



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ  
KORONER YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ POTANSİYEL İLAÇ  
ETKİLEŞİM SIKLIĞI VE KLİNİK YANSIMALARI**

Sağlık Memuru Muhammed Nazif GÜMÜŞ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIP PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR

VAN-2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ  
KORONER YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ POTANSİYEL İLAÇ  
ETKİLEŞİM SIKLIĞI VE KLİNİK YANSIMALARI**

Sağlık Memuru Muhammed Nazif GÜMÜŞ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIP PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR

VAN-2019

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Farmakoloji Anabilim Dalında Sağlık Memuru Muhammed Nazif GÜMÜŞ tarafından hazırlanan “*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Koroner Yoğun Bakım Ünitesindeki potansiyel ilaç etkileşim sıklığı ve klinik yansımaları*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12/07/2019

Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Eda KUMCU  
Adana Çukurova Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Semiha DEDE  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.

### VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi koroner yoğun bakım ünitesindeki potansiyel ilaç etkileşim sıklığı ve klinik yansımaları” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan retrospektif çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Muhammed Nazif GÜMÜŞ

12.07.2019

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım bu çalışmam Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Yüksek lisans eğitimim sürecince çalışmalarımnda beni destekleyen, her türlü bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, hoşgörü ve saygınlığı ile örnek aldığım Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR'e, eğitimim boyunca destek ve yardımlarını sunan ve yetişmemde büyük emeği bulunan Anabilim Dalı Hocamız Sayın Doç. Dr. Gökhan OTO'ya, uzakta olsa da desteği bir telefon kadar yakın olan Dr. Ersoy ÖKSÜZ'e, istatistiksel analizlerde yardımcı olan Öğretim Görevlisi Sadi ELASAN'a, desteklerini her zaman hissettiğim ve bu günlere gelmemi sağlayan kıymetli aileme, yüksek lisans süreci boyunca yeri geldiğinde ihmal ettiğim ve en sıkıntılı, stresli anlarımda yanımda duran eşim Meryem GÜMÜŞ'e, bana destek olmak adına gecelerce uykusuz kalan kardeşim Ersin GÜMÜŞ'e ve bana hergün moral veren gözbebeklerim Zeynep Sena, Elif Reyyan ve Yusuf Zübeyir'ime en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Gümüş MN. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi koroner yoğun bakım ünitesindeki potansiyel ilaç etkileşim sıklığı ve klinik yansımaları, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019.** Bu retrospektif çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi koroner yoğun bakım ünitesinde 01/06/2017-01/06/2018 tarihleri arasında yatış yapmış 1523 hastanın, gerekli izin ve onaylardan sonra hastane bilgi işlem biriminden alınan verileri ile yapılmıştır. Çalışma kriterleri olan, en az 24 saat yatış yapmış, aynı gün en az iki ilaç istemi yapılmış olmak, 18- 80 yaş aralığında olma şartlarını taşıyan 1016 hastanın bilgileri incelendi. 1016 hastanın 60382 adet ilacı tarandı. Drugbank.com ve medscape.com veri tabanından yapılan tarama sonucu 183 farklı etkileşen ilaç çiftinden oluşan toplam 4085 etkileşen ilaç çifti bulundu. En fazla bulunan etkileşen ilaç çiftinden 5 tanesi Asetilsalisik asit + Klopidoğrel, Asetilsalisik asit + Metoprolol, Asetilsalisik asit + Bemiparin, Asetilsalisik asit + Enoksaparin, Pantoprozol + Klopidoğrel olarak bulundu. Etkileşen ilaç kullanım sıklığının yatış süresine bağlı olmadığı; fakat yaşa ve kullanılan ilaç sayısına bağlı olduğu tespit edildi ( $p<0.005$ ). İlaç sayısı arttıkça etkileşen ilaç sıklığında da artış gözlenmiştir. Hollanda’da yapılan farklı çalışmalarda etkileşen ilaç sıklığı bir çalışmada %40.4, diğer bir çalışmada %58 olarak tespit edilmişken Brezilya’da yapılan bir çalışmada ise bu oran %89 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bu oran %72.5 olarak tespit edilmiştir. İlaç etkileşimine maruz kalan 72 hastanın koagülasyon testleri incelenmiş ve aPTT değerlerinde artış gözlenmiştir. Yüksek oranda bulunan ilaç-ilaç etkileşimlerini azaltmak ancak bir ekip çalışması sonucu olabilecektir. Hastane bilgi sistemine entegre edilebilecek ilaç etkileşimi uyarı sistemi, etkileşime dikkat ederek, hasta için yarar/zarar değerlendirilmesini yaptıktan sonra reçete yazan bir doktor, doktorun gözden kaçırdığı etkileşime ihtimali olan ilaçları düzenleyecek bir eczacı ve uygulama esnasında etkileşebilen ilaçları bilen, etkileşecek ilaçları birlikte uygulamaktan kaçınan ve hasta merkezli çalışan bir hemşire ile olabilir. Aksi takdirde hangi önlem alınırsa alınsın yine de ilaç-ilaç etkileşimlerinin önüne geçilemeyecektir.

**Anahtar Sözcükler:** İlaç Etkileşimi, Yoğun Bakım Ünitesi, Polimarfasi

## ABSTRACT

**Gumus MN. Potential drug interaction frequency and clinical reflections in the coronary intensive care unit of Van Yuzuncu Yil University, Dursun Odabas Medical Center, Van Yuzuncu Yil University Health Sciences Institute, Department of Pharmacology, Master of Science Thesis, Van, 2019.** This retrospective study was carried out with the data, obtained from the hospital information processing unit, of 1523 patients hospitalized in the coronary intensive care unit of Dursun Odabaş Medical Center at Van Yüzüncü Yıl University between 01/06/2017-01/06/2018, after the necessary permissions and approvals were taken. The data of 1016 patients meeting the criteria of being hospitalized for at least 24 hours, ordered at least two medications on the same day and being in the age range of 18-80 years. 60382 drugs of 1016 patients were screened. From the drugbank.com and medscape.com database, a total of 4085 interacting drug pairs from 183 different interacting drug pairs were found. Five of the most interacting drug pairs were Acetylsalicylic acid + Clopidogrel, Acetylsalicylic acid + Metoprolol, Acetylsalicylic acid + Bemiparin, Acetylsalicylic acid + Enoxaparin, Pantoprazole + Clopidogrel. It appeared that the frequency of the number of interacting drugs did not depend on length of stay; but age and the number of drugs used. As the number of drugs increased, the frequency of interacting drugs increased, too. While the frequency of interacting drugs in the Netherlands was 40.4% in one study and 58% in another, this rate was 89% in a study conducted in Brazil. In our study, this rate was found to be 72.5%. Coagulation tests of 72 patients exposed to drug interaction were examined and aPTT values were found to increase. Only teamwork can help reduce high drug-drug interactions. This teamwork includes the drug interaction warning system which can be integrated into the hospital information system; a doctor who prescribes the benefit / harm assessment for the patient after paying attention to the interaction; a pharmacist who will regulate the drugs that the doctor has missed, and who knows the drugs that can interact during the application; and a patient-centered nurse avoiding to apply the drugs that will interact together. Otherwise, drug-drug interactions cannot be prevented no matter what precautions are taken.

**Keywords:** Drug Interaction, Intensive Care Unit, Polypharmacy

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	III
ETİK BEYAN .....	IV
TEŞEKKÜR .....	V
ÖZET .....	VI
ABSTRACT .....	VII
İÇİNDEKİLER .....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
TABLolar .....	XI
ŞEKİLLER.....	XII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. İlaçlar .....	5
2.2. Farmakovijilans .....	5
2.3. Advers İlaç Reaksiyonları .....	7
2.4. Bazı Advers İlaç Reaksiyonu Terimleri Ve Tanımları .....	9
2.4.1. Beklenmeyen Advers Etki .....	9
2.4.2. Ciddi Advers Etki .....	9
2.4.3. Olumsuz Olay / Olumsuz Deneyim .....	9
2.4.4.Sinyal .....	9
2.5. Advers İlaç Reaksiyonlarının Sınıflandırılması. ....	10
2.5.1. Tip A (augmented).....	10
2.5.2. Tip B (Bizarre).....	10
2.5.3. Tip C (Chronic).....	10
2.5.4. Tip D (Delayed).....	11



2.6.İlaç- İlaç Etkileşimleri .....	11
2.6.1. İlaç etkileşimi.....	11
2.6.2. İlaç etkileşimlerini etkileyen faktörler.....	13
2.6.3.Etkileşim Mekanizmaları.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
4. BULGULAR .....	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	39
5.1.Klinik Yansımalar.....	44
KAYNAKLAR .....	47
ÖZGEÇMİŞ .....	54
EKLER .....	55
EK 1. Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Araştırma Başvuru Onay Belgesi .....	55
EK 2. Tez Orjinallik Raporu .....	56

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AİR</b>	: Advers İlaç Reaksiyonu
<b>PİİE</b>	: Potansiyel İlaç İlaç Etkileşimi
<b>İİE</b>	: İlaç İlaç Etkileşimi
<b>AP</b>	: Angina Pektoris
<b>AKH</b>	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
<b>KY</b>	: Kalp Yetmezliği
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KİKH</b>	: Kronik İskemik Kalp Hastalığı
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktus
<b>PE</b>	: Pulmoner Emboli
<b>AF</b>	: Artrial Fibrilasyon
<b>HL</b>	: Hiperlipidemi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

## TABLolar

<b>Tablo 1</b>	Hasta sayısı ve cinsiyet dağılımı .....	20
<b>Tablo 2</b>	Hastaların yaş aralığı.....	21
<b>Tablo 3</b>	Tüm hastalarda tanı dağılımı.....	22
<b>Tablo 4</b>	Kadın hastalarda tanı dağılımı .....	22
<b>Tablo 5</b>	Erkek hastalarda tanı dağılımı.....	23
<b>Tablo 6</b>	Etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı.....	24
<b>Tablo 7</b>	En çok etkileşen ilaç çifti .....	25
<b>Tablo 8</b>	Genel tanımlayıcı istatistikler tablosu .....	25
<b>Tablo 9</b>	Genel tanımlayıcı istatistikler tablosu .....	26
<b>Tablo 10</b>	İlaç çeşidi/kalemine göre karşılaştırma sonuçları .....	26
<b>Tablo 11</b>	Gün sayısına göre karşılaştırma sonuçları.....	27
<b>Tablo 12</b>	Yaşa göre karşılaştırma sonuçları .....	28
<b>Tablo 13</b>	Etkileşen ilaç sayısı ve ilaç çeşidi ilişkisi .....	29
<b>Tablo 14</b>	Etkileşen ilaç sayısı ve gün sayısı ilişkisi .....	30
<b>Tablo 15</b>	Etkileşen ilaç sayısı ve yaş ilişkisi .....	31
<b>Tablo 16</b>	Etkileşen ilaç çifti kullanan bazı hastaların aPTT sonucu.....	33

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1</b>	Hastaların cinsiyet dağılımı.....	20
<b>Şekil 2</b>	Hastaların yaş aralığı dağılımı .....	21
<b>Şekil 3</b>	Yaş aralığı ve etkileşen ilaç kullanım oranı .....	28
<b>Şekil 4</b>	Etkileşen ilaç sayısı ve gün ilişkisi.....	29
<b>Şekil 5</b>	Etkileşen ilaç sayısı ve ilaç sayısı ilişkisi.....	31
<b>Şekil 6</b>	Etkileşen ilaç sayısı ve yaş ilişkisi .....	32
<b>Şekil 7</b>	aPTT değeri normal olan ve olmayan hasta sayısı.....	38



## 1. GİRİŞ

Bir ilaç-ilaç etkileşimi (İİE), iki ya da daha fazla ilacın beraber kullanılmasıyla hasta vücudunda meydana gelecek ciddi olumsuz etkilerin oluşabileceği durumdur. Bu ilaç ilaç etkileşimi istenmeyen etkilere sebep olabileceği gibi kullanılmış ilaçların iyileştirici etkilerini de azaltabilecektir. Bu etkileşim, metabolizmanın aktivitesini önemli ölçüde değiştirebilir. Özellikle hastanın kullandığı ilaç sayısı arttıkça İİE riski de artar. Kayıtlara göre, 65 yaşındaki hastalar ortalama 5 ilaç kullanıyor (Cascorbi, 2013).

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimine (PİİE) maruz kalma, bir hastaya reçete edildiğinde veya hastaya zarar vermese bile etkileşime girebilecek iki veya daha fazla ilaç verildiğinde gerçekleşir (Hines ve ark., 2012).

Bilinen bir PİİE'ye maruz kalmak her zaman olası zararlı reaksiyonlar ile sonuçlanmaz (Nebeker ve ark., 2004), bu tür olaylar önlenemez, ilaç kaynaklı, önemli zarar kaynağıdır. On altı kohort ve vaka kontrol çalışmaları, PİİE'lerine maruz kalan hastalarda, hastanede yatış riskinde artış olduğunu bildirmiştir (Hines ve ark., 2011).

PİİE maruziyetine bağlı olarak gelişen klinik ciddi olayların, hastaların %5.3–%14.3'ünde gerçekleştiği tahmin edilmektedir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl gerçekleşen yaklaşık 130 milyon acil servis girişinin %0.02- %0.17'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (FASTSTATS, 2013; Magro ve ark., 2012).

Tüm hastane kabullerinin %2- %6'sı ilaç reaksiyonlarından dolayı olduğu varsayılmaktadır (Bigby, 2001; Bigby ve ark., 1986). Dahili birimlere başvuran hastaların %19'unda birinci yatış sebebinin advers ilaç reaksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (Fiszenson ve ark., 2003). Yatan hastalarda, ayakta tedavi gören hastalara oranla daha fazla ilaç reaksiyonları görüldüğü belirlenmiştir (Sharma ve ark., 1996).

Literatürde bildirilen PİİE prevalansı, kullanılan çalışma yöntemlerinin farklılığı nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Eczane kayıtlarını kullanan bir çalışmada PİİE sıklığının tüm reçetelerin %6.2- %6.7 arasında değiştiği tahmin edildi (Solberg ve ark., 2004).

Hastanın kullanacağı ilaç çeşidi arttıkça advers etkileşim riski de kat kat artmaktadır. İki ilaç kullanımında gelişebilecek advers ilaç etkileşim riski %6 olarak bulunurken, beş ilaç kullanımında bu oran %50'lere, 8 ve daha fazla ilaç kullanımında ise hemen hemen %100'e ulaşmaktadır (Zagaria, 2000).

ABD'de 1994 yılında, ilaç etkileşimleri, önlenabilir advers ilaç reaksiyonlarının %3-%5'ini oluşturduğu; ortalama 100.000'den fazla ölümden sorumlu olduğu ve 4 ile 6. önde gelen ölüm nedenini oluşturduğu düşünülmektedir (Lazarou ve ark., 1998).

Tıbbi ve toplumsal etkileri dikkate alındığında, advers ilaç reaksiyonlarının (AİR), tıbbi uygulamalarda verdiği endişe her gün giderek daha fazla kabul görmektedir (Leape ve ark., 1991; Nebeker ve ark., 2005). Advers ilaç etkileşimleri yılda 2 milyonun üzerinde ciddi vakalarla karşımıza çıkmaktadır (Institute of Medicine, 2000).

Potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri (PİİE), AİR'nın ve hastaların ilaç yüzünden zarar görmesinin sıklıkla önlenabilir sebeplerinden birini meydana getiriyor. Hastanede yatan hastalarda önlenabilir tüm AİR'nın %17'sine PİİE'lerinin neden olduğu ve hastaların ortalama %1'inin hastanede yatma sırasında İİE nedeniyle AİR yaşayacağı tahmin edilmektedir (Krahenbuhl-Melcher ve ark., 2007). Diğer araştırmalar yoğun bakım ünitesindeki hastalar arasında, tüm önlenabilir AİR'nın %10-%16'sı bir İİE ile ilişkili olduğunu ve tüm YBÜ hastalarının yaklaşık %5'inde PİİE nedeniyle hastanede yatış sırasında AİR yaşadığını göstermektedir (Kopp ve ark., 2006; Reis, 2011).

Genel nüfusa bakarak sadece yaşlı insanların birden fazla ilaç kullandığı söylenemez; üç ve daha fazla ilaç alanların yüzdesi 1988 ve 1994 yılları arasında yüzde 12'ye çıktığı, ABD'de 2007 ve 2010 yılları arasında yüzde 21'e yükseldiği bildirilmiştir (Liu ve ark., 2017).

Dahası, Avustralya'daki çalışma, hastanede gerçekleşen tüm advers ilaç reaksiyonlarının (AİR) yüzde 4,4'ünün İİE'nden kaynaklandığını tespit etmiştir (Stanton ve ark., 1994). Başka bir çalışmada ise potansiyel etkileşecek ilaç çiftlerinin yaklaşık % 10'unun, İİE yoluyla olası AİR'na neden olabileceğinden bahsedildi (Liu ve ark., 2017).

İİE'nin ciddiyetine işaret eden diğer bir çalışmada ise; ABD Eczacılar Birliği'nin yaptığı çalışma, hastanede yatan tüm hastaların yüzde 4,1'inin İİE'nden etkilendiğini ortaya koydu. Reçetelerin yazılma ve takip aşamalarında, ilaç-ilaç etkileşimleri (İİE), İİE'nden kaynaklanan AİR genellikle öngörülebilir ve önlenabilir olduğu için özel ilgi konusudur (Z-index, 2014; Geerts ve ark., 2009).

Hastada gelişebilecek advers ilaç reaksiyonları, hastaneye yatış riskinde artışa sebep olduğu kadar farmakoekonomik açıdan da maliyetin artmasına sebep olmaktadır (Gören, 2012). Bu etkenlerden dolayı oluşan ekonomik yükün büyük bölümü devlet tarafından karşılanmakta ve ilaç firmalarına hatırı sayılır paralar ödenmektedir (Jhaveri ve ark., 2014).

Advers ilaç reaksiyonları (AİR) sağlık hizmetleri için büyük bir yükür. Tüm hastane girişlerinin yaklaşık %3-%5'inin AİR ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (Moore ve ark., 1998; Einarson, 1993). Ek olarak, hastanede yatan tüm hastaların %5-%8'i ciddi AİR yaşadığı ve hastane içi maliyetlerinin %5-%10'una AİR'nin sebep olduğu söylenmektedir (Moore ve ark., 1998; Lazarou ve ark., 1998).

Avustralya'da 2002-2008 yılları arasındaki ilaca bağılı gerçekleşen problemlerin sebep ve sonuçlarını inceleyen bir çalışmada, hastane kabullerinin %2-%3'ünün ilaç etkileşimleriyle ilişkisi olduğu ve bu kabullerin her sene 660 milyon Avustralya Doları maliyetle sonuçlandığı tahmin edilmiştir (Roughead ve ark., 2009).

Çalışmalar, İİE'nin, özellikle hastanede yatan kalp hastalarında, istenmeyen ilaç reaksiyonları ile beraber kliniklerdeki büyük problemlere sebep olduğu ortaya çıkmıştır (Pasarelli ve ark., 2005; Uijtendaal ve ark., 2014).

Altmış beş yaşın üstündeki hastaların en çok kullandığı ilaç gruplarının kardiyak ilaçlar (%57), antitrombotikler (%32.7), antikoagülanlar (%14.5) olduğu tespit edilmiştir (Loğoğlu ve ark., 2012).

Literatürde, 5227 hastanın değerlendirildiğı ve advers ilaç reaksiyonu sıklığının %2 bulunduğu bir çalışmada; en sık ASA (%38), diğer NSAİİ'lar (%23.1), kardiyak ilaçlar (%20.8) ve antibiyotikler (%3.8) ortaya çıkan reaksiyondan sorumlu tutulmuştur. (Huic ve ark., 1994).

Her ne kadar PİİE'nin sıklığı ve sonuçları net olarak bilinmemekte ise de yüz milyonlarca etkileşimin meydana geldiği (Malone ve ark., 2005; Lafata ve ark., 2006) ve etkileşim meydana geldiğinde hayati tehlikeler ve ölüm gibi göz ardı edilmeyecek kadar ciddi sonuçlar doğurabileceği (Juurlink ve ark., 2003; Kelly ve ark., 2010) unutulmamalıdır.

Birçok olumsuz reaksiyon kaçınılmaz olsa da, bilinen İİE'nin neden olduğu zararlar sıklıkla önlenbilir (Peterson ve ark., 2001).

Bu çalışmadaki amaç Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi görmüş hastalarda potansiyel etkileşen ilaç çiftlerini belirlemek ve bu önlenbilir ilaç etkileşimlerine maruz kalmayı en aza indirmeye yönelik çabalara katkı sağlamaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.İlaç

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü - WHO) ilacın tanımını şu şekilde yapmaktadır; "Fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları alanın yararı için değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılan maddedir." (İpek Cingi ve ark., 1996).

Sağlık Bakanlığına göre ise ilaç; hastalıkların teşhisi, tedavisi, profilaksisi (hastalıktan korunma) cerrahi girişimlerin kolaylaştırılması ve bazı fizyolojik olayların değiştirilmesi (doğum kontrolü gibi) amacıyla tıpta kullanılan ve biyolojik etkinliği olan saf kimyasal madde veya ona eşdeğer bitkisel veya hayvansal kaynaklı standart miktarda etkin madde ve yardımcı madde içeren kimyasal preparattır (Resmi Gazete, 2005).

### 2.2.Farmakovijilans

1961 yılındaki talidomid felaketinin trajedisi, birçok ülkede farmakoterapiyle ilişkili olası istenmeyen ilaç reaksiyonlarının erken tespiti için gözlem sistemlerinin kurulmasına sebep olmuştur (Meyboom ve ark., 1999). Bu sistemler farmakovijilans sistemleri olarak da adlandırılmaktadır. Farmakovijilans, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "ilaca bağlı olumsuz etkilerin veya sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili bilim ve faaliyetler" olarak tanımlanmıştır (WHO, 2002). Bazı literatürlerde, büyük topluluklarda pratik klinik kullanım koşulları altında pazarlanan ilaçlarla ilgili güvenlik sorunlarının tanımlanması ve çözümlenmesi süreci olarak tanımlanmıştır (Mann ve Andrews, 2002; Rawlins, 1995). Farmakovijilans, ilaç güvenliği çalışmalarında önemli bir rol oynamaktadır (Herdeiro ve ark., 2006) ve şimdi toplumların ilaç kalite kontrol sistemi olarak kabul edilmektedir (Arnaiz ve ark., 2001). DSÖ'nün ilaç güvenliğini izleme programı, başlangıçta on ülkenin katılımıyla pilot proje olarak 1968 yılında kurulan DSÖ İlaç İzleme Programına Mayıs 2019 itibariyle katılan ülke sayısı 194 olarak kayıtlara geçmiştir. Dünya Sağlık Örgütü İlaç İzleme Programı veritabanı gelen

yaklaşık 600.000 ila 5 milyon arası rapor ile büyüdü ve büyümeye devam ediyor (Uppsala Monitoring Center, 2010).

Aslında, dünyanın dört bir yanında kurulan farmakovijilans sistemlerinin çoğu, AİR hakkında bilgi toplamak için kendi raporlama sistemlerine dayanmaktadır; burada raporlar (raportörler) sağlık çalışanları veya hastalar tarafında gönüllü olarak sunulur ve daha sonra bu bilgiler bir veritabanına girilir ve sinyal üretimi için düzenli olarak değerlendirilir (Waller, 2009). Spontan raporlama, ilaç piyasaya sürüldükten sonra AİR'nin yüklü olduğu farmakovijilans sistemindeki ana mekanizma olarak kabul edilir ve WHO veritabanının temelini oluşturur (Edwards ve Olsson, 2002). Ne yazık ki, spontan AİR raporlama sisteminin büyümesine engel olan bazı problemler de bulunmaktadır; bunlardan en önemli olanı, sağlık çalışanlarının raporlama konusunda gereken hassasiyeti göstermemeleridir (Bateman ve ark., 1992; Inman, 1976; Vallano ve ark., 2005; Belton ve ark., 1995).

1978 yılında DSÖ'nün istenmeyen etkileri takip sistemi İsveç Upsala'ya taşınmış (Upsala Monitoring Center, UMC); 1988 yılında Avrupa'da hızlı alarm sistemi çalışmalarına başlanmıştır. 1995 yılı Avrupa İlaç Ajansı (EMA) kurulmasına, 1993 yılın Avrupa Farmakovijilans Derneğinin kurulmasına, 2000 yılı ise Uluslararası Farmakovijilans derneğinin çalışmalara başlamasına şahitlik etmiştir (WHO, 2002; WHO, 2000).

Türkiye'de ise, Türk İlaç Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) 1985 yılında Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde kurulmuş ve 1987 yılında DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi'ne (Uppsala Monitoring Center, UMC) üyeliğine kabul edilmiştir. Bu merkez 2005 yılında yapılan düzenlemeler sonrası İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünün bünyesinde Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) adıyla daha işlevsel duruma getirilmiştir (Aydıncarhaliloğlu, 2006; Akici ve ark.,2007; Resmi Gazete, 2005).

1961 yılında neredeyse tüm dünyayı etkileyen talidomidin sebep olduğu fokomeli faciasından sonra farmakovijilans sisteminin ne denli önemli olduğu daha net anlaşılmış, Avrupa'da bulunan birçok devlet bu muvzuda yasal düzenlemeleri

hayata geçirmiş ve dünya geneli çok sayıda ülke ilaçların güvenirliliği konusunda daha geniş çaplı araştırmalar yapılması için çalışmalar başlatmıştır (WHO, 2002).

### **2.3.Advers İlaç Reaksiyonları**

Dünya Sağlık Örgütü istenmeyen ilaç reaksiyonlarını ;”İnsanlarda profilaksi, diaagnoz ve tedavi dozunda kullanılan ilacın oluşturduğu, beklenmeyen, istenmeyen zararlı etki” diye tanımlar. (Who, 2002). Bu nedenle, istenmeyen ilaç reaksiyonları, ilaca nedensel bir bağı olan advers olaylar olarak kabul edilir (Nebeker ve ark. 2004).

İlaç-ilaç etkileşimi, bir ilacın, başka bir ilaç ile (çökeltici ilaç) birlikte uygulanması sonucu ilaçların etkisinde klinik olarak anlamlı bir şekilde meydana gelen değişiklik olarak tanımlanır (Oates, 2006).

1937 yılında bir haftada 354 hastada dietilen glikol (sanayi tipi antifriz) içeren sülfonamid solüsyonunun kullanılması sonucu 34’ü çocuk 105 kişinin ölümünden sonra, ABD’de 1938 senesinde bu konu ile alakalı ilk yasal düzenlemeler yapılmıştır. 1952 yılına gelindiğinde “Advers Etkiler” konulu ilk kitap yayınlanmıştır. Dünyanın gözü önünde yaşanan böyle büyük bir facianın ardından, A.B.D’de piyasaya arz edilmek için ruhsat bekleyen tüm ilaçlara sadece etkililiğini değil, güvenirliliğinin de olmasını gerektiren konularda düzenlemeler yapılmıştır (WHO, 2002; WHO, 2000).

Fransa’da ise 1952 yılında dietilikalayiyodür cilt merhemlerinin kullanımı sonucu meydana gelen 100 ölüm olayının yaşanması, 1961 senesinde talidomid kullanımına bağlı gerçekleşen çok sayıda fokomeli olayının rapor edilmesi dünyada ilaçlarda etkinliğin yanı sıra güvenirliliği tekrardan gündeme getirmekle beraber bu yönde yapılmaya başlanan çok önemli çalışmalara ön ayak olmuştur. 1967 yılında DSÖ’nün 20/51 No’lu önergesi istenmeyen etkilerin uluslararası seviyede takip edilmesine temel olması için 1968 yılında pilot proje başlatmıştır. 1971 yılında İngiltere’de ilaç izleme komitesi, 1973 yılına gelindiğinde Fransa’da farmakovijilans sistemi kurulmuştur (Soyalan ve ark., 2012).

Tıbbi ilaçların güvenli kullanımı toplumun her bireyini etkileyen önemli hususlardan biridir. Günümüzde, AİR ile ilişkili insidans ve sonuçları azaltmak, ilaç kullanımındaki en büyük problemlerin başında gelmektedir. İlaçların, hastalıkların önlenmesinde ve iyileştirilmesindeki önemli rolüne rağmen, kullanımı genellikle istenmeyen advers reaksiyonlar ve bazen ölümcül reaksiyonlarla ilişkilidir (Edwards ve Aronson, 2000). Olumsuz ilaç reaksiyonlarının çok büyük ve gereksiz ekonomik yüklerle birlikte önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (White ve ark. 1999).

AİR'nin tekrar tekrar düzenlenmesinin temel amaçlarından birisi, yeni muhtemel AİR hakkında sinyaller üretmektir (Backstrom ve ark. 2004). Veri sistemi, şüpheli AİR'nin, gönüllü olarak, sağlık çalışanları ve bazı ülkelerdeki hastalar tarafından raporlama yapılması esasına dayanır. AİR'nin yeterli bildirilmemesi, veri sisteminin verimliliğini azaltan başlıca etkidir. Tüm AİR'nin sadece yaklaşık % 6-10'unun bildirildiği tahmin edilmektedir (Feely ve ark., 1990; Smith ve ark., 1996; Lumley ve ark., 1986). Bilgi birikiminin, eczacıların istenmeyen ilaç reaksiyonlarını bildirme konusundaki tutumu ve algısı üzerinde önemli bir etkisinin olduğu belgelenmiştir. Önceki çalışmalar, eczacılar arasında AİR raporlama farkındalık düzeyini arttırmayı amaçlayan eğitim çalışmalarının olumlu etkisinin olduğunu göstermiştir (Granias ve ark. 2007).

İlaçların etkinliğini ve güvenliğini incelemek amacıyla yapılan pazarlama öncesi çalışmalar, insanlarda kullanmak için ilaç onayı alındıktan sonra meydana gelebilecek nadir ve ciddi advers reaksiyonları çoğu zaman tespit edememektedir. Bunun sebepleri, ilaçların kullanılacağı riskli grupların çocuk ve yaşlı gibi bu çalışmalara dâhil etmeyi ortadan kaldıran kriterlerdir. Ayrıca, bu çalışmaların çoğu, uzun süreli ilaç kullanımıyla ilişkili AİR'nin tespit edilmesini ortadan kaldıran kısa bir takip süresine sahip olmalarıdır (Stricker ve Psaty, 2004; Psaty ve Burke, 2006; Stephens, 1998).

İlaçların piyasaya sürülmesinden sonra büyük kitleler tarafından kullanılması sonrası meydana gelebilecek istenmeyen etkilerin görülmesinin tamamen engellenememesi sebebiyle ilaçlar piyasaya sürüldükten sonraki dönemlerde de

güvenirlilik yaçısından yakından takip edilmeli ve muhtemel etkileşimler konusunda dikkatli olunmalıdır (Kayaalp, 2009; WHO, 2002).

## **2.4.Bazı Advers İlaç Reaksiyonu Terimleri ve Tanımları**

### **2.4.1.Beklenmeyen advers etki**

Meydana gelen etki, içerik veya piyasa izni ile uyumlu olmayan, ilacın özelliklerinden beklenmeyen advers bir reaksiyondur.

### **2.4.2.Ciddi Advers Etki**

Rastgele bir dozda kullanılması ölüm ile sonuçlanan, hastaneye kabul edilmeyi ya da mevcut hastanede kalış süresinde uzamaya sebep olan, kalıcı sakatlık / yetersizlik ile sonuçlanabilen ya da yaşamı tehdit edebilen, istenmeyen herhangi bir tıbbi olaydır.

Kanser ve doğuştan anomali ya da doğum kusuru ciddi olarak kabul edilmelidir.

Akut tedavi ile cevap alınmayan reaksiyonlar da ciddi advers etki olarak düşünölmelidir.

### **2.4.3.Olumsuz olay / olumsuz deneyim**

Farmasötik ürünle tedavi sırasında ortaya çıkabilecek, ancak tedaviyle direkt bir ilgisi olmayan herhangi bir istenmeyen olaydır.

### **2.4.4.Sinyal**

Olumsuz olaylar ile ilaçlar arasında olma olasılığı bulunan ilişkiler hakkında, önceden bilinmeyen veya tanımlanmamış bir şekilde belgelenen ilişki hakkında rapor edilmiş bilgilere sinyal denir.

Genellikle, olayların önemine ve bilgideki kaliteye bağılı olarak sinyal bulunduğunu söylemek için tek raporun yetersiz olduğı ve daha fazla bilgiye gerek duyulduğı bilinmelidir (Ralph ve ark., 2000).

## **2.5.Advers İlaç Reaksiyonlarının Sınıflandırılması**

Sınıflama yapmak için İngilizce yapılan tanımlamanın ilk harflerinden faydalanılmaktadır.

Advers ilaç reaksiyonlarını modern farmakolojik sınıflamasının öncüsü, sırasıyla A ve B tipi olarak adlandırılan, doza bağlı ve doza bağlı olmayan reaksiyonlar olarak belirledi.

### **2.5.1.Tip A (augmented)**

Bu tip reaksiyonlar normal dozda kullanılan ilaçların normal etkisinin fazlaşması diye düşünülebilir. Bu gruptaki istenmeyen etkiler ilaçların farmakolojik etkilerinden kaynaklanan ve çoğunlukla doz bağımlı olarak ortaya çıkan öngörülebilir istenmeyen etkilerdir ve istenmeyen etkilerin %80'nini oluştururlar (örneğin opioidlerin solunum depresyonuna sebep olması, varfarine bağlı kanamalar).

### **2.5.2.Tip B (bizarre)**

Bu tip reaksiyonlar farmakolojik olarak öngörülemezdir. Doz bağımlı değildir ve muhtemelen daha ciddi istenmeyen etkilerdir (örneğin penisilinin anafilaksiye neden olması) (Rawlins ve ark., 1981).

Daha sonra iki farklı reaksiyon türü daha eklenmiştir: hem doz hem de zaman ile ilgili reaksiyonlar ve gecikmiş reaksiyonlar olarak gruplandırılmıştır (Grahame-Smith ve ark., 1984).

İleriki zamanlarda bunlar da C ve D tipi olarak isimlendirilmiştir.

### **2.5.3.Tip C (chronic)**

Bu tip reaksiyonlar, bazı ilaçların uzun zaman (aylarca, yıllarca) kullanılmaları sonucu ilaç kullanan popülasyonda, toplumda görülen doğal hastalıkların sıklığında artma olması şeklinde ortaya çıkar (örneğin diyabetli hastaların uzun süre tolbutamid kullanması sonucu kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitenin artması). Bu tip reaksiyonların ilaçlarla ilişkilerini kanıtlayabilmek kolay değildir ve uygun metodlarla

büyük ölçekli istatistiksel analizlerin yapılması gerekir. Bu nedenle C tipi reaksiyonlara “istatistiksel etkiler” de denmektedir.

#### **2.5.4. Tip D (delayed)**

Bu reaksiyon türü ise ilacı kullanmanın üzerinden belli bir süre geçtikten sonra meydana gelebilen istenmeyen etkilere denir. Gecikmiş olarak ortaya çıktıkları için teşhis edilmeleri zordur (Örnek olarak: nöroleptiklerden sonra ortaya çıkan tardif diskinezi) (Royer, 1997). Bu kategoriler ikiye ayrılabilir:

#### **Tip E (end of use)**

Bu tip reaksiyonlar ilaç kullanımının sonlanması (ilacın çekilmesi) ile alakalıdır (Örneğin: benzodiazepinlerin bırakılmasından sonra gözlenen çekilme ve yoksunluk sendromu).

#### **Tip F (failure)**

Bu reaksiyon çeşidi ise tedavideki başarısızlık ile alakalıdır (Hartigan-Go ve ark., 2000).

### **2.6. İlaç- İlaç Etkileşimleri**

#### **2.6.1. İlaç etkileşimi**

Bir ilacın diğerinin etkisini kalitatif ve/veya kantitatif bakımdan değiştirmesidir.

Bir ilaç-ilaç etkileşimi (İİE), iki ya da daha fazla ilacın beraber kullanılmasıyla hasta vücudunda meydana gelecek ciddi olumsuz etkilerin oluşabileceği durumdur. Bu ilaç ilaç etkileşimi istenmeyen etkilere sebep olabileceği gibi kullanılmış ilaçların iyileştirici etkilerini de azaltabilecektir. Bu etkileşim, metabolizmanın aktivitesini önemli ölçüde değiştirebilir.

2008 yılında yapılan bir çalışmada, iki ilaç kullanımı ile ilaç yan etki gelişme riski %15 olup bu oran beş ilaç kullanımı ile %58'e, yedi ve daha çok sayıda ilaç kullanımı ile %82'lere kadar çıkmaktadır (Masodi, 2008).

Howard ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, Tip A reaksiyon nedeni ile en sık hastane başvurusuna neden olan dört ilaç grubu; antitrombotikler, diüretikler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve antikoagülanlar olarak saptanmıştır (Howard ve ark., 2007).

Potansiyel bir ilaç-ilaç etkileşimine (PİİE) maruz kalma, bir hastaya ilaç reçete edildiğinde veya hastaya zarar vermese bile etkileşime girebilecek iki veya daha fazla ilaç birlikte verildiğinde gerçekleşir. Etkileşimin olması için, iki ilacın birlikte alınması ve aynı zamanda vücutta bulunması gerekir (Ceran, 2012).

Etkileşme bazen terapötik yetersizlik durumunda ilacın terapötik etkisini başka bir ilaç ile arttırmak veya azaltmak için, ilaç toksisitesi gibi istenmeyen durumlarda ilaç toksisitesini azaltmak veya ilacın etkisini olumlu yönde arttırmak için de oluşturulabilir. Bu etkileşim tedavi aşamasında bilinçli olarak bir ilacın diğer bir ilacın etkisini kalitatif ve/veya kantitatif bakımdan değiştirmesi sonucu oluşan etkileşimdir. Bazı durumlarda ise etkileşme, ilaçların bilgisizce ya da dikkatsiz kullanımı sonucu istenmeden olabilir (Kayaalp, 2005).

Potansiyel olarak uygun olmayan ilaç kullananların oranı %9.8 olan kardiyovasküler sistem ilacı kullananların neredeyse üçte birinde (%29.9) ilaç kullanmaya bağlı yan etkilerin gözlemlendiği ve sebebinin çoklu ilaç kullanımına bağlı olduğu tespit edilmiştir (Akıcı, 2006).

PİİE'nin potansiyel klinik sonuçları tahmin edilebilirler; bu nedenle, esas olarak önlenemez sorun olarak kabul edilirler (Juurlink ve ark., 2003).

### **2.6.2.İlaç etkileşimlerini etkileyen faktörler**

#### **Doz:**

İki ilacın vücutta etkileşebilmesi için belirli bir düzeye kadar emildikten sonra önemli bir hal alır. İlaçların plazma proteinlerine bağlandığı bölgede; affinitesi daha yüksek olan ilaçlar tarafından etki göstermesi ve bunun sonucunda affinitesi az olan ilaçların plazmadaki konsantrasyonunun artması doza bağlıdır. Örneğin idrar pH'sını arttıran bir ilacın emilimini arttırmak için yüksek dozlarda sodyum bikarbonat verilir.



### **Veriliş yolu:**

İlaçlar arasında emilim sürelerinin farklı olması ilaçlar arasındaki etkileşimleri de etkilemektedir. Genellikle ilaçların aynı yoldan alınması etkileşim ihtimalini artırmaktadır. Peroral ve parenteral uygulanan ilaçlar arasında etkileşim riski de azalır. Aynı yoldan uygulanan ilaçların uygulama zamanlarının farklı olması da etkileşimi etkilemektedir. Uygulama saatlerinin arası uzadıkça etkileşme riski de azalır.

### **Birlikte kullanılan ilaçların özelliği:**

Uygulanacak iki ilaç toksik potansiyel benzerliği gösterdiğinde, etkileşme sonucu ortaya çıkması muhtemel risk tehlikeli boyutta olabilir. Toksik potansiyel benzerliği çoğu zaman etki mekanizmasının ortak olmasıyla ilgilidir. Ototoksik olan aminoglikozidlerin aynı reçetede yer almaları resmi olarak yasak olmamakla birlikte sinerjik toksik etkileşim riski düşülünerek aynı reçeteye yazılmamaları gerekir. Örneğin, streptomisin tedavisi uygulanan tüberküloz tanılı bir hastaya kolibasil enfeksiyonu tedavisi için gentamisin uygulanması ototoksik etkileşim riskini artırır.

### **Hastayla ilgili özellikler:**

Konjenital enzim eksikliği anomalili yenidoğanlarda biyotransformasyon yeterli olmadığından iki ilacın birlikte uygulanması biyotransformasyon düzeyinde tehlikeli ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir. Aynı şekilde böbreklerinde bozukluk olan hastaların aynı anda birden fazla ilaç kullanmaları, ilaç etkileşimleri sonucu, kullanılan ilaçların vücutta birikmesine ve toksik etki göstermesine sebep olabilir (Kayaalp, 2002).

### **2.6.3.Etkileşim mekanizmaları**

Etkileşimler mekanizmalarına göre 3'e ayrılırlar;

#### **Farmasötik Etkileşmeler**

Vücut dışında meydana gelen etkileşmedir. Çoğunlukla parenteral uygulama ile verilecek ilaçların aynı enjektöre çekilmesi veya aynı mayiye katılması sırasında meydana gelir. İlaçlar çökerek veya bulanıklaşarak etkileştiklerini gösterebilirler.

Bazen de şırıngaya çekilen ilaç polipropilenlerin salınmasına sebep olur ve toksik maddelerin oluşmasına neden olurlar.

### **Farmakodinamik Etkileşmeler**

Bir ilaç başka bir ilacın etkisini onunla reseptör bazında veya kimyasal düzeyde birleşerek, zıt ya da aynı yönde değiştiriyorsa **farmakodinamik etkileşme** söz konusudur.

Beyin, farmakodinamik düzeydeki etkileşim bakımından en fazla riski olan organdır.

İlaç kendi reseptörüyle birleşince yanıt oluşturuyorsa buna **agonist ilaç** denir.

İlaç reseptörüyle birleştiğinde yanıt oluşmuyorsa buna **antagonist ilaç** denir.

### **Antagonizma**

Bir ilacın(antagonist), diğer bir ilaç veya vücutta normalde bulunan endojen aktif bir maddenin (agonist) etkilerini önleme, azaltma ya da yok etmesidir.

**Kimyasal Antagonizma:** Bir agonistin, bir antagonist ile kimyasal olarak bağlanması sonucu etkisiz hale getirilmesidir (**Antidot**).

**Fizyolojik Antagonizma:** Bir ilacın farklı bir reseptörle veya mekanizmayla aracılığıyla tersi yönde etki yaparak başka bir ilacın etkilerini azaltılması ya da yok etmesidir.

**Farmakolojik Antagonizma:** Aynı reseptöre bağlanarak etki gösteren iki ilacın ya da bir endojen agonist ile bir ilacın oluşturduğu antagonizma şeklindedir.

**Kompetitif Antagonizma:** Reseptörün aynı bölgesine bağlanan agonist ve antagonist moleküller arasında **reverzibl bağlanmanın** olduğu bir yarış söz konusudur.

**Non-Kompetitif Antagonizma:** Antagonist molekül agonist molekülün bağlanmasına ya da reseptörün uyarılmasına engel olur. **İrreverzibl** olarak bağlanırlar.

### **Agonizma**

Bir ilacın etkisinin başka bir ilaç tarafından artırılmasıdır.

**Sinerjizma:** Kombine olarak verilen iki farklı ilacın meydana getirdiği etki, her birinin tek başına meydana getirdiği etkinin sayısal değerinden daha büyük ise buna "sinerjizma" denir ( $1+1=3$ ).

**Sumasyon (Aditif Etkileşme):** Aynı reseptör üzerinden etki gösteren iki ilacın birlikte verilmesiyle meydana gelen etki, bu ilaçların ayrı ayrı verilmesi durumunda meydana gelen etkilerin toplamına eşit olmsıdır ( $1+1=2$ ).

**Potansiyalizasyon:** Kendisi tek başına verildiğinde beklenen etkiyi göstermeyen bir ilacın başka bir ilacın etkisini artırmasıdır ( $1+0=2$ ).

Kokain tek başına etkisiz iken katekolaminlerle birleştiğinde katekolaminin etkisini artırmasıdır (Süzer, 2005).

### **Farmakokinetik Etkileşmeler (ADME)**

Bir ilacın diğer bir ilacın sistemik konsantrasyonunu değiştirerek emilimi, dağılımı, dönüşümü ve atılması süreçlerini değiştirmesi ve etki yerinde “**ne kadar miktarda**” ve “**ne kadar süre ile**” bulunacağını etkilemesi sonucu meydana gelmektedir.

### **Absorpsiyon:**

İlaçların büyük kısmı peroral uygulandığı için, bu gruptaki ilaç ilaç etkileşmelerindeki durum genellikle bir ilacın diğer ilacın gastrointestinal sistemdeki emilimini azaltmaya ya da arttırmaya yöneliktir. Bu çeşit etkileşimler mide ve barsak motilitesinin, mide pH'sındaki değişmelere, mide ve barsak kanalındaki kimyasal ya da fiziksel kompleks oluşmasına, mide ve bağırsak epitelindeki emilme mekanizmalarında ve bağırsak florasındaki değişmelere bağlı olarak ortaya çıkabilirler.

Örneğin; Tetrasiklinler, magnezyum, demir, alüminyum ve kalsiyum türü metal iyonlar beraber kullanıldığında emilimleri azalır. Süt ve süt ürünleri kalsiyum bakımından zengin besinler olduklarından tetrasiklin emilimi azalabilir. Bu sebeple bu tür ilaçların yukarıda belirtilen iyonlarla ve süt ve süt ürünleri ile birlikte kullanılmaması gerekmektedir (Alsan, 1981; Howe, 1984; Pekus, 1987).

Neomisin ve kanamisin gibi tetrasiklin gurubu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı bağırsak florasında bozulmalara sebep olmasının yanı sıra karaciğer üzerine olan direkt etkileri nedeniyle kanamaya sebep olabilirler. Bağırsak florasının bozulması bağırsak florası tarafından sentez edilip emilime uğrayan K vitamini miktarında azaltmaya sebep olduğundan oral antikoagülanların etkisi artarak kanamalara yol açar. Besinler de birçok ilacın emilimini etkileyebilmektedirler. Bunun için özellikle penisilin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerin yemeklerden en az 2 saat sonra veya 1 saat önce alınması gerekmektedir. Aynı şekilde besinler, antihistaminik (hismanal) ve antiviral (videx) bazı ilaçların emilimini %50-60 oranında azaltabilmektedirler. Bu sebeple bu guruba giren ilaçların yemeklerden önce boş mideye alınması beklenen etki açısından yararlı olacaktır (Hussar, 1993; Kayaalp, 1989).

### **Dağılım:**

Genel ilke olarak kan ile taşınan ilaç arasında, bir ilacın, diğer ilacı plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden kovmasına bağlı ortaya çıkan etkileşmedir. Plazma proteinlerine bağlanamayan ilacın vücuttaki konsantrasyonu artar. Konsantrasyona bağlı olarak da toksisitesi artar ve istenmeyen sonuçlar ortaya çıkar. Birlikte alınan iki ayrı ilacın aynı plazma proteinine bağlanması durumunda bu ilaçlardan bağlanma özelliği daha fazla olan diğer ilacın yerine geçerek bu ilacın plazmadaki aktif farmakolojik etkisini artırır (Howe, 1984; Hussar, 1993; Kayaalp, 1989; Pekus, 1987).

Örneğin; antikoagülan özellikli ve plazma proteine %99 oranında bağlanabilen varfarin (coumadin) grubu ilaçlarla fenilbutazon, asetilsalisilik asit ve uzun etkili sulfonamidlerin birlikte kullanımı durumunda antikoagülanların proteine bağlanma oranları azalarak antikoagülan etkileri ve dolayısıyla kanamaya eğilim artar (Alsan, 1981; Hussar, 1993; Kayaalp, 1989; Pekus, 1987).

### **Metabolizma (Biyotransformasyon):**

Bir ilacın, başka bir ilacı metabolize edecek enzimleri indükleyerek yıkım sürecini hızlandırabilir ya da etkinliğini azaltabilir (alkol kullanımının bazı karaciğer enzimlerini indüklemesi sonucu bazı ilaçların etkinliğinin azalması).

Bazen de bir ilaç, başka bir ilacı metabolize edecek enzimleri inhibe ederek onların etkinliğini arttırabilmektedir.

Örneğin: enzim indüksiyonuna sebep olan fenobarbital, varfarin (coumadin) ile beraber uygulandığında varfarinin etkisi azalır. Bu olumsuz etkileşimin fark edilmemesi trombüs oluşma riskini arttırır. Varfarin ve fenobarbital alımının dozu azaltılmaksızın aniden kesilmesi durumunda da aynı olumsuz etkileşim görülebilecektir (Hussar, 1993; Kayaalp, 1989; Pekus, 1987).

### **Ekskresyon (İtrah)**

Böbrekten itrah edilirken önemli ölçüde değişmeyen ilaçlar için bu tür etkileşme klinik bakımdan önemlidir. Böbrekten salgılanarak itrah edilen iki asidik ilaç birbirlerinin itrahını yavaşlatırlar.

Örneğin: penisilin ile probenesid'in birlikte kullanılması durumunda, probenecid (benemid) böbrek tübüler sekresyonunu inhibe ettiğinden penisilinlerin serum konsantrasyonunu arttırır ve aktivitesini uzatır. Bu etkileşim normal serum penisilin konsantrasyonunu iki katına çıkartarak tedavide daha fazla etkinlik sağlar.

Normalde digoksin'in %80'den fazlası değişime uğramadan böbreklerden itrah edilir. Digoksin ve kinidin beraber kullanıldığı durumlarda, kinidin, digoksin'in böbreklerden itrahını azalttığı için serum düzeyi önemli ölçüde yükselir. Aynı zamanda kinidin digoksin'in dokulara bağlanmasını azaltan etkiye de sahip olduğu için serum digoksin düzeyinin yükselmesine sebep olur. Digoksin ve kinidin gösterdiği bu etkileşme, bu iki ilacın beraber alınmasından 24 saat sonra başlar ve birlikte kullanmaya devam edilmesi durumunda ise 4 gün içinde en üst düzeye erişir. Bu etkileşme dijital entoksikasyonuna neden olabileceğinden hastaların bu etkileşim yönünden dikkatle izlenmesi gereklidir. Büyük oranda böbreklerden itrah edilen

digoksin, özellikle yaşlanmaya ve böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı durumlarında daha fazla toksikasyona sebep olabilmektedir (Hussar, 1993; Kayaalp, 1989; Pekus, 1987).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif tipteki bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi bünyesinde hizmet veren 662 yataklı Dursun Odabaş Tıp Merkezi'nin 14 yataklı koroner yoğun bakım ünitesine 01/06/2017-01/06/2018 tarihleri arasında yatış yapmış 1523 hastanın verileri kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan veriler girişimsel olmayan etik kurul, başhekimlik ve bölüm başkanlığından alınan izinler sonrası bilgi işlem dairesinden alınmıştır. 18-80 yaş aralığında olmak, en az 24 saat yatış yapmış olmak, aynı gün içinde en az iki ilaç istemi yapılmış olmak şartlarını taşıyan; cinsiyet ve demagogjik ayrımı yapılmayan 1016 hastanın verileri üzerinde çalışma yapılmıştır. Birden fazla kez yapılan yatışlarda sadece ilk yatışlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastanede kalış süresi boyunca hastalara uygulanan ilaçların analizi yapılırken beslenme solüsyonları, radyolojik incelemeler veya ameliyat öncesinde yapılan laksatif solüsyonlar, dengeli elektrolit solüsyonları, albümin içeren solüsyonlar ve serumlar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Hastalara yatış süreleri boyunca istemi yapılan ilaçlar medscape.com ve drugbank.com veritabanında taranarak etkileşme potansiyeli olan ilaç çiftleri tespit edilmiştir.

#### **İstatistik Analiz**

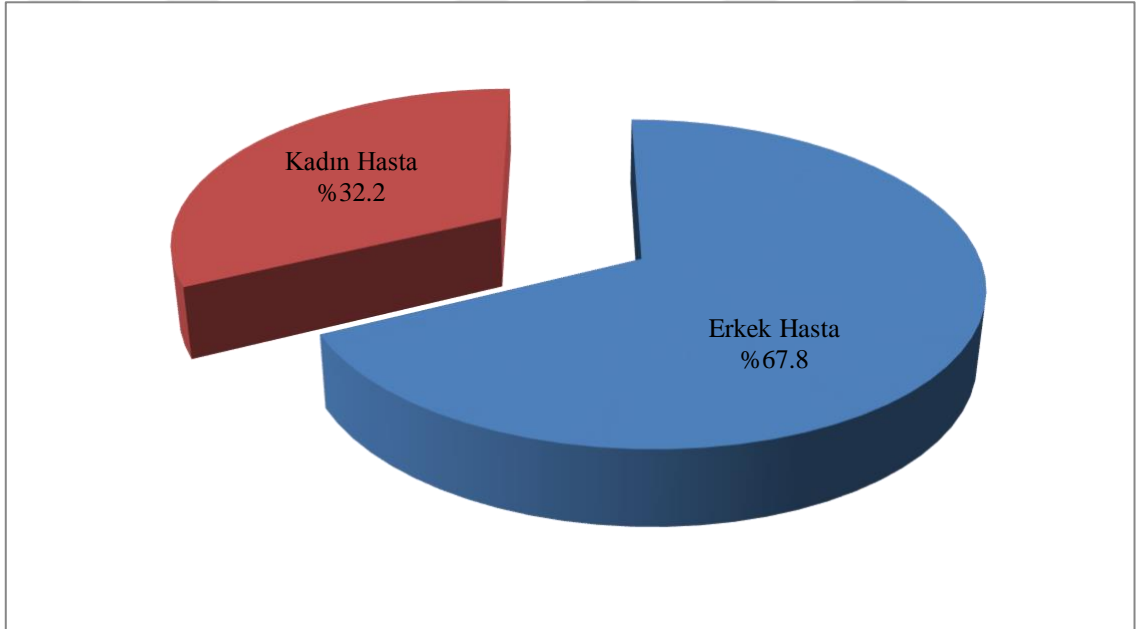
Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede duncan testi kullanılmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.23) istatistik paket programı kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Elimizdeki verilerde 1016 hasta bilgisi mevcuttur. Bunun 689'u erkek (%67.8), 327'si ise kadındır (%32.2). Hastalarımızdan 973 tanesi şifa ile taburcu olmuş veya başka kliniklere devredilmişken 43 tanesi de hastanede vefat etmiştir (Tablo 1).

**Tablo1.** Hasta sayısı ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Taburcu	Vefat	Toplam
Erkek	666(%65.6)	23	689(%67.8)
Kadın	307(%30.2)	20	327(%32.2)
<b>Toplam</b>	<b>973</b>	<b>43</b>	<b>1016</b>



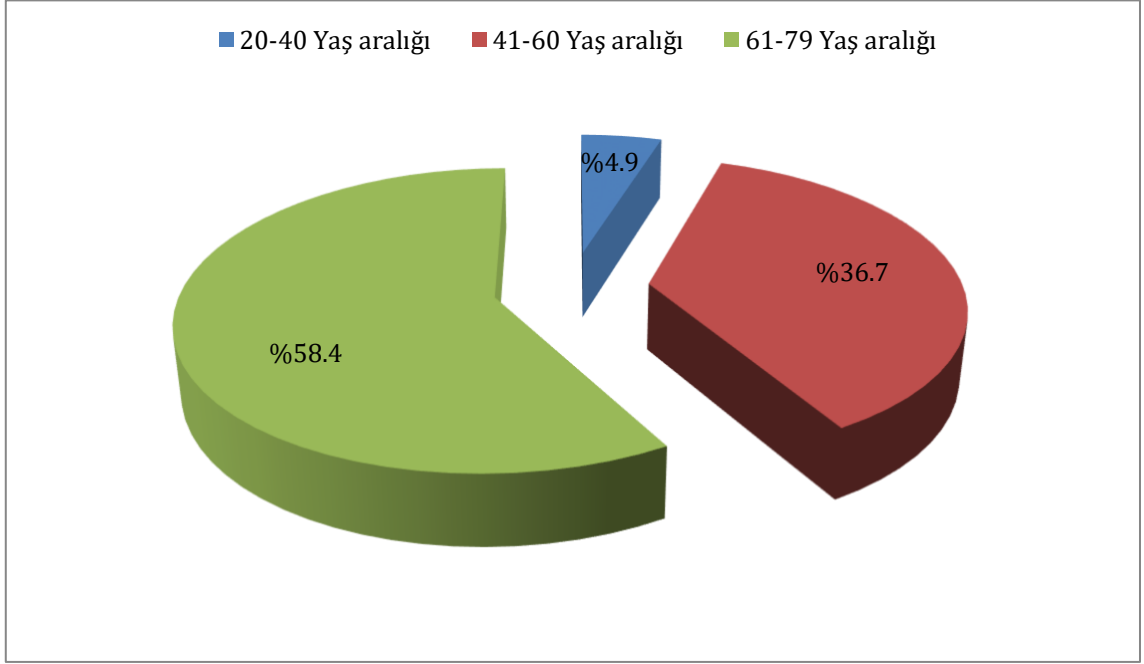
**Şekil 1.** Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların yaş ve klinik yatışları sırasında aldıkları tanılar incelenmiş ve kategorize edilmiştir (Tablo2). Hastaların yaş aralığı en büyük 79 en küçük 20 olarak tespit edilmiştir. 3 guruba kategorize edilen hastaların yaş aralığına göre sayıları ise 20-40 yaş aralığında 50 (%4.9), 41-60 yaş aralığında 373 (%36.7), 61-79 yaş aralığında ise 593 (%58.4) hasta sayısı bulunmaktadır.



**Tablo 2.** Hastaların yaş aralığı

Yaş aralığı	Sayı	%(n=1016)
20-40	50	%04.9
41-60	373	%36.7
61+	593	%58.4



**Şekil 2.** Hastaların yaş aralığı dağılımı

Hastalığa göre yapılan kategorilendirmede ise hastalık gurubuna göre hasta sayısı verilmiştir. MI (%39.5), tüm hastalarda primer yatış sebebi olarak görülmektedir (Tablo 3). Yatış sebebi olarak %20 ile AKH ikinci sırada yer alırken; KAH %18.6 ile 3. sıradaki yatış sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer tanılar ise HT %10.1, KY %10.8, KİKH %1.2, AF %1, DM %3.9, HL %0.9, PE %1, AP %4.7, KOAH %2 olarak karşımıza çıkmaktadır

**Tablo 3.** Tüm hastalarda tanı dağılımı

Hastalık	Hasta(=1016)	%
AKS	17	%1.7
AKH	203	%20
MI	401	%39.5
KAH	189	%18.6
HT	103	%10.1
KY	109	%10.8
KİKH	12	%1.2
AF	10	%1
DM	40	%3.9
HL	9	%0.9
PE	10	%1
AP	48	%4.7
KOAH	20	%2

Kadın hastalar hastalık gurubuna göre kategorilendirildi. Genelde olduğu gibi kadınlar arasında da MI (%32.8) primer yatış sebebi olarak tespit edilmiştir (Tablo 4). Diğer yatış sebebi tanılar ise KAH %17.4, AKH %18 HT %10.7, KY %15.3, KİKH %2.1, AF %1.5, DM %7.3, HL %0.9, PE %1.8, AP %4.3, KOAH %2.8, AKS %2.8 şeklindedir.

**Tablo 4.** Kadın hastalarda tanı dağılımı

Hastalık	Kadın(=327)	%
AKS	9	%2.8
AKH	59	%18
MI	107	%32.8
KAH	57	%17.4
HT	35	%10.7
KY	50	%15.3
KİKH	7	%2.1
AF	5	%1.5
DM	24	%7.3
HL	3	%0.9
PE	6	%1.8
AP	14	%4.3
KOAH	9	%2.8

Erkek hastalar hastalık gurubuna göre kategorilendirildi. Genelde olduğu gibi erkekler arasında da MI %42.7 primer yatış sebebi olarak tespit edilmiştir (Tablo 5). Yatış sebebi olan tanılar AKH %20.9, KAH %19.2, HT %5.1, KY %8.6, KİKH %0.8, AF %0.8, DM %2.3, HL %0.9, PE %0.6, AP %5.1, KOAH %1.6, AKS %1.2 şeklinde tesbit edilmiştir.

**Tablo 5.** Erkek hastalarda tanı dağılımı

Hastalık	Erkek(=689)	%
AKS	8	%1.2
AKH	144	%20.9
MI	294	%42.7
KAH	132	%19.2
HT	35	%5.1
KY	59	%8.6
KİKH	5	%0.8
AF	5	%0.8
DM	16	%2.3
HL	6	%0.9
PE	4	%0.6
AP	34	%5.1
KOAH	11	%1.6

Hastaların yattıkları gün sayıları ve istemi yapılan ilaçlar incelendi. Hastaların tedavileri süresince 8839 farklı ilaçtan oluşan 60382 adet ilacın istemi yapıldığı görüldü. Her hastanın aldığı ilaç, her hasta için ayrı ayrı gruplandırıldı. Elde edilen 8839 adet ilaç drugbank.com ve medscape.com veritabanında tarandı.

Veritabanında taranan ilaçlar, etkileşme potansiyellerine göre gruplandırıldılar. Bilinçli, bilinçsiz, dikkatsiz etkileşim ayırımı yapılmaksızın tüm etkileşimler dahil edilmiştir. Bazı hastalarda etkileşme olmazken, bazılarında 1 etkileşme görüldü, bazılarında ise 2 - 3 ve daha fazla etkileşme olabileceği görüldü. Etkileşme sayılarına göre gruplandırmalar ve karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 6). Potansiyel etkileşme riski olan ilaç çifti kullanmayan hasta sayısı 279 iken; en az 1 potansiyel etkileşme riski bulunan ilaç çifti kullanan sayısı ise 737 olarak belirlendi. 1 etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 103 (%10.1), 2 etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 73 (%7.2), 3

etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 71 (%7), 4 etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 115 (%11.3), 5 etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 87 (%10.2), 6 etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 57 (%5.6), 7 etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 68 (%6.7), 8 etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 39 (%3.8), 9 etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 22 (%2.2), 10 etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 22 (%2.2), 11 ve daha fazla etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 80 (%7.9) olarak tesbit edildi.

**Tablo 6.** Etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı

Etkileşen ilaç çifti sayısı	Hasta sayısı	%
Etkileşen ilaç çifti yok	279	%27.5
En az 1 etkileşen ilaç çifti	737	%72.5
1 etkileşen ilaç çifti	103	%10.1
2 etkileşen ilaç çifti	73	%7.2
3 etkileşen ilaç çifti	71	%7
4 etkileşen ilaç çifti	115	%11.3
5 etkileşen ilaç çifti	87	%10.2
6 etkileşen ilaç çifti	57	%5.6
7 etkileşen ilaç çifti	68	%6.7
8 etkileşen ilaç çifti	39	%3.8
9 etkileşen ilaç çifti	22	%2.2
10 etkileşen ilaç çifti	22	%2.2
11'den fazla etkileşen ilaç çifti	80	%7.9

Yapılan tarama sonucunda ise etkileştiği bilinen 183 farklı etkileşen ilaç çiftinden oluşan, toplam 4085 ilaç çifti bulundu. En çok etkileşen ilaç çiftlerinden 7 tanesi belirlendi. Bunlar Asetilsalisilik asit + Klopidoğrel %13.5, Asetilsalisilik asit + Metoprolol %10.6, Asetilsalisilik asit + Ramipril %8.2, Pantoprazol + Klopidoğrel %8.2, Bemiparin + Asetilsalisilik asit %7.9, Asetilsalisilik asit + Enoksaparin %6.9, Enoksaparin + Klopidoğrel %5.4 olarak belirlendiler (Tablo 7).

**Tablo 7.** En çok etkileşen ilaç çifti

Etkileşen ilaç çifti	Etkileşim sonucu	Etkileşme Sayısı	% (n=4085)
Asetilsalisilik asit + Klopidoğrel	Antikoagülasyonu artırır	552	%13.5
Asetilsalisilik asit + Metoprolol	Metoprololün etkilerini azaltır, Serum potasyumda artma	431	%10.6
Asetilsalisilik asit + Ramipril	ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir	334	%8.2
Pantoprazol + Klopidoğrel	Klopidoğrelin etkilerini azaltır	334	%8.2
Bemiparin + Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu artırır	321	%7.9
Asetilsalisilik asit + Enoksaparin	Antikoagülasyonu artırır	282	%6.9
Enoksaparin + Klopidoğrel	Antikoagülasyonu artırır	220	%5.4

İlaç etkileşim sayısı, hastaların yaşı, yatış süreleri ve aldıkları ilaç sayısı baz alınarak karşılaştırıldı ve analiz yapıldı. Hastaların yaş, yattığı gün sayısı, etkileşen ilaç sayısı ve kullandığı ilaç sayısı ortalamaları hesaplandı (Tablo 8). Hastaların yaş aralığı 20-79, hastaların hastanede yatı süresi 1-52, etkileşen ilaç sayısı 0-59, kullanılan ilaç sayısı ise 2-41 aralığındaydı.

**Tablo 8.** Genel tanımlayıcı istatistikler tablosu

	Ortalama	Standart Sapma
İlaç çeşidi	8.70	3.97
Etkileşen ilaç sayısı	5.86	4.18
Yattığı gün sayısı	4.14	4.14
Yaş	62.07	11.29

Hastaların kullandığı ilaç çeşidi, yattığı gün sayısı, ve yaş grubunda yapılan analizde etkileşen ilaç sayısının 6–10 ilaç kullanan hastalarda; hastaneye yatışın ilk haftasında en fazla olduğu ve etkileşim sayısının yaş ile orantılı olarak arttığı belirlendi (Tablo 9). Yaş ve ilaç sayısı arttıkça etkileşim sayısının artması olası sonuçtur. Fakat hastaların çoğunluğu (%90.6) ilk haftada taburcu olduğu için etkileşen ilaç kullanma yoğunluğu da ilk haftada olmaktadır.

**Tablo 9.** Genel tanımlayıcı istatistikler tablosu

		N	%
İlaç çeşidi	1-5	103	%12.0
	6-10	554	%65.8
	11+	80	%22.1
Gün sayısı	1-7	642	%90.6
	8-14	72	%7.1
	15+	23	%2.3
Yaş aralığı	20-40	50	%4.9
	41-60	373	%36.7
	61+	593	%58.4

(N: Hasta sayısını ifade etmektedir)

Etkileşen ilaç sayısının yaşa, yatış gününe ve kullanılan ilaç sayısına bağlı olarak yapılan analizde ise etkileşen ilaç sayısının yatış gün sayısına bağlı olmadığı; fakat yaşa ve kullanılan ilaç sayısına bağlı olarak anlamlı bir şekilde ( $p<0,005$ ) arttığı belirlendi (Tablo 10). Kullanılan ilaç sayısı arttıkça etkileşen ilaç sayısı da artmaktadır. Özellikle 6-10 ilaç kullanan hastalarda etkileşim en fazla görüldü.

**Tablo 10.** İlaç çeşidi/kalemine göre karşılaştırma sonuçları

		N	Ort.	Std. Sap.	Min.	Max.	*p.
Etkileşen ilaç sayısı	2-5	103	2.03c	1.477	0	5	.001
	6-10	554	5.10b	2.137	0	14	
	11+	80	10.17a	6.007	0	59	
	<b>Total</b>	<b>737</b>	<b>5.86</b>	<b>4.181</b>	<b>0</b>	<b>59</b>	
Yattığı gün sayısı	2-5	103	4.46	3.664	1	22	
	6-10	554	4.14	4.113	1	52	
	11+	80	4.00	4.440	1	35	
	<b>Total</b>	<b>737</b>	<b>4.14</b>	<b>4.135</b>	<b>1</b>	<b>52</b>	
Yaş	2-5	103	61.80	10.917	21	79	
	6-10	554	62.21	11.393	20	79	
	11+	80	61.80	11.203	26	79	
	<b>Total</b>	<b>737</b>	<b>62.07</b>	<b>11.286</b>	<b>20</b>	<b>79</b>	

\*ANOVA testine göre anlamlılık düzeyleri; a,b,c: Gruplar arası farklılığı gösterir (Duncan testi); (N: Hasta sayısını ifade etmektedir)

Hastaların yattığı gün sayısı incelendiğinde ise hastaların çoğunlukla (%90,8). ilk haftada taburcu oldukları görülmektedir. Hasta yatış süresi ilk haftada yoğunlaştığı

için kullanılan ilaç sayısı ve dolaylı olarak etkileşen ilaç sayısının da ilk haftada arttığı belirlendi (Tablo 11). Etkileşen ilaca maruz kalan 737 hastadan 642 tanesinin 1-7 arasındaki zaman diliminde etkileşen ilaç kullandığı belirlenmiştir. 8-14 günler arasında 72 hasta, 15 ve üzeri gün sayısında ise 23 kişi etkileşen ilaç kullanımına maruz kalmıştır.

**Tablo 11.** Gün sayısına göre karşılaştırma sonuçları

		N	Ort.	Std. Sap.	Min.	Max.	*p.
<b>Etkileşen ilaç sayısı</b>	<b>1-7</b>	642	5.82	4.207	1	59	.347
	<b>8-14</b>	72	6.50	4.176	1	24	
	<b>15+</b>	23	5.35	2.886	1	13	
	<b>Total</b>	<b>737</b>	<b>5.86</b>	<b>4.181</b>		<b>59</b>	
<b>Yaş</b>	<b>1-7</b>	642	61.77b	11.024	21	79	.031
	<b>8-14</b>	72	64.96a	13.578	20	79	
	<b>15+</b>	23	65.04a	12.604	29	79	
	<b>Total</b>	<b>737</b>	<b>62.07</b>	<b>11.286</b>	<b>20</b>	<b>79</b>	
<b>İlaç çeşidi</b>	<b>1-7</b>	642	8.75	4.042	2	41	7.378
	<b>8-14</b>	72	8.35	3.324	2	20	
	<b>15+</b>	23	7.78	2.467	4	13	
	<b>Total</b>	<b>737</b>	<b>8.70</b>	<b>3.968</b>	<b>2</b>	<b>41</b>	

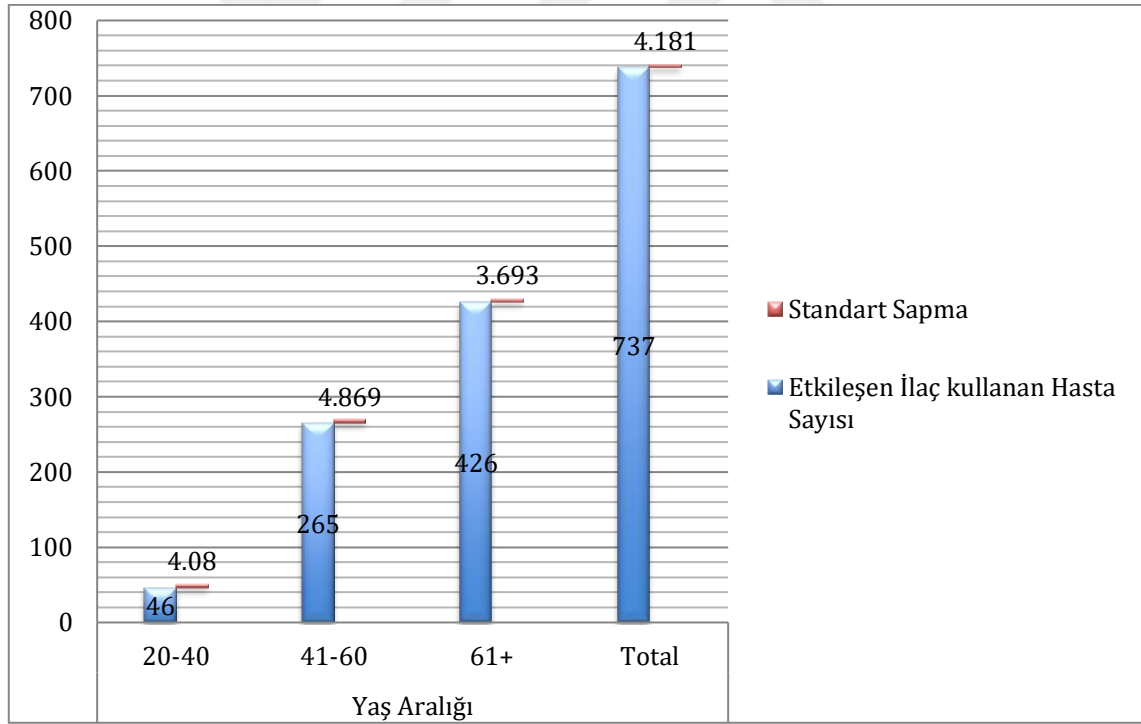
\*ANOVA testine göre anlamlılık düzeyleri; a,b,c: Gruplar arası farklılığı gösterir (Duncan testi); (N: Hasta sayısını ifade etmektedir)

Etkileşen ilaç sayısının yaşa göre analizi yapıldı (Tablo 12). Yapılan karşılaştırmada 61-79 yaş aralığında olan hasta sayısı fazla olduğundan dolayı kullanılan ilaç sayısının, etkileşen ilaç sayısının ve hastanede yatış riskinin yaş ile birlikte arttığı görülüyor. 20-40 yaş aralığında olup etkileşen ilaca maruz kalan hasta sayısı 46, 41-60 yaş aralığında olup etkileşen ilaca maruz kalan hasta sayısı 265, 61-79 yaş aralığında olup etkileşen ilaca maruz kalan hasta sayısı ise 426 olarak hesaplandı. Yaş arttıkça etkileşen ilaç kullanım sıklığı da artmaktadır.

**Tablo 12.** Yaşa göre karşılaştırma sonuçları

		N	Ort.	Std. Sap.	Min.	Max.	*p.
Etkileşen ilaç sayısı	20-40	46	6.36	4.080	1	24	.349
	41-60	265	6.03	4.869	1	59	
	61+	426	5.71	3.693	1	28	
	<b>Total</b>	<b>737</b>	<b>5.86</b>	<b>4.181</b>	<b>1</b>	<b>59</b>	
İlaç çeşidi	20-40	46	8.98	3.899	2	23	.791
	41-60	265	8.76	3.850	2	25	
	61+	426	8.64	4.050	2	41	
	<b>Total</b>	<b>737</b>	<b>8.70</b>	<b>3.968</b>	<b>2</b>	<b>41</b>	
Yattığı gün sayısı	20-40	46	4.38a	3.811	1	18	.014
	41-60	265	3.65b	3.387	1	34	
	61+	426	4.44a	4.546	1	52	
	<b>Total</b>	<b>737</b>	<b>4.14</b>	<b>4.135</b>	<b>1</b>	<b>52</b>	

\*ANOVA testine göre anlamlılık düzeyleri a,b,c: Gruplar arası farklılığı gösterir (Duncan testi) (N: Hasta sayısını ifade etmektedir)



**Şekil 3.** Yaş aralığı ve etkileşen ilaç kullanım oranı

Etkileşen ilaç sayısı ile kullanılan ilaç sayısı arasında karşılaştırma yapıldı (Tablo 13). Kullanılan ilaç sayısı arttıkça etkileşen ilaç sayısının da arttığı görüldü. Özellikle 6-10 arası ilaç kullanan hastalarda etkileşen ilaç sayısının daha fazla olduğu ( $p < 0.005$ ) görülmektedir. 2-5 çeşit ilaç kullanan 103 hastada etkileşen ilaç çifti



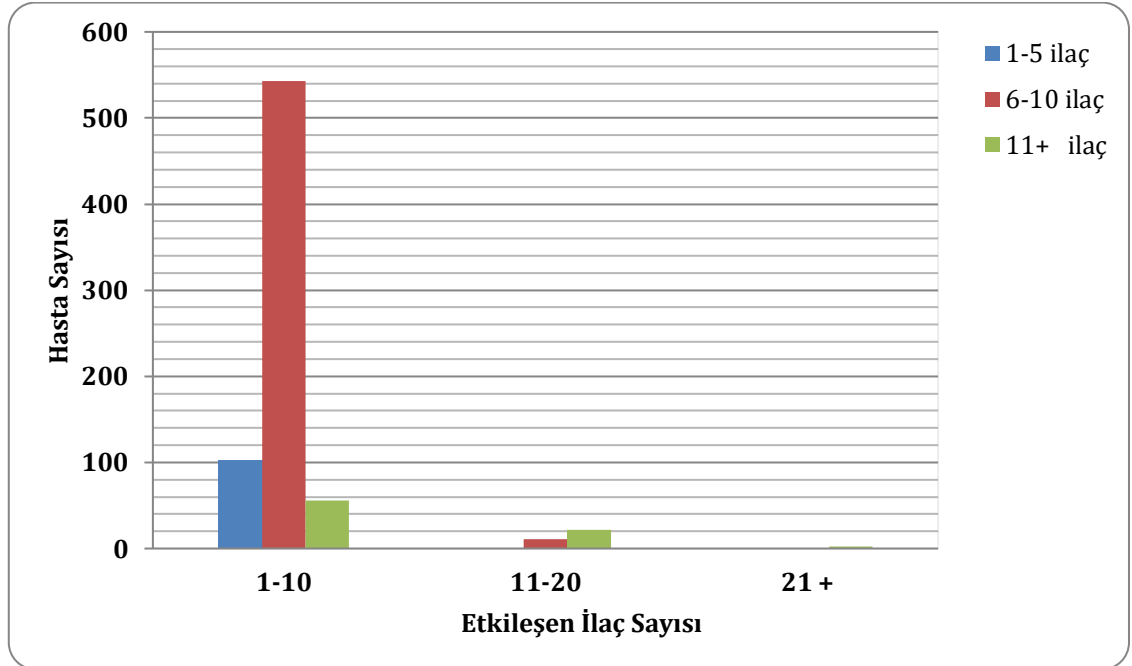
kullanımı tesbit edilmişken, 6-10 çeşit ilaç kullanan 554 hastada, 11 ve daha fazla çeşit ilaç kullanan 80 hastada etkileşen ilaç çifti kullanımı tesbit edilmiştir.

**Tablo 13.** Etkileşen ilaç sayısı ve ilaç çeşidi ilişkisi

			İlaç çeşidi			
			2-5	6-10	11+	Total
Etkileşen ilaç sayısı	1-10	N	103	543	56	702
		%	14.7%	77.4%	7.9%	100.0%
	11-20	N	0	11	22	33
		%	0.0%	33.3%	66.7%	100.0%
	21+	N	0	0	2	2
		%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
Total	N		103	554	80	737
	%		14.0%	75.3%	10.7%	100.0%
Ki-kare=268.221 p=.001						

(N: Hasta sayısını ifade etmektedir)

Etkileşen ilaç sayısı ve kullanılan ilaç sayısı grafik şeklinde de düzenlendi (Şekil 1). Grafikten de anlaşılacağı üzere en çok etkileşim 6-10 arası ilaç kullanan hastalarda görülmektedir.



**Şekil 4.** Etkileşen ilaç sayısı ve kullanılan ilaç çeşidi karşılaştırılması

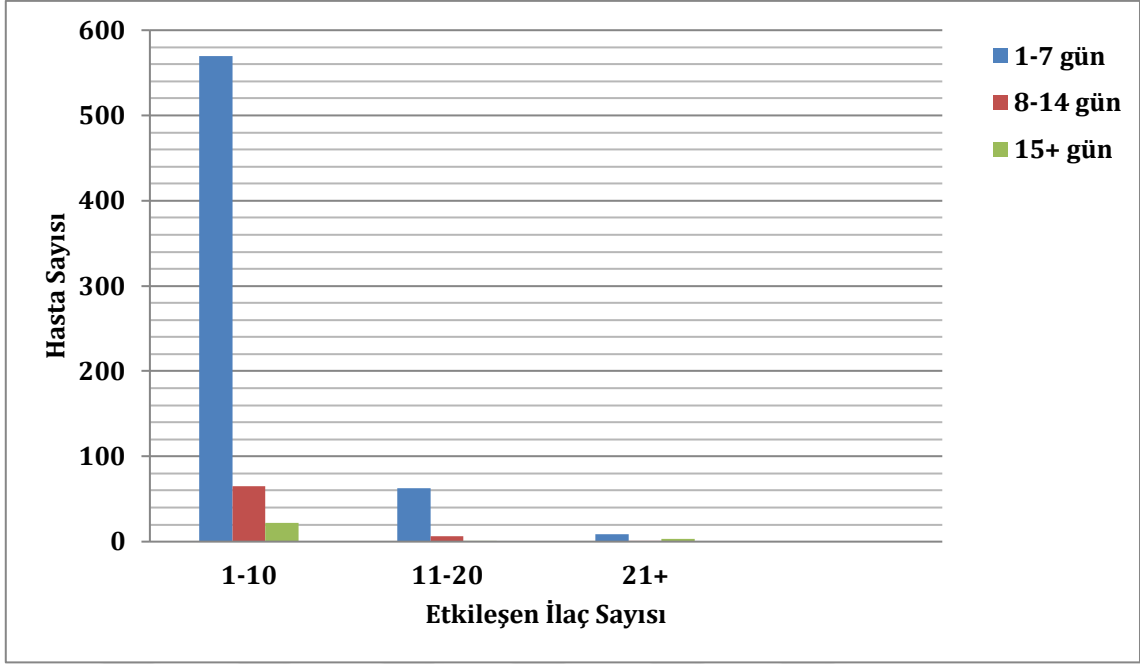
Etkileşen ilaç sayısı ile hastanede yatış süresi arasında yapılan karşılaştırmada en fazla etkileşimin 0-7 gün aralığında gerçekleştiği görüldü (Tablo 14). Etkileşen ilaç çifti kullanan hastaların çoğu (%87.1) ilk haftada taburcu olduğu için etkileşen ilaç kullanım yoğunluğu da yatışın ilk haftasında görülmektedir. 1-7 gün arasındaki zaman diliminde 642 hastada etkileşim meydana gelmişken, 8-14 gün arasında 72 hastada etkileşim meydana gelmiş, 15 ve sonrasındaki günlerde ise 23 hastada etkileşim meydana gelmiştir.

**Tablo 14.** Etkileşen ilaç sayısı ve hastanede yatış süresi ilişkisi

			Gün sayısı			Total
			1-7	8-14	15+	
Etkileşen ilaç sayısı	1-10	N	570	65	22	657
		%	%86.8	%9.9	%3.3	%100.0
	11-20	N	63	6	1	70
		%	%90	%7.1	%1.2	%100.0
	21+	N	9	1	0	10
		%	%90.0	%10.0	%0.0	%100.0
Total	N		642	72	23	737
	%		%87.1	%9.8	%3.1	%100.0
						Ki- kare=.868 p=.929

(N: Hasta sayısını ifade etmektedir)

Etkileşen ilaç kullanımı ve hastanede yatış süresi arasında grafik analizi yapıldı (Şekil 2). Hastanede yatış süresinin çoğunlukla 1-7 gün arasında olduğu tespit edilmiştir. Bu sebeple kullanılan ilaç sayısı ve etkileşen ilaç sayısı da ilk haftalık yatışta yoğunluk göstermektedir. Hastaların %87.1'i İlk 7 günde tedavi görmüş ve taburcu olmuştur.



**Şekil 5.** Etkileşen ilaç sayısı ve gün ilişkisi

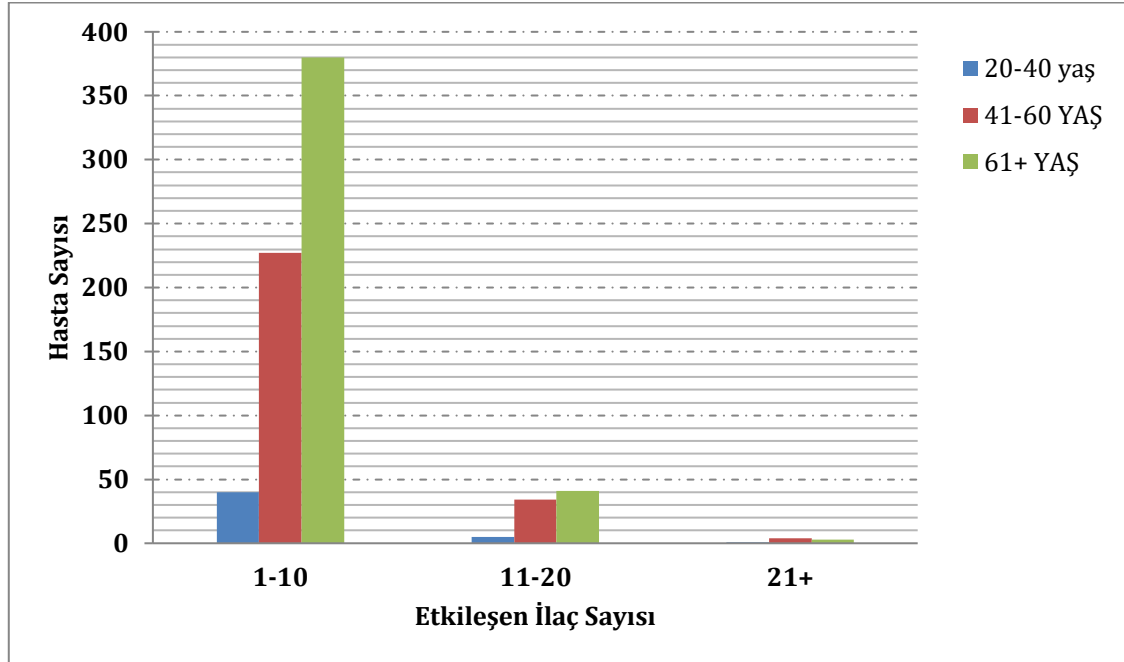
Etkileşen ilaç sayısı ve etkileşen ilaç çifti kullanan hastaların yaş karşılaştırması yapıldı (Tablo 15). Etkileşen ilaç çifti kullanan hastaların %6.2'si 20-40 yaş aralığında, %36'sı 41-60 yaş aralığında, %57.8'i 61-79 yaş aralığında olduğu belirlendi. Etkileşen ilaç kullanımının yaş ile orantılı olarak arttığı görüldü.

**Tablo 15.** Etkileşen ilaç sayısı ve yaş ilişkisi

			Yaş aralığı			Total
			20-40	41-60	61+	
Etkileşen ilaç sayısı	1-10	N	40	227	380	647
		%	6.2%	35.1%	58.7%	100.0%
	11-20	N	5	34	41	80
		%	6.3%	42.5%	51.2%	100.0%
	21+	N	1	4	5	10
		%	10.0%	40.0%	50.0%	100.0%
Total	N	46	265	426	737	
	%	6.2%	36%	57.8%	100.0%	
						Ki-kare=1.450 p=.835

(N: Hasta sayısını ifade etmektedir)

Etkileşen ilaç sayısı ve hastaların yaşı arasında yapılan grafik analizin yapıldı (Şekil 3). Yapılan analizde ilaç kullanımının ve etkileşen ilaç kullanımının yaşla orantılı olarak arttığı tespit edildi.



Şekil 6. Etkileşen ilaç sayısı ve yaş aralığı ilişkisi

Yatış süresi boyunca hastalardan alınan kan testleri incelenmiştir. Etkileşen ilaç çifti kullanan 737 hastanın kan testleri özellikle incelenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda ilaç etkileşimine maruz kalan hastalardan 72 tanesinin koagülasyon testlerinden aPTT değerinde önemli değişmelerin olduğu gözlenmiştir. Değişim gözlenen 72 (%9.8) hastanın aPTT değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 16). Bazı hastalara tek seferlik laboratuvar incelemesi yapılmışken bazılarının laboratuvar incelemesi ise birden fazla kez yapılmıştır. aPTT normal aralığı 25-40 saniye olarak kabul edilmiştir.

**Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT):** İntrensek yolağın ve ortak yolaktaki faktörlerin fonksiyonlarını belirlemek için kullanılmaktadır. Bu yollarda bulunan faktörlerin eksiklikleri veya faktörlere karşı gelişmiş antikor varlığında uzama görülür. DİK, heparin tedavisi, masif kan transfüzyonu, karaciğer hastalığı veya kan numunesine heparin karışması aPTT'yi uzatan başlıca sebeplerdir. Faktör seviyesinin yaklaşık olarak normal değerinin %30-50'sine düşmesi aPTT seviyesini uzattığı kabul

edilse de, aynı yerden alınan kitlerin bile faktörlere karşı farklı duyarlılık göstermesi sonuçların farklı çıkmasında etkili olmaktadır (Türk Hematoloji Derneği, 2007).

**Tablo 16.** Etkileşen ilaç çifti kullanan bazı hastaların aPTT sonucu

Etkileşen ilaç çifti	Klinik yansıma	aPTT 1	aPTT 2	aPTT 3	aPTT 4
Enoksaparin+Klopidogrel +Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	56.2			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	>300			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	54.3			
Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	44.3	51.1	87.8	
Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	27.9	36.1	38.8	38.6
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	52.6			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	32	154		
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel+Bemiparin	Antikoagülasyonu arttırır	79.6			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	51.4			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Parasetamol	Antikoagülasyonu arttırır	66.5	52	57	
Bemiparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	31.8	>300		

Enoksaparin+Varfarin	Antikoagülasyonu artırır	28.1	50.2	44.2	
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu artırır	26.7	29	140	
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Varfarin	Antikoagülasyonu artırır	66.5			
Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu artırır	60.9			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu artırır	24	>300		
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Parasetamol+Varfarin	Antikoagülasyonu artırır	34	73	136	
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu artırır	59.3			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu artırır	34	67		
Bemiparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu artırır	51			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu artırır	98.9			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu artırır	97.4			
Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu artırır	>100			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu artırır	182.7			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu artırır	26	28	137	
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu artırır	80.5			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel+Varfarin	Antikoagülasyonu artırır	24	69	75	

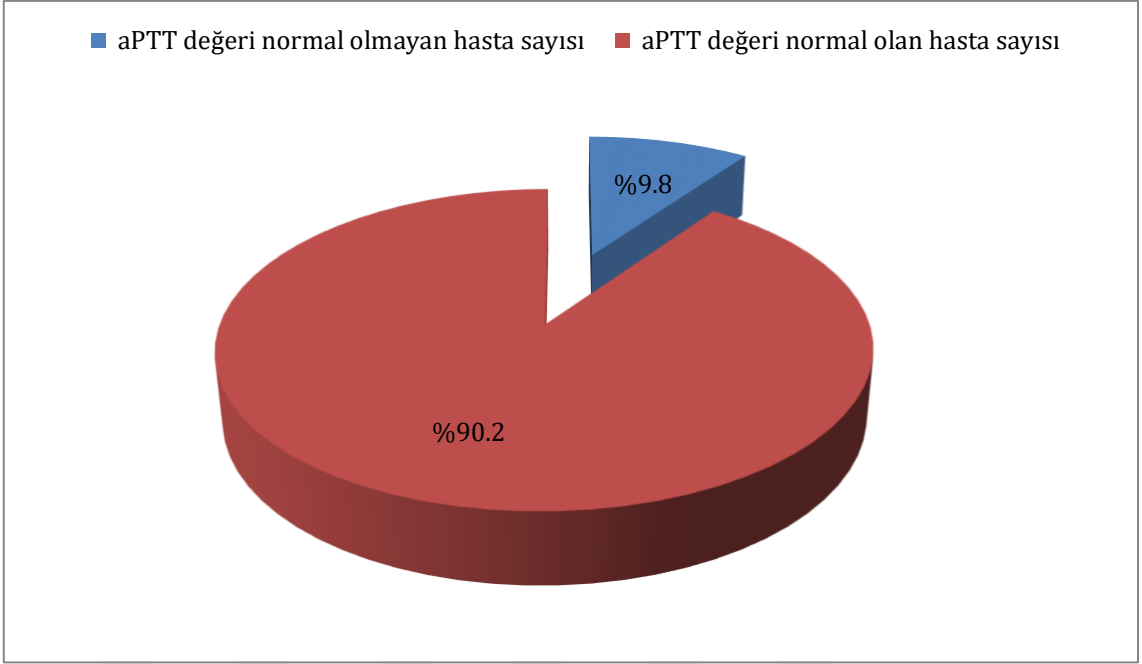
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Bemiparin	Antikoagülasyonu arttırır	22	61		
Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	30	145		
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel+Parasetamol	Antikoagülasyonu arttırır	61.4			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	26	46		
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel+Parasetamol	Antikoagülasyonu arttırır	144.8			
bBemiparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	25	46		
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	48.1			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel+Parasetamol	Antikoagülasyonu arttırır	24	27	66	
Bemiparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	>300			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Bemiparin+Varfarin	Antikoagülasyonu arttırır	30	38.4		
Bemiparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	38	59	60	146
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	140			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel+Parasetamol	Antikoagülasyonu arttırır	55.7			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	25	154		
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Parasetamol	Antikoagülasyonu arttırır	31.8	41.5		
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	70			

Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	31	42		
Bemiparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	140	99.6	>300	
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel+Parasetamol	Antikoagülasyonu arttırır	>300			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	65.3			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	51			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	59			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel+Parasetamol	Antikoagülasyonu arttırır	59			
Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	50.2	89.1		
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	45			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	44	57.8		
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	>300			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	>300			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	58			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	163.8			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	140			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	57.5			



Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	182.7			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	60.6			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	59.3			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	27	37		
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	43	48		
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	78			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	189			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	140			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	>300			
Bemiparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	80.9			
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	51.4	80.9		
Enoksaparin+Asetilsalisilik asit+Klopidogrel	Antikoagülasyonu arttırır	>300	33.3	103	
Bemiparin+Asetilsalisilik asit	Antikoagülasyonu arttırır	39	41.5	42	75

**aPTT 1:** İlk inceleme sonucu; **aPTT 2:** 2. inceleme sonucu; **aPTT 3:** 3. inceleme sonucu; **aPTT 4:** 4. inceleme sonucu



Şekil 7. aPTT değeri normal olan ve olmayan hasta sayısı

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Literatürde bildirilen potansiyel ilaç ilaç etkileşim prevalansı, öncelikle kullanılan çalışma yöntemlerinin çeşitliliği nedeniyle değişkendir. Pek çok olumsuz reaksiyon kaçınılmaz olmasına rağmen, bilinen ilaç ilaç etkileşimlerinin neden olduğu zararlar sıklıkla önlenebilir (Hines ve ark., 2012).

İlaçların piyasaya sürülmesi sonrası geniş kitleler tarafından kullanılması sonrası ortaya çıkabilecek advers etkilerin görülmesinin tamamen engellenememesi sebebiyle ilaçlar pazarlama sonrası dönemde de güvenilirlik yönünden yakından takip edilmeli ve potansiyel etkileşimler konusunda dikkatli olunmalıdır (Kayaalp, 2009;WHO, 2002).

İİE'nin ciddiyetine işaret eden, ABD Eczacılar Birliği'nin yaptığı çalışma, hastanede yatan tüm hastaların yüzde 4.1'inin ilaç ilaç etkileşimlerinden etkilendiğini ortaya koydu. (Z-index, 2014; Geerts ve ark., 2009).

Bu çalışmamızda 1016 hastanın 60382 ilacı incelendi. Her hastanın kullandığı ilaç ayrı ayrı kategorilendi. En az 2 en fazla 47 farklı ilaç kullanıldı, kullanılan ilaçların ortalaması 8.73 olarak bulundu. Her hastanın kullandığı ilaçlar drugbank.com ve medscape.com veritabanlarından tarandı. Tarama sonucu 183 farklı çiftten oluşan toplam 4085 etkileşen ilaç çifti bulundu. En fazla etkileşen 7 ilaç çifti Tablo 7'de belirtilmiştir.

Yaşa göre kategorilendirmede ise en küçük yaş 20, en büyük yaş 79, ve hasta yaşlarının ortalaması ise 62.07 olarak bulundu.

Hastanede yatış süresi ise en az 1 gün, en fazla 52 gün ve hastanede yatış süresinin ortalaması ise 4.14 olarak bulundu.

İlaç ilaç etkileşimlerinin ciddiyetine işaret eden, ABD Eczacılar Birliği'nin yaptığı çalışma, hastanede yatan tüm hastaların yüzde 4.1'inin ilaç ilaç etkileşimlerinden etkilendiğini ortaya koydu. (Z-index, 2014; Geerts ve ark., 2009).

Yapılan çeşitli çalışmalar ilaç ilaç etkileşimlerinin, sağlık hizmetlerinin farklı basamaklarında yazılan reçetelerdeki ilaçlar arasında oldukça yaygın olarak görüldüğünü ortaya koymuştur. Örneğin, birinci basamak sağlık hizmeti alan hastaların reçeteleri incelendiğinde, ilaç etkileşim sıklığı oranının yaklaşık olarak %9-70 olduğu, bunların ise %1-23'nün ciddi sağlık problemlerine yol açtığı gösterilmiştir (Eric ve ark., 2005).

Fransa'da yapılan diğer bir çalışmada ise hastanelerde ayaktan tedavi edilen hastalara reçete edilen ilaçlar incelenmiş ve bu reçetelerdeki ilaç etkileşim sıklığı oranının yaklaşık olarak 1000 reçetede 27 olduğu bulunmuştur (Guédon-Moreau ve ark., 2003). Hastanede yatan hastaların yazılan reçetelerindeki ilaç etkileşim sıklığının araştırıldığı bir diğer çalışmada ise bu oranın 70 reçetede bir olduğu gösterilmiştir (Kohler ve ark., 2000).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada, Mayıs 2009- Aralık 2010 tarihleri arasında en az 24 saat yatış yapmış, 2 ve daha fazla ilaç reçete edilmiş 1659 yoğun bakım hastasının bilgileri retrospektif olarak incelenmiş ve 35784 ilaç bilgisi içinde 2887 adet etkileşen ilaç belirlenmiştir. Bu etkileşen ilaç sıklığının %8,1 olduğu tespit edilmiştir (Jeannette ve ark., 2009).

Brezilya'da bir hastanenin 24 yataklı genel yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada ise Ocak- Aralık 2011 tarihleri arasında en az 24 saat yatış yapmış olan 18 yaş üstü ve en az 2 ilaç reçete edilmiş olan 369 hastanın sadece birer ilaç istem listesi incelenmiştir. İncelen ilaç istem listelerindeki 2072 ilaç veri tabanında taranmış ve tarama sonucu 1844 ilacın etkileşebileceği tespit edilmiştir. Elde edilen veriler etkileşen ilaç sıklığının ortalama %89 olduğu bildirilmiştir. Oysa biraz bilgi ve dikkat ile birçok etkileşimin önlenmesi mümkün iken, pratikte yarar/zarar değerlendirilmesi yapılmadığından dolayı etkileşimler göz ardı edilebilmektedir (Rodrigues ve ark., 2015).

Yine Hollanda'da yapılan bir diğer çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan 9644 hastanın 3892'sinde en az bir ilaç etkileşiminin bulunduğu tespit edilmiştir ki bu oran %40.4 olarak karşımıza çıkmaktadır (Marjan ve ark., 2013). Hollanda da yapılan başka bir çalışmada ise hastane bilgi sistemine entegre edilen uyarı sistemine 224

farklı etkileşen ilaç çifti tanıtıldı. Yazılın reçetelerin %22'sinde uyarı sisteminin uyarı verdiği fakat işlem gerektirmediği; %66'sında ise ciddi uyarı verdiği saptanmıştır (Eric ve ark., 2005).

Araştırmacılar, potansiyel ilaç ilaç etkileşimlerinde yaygın olarak kullanılan ilaçların kardiyak glikozitler, NSAİİ'ler, diüretikler ve kalsiyum kanal blokerleri içerdiğini bulmuşlar (Queneau ve diğerleri, 2007).

Literatürde, 5227 hastanın değerlendirildiği ve istenmeyen ilaç reaksiyonu sıklığının %2 bulunduğu bir çalışmada; en sık ASA (%38), diğer NSAİİ'lar (%23.1), kardiyak ilaçlar (%20.8) ve antibiyotikler (%3.8) ortaya çıkan reaksiyonlardan sorumlu tutulmuştur (Huic ve ark.,1994 ).

Etkileşime en sık sebep olan ilaç sınıfları; psikotropik ajanlar (%20.5), diüretikler (%11.7), antikoagülanlar (%9.3) ve diğer kardiyovasküler ilaçlar (%15.4); NSAİİ'ler de dâhil olmak üzere analjeziklerdir (%13.9). Önlenabilirlik açısından 328 vakanın 280'inde değerlendirmeler yapıldı. Elde edilen sonuçlar, 280 vakadan 106 vakanın %37.9 ilaç ilaç etkileşiminin önlenabilir olduğu değerlendirildi (Queneau ve ark., 2007).

Bu çalışmamızda toplam 4085 etkileşen ilaç çiftinde Asetilsalisilik asitin sorumlu olduğu 2233 (%54.7), Klopidoğrel etken maddesinin sorumlu olduğu 1390 (%34) adet etkileşim bulunmuştur. Tablo 7'de belirtildiği gibi 552 (%13.5) adet etkileşen ilaç çifti ile Asetilsalisilik asit + Klopidoğrel ilk sırada yer alırken ve 431 (%10.6) adet etkileşen ilaç çifti ile Asetilsalisilik asit + Metoprolol ikinci sırada yer almıştır.

Hastanın kullandığı ilaç sayısı arttıkça istenmeyen advers etki riski de katlanarak artmaktadır. İki ilaç kullanımında potansiyel advers ilaç etkileşim riski %6 iken, beş ilaç kullanımında bu oran %50'ye, 8 ve daha fazla ilaç kullanımında ise neredeyse %100'e ulaşmaktadır (Zagaria, 2000).

Özellikle hastanın kullandığı ilaç sayısı arttıkça İİE riski de artar (Cascorbi, 2013).

Olumsuz ilaç etkilerinin önlenilme durumunu anlatan 4 maddelik bir plan değerlendirildi:

- 1- Önlenemez - 'iyi ilaç kullanımı' uygulamalarına uyulduğu halde gerçekleşen etkileşimdir;
- 2- Muhtemelen önlenilbilir - dikkatsizlik (kullanılmaması gereken şekilde kullanım);
- 3- Muhtemelen önlenilbilir - doktor ve / veya hasta tarafından ilacın uygunsuz kullanımı (prospektüsün okunmaması veya kontrendikasyonların dikkate alınmaması, uygun olmayan tedavi süresi ve/veya dozu, dikkate alınmayan ilaç-ilaç etkileşimi, risk / yararın eksik değerlendirilmesi);
- 4-Neredeyse kesinlikle önlenilbilir (doktor ve / veya hasta hatalarını içermektedir. 'İlacın kötüye kullanılması', hasta hatası / tedavinin uygun olmayan şekilde kesilmesi veya yetersiz zayıf terapötik uyum ve / veya tehlikeli bir uygulama olan kendi kendine ilaç tedavisi) (Queneau ve ark., 2007).

İlaç etkileşimini önleyici tedbirleri almak sadece doktor ve eczacılar ile mümkün olmayacağı için, diğer sağlık personelinin (yani ebe, hemşire) ve hastaları da içermelidir. Bu tür bir yaklaşımın esası, Fransa Ulusal Tıp Akademisi tarafından kabul edilmiştir (Queneau ve ark., 1992).

Tehlikeli ilaç kombinasyonlarına maruz kalmayı en aza indirme çabalarına rağmen, kanıtlar yılda yüz milyonlarca PİİE'nin olabileceğini göstermektedir (Malone ve ark., 2005; Lafataü ve ark., 2006)

Potansiyel bir ilaç-ilaç etkileşimine (PİİE) maruz kalma, bir hastaya ilaç reçete edildiğinde veya hastaya zarar vermese bile etkileşime girebilecek iki veya daha fazla ilaç verildiğinde gerçekleşir (Hines ve ark., 2012).

Bilinen bir potansiyel ilaç ilaç etkileşimine maruz kalmak her zaman olası zararlı reaksiyonlar ile sonuçlanmaz (Nebeker ve ark., 2004) ise de etkileşim meydana geldiğinde hayati tehlikeler ve ölüm gibi göz ardı edilmeyecek kadar ciddi sonuçlar doğurabileceği (Juurlink ve ark., 2003; Kelly ve ark., 2010) unutulmamalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanan iyi reçete yazma rehberi, bilimsel bir ilaç seçiminde dört kriter önermektedir. Bu kriterler; etkinlik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyettir. Günümüzde kaniya dayalı bilgiler, yerini kanıta dayalı bilgilere bırakmaktadır (Erden ve ark., 2004).

Ulusal bir reçete araştırmasından elde edilen sonuçlar, potansiyel olarak etkileşime giren etkileşen ilaç çiftlerinin yarısına (% 43) yakınının doğru bir şekilde tanımlandığını tespit etmiştir (Weidema ve ark., 1999; Cavuto ve ark., 1996).

Bilgisayarlı hekim reçete giriş sistemleri (e-reçete) ile, reçete yazılması sırasındaki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin standartlaştırıldığı ilaçların reçete edilmesi sıklığı ve bu reçetelerin kontrolü daha yaygın hale gelmiştir (Walsh ve ark., 2008).

Doktorların ve eczacıların ilaç ilaç etkileşimi uyarılarına dikkat etmemesi ise ayrıca başlı başına sorun teşkil etmektedir (Murphy ve ark., 2004; Holbrook ve ark., 2005).

İlaç etkileşimlerinin hasta üzerindeki zararlı etkilerini:

- Kişisel ilaç listesi oluşturarak,
- Az ilaç kullanarak ve kullanılan her ilacı iyi bilerek,
- Etkileşimlerin temel sorumlusu olan ilaçları bilerek,
- Etkileşimlere yatkın ve terapötik aralığı dar olan ilaçları bilerek,
- Klinik farmakoloji ilkelerini uygulayarak azaltmak mümkündür (Snyder ve ark., 2012).

İlaç etkileşimlerinin hasta üzerindeki sonuçları kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, bu bilgiler klinisyenlerin hastalar için makul yarar/zarar tahminleri yapması ve tedavide karar vermeyi yönlendirmek için önemlidir. İİE'lerinin görülme sıklığını, sonuçlarını ve hasta düzeyinde riskleri değerlendirmek için araştırmalara, özellikle de popülasyona dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır (Hines. ve ark., 2012).

## 5.1.Klinik Yansımalar

Hastaların düzenli laboratuvar takipleri yapılmadığı ve klinik içinde yapılan tansiyon, kan şekeri gibi ölçümler dijital ortama aktarılmadığı için ilaç etkileşimlerinin olası sonuçlarını değerlendirme aşamasında gereken hassas değerlendirme yapılamamıştır.

İEE sonucunda en fazla görülen klinik belirtinin, istenmeyen ilaç reaksiyonları ya da ilaç toksisitesi olduğu tespit edilmiştir (Eric ve ark., 2005).

Laboratuvar testleri eksik yapılmakla birlikte yapılanlar da düzensiz bir şekilde yapılmıştır. Antikoagülan testlerinden sadece aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) testi yapılmıştır. Yapılan bu test bazı hastalar için bir defaya mahsus kalmıştır. Tek sefere mahsus olan bu test kesin sonuç için fikir yürütmeye yeterli olmayacaktır.

Aspirin ve klopidogrel gibi antikoagülan ilaçlarına bağlı olan ilaç-ilaç etkileşimleri genellikle reinfarktüs veya kanama ile sonuçlanabilir (Juurlink ve ark., 2009).

Tablo 16'da etkileşen ilaç çifti kullanan hastaların aPTT değerinde değişmeler olan 72 hastanın (%9.8) sonuçları verilmiştir. Bu değerlere, bazı hastalarda tek sefer bakılmış iken bazı hastalarda birden fazla kez bakılmıştır. Bu tabloda aPTT değeri, normal kabul edilen 25-40 sn (saniye) değerinin üstünde olan hastalar kaydedilmiştir.

Hastaların kullandığı ilaç çeşidi, yattığı gün sayısı ve yaş grubu baz alınarak yapılan analizde etkileşen ilaç sayısının 6–10 ilaç kullanan hastalarda; hastaneye yatışın ilk haftasında en fazla olduğu ve yaş arttıkça etkileşim sayısının arttığı görülmektedir (Tablo 10).

Etkileşen ilaç sayısının, yaşın, yatış gününün ve kullanılan ilaç sayısının temel alınarak yapılan analizde ise etkileşen ilaç sayısının yatış gün sayısına bağlı olmadığı; fakat yaşa ve kullanılan ilaç sayısına bağlı olduğu ( $p<0.005$ ) görülmüştür (Tablo 11).

Hastaların yattığı gün sayısı incelendiğinde ise tüm hastaların %90.8'i ve etkileşen ilaç çifti kullanan hastaların %87.1'i ilk haftada taburcu olduğu görülmektedir.



Hasta yatış süresi ilk haftada yoğunlaştığı için kullanılan ilaç sayısı ve dolaylı olarak etkileşen ilaç sayısı da ilk haftada yoğunluk göstermektedir (Tablo 12).

Etkileşen ilaç sayısının yaşa göre analizi yapıldı (Tablo 15). Etkileşen ilaç sayısının yaşla birlikte arttığı gözlemlendi. Yaş arttıkça hastaneye yatış riski, polifarmasi ve etkileşen ilaç kullanımını da artmaktadır.

Etkileşen ilaç sayısı ile kullanılan ilaç sayısı arasında karşılaştırma yapılmıştır (Tablo 13). Yapılan analiz sonrası ilaç sayısı arttıkça etkileşen ilaç sayısı da anlamlı bir şekilde ( $p<0.005$ ) artmaktadır. Bu da etkileşen ilaç sayısının polifarmasi ile arttığını göstermektedir.

Etkileşen ilaç sayısı ile hastaların yaşı arasında karşılaştırma yapıldı (Tablo 15). Yapılan karşılaştırmada artan yaş ile birlikte etkileşen ilaç sayısı da artmaktadır.

Bizim çalışmamızda Tablo 6'da gösterildiği gibi reçeteleri incelenen 1016 hastada 279 hastada herhangi bir etkileşim olmazken; 1 adet ilaç-ilaç etkileşimi yaşayan hasta sayısı 103 (%10.1), 2 adet ilaç-ilaç etkileşimi yaşayan hasta sayısı 73 (%7.2), 3 adet ilaç-ilaç etkileşimi yaşayan hasta sayısı 71 (%7), 4 adet ilaç-ilaç etkileşimi yaşayan hasta sayısı 115 (%11.3), 5 adet ilaç-ilaç etkileşimi yaşayan hasta sayısı 82 (%10.2), 6 adet ilaç-ilaç etkileşimi yaşayan hasta sayısı 57 (%5.6), 7 adet ilaç-ilaç etkileşimi yaşayan hasta sayısı 68 (%39), 8 adet ilaç-ilaç etkileşimi yaşayan hasta sayısı 39 (%3.8), 9 adet ilaç-ilaç etkileşimi yaşayan hasta sayısı 22 (%2.2), 10 adet ilaç-ilaç etkileşimi yaşayan hasta sayısı 22 (%2.2), 11 ve üzeri ilaç-ilaç etkileşimi yaşayan hasta sayısı 80 (%7.9) olarak bulunmuştur. En az 1 etkileşen ilaç çifti kullanan hasta sayısı 737 olarak bulunmuştur. Bu etkileşen ilaç sıklığı oranı ise %72.5'e tekabül etmektedir. Çalışmamızda tedavi aşamasında ilaç etkinliğini arttırmak veya toksisitesini azaltmak için bilinçli olarak ya da dikkatsiz veya bilinçsiz bir şekilde meydana getirilen tüm etkileşimler çalışmaya dâhil edilmiştir.

Sonuç olarak ilaç-ilaç etkileşimini engellemek bir ekip çalışması sonucu olabilecektir. Hastane bilgi sistemine entegre edilebilecek ilaç etkileşimi uyarı sistemi; etkileşen ilaç çiftlerine dikkat eden ve hasta için yarar/zarar değerlendirmesini yaptıktan sonra reçete yazan bir doktor; doktorun gözden kaçırdığı etkileşime ihtimali olan ilaçları

düzenleyen bir eczacı; uygulama esnasında etkileşebilen ilaç çiftlerini bilen, etkileşecek ilaçları birlikte uygulamaktan kaçınan ve hasta merkezli çalışan bir hemşire ile olabilir. Aksi takdirde hangi önlem alınırsa alınsın yine de ilaç-ilaç etkileşimlerinin önüne geçilemeyecektir.

Hastanelerde rutin olarak uygulanan, tedavi yöntemi olan ilaçların günlük dozlarının birlikte verildiği tedavi saati uygulamasının son bulması ile hastanelerdeki ilaç etkileşim sayısında ciddi oranda düşüş yaşanacağı kanısı oluşmuştur. Hastaya özgü ve ilaç sayısına bağlı uygulanacak tedavi saati uygulaması yararlı olacaktır. Ayrıca hastaların tanı girişlerinin ve anamnez kayıtlarının çok özensiz girildiği ve eksik olduğu görülmüştür. Hasta tanı ve anamnez kayıtlarının düzenli olması ileride yapılacak çalışmalar için kolaylık sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- Akıcı A. Akılcı İlaç Kullanımı İlkeleri Doğrultusunda Yaşlılarda Reçete Yazma ve Türkiye’de Yaşlılarda İlaç Kullanımının Boyutları. *Türk Geriatr Derg.* 2006; 19-27.
- Akıcı A, Oktay S. Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. *Curr Drug Saf.* 2007; 2: 65-7.
- Alsan. S. Modern ilaç ve tedavi. *Türk Tabipleri Birliği Ankara Tabip Odası Yayını.* Ankara. 1981; 1: 770-80.
- Arnaiz JA, Carne X, Riba N, Codina C, RİBAS J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57: 89-91.
- Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, Abu-Hann A. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2013; 22: 430-7.
- Aydınkarahaliloğlu D. Beşerî Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik, Beşerî Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri İçin Farmakovijilans Kılavuzu neler getiriyor? *IKU.* 2006; 14: 11-5.
- Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; 13: 483-7.
- Bateman DN, Sanders GLS, Rawlins MD. The attitudes to the adverse drug reaction reporting in the northern region. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 34(5): 421-26.
- Belton KJ, Lewis SC, Payne S, Rawlins MD, Wood SM. Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol.* 1995; 39: 223-6.
- Beşerî Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. *Resmî Gazete.* Ankara. 2005; 25763.
- 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. *JAMA.* 1986; 256:3358-63.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001; 137:765-70.
- Cascorbi I. Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. *Deutsches Arzteblatt Int.* 2012;109(33-34):546-56.
- Cavuto NJ, Woosley RL, Sale M. Pharmacies and prevention of potentially fatal drug interactions. *JAMA.* 1996; 275:1086-7.
- Ceran N. Antibiyotiklerle ilişkili ilaç etkileşimleri. 2012.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000; 356:1255-9.
- Edwards IR, Olsson S. The WHO International Drug Monitoring Programme, in *Side Effects of Drugs.* 2002; 589-98.
- Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 1993; 27: 832-40.

- Erden F, Göçmez S. Kanıta Dayalı Tıp ve İlaç Seçimi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2004; 13(4): 134-6.
- Eric NVR, Sander F, Marianne LC, Pim NJL, Wilma JMK-Z, Paul S and Jacobus RBB. Clinical Relevance of Drug-Drug Interaction. Drug Safety. 2005; 28 (12): 1131-33.
- FASTSTATS – Emergency Department Visits, 23-Sep-2013; <<http://www.cdc.gov/nchs/fastats/ervisits.htm>> (accessed 24.09.13).
- Feely J, Moriarty S, O'Connor P. Stimulating the reporting of an adverse drug reaction by using a fee. Br. Med. J. 1990; 300: 22-3.
- Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. Br J Dermatol. 2003; 149: 1018-22.
- Geerts AFJ, de Koning GHP, de Smet PGAM, van Solinge WW, Egberts ACG. Laboratory Tests in the Clinical Risk Management of Potential Drug-Drug Interactions. Drug Saf. 2009; 32: 1189-97.
- Gören Z. Klinik Farmakolojinin İlaç Bilgilendirme Hizmetindeki Yeri. TFD-KFÇG E-bülteni. 2012; 60: 1-5.
- Grahame-Smith DG, Aronson JK. Adverse drug reactions The Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford Univ Press, Oxford. 1984; 132-57.
- Granås G, Buajordet M, Stenberg-Nilsen H, Harg P, Horn AM. Pharmacists' attitudes towards the reporting of suspected adverse drug reactions in Norway. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007; 429-34.
- Guedon-Moreau L, Ducrocq D, Duc MF, et al. Absolute contra-pharmacogenetic testing is not part of routine indications in relation to potential drug interactions in out-patient practice and is therefore not applicable. Patient prescriptions: analysis of the first five million prescriptions. When this information becomes important in daily practice. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 59: 689-95.
- Hartigan-Go KY, Wong JQ. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. In: Aronson JK, ed. Side effects of drugs, annual 23. A worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions. Amsterdam. 23: 27-33
- Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting. Portugal. 2006; 29: 331.
- Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for generating, evaluating, and implementing drug-drug interaction evidence, Pharmacother. J Hum Pharmacol. Drug Ther. 2012;32 (4): 304-13.
- Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. Am J Geriatr Pharmacother. 2011; 9 (6): 364-77.
- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005; 165: 1095-106
- Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2007; 63: 136-47.

- Howe, J. The handbook of nursing. A wiley medical publication. Newyork. 1984; 1439-47, 1149-87.
- Huic M, Mucolic V, Vrhovac B, et al. Adverse drug reactions resulting in hospital admission. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 675-82.
- Hussar DA. Reviewing drug interactions. *J Nursing*. 1993; 50-7.
- Inman WHW. Assessment drug safety problems. McMaster Univ Library Press. 1976: 17-24.
- Institute of Medicine. National Academy Press, 2000.
- İpek Cingi M, Erol K, Erdoğan M. Farmakoloji, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları No: 494, Açıköğretim Fakültesi Yayınları No: 223, 1996.
- Jeannette EF, Rijkom Z, Uijtendaal EV, ten Berg MJ, van Solinge WW, Egbert ACG. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *British J Clin Pharmacol*. 2009; 68 (2): 187-93.
- Jhaveri BN, Patel TK, Barvaliya M3, Tripathi C3. Drug utilization pattern and pharmaco-economic analysis in geriatric medical in-patients of a tertiary care hospital of India. *J Pharmacol and Pharmacotherapeutics*. 2014; 5(1): 15- 20.
- Juurlink DN, Gomes T, Ko DT. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009; 180: 713-8.
- Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug–drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289: 1652–8.
- Kayaalp O, Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 3. Baskı, Ankara, 2005;101.
- Kayaalp O, Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 3. Baskı, Ankara, 2005;47-8.
- Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 4. Baskı, Feryal Matbaacılık. Ankara. 1989; 3: 2289-300.
- Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 4. Baskı. Feryal Matbaacılık, Ankara. 1988; 2: 1233-45; 1327-43.
- Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 5. Baskı. Feryal Matbaacılık, Ankara. 1989; 1: 12-27, 67-82.
- Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı. Ankara, 2009
- Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. 2010; 340: 693.
- Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol*. 2000; 38: 504-13.

- Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krahenbuhl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf* 2007; 30: 379–407.
- Lafata JE, Schultz L, Simpkins J, et al. Potential drug–drug interactions in the outpatient setting. *Med Care*. 2006;44: 534–41.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200–5.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991; 324: 377–84.
- Lisa EH, Malone DC, Murphy JE. FCCP, FASHP Recommendations for Generating, Evaluating, and Implementing Drug-Drug Interaction Evidence. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(4): 304–13.
- Liu R, AbdulHameed MDM, Kumar K, Yu X, Wallqvist A, Reifman J. Data- driven prediction of adverse drug reactions induced by drug-drug interactions. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2017; 18(1):1–18.
- Loğoğlu A, Ayrik C, Köse A, Bozkurt S, Demir F, Narcı H, Karaaslan U. Acil Servise Başvuran Travma Dışı Geriatrik Olguların Demografik Özelliklerinin İncelenmesi. *Mersin Univ Tıp Fak Hastanesi Acil Servisi*. 2012; 13: 171.
- Lumley CE, Walker SR, Hall GC, et al. The under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Pharm Med*. 1986; 1: 205–12
- Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adversedrug reactions caused by drug–drug interactions, *Expert Opin. Drug Saf*. 2012; 11 (1): 83–94.
- Malone DC, Hutchins DS, Hauptert H, et al. Assessment of potential drug–drug interactions with a prescription claims database. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62: 1983–91.
- Mann RD, Andrews EB. Periodic safety update reports. *Pharmacovigilance*. Chichester. 1999; 2: 63.
- Masoodi NA. Polypharmacy: To err is human, to correct divine. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 1: 6–9.
- Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ et al. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf*. 1999; 21: 429-47.
- Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 45: 301–8.
- Murphy JE, Forrey RA, Desiraju U. Community pharmacists’ responses to drug–drug interaction alerts. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61: 1484–7.
- Narrow WB, Buschle BK. Fundamentals of nursing practice. A Walley Medical Publication. New York. 1987; 2: 780-812.

- Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140 (10): 795–801.
- Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR, Bennett CL, Hurdle JF. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Arch Intern Med.* 2005;165: 1111–16.
- Nebeker RJ, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 2004; 140:795-801.
- Oates JA. Chapter 5. The science of drug therapy. In: Brunton LL, ed. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics—11th ed (2006)*. McGraw-Hill: Med Pub Division. 2006: 117–36.
- Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population. *Drugs Aging.* 2005; 22 (9): 767-77
- Pekus M. (Çev.Ed). *The merck manual of diagnosis and therapy - Teşhis tedavi el kitabı. 2. Baskı.* Merk Yayıncılık. İstanbul. 1987; 1643-763.
- Peterson JF, Bates DW. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001; 41: 159–60.
- Priestley G. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. *Crit Care Med.* 2006; 34: 415–25.
- Psaty BM, Burke SP. Protecting the health of the public—Institute of Medicine recommendations on drug safety. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1753-5.
- Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F. Emergence department visits caused by adverse drug events. *Drug Saf.* 2007; 30(1): 81-8.
- Queneau P, Chabot JM, Rajaona H, et al. Iatrogenic disease observed in a hospital setting. II. Analysis of causes and suggestions for novel preventive measures [in French]. *Bull Acad Natl Med.* 1992; 176(5): 651–64.
- Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions Davies DM (Ed.), *Textbook of adverse drug reactions (2nd edn.)*. Oxford Univ Press, Oxford. 1981; 11.
- Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions Davies DM (Ed.), *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford Univ Press, Oxford. 1977; 10.
- Rawlins MD. Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed? *JR Coll Physicians Lond.* 1995; 1-9.
- Reis AMM, de Bortoli Cassiani SH. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharm.* 2011; 67: 625–32.
- Review of The FDA/CDER Pharmacovigilance Program. FDA Science Board Subcommittee Submitted to the FDA Science Board. May,20.2011. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/ScienceBoardtotheFoodandDrugAdministration/UCM255639.pdf> [Erişim: Mayıs 2012]
- Rodrigues AT, Stahischmidt R, Granja S, Falca ALE, Moriel P, Mazzola PG Clinical relevancy and risks of potential drug-drug interactions in insentive therapy. *Saudi Pharmaceutic J.* 2005; 23, 366-70.

- Roughead E E, Semple S J. Medication safety in acute care in Australia: where are we now? Part 1: a review of the extent and causes of medication problems 2002–2008. *Australia and New Zealand Health Policy*. 2009; 6-18
- Royer RJ. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997; 43-50.
- Safety Monitoring of medicinal products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. World Health Organization, 2000. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/4.html> [Erişim: Mayıs 2012]
- Safety Monitoring of medicinal products: The importance of pharmacovigilance. World Health Organization, 2002. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/> [Erişim: Mayıs 2012]
- Sharma VK, Sethuraman G. Adverse cutaneous to drugs: an overview. *J Postgrad Med*. 1996; 42: 15-29.
- Smith CC, Bennett PM, Pearce HM. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol*. 1996; 42: 423–9.
- Snyder BD, Polasek TM, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. *Aust Prescr*. 2012; 35,85–8.
- Solberg LI, Hurley JS, Roberts MH. Measuring patient safety in ambulatory care: potential for identifying medical group drug–drug interaction rates using claims data. *Am J Manag Care*. 2004; 10: 753.
- Soyalan M, Demirdamar R, Toklu HZ, Gümüřel B. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde ulusal farmakovijilans sistemi ve mevcut uygulamalar. *Marmara Pharmaceutic J*. 2012; 16: 159-63.
- Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE. Drug related admissions to an Australian hospital. *J Clin Pharm Ther*. 1994; 19(6): 341-7.
- Stephen JWE. Pharmacovigilance: a science or elding emergencies? *Statist Med*. 2000; 19: 3199-209.
- Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *Br Med J*. 2004; 329(7456): 44-7.
- Süzer Ö. Süzer Farmakoloji. 3. Baskı. Ankara. 2005; 28.
- The World Health Organization. Safety of medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva. 2002.
- Türk Hematoloji Derneği. 2007.
- Uijtendaal EV, Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL, Egberts TC. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmac J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2014; 34(3):213-19.
- Vallano A, Cereza G, Pedros C, Agusti A, Danes I, Aguilera C, Arnau JM. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. Spain. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60: 653-8.



Waller PC, Evans SJ, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001; 10: 483.

Walsh KE, Landrigan CP, Adams WG, et al. Effect of computer order entry on prevention of serious medication errors in hospitalized children. *Pediatrics.* 2008; 121.

Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56: 1524–9.

White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 37: 105-25.

Zagaria MAE. Pharmaceutical care of the older patient. *US Pharm.* 2000; 25: 94-5.

Z-index. Available from: Z-index. <http://www.z-index.nl/> Accessed at July 1th, 2014.



## ÖZGEÇMİŞ

Muhammed Nazif GÜMÜŞ, 1985 yılında Van/Muradiye’de doğdu. Eğitim hayatına Van’da başlamış ve Van’da devam etmektedir. Van Atatürk Lisesi’nden 2003 yılında mezun oldu. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Sağlık Memurluğu Bölümünden 2009 yılında mezun oldu. 2016 yılında Van YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalında (Tıp Programı) Yüksek Lisans eğitimine başladı. 2009 yılında göreve başladığı Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi’de görevine devam etmektedir. Evli ve 2 kız 1 erkek çocuk babasıdır.



## EKLER

### EK 1. Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Araştırma Başvuru Onay Belgesi



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
KARAR FORMU

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No: 03</b>	<b>Tarih: 08/02/2019</b>
	Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Koroner Yoğun Bakım Ünitesindeki Potansiyel İlaç Etkileşim Sıklığı ve Klinik Yansımaları" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmaları ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu oy birliği ile karar verilmiştir.	
	<b>GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
	<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	<b>Prof. Dr. Yasin TÜLÜCE</b>	

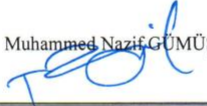
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım	İmza
Prof. Dr. Yasin TÜLÜCE	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Y. Tülüce</i>
Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR	Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Sıddık Keskın</i>
Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ	Dermatoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>SG</i>
Doç. Dr. Muhammed BATUR	Göz Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>m. bat</i>
Doç. Dr. Hülya GUNBATAR	Göğüs Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Emine TÜRKMEÑOĞLU	Deontoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Oruc</i>
Dr. Öğr. Üyesi Zehra KAYA	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Zehra</i>
Dr. Öğr. Üyesi Sermin ALGÜL	Fizyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ozgur GENÇ ŞEN	Endodonti	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>O. Genç Şen</i>
Nazlı AKTAŞ YILMAZ	Avukat	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polar ECZANESİ	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Ozge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayiciler ve İş Kadınları Derneği	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Ozge</i>
Adnan SFLÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	


Sayfa 2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van  
Tel : 432- 2251701-22007  
Faks : 432-2251091  
e-posta: etikkur@yyu.edu.tr

## EK 2. Tez Orjinallik Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
<b>LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU</b>		

<b>Tarih: 08/07/2019</b>
<b>Tez Başlığı / Konusu: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Durdun Odabaş Tıp Merkezi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi' ndeki Potansiyel İlaç Etkileşim Sıklığı ve Klinik Yansımaları</b>
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 62 sayfalık kısmına ilişkin, 08/07/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin .intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 7(Yüzde 7) dir.</p>
<p><u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kabul ve onay sayfası hariç,</li><li>- Teşekkür hariç,</li><li>- İçindekiler hariç,</li><li>- Simge ve kısaltmalar hariç,</li><li>- Gereç ve yöntemler hariç,</li><li>- Kaynakça hariç,</li><li>- Alıntılar hariç,</li><li>- Tezden çıkan yayınlar hariç,</li><li>- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)</li></ul>
<p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p>
<p>Gereğini bilgilerinize arz ederim.</p>
<p>Muhammed Nazif GÜMÜŞ</p> 

<b>Öğrencinin Adı Soyadı</b>	Muhammed Nazif GÜMÜŞ
<b>Anabilim Dalı</b>	: Tıp Fakültesi Farmakoloji AD
<b>Öğrenci No</b>	169302018
<b>Programı</b>	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
<b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR 	<b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR Doç. Dr. Hamit Hakan ALP 