir. Doğru anamnezin önemi buradan tekrar dikkat çekmektedir.

Hekim ve eczacılar için, farmakovijilansa katılım, akılcı ilaç kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimlerine yönelik eğitimlerin düzenli ve periyodik olarak verilmesi ve/veya teşvik edilmesi hasta güvenliğini artırmada etkin bir yöntemdir. Sağlık otoriteleri özellikle bu konuda lokomotif rol almalıdır. İlaç-ilaç etkileşimlerini insidansına göre bölgesel eğitim planları yapılabilir.

Farmako-ekonomi açısından ilaç-ilaç etkileşimleri ve olası yan etkileri, sağlık maliyeti yükünü artırabilir. Özellikle akılcı ilaç kullanımına ilişkin bölgesel kullanım kılavuzlarının hazırlanması hekim ve eczacıların eğitimlerine katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda klaritromisin ile lidokain etkileşimi dikkat çekmektedir. İlaç ve/veya ilaç gruplarına göre spesifik etkileşimler hakkında bilgilendirme eğitimleri ve dökümantasyonun sağlanması bu etkileşimlerin önlenmesine katkı sağlayabilir.

Avrupa Birliği üye ülkeler arasında antibiyotik tüketim miktarının en yüksek olduğu Ülke Türkiye'dir. Bunun nedeni antibiyotiklere toplumsal bakış açısı ve hekimlerin iş yükü nedeniyle ihtiyaç dışı antibiyotik reçetelemesi düşünülebilir. Bu açıdan aşırı miktarda tüketime bağlı antibiyotik direnci yönünde de dezavantaj oluşturmaktadır.

Toplumda yaygın kanı antibiyotik kullanmadan iyileşemeyeceği düşüncesini değiştirmeye yönelik kamu spotları, özel ve kamu sağlık kurumları tarafından düzenlenen eğitim ve seminerler, serbest eczanelerde uygulanabilecek bilgilendirme pano ve afişler yararlı olabilir.

E-Reçete uygulaması ve gelişen yazılım teknolojisi ile bu tür etkileşimlerin bulunduğu ilaçların aynı arada reçete edilmesinin engellenmesi ve/veya hekimi bilgilendiren uyarı sistemlerinin geliştirilmesi ile ilaç-ilaç etkileşimlerinin ilerleyen zamanlarda önemli ölçüde azaltılacağı düşünülmektedir.



## 9-KAYNAKLAR

1. Xu H, Wang Y, Liu N. A hospital-based survey of healthcare professionals in the awareness of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18:624-630, 2009.
2. Oreagba A, Ogunleye OJ, Olayemi SO. The knowledge, perceptions and practice of pharmacovigilance amongst community pharmacists in Lagos state, south west Nigeria. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20:30-35, 2011.
3. Geroproflaksi, E.D., Geriatrik Hasta ve Sorunları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu Yayın, (9) 2013.
4. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*; 315:1096, 1997.
5. Ferner RE, Aronson JK Communicating information about drug safety. *BMJ* 333: 143-145. 2006.
6. Hanlon, J.T., Lindblad, C.I., Hajjar, E.R., and McCarthy, T.C., Update on drug-related problems in the elderly. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*, 1(1): p. 38-43, 2003.
7. The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. Geneva, World Health Organization, (25-29.12.1985), 1985.
8. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Shah SSPediatrics*, Dec; 128(6):1053-61, 2011
9. Türkiye Tıbbi Cihaz Kurum (<http://www.titck.gov.tr/Ilac/IlacHakkinda>) 15.07.2014.
10. Neu, H. C., Macrolides: Problems and Promises. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 28: 153–155. doi:10.1002/j.1552-4604.1988.tb05739.x, 1988.
11. Hansten P. D., and Horn J R. ‘Drug Interactions Monographs’ Applied Therapeutics, inc Tm Wasluington Pg 96, 1996.
12. Grant H., M, *Encyclopedia chemotherapeutics and disease control*, published by John Wiley and Sons Nev York, 1993.
13. Ustunes L, RxMediaPharma (Software) İnteraktif İlaç Bilgi kaynağı İzmir, 2016.

14. Peritti, P., Mazzci, T., Mini, E and Nowelli A, 'Pharmacokinetic drug interactions of macrolides' Clin. Pharmacokinet, 23,106-131, 1992.
15. Kayaalp, S. O. (Ed) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (12), 1. Cilt Pelikan Yayıncılık Ankara, s:101-109, 2009.
16. Türkiye Farmakovijilans Derneği  
<http://farmakovijilansderneği.org/icerik.php?id=108> (Erişim Tarihi: 01/01/2017)
17. Akıcı A, Şardaş S.;Farmakovijilans, Acilde Klinik Toksikoloji Kitabı , Nobel kitabevi ,2009.
18. Özcömert GH, Özçelikay G, Sar S, Asil E. Yararlılık ve zarar vermeme ilkelerinin eczacılık etiği açısından değerlendirilmesi. T Klin Tıp Etiği,8:101-104, 2000.
19. Matos CF, Joaquim JJ, Pires TS. Attitudes and knowledge of community pharmacy professionals to adverse drug reaction reporting in Coimbra, Portugal. Drug Saf, 34(10):1006-1007, 2011.
20. Abdulrazzaq HA, Syed Sulaiman S, Najjar MF, Kassab YW, Ismail O. Healthcare professionals' knowledge about pharmaceutical excipients: pilot study. Drug Saf, 34(10):1000-1001, 2011.
21. Gedde-Dahl A, Harg P, Stenberg-Nilsen H, Buajordet M, Granas AG, Horn AM. Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacist in Norway. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 16:999-1005, 2007.
22. Göksu Y. Kırklareli İlindeki Eczacıların Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerindeki Rolü. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışmanlar: Doç.Dr. GZ Omurtag, Prof. Dr. M Karavus), 2006.
23. Van Grootheest AC, Olsson S, Couper M, Jong-van den Berg LTW. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 13:457-464, 2004.
24. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes in adverse drug reaction reporting. Drug Saf,29(4):331-340, 2006.
25. Van Grotheest A.C., Jong-van den Berg L.T.W., The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance, Volume 1, Issue 1, Pages 126–133, 2005.

26. Uaviseswong T, Chaikledkaew U, Tragulpiankit P. Cost-benefit analysis of pharmacist interventions related to determine preventable adverse drug reactions for hospitalized patients in Thailand. *Drug Saf*, 34(10):936-937, 2011.
27. Elhassan EM, Houda F, Afaf E, Farid H. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests: new tools to prevent drug side effects. *Drug Saf*,34(10):945, 2011.
28. Abadie D, Delarue HC, Michel CD, Vial T, Montastruc J, Lacroix I. Drug use and spontaneous abortion: a case control study. *Drug Saf*, 34(10):1001, 2011.
29. Orriols L, Gaillard J, Mestre ML, Roussin A. Evaluation of abuse and dependence on drugs used for self-medication. *Drug Saf*, 32(10):859-873, 2009.
30. Beijer HJM, Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*, 24:46-54, 2002.
31. Krahenbühl JM, Kremer B, Guignard B, Bugnon O. Practical evaluation of the drug-related problem management process in Swiss community pharmacies. *Pharm World Sci*, 30:777-786, 2008.
32. Becker ML, Kalleward M, Caspers PWJ, Schalekamp T, Stricker BHC. Potential determinants of drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies. *Drug Saf*, 28(5):371-378, 2005.
33. Van Grootheest AC, Jong-van den Berg LTW. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 1:126-133, 2005.
34. Van Grootheest AC, Olsson S, Couper M, Jong-van den Berg LTW. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13:457-464, 2004.
35. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes in adverse drug reaction reporting. *Drug Saf*,29(4):331-340, 2006.
36. Hayashi S, Nanaumi A, Akiba Y, Komiyama T, Takeuchi K. Collection of medical drug information in pharmacies: drug event monitoring (DEM) in Japan. *The Pharmaceutical Society of Japan*, 125(7):555-565, 2005.
37. Appiah K. Utilization of drug information services at Komfo Anokye teaching hospital, Kumasi, Ghana. *Drug Saf*, 34(10):995-996, 2011.

- 38.** Piening S, Haaijer Ruskamp FM, De Graeff PA, Straus SM, Mol PG. Experiences and preferences of healthcare professionals with regard to direct healthcare professionals communications. *Drug Saf*, 34(10):975-76, 2011.
- 39.** Nichols V, Dube IT, Touzin J, Delisle JF, Lebel D, Bussieres JF, Bailey B, Collin J. Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance. *Drug Saf*, 32(7):579-590, 2009.
- 40.** Bahri P, Mol PGM, Theophile H, Edwards R, Hugman BPJ. Communication in drug safety. *Drug Saf*, 34(10):881-882, 2011.
- 41.** The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. Geneva, World Health Organization, 1985. (25-29.12.1985).
- 42.** Promoting rational use of medicines: Core components. WHO Policy Perspectives on Medicines, No.5. Geneva, World Health Organization, (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf>), 2002
- 43.** Veehof, L. Stewart, R. Haaijer-Ruskamp, F., and Meyboom-de Jong, B., The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Family Practice*, 17(3): p. 261-267, 2000.
- 44.** Bjerrum, L., Søgaard, J., Hallas, J., and Kragstrup, J., Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen A prescription database study. *European journal of clinical pharmacology*, 54(3): p. 197-202, 1998.
- 45.** Department of Health, Medicines and older people Implementing medicines-related aspects of the NSF for older people, London, TSO, ([http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20121102154227/http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_4067247.pdf](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20121102154227/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4067247.pdf) erişim tarihi: 25-04-2017), 2001
- 46.** Linjakumpu, T., Hartikainen, S., Klaukka, T., Veijola, J., Kivelä, S.-L., and Isoaho, R., Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *Journal of clinical epidemiology*, 55(8): p. 809-817, 2002.
- 47.** Suna E.D, Geroproflaksi,İ.Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Geriatrik Hasta ve Sorunları Sempozyumu 12-13 Kasım İstanbul s. 99-108, 1998.

- 48.** Hanlon, J.T., Lindblad, C.I., Hajjar, E.R., and McCarthy, T.C., Update on drug-related problems in the elderly. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*, 1(1): p. 38-43, 2003.
- 49.** Zadak, Z., Hyspler, R., Ticha, A., and Vlcek, J., Polypharmacy and malnutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 16(1): p. 50-55, 2013.
- 50.** Akazawa, M., Imai, H., Igarashi, A., and Tsutani, K., Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*, 8(2): p. 146-160, 2010.
- 51.** Arıoğul, S., *Geriatri ve gerontoloji*. Medikal-Nobel Yayıncılık, Ankara, 2006.
- 52.** Monette, J., Gurwitz, J.H., and Avorn, J., Epidemiology of adverse drug events in the nursing home setting. *Drugs & aging*, 7(3): p. 203-211, 1995.
- 53.** Zagaria, M., Pharmaceutical care of the older patient. *us pharm*, 25: p. 94-95, 2000.
- 54.** Osterberg, L. and Blaschke, T., Adherence to medication. *New England Journal of Medicine*, 353(5): p. 487-497, 2005.
- 55.** Budnitz, D.S., Lovegrove, M.C., Shehab, N., and Richards, C.L., Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *New England Journal of Medicine*, 365(21): p. 2002-2012.52, 2011.
- 56.** Grymonpre, R.E., Mitenko, P.A., Sitar, D.S., Aoki, F.Y., and Montgomery, P.R., Drug associated hospital admissions in older medical patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36(12): p. 1092-1098, 1988.
- 57.** Winterstein, A.G., Sauer, B.C., Hepler, C.D., and Poole, C., Preventable drug-related hospital admissions. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(7-8): p. 1238-1248, 2002.
- 58.** Beijer, H. and De Blaey, C., Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World and Science*, 24(2): p. 46-54, 2002.
- 59.** Hajjar, E.R., Hanlon, J.T., Sloane, R.J., Lindblad, C.I., Pieper, C.F., Ruby, C.M., Branch, L.C., and Schmader, K.E., Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(9): p. 1518-1523, 2005.

- 60.** Leipzig, R.M., Cumming, R.G., and Tinetti, M.E., Drugs and Falls in Older People: A Systematic Review and Meta-analysis: I. Psychotropic Drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(1): p. 30-39, 1999.
- 61.** Leipzig, R.M., Cumming, R.G., and Tinetti, M.E., Drugs and Falls in Older People: A Systematic Review and Meta analysis: II. Cardiac and Analgesic Drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(1): p. 40-50, 1999.
- 62.** İlhan, B. and Öztürk, G.B., Yaşlı ve Akılcı İlaç Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Geriatrics-Special Topics*, 1(1): p. 1-7, 2015.
- 63.** Gökçe Kutsal, Y., Birinci Basamak İçin Temel Geriatri Sempozyum kitabı. p. 715, 2012.
- 64.** Campanelli, C.M., American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: the American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(4): p. 616, 2012.
- 65.** Radcliff, S., Yue, J., Rocco, G., Aiello, S.E., Ickowicz, E., Hurd, Z., Samuel, M.J., and Beers, M.H., American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal Of The American Geriatrics Society*, 63(11): p. 2227-2246, 2015.
- 66.** Cohen FL, Tartasky D. Microbial resistance to drug therapy: a review. *American journal of infection control*. 25(1):51-64, 1997.
- 67.** Hancock RE. The complexities of antibiotic action. *Molecular systems biology*. 3:142, 2007.
- 68.** Vandembroucke-Grauls CM. The threat of multiresistant microorganisms. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 12 Suppl 1:S27-30, 1993
- 69.** Cohen FL, Tartasky D. Microbial resistance to drug therapy: a review. *American journal of infection control*. 25(1):51-64, 1997.
- 70.** Shlaes DM, Binczewski B, Rice LB. Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 17 Suppl 2:S527-36, 1993.
- 71.** Hoel D, Williams DN. Antibiotics: past, present, and future. *Unearthing nature's magic bullets*. *Postgraduate medicine*. 101(1):114-8, 21-2, 1997.

- 72.** Keskar MR, Jugade RM. Spectrophotometric Investigations of Macrolide Antibiotics: A Brief Review. *Analytical chemistry insights*. 10:29-37, 2015.
- 73.** Jacobs MR. Combating resistance: application of the emerging science of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International journal of antimicrobial agents*. 30 Suppl 2:S122-6, 2007.
- 74.** Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 55(5):601-7, 2005.
- 75.** Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 44(1):79-86, 2007.
- 76.** Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *International journal of antimicrobial agents*. 19(4):349-53, 2002.
- 77.** Frimodt-Moller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *International journal of antimicrobial agents*. 19(4):333-9, 2002.
- 78.** Kumar S, Parvathi A, Hernandez RL, Cadle KM, Varela MF. Identification of a novel UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) from *Vibrio fischeri* that confers high fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Archives of microbiology*. 191(5):425-9, 2009.
- 79.** Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, Vercaigne LM, Embil JM, Gin AS, et al. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs*. 61(4):443-98, 2001.
- 80.** Fraser TG, Hansen C, Long JK. Newer antibiotics for serious gram-positive infections. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 73(9):847-53, 2006.
- 81.** Ricaurte JC, Boucher HW, Turett GS, Moellering RC, Labombardi VJ, Kislak JW. Chloramphenicol treatment for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 7(1):17-21, 2001.

- 82.** Andriole VT. The quinolones: past, present, and future. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 41 Suppl 2:S113-9, 2005.
- 83.** Bowden K, Harris NV, Watson CA. Structure-activity relationships of dihydrofolate reductase inhibitors. *Journal of chemotherapy*. 5(6):377-88, 1993.
- 84.** Haight TH, Finland M. The antibacterial action of erythromycin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 81(1):175-83, 1952.
- 85.** Chawla PS, Kochar MS. What's new in clinical pharmacology and therapeutics. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 105(3):24-9, 2006.
- 86.** Ackermann G, Rodloff AC. Drugs of the 21st century: telithromycin (HMR 3647)--the first ketolide. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 51(3):497- 511, 2003.
- 87.** Black S, Shinefield H, Cohen R, Floret D, Gaudelus J, Olivier C, et al. (Clinical effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar) against invasive pneumococcal diseases: prospects for children in France). *Arch Pediatr*. Jul;11(7):843-53, 2004.
- 88.** Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Macrolides, ketolides, and glycylicyclines: azithromycin, clarithromycin, telithromycin, tigecycline. *Infectious disease clinics of North America*. 23(4):997-1026, ix-x, 2009.
- 89.** Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylicyclines (tigecycline). *The Medical clinics of North America*. 95(4):761-91, viii, 2011.
- 90.** Nilius AM, Ma Z. Ketolides: the future of the macrolides? *Current opinion in pharmacology*. 2(5):493-500, 2002.
- 91.** Douthwaite S. Structure-activity relationships of ketolides vs. macrolides. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 7 Suppl 3:11-7, 2001.
- 92.** Katz L, Ashley GW. Translation and protein synthesis: macrolides. *Chemical reviews*. 105(2):499-528, 2005.



- 93.** Felmingham D. Microbiological profile of telithromycin, the first ketolide antimicrobial. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 7 Suppl 3:2 10, 2001.
- 94.** Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*. 44(1):117-64, 1992.
- 95.** Gaynor M, Mankin AS. Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance. *Current topics in medicinal chemistry*. 3(9):949-61, 2003.
- 96.** Mazzei T, Mini E, Novelli A, Periti P. Chemistry and mode of action of macrolides. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 31 Suppl C:1-9, 1993.
- 97.** Hammerschlag MR, Sharma R. Use of cethromycin, a new ketolide, for treatment of community-acquired respiratory infections. *Expert opinion on investigational drugs*. 17(3):387-400, 2008.
- 98.** National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=84029, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/84029> (accessed Feb. 10, 2017).
- 99.** Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko C, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 32(11):1710-9, 1988.
- 100.** Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *Journal of molecular biology*. 330(5):1005-14, 2003.
- 101.** Steel HC, Theron AJ, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Pathogen- and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. *Mediators of inflammation*. 2012:584262, 2012.
- 102.** Drehobl MA, De Salvo MC, Lewis DE, Breen JD. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest*. 128(4):2230-7, 2005.
- 103.** Guay DR, Gustavson LE, Devcich KJ, Zhang J, Cao G, Olson CA. Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin. *Clinical therapeutics*. 23(4):566-77, 2001.

- 104.**Aracil B, Minambres M, Oteo J, De La Rosa M, Gomez-Garces JL, Alos AJ. Susceptibility of strains of *Streptococcus agalactiae* to macrolides and lincosamides, phenotype patterns and resistance genes. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 8(11):745-8, 2002.
- 105.**Credito KL, Lin G, Pankuch GA, Bajaksouzian S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* to ABT-773 compared to their susceptibilities to 11 other agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 45(1):67-72, 2001.
- 106.**McMullan BJ, Mostaghim M. Prescribing azithromycin. *Australian prescriber*. 38(3):87-9, 2015.
- 107.**Pechere JC. New perspectives on macrolide antibiotics. *International journal of antimicrobial agents*. 18 Suppl 1:S93-7, 2001.
- 108.**Ohrt C, Willingmyre GD, Lee P, Knirsch C, Milhous W. Assessment of azithromycin in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 46(8):2518-24, 2002.
- 109.**Ji B, Jamet P, Perani EG, Bobin P, Grosset JH. Powerful bactericidal activities of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in lepromatous leprosy. *The Journal of infectious diseases*. 168(1):188-90, 1993.
- 110.**Langtry HD, Spencer CM. Nisoldipine coat-core. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of ischaemic heart disease. *Drugs*. 53(5):867-84, 1997.
- 111.**Pierce M, Crampton S, Henry D, Heifets L, LaMarca A, Montecalvo M, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *The New England journal of medicine*. 335(6):384- 91, 1996.
- 112.**Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacology & therapeutics*. 143(2):225-45, 2014.
- 113.**Itkin IH, Menzel ML. The use of macrolide antibiotic substances in the treatment of asthma. *The Journal of allergy*. 45(3):146-62, 1970.

- 114.**Zeiger RS, Schatz M, Sperling W, Simon RA, Stevenson DD. Efficacy of troleandomycin in outpatients with severe, corticosteroid-dependent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 66(6):438-46, 1980.
- 115.**Szeffler SJ, Rose JQ, Ellis EF, Spector SL, Green AW, Jusko WJ. The effect of troleandomycin on methylprednisolone elimination. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 66(6):447-51, 1980.
- 116.**Kudoh S. Applying lessons learned in the treatment of diffuse panbronchiolitis to other chronic inflammatory diseases. *The American journal of medicine*. 117 Suppl 9A:12S-9S, 2004.
- 117.**Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus LH, Kimura H, et al. (Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis). *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai zasshi*. 25(6):632-42, 1987.
- 118.**Labro MT. Macrolide antibiotics: current and future uses. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 5(3):541-50, 2004.
- 119.**Parnham MJ. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Current opinion in infectious diseases*. 18(2):125-31, 2005.
- 120.**Saviola G, Abdi-Ali L, Campostrini L, Sacco S, Baiardi P, Manfredi M, et al. Clarithromycin in rheumatoid arthritis: the addition to methotrexate and low-dose methylprednisolone induces a significant additive value--a 24-month single-blind pilot study. *Rheumatology international*. 33(11):2833-8, 2013
- 121.**Segreti J, Trenholme GM, Levin S. Antibiotic therapy in the allergic patient. *The Medical clinics of North America*. 79(4):935-42, 1995.
- 122.**Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *The New England journal of medicine*. 342(19):1416-29, 2000.
- 123.**Amsden GW. Macrolides versus azalides: a drug interaction update. *The Annals of pharmacotherapy*. 29(9):906-17, 1995.
- 124.**Tuccori M, Lapi F, Testi A, Ruggiero E, Moretti U, Vannacci A, et al. Drug-induced taste and smell alterations: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug safety*. 34(10):849-59, 2011.

- 125.**Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug safety.* 9(5):346-64, 1993.
- 126.**Whitman MS, Tunkel AR. Azithromycin and clarithromycin: overview and comparison with erythromycin. *Infection control and hospital epidemiology.* 13(6):357-68, 1992.
- 127.**Pijpers E, van Rijswijk RE, Takx-Kohlen B, Schrey G. A clarithromycin-induced myasthenic syndrome. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 22(1):175-6, 1996.
- 128.**Bandettini di Poggio M, Anfosso S, Audenino D, Primavera A. Clarithromycin-induced neurotoxicity in adults. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 18(3):313-8, 2011.
- 129.**Coulston J, Balaratnam N. Irreversible sensorineural hearing loss due to clarithromycin. *Postgraduate medical journal.* 81(951):58-9, 2005.
- 130.**Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine.* 365(8):689-98, 2011.
- 131.**Brinker AD, Wassel RT, Lyndly J, Serrano J, Avigan M, Lee WM, et al. Telithromycin-associated hepatotoxicity: Clinical spectrum and causality assessment of 42 cases. *Hepatology.* 49(1):250-7, 2009.
- 132.**Puckett WH, Jr., Visconti JA. An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interactions in a private community hospital. *American journal of hospital pharmacy.* 28(4):247-53, 1971.
- 133.**Durrence CW, 3rd, DiPiro JT, May JR, Nesbit RR, Jr., Sisley JF, Cooper JW. Potential drug interactions in surgical patients. *American journal of hospital pharmacy.* 42(7):1553-6, 1985.
- 134.**Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *International journal of antimicrobial agents.* 18 Suppl 1:S71-6, 2001.
- 135.**Reed M, Wall GC, Shah NP, Heun JM, Hicklin GA. Verapamil toxicity resulting from a probable interaction with telithromycin. *The Annals of pharmacotherapy.* 39(2):357-60, 2005.

- 136.**Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Annals of internal medicine*. 158(12):869-76, 2013
- 137.**Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *The Annals of pharmacotherapy*. 35(1):26-31, 2001.
- 138.**Bartle WR. Possible warfarin-erythromycin interaction. *Archives of internal medicine*. 140(7):985-7, 1980.
- 139.**Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 35(2):197-200, 2002.
- 140.**Corrao G, Botteri E, Bagnardi V, Zambon A, Carobbio A, Falcone C, et al. Generating signals of drug-adverse effects from prescription databases and application to the risk of arrhythmia associated with antibacterials. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 14(1):31-40, 2005.
- 141.**Arellano-Rodrigo E, Garcia A, Mont L, Roque M. (Torsade de pointes and cardiorespiratory arrest induced by azithromycin in a patient with congenital long QT syndrome). *Medicina clinica*. 117(3):118-9, 2001.
- 142.**Langtry HD, Brogden RN. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs*. 53(6):973-1004, 1997.
- 143.**Albani F, Riva R, Baruzzi A. Clarithromycin-carbamazepine interaction: a case report. *Epilepsia*. 34(1):161-2, 1993.
- 144.**Granowitz EV, Tabor KJ, Kirchhoffer JB. Potentially fatal interaction between azithromycin and disopyramide. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 23(9):1433-5, 2000.
- 145.**Beckey NP, Parra D, Colon A. Retrospective evaluation of a potential interaction between azithromycine and warfarin in patients stabilized on warfarin. *Pharmacotherapy*. 20(9):1055-9, 2000.

- 146.**Guitton J, Buronfosse T, Desage M, Lepape A, Brazier JL, Beaune P. Possible involvement of multiple cytochrome P450S in fentanyl and sufentanil metabolism as opposed to alfentanil. *Biochemical pharmacology*. 53(11):1613-9, 1997.
- 147.**GEMAŞ A.Ş., RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, <https://www.eczanet.com/rxmediapharma>). Erişim Tarihi: 01.01, 2016.
- 148.**Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Boger RH. Drugdrug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 38(11):504-13, 2000.
- 149.**Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brors O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *Journal of internal medicine*. 250(4):327-41, 2001.
- 150.**Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbağ S, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *Journal of pain and symptom management*. 35(5):535-43, 2008.
- 151.**Karas S, Jr. The potential for drug interactions. *Annals of emergency medicine*. 10(12):627-30, 1981.
- 152.**Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *The American journal of emergency medicine*. 14(5):447-50, 1996.
- 153.**G Sepehri et al. *Indian J Pharm Sci* 74 (1), 75-79. Boston ortak ilaç takip programında 83000 ilaç tekil ilaç kullanımı incelenmiş ve ilaç-ilaç etkileşimi %4,5 olarak bildirilmiştir (Boston Collaborative Drug Surveillance Program Adverse Drug interactions. *JAMA* 220, 1238-9), Jan-Feb 2012.
- 154.**Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol* 51: 1043-1050.4, 2011.
- 155.**Straubhaar B, Krahenbuhl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf* 29: 79-90, 2006.
- 156.**BEHRMAN Kliegman Jenson Nelson, *Textbook of Pediatrics*.17. the Edition s265, 2003.

- 157.** Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K., Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982., Dec 26;256(24):3358-63, 1986.
- 158.** Onculouk M, makrolid grubu antibiyotik kullanan Hastalarda ilaç etkileşim sıklığının Değerlendirilmesi yayınlanmamış yüksek lisans tezi, 2017.
- 159.** Ricaurte JC, Boucher HW, Turett GS, Moellering RC, Labombardi VJ, Kislak JW. Chloramphenicol treatment for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 7(1):17-21, 2001.
- 160.** Vieweg WV, Hancox JC, Hasnain M, Koneru JN, Gysel M, Baranchuk A. Clarithromycin, QTc interval prolongation and torsades de pointes: the need to study case reports. *Ther Adv Infect Dis.* 1(4):121-38, Aug 2013.
- 161.** Uzuki T, Ishida R, Matsui S, et al: Kinetic analysis of mutual metabolic inhibition of lidocaine and propranolol in rat liver microsomes, *Biochem Pharmacol* 45:1528-1530, 1993.
- 162.** Shou M, Mei Q, Ettore MW Jr, et al: Sigmoidal kinetic model for two cooperative substrate-binding sites in a cytochrome P450 3A4 active site: an example of the metabolism of diazepam and its derivatives, *Biochem J* 340:845-853, 1999.

## 10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.1614  
Konu : Etik Kurulu Kararı

19/01/2017

**Sayın Abdullah ŞİMŞEK**

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Klaritromisin Kullanan Pediatrik Hastalarda İlaç-İlaç Etkileşimi" isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

EK:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 19.01.2017 tarihinde e-İmzalanmıştır.  
Evrakınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden F936EDEAX0 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi  
Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Klaritromisin Kullanan Pediatrik Hastalarda İlaç-İlaç Etkileşimi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Abdullah Şimşek			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	18.01.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.01.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>			
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 01</b>	<b>Tarih: 18/01/2017</b>				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## 11-ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Abdullah	Soyadı	Şimşek
Doğum Yılı	1979	Uyruğu	TC
E-mail	abdullahsimsek@gmail.com		

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık	2004
Lise	Türmak Anadolu Lisesi	1999

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1.Eczacı	Mavera Eczanesi	2006-....
2.		
3.		

### Yabancı Dil

Yabancı Dilleri	Okuduğun Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	iyi

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

KPDS	YDS	İELTS	TOEFL IBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

Başarılımış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır.

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	70,0	66,7	72,6
(Diğer) Puanı			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows	Çok iyi
Ios	Çok iyi
Office Programları	Çok iyi

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

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifika/Ödülleri/Diğer