T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE KRİTİK HASTA BAKIM ALANINDA UYGULANAN İLAÇLAR ARASINDA İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ALİ KAAN ATAMAN

ACİL TIP

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İzmir-2017

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE KRİTİK HASTA BAKIM ALANINDA UYGULANAN İLAÇLAR ARASINDA İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ACİL TIP

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ALİ KAAN ATAMAN

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Başak BAYRAM

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Dr. Ali Kaan ATAMAN

İÇINDEKİLER

TABLOLAR ..... **II**
ŞEKİLLLER ..... **III**
KISALTMALAR ..... **IV**
I. ÖZET ..... **V**
II. SUMMARY ..... **VI**
III. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
IV. GENEL BİLGİLER **2**
IV. A. İLAÇ ETKİLEŞMELERİ **2**
IV.B. EPİDEMİYOLOJİ **3**
IV.C. MEKANİZMALAR **4**
IV.C.1. Farmakokinetik Etkileşmeler **4**
IV.C.1.a. Emilim **4**
IV.C.1.b. Dağılım **6**
IV.C.1.c. Metabolizma **7**
IV.C.1.d. Atılım **10**
IV.C.2. Farmakodinamik Etkileşimler **11**
IV.C.2.a. Antagonistik Etkileşimler **11**
IV.C.2.b. Potansiyalizasyon/Sinerjizma **12**
IV.C.2.c. İlaç taşıma mekanizmalarındaki değişikliklerden kaynaklı etkileşmeler **12**
IV.C.2.d. Sıvı elektrolit dengesi bozulmalarından kaynaklanan etkileşmeler **12**
IV.D. İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞMELERİ ve ACİL SERVİS **13**
V. GEREÇ ve YÖNTEM **14**
V.A. Araştırmanın Tipi **14**
V.B. Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması ve Çalışma Evreni **14**
V.C. Dışlama kriterleri **14**
V.D. Verilerin Toplanması **14**
V.E. İstatistik analiz **16**
VI. BULGULAR **17**
VII. TARTIŞMA **27**
VIII. KISITLILIKLAR **31**
IX. SONUÇ **32**
X. KAYNAKLAR **33**

TABLOLAR

Tablo 1. Micromedex veri tabanında ilaç-ilaç etkileşmeleri ciddiyetleri

Tablo 2. Hastaların özellikleri ve acil servis sonlanımları

Tablo 3. Hastaların özellikleri ve komorbid hastalıkları ile ilaç-ilaç etkileşmesi arasında ilişki

Tablo 4. İlaç-ilaç etkileşme türlerinin dağılımı

Tablo 5. Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmelerinin dağılımı

Tablo 6. Metabolizma düzeyinde farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmelerinin dağılımı

Tablo 7. Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmelerinin sonucunda ilacın farmakolojik etkisindeki değişiklikler

Tablo 8. Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşmelerinin dağılımı

Tablo 9. İlaç-ilaç etkileşmeleri sonucu etkilenebilecek sistemlerin dağılımı

Tablo 10. İlaç-ilaç etkileşme türlerinin dağılımı

Tablo 11. Kontrendike ilaç-ilaç etkileşmelerinin olası etkileri

ŞEKİLLLER

Şekil 1. Aynı hastada ilaç-ilaç etkileşme sıklığı

Şekil 2. İlaç-ilaç etkileşmelerinin etkileşme seviyesi dağılımı

Şekil 3. Olası ilaç-ilaç etkileşmelerinin kanıt durumu dağılımı

KISALTMALAR

DM: Diyabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

SSS: Santral Sinir Sistemi

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

DDI: Drug-Drug Interactıon

ED: Emergency Department

HF: Heart Failure

HIV: Human Immunodeficiency Virus

BCDSP: The Boston Collaborative Drug Surveilance Program

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CYP: Sitokrom P

NSAII: Non-steroid Antiinflamatuar İlaçlar

ASA: Asetilsalisilik Asit

EKG: Elektrokardiyogram

KVS: Kardiyovasküler Sistem

I. ÖZET :

ACİL SERVİSTE KRİTİK HASTA BAKIM ALANINDA UYGULANAN İLAÇLAR ARASINDA İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: İlaç-ilaç etkileşmeleri tedavinin en önemli değişkenlerinden biri olup, kritik hasta bakımında potansiyel etkileşmeler, çoğu zaman acil servis çalışanları tarafından fark edilmez. Bu çalışmada acil servis kritik hasta bakım alanında hastalara verilen ilaçlar arasındaki ilaç-ilaç etkileşmelerinin oranı, ciddiyeti ve sık ilaç-ilaç etkileşmelerinin saptanması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu geriye dönük kesitsel tanımlayıcı çalışmada, Ocak-Nisan-Temmuz-Aralık 2016, tarihlerinde her ayın ilk 1 haftası içinde acil servise başvuran, kritik hasta bakım alanlarında tetkik ve tedavileri yapılan hastalar arasından, acil servis takibi sırasında birden fazla ilaç tedavisi verilen, zehirlenme dışındaki nedenlerle başvuran hastalardan başvuru sırasına göre ilk 100 hasta çalışmaya dahil edildi. İlaç-ilaç etkileşmelerinin değerlendirilmesi Micromedex® veri tabanı ile yapıldı.

Bulgular: Toplam 400 hastaya acil serviste verilen ilaçlar incelendiğinde, toplam 1901 ilaç "order"ı verildiği, hasta başına ortalama 4,8±2,14 (2-10) ilaç olduğu görüldü. Toplam 369 olası ilaç-ilaç etkileşmesi saptandı. Bunların 173'ü (%46,9) major, 10'u (%2.8) kontrendike ilaç-ilaç etkileşmesiydi. Hastaların 165'inde (%41,5) en az bir ilaç-ilaç etkileşmesi olduğu görüldü. Kullanılan ilaç sayısı ile ilaç-ilaç etkileşme sayısı arasında orta derecede pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü ($r=505$; $p<0,001$). Diyabetes mellitus (DM) ve kalp yetmezliği (KY) tanılı hastalarda acil serviste verilen ilaçlar arasında daha fazla ilaç-ilaç etkileşmesi saptandı (sırasıyla $p=0,016$ ve $p=0,003$). En sık farmakodinamik etkileşme olduğu (n=227; %61,5) ve farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmelerinin en fazla metabolizma (n=60; %54,1) ve emilim düzeyinde (n=33; %29,7) etkileşme olduğu görüldü. Koagülasyon defekti, santral sinir sistemi (SSS) depresyonu ve hipokalemi ilaç etkileşmesine bağlı en sık beklenen yan etkilerdi.

Sonuç: Acil serviste kritik bakım alanında tedavi alan hastaların yarıya yakınında kullanılan ilaçlar arasında etkileşme olasılığı bulunmaktadır. Hastaların DM ve KY tanılarının olması ve kullanılan ilaç sayısının artması durumunda etkileşme olasılığı artmaktadır. Acil serviste kritik hasta bakım alanlarında tıbbi "order" vermeden önce kullanılan ilaçlar arasındaki etkileşme riski değerlendirilmeli ve hastaların olası yan etkiler nedeniyle takipleri planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ilaç-ilaç etkileşmesi, acil servis, kritik bakım

II. SUMMARY :

EVALUATION OF POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS IN CRITICAL CARE AREA OF THE EMERGENCY DEPARTMENT

Introduction and Objective: Drug-drug interactions (DDI) are one of the most important variables of the treatment. Potential DDIs in ED are often not noticed by emergency physcians. The aim of this study was to determine the rate, severity, and frequency of DDIs among patients treated in the critical care area of the emergency department (ED).

Materials & Methods: This retrospective cross-sectional descriptive study was conducted during the first weeks of four months in 2016. The first hundred patients (a total of 400 patients) who were given more than one medication in critical care area of our ED, were enrolled to the study. The medications that given in ED, patient demographics and outcomes were investigated. DDIs were identified using the Micromedex® database.

Results: It was seen that 1901 drug orders were given and the median number of drugs given was 4,8±2,14 (2-10). A total of 369 possible DDIs were detected. Of these, 173 (46.9%) were major and 10 (2.8%) were contraindicated DDIs. At least one DDI was seen in 165 (41.5%) of the patients. There was a moderate positive correlation between the number of drugs used and the number of DDIs ($r=505$; $p<0.001$). DDIs were found to be more frequent in patients who have diabetes mellitus (DM) and heart failure (HF) ($p=0.016$ and $p=0.003$ respectively). The most frequent interactions were pharmacodynamic, and also pharmacokinetic DDIs were mostly abundant in metabolism (n=60; %54,1) and absorption (n=33; %29,7). Coagulopathy, central nervous system (CNS) depression and hypokalemia were the most frequently expected side effects due to DDIs.

Conclusion: There is a possibility of interaction between drugs used in almost half of the patients treated in the critical care area of the ED. In cases of having DM and HF diagnoses of the patients and increasing number of medicines used, the possibility of interaction increases. The risk of interaction between drugs used in critical care in EDs should be assessed without giving a medical order.

Keywords: drug-drug interaction, emergency department, critical care

III.GİRİŞ VE AMAÇ:

Acil serviste kritik hasta başvurularında hastalara çok sayıda farklı ilaç uygulanabilmektedir. Klinikte bu ilaçların birbirleriyle olan olası etkileşmeleri sıklıkla göz önünde bulundurulmamaktadır. Bugüne kadar az sayıda yapılan çalışmada acil kritik hastalar ve rutin acil servis başvurularında ilaç-ilaç etkileşmelerinin sık olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada acil servis kritik hasta bakım alanlarında ilaç-ilaç etkileşme sıklığı ve bunun ciddiyetinin saptanması hedeflenmiştir.

Son dönemlerde acil serviste artan kalabalık, acil serviste hasta bakım kalitesini düşürmektedir (1). Bu kalabalık ortamla birlikte acil servis çalışanlarında artan stres, iletişim bozuklukları ve hasta giriş-çıkışının artması hatalara sebep olabilmektedir (2).

Bazı hatalar özellikle ilaç kullanımı ile ilgilidir. İlaç etkileşmeleri, advers olaylar ve alerjik reaksiyonlar bunlardan bazılarıdır (3). Bunların arasında acil serviste en çok rapor edilen durumlar ise ilaç ilişkili advers olaylardır (4). Özellikle hızlı müdahale esnasında birkaç ilacın aynı anda verilmesi ve uygulanan ilaç kombinasyonları, ilaç-ilaç etkileşmeleri açısından riski daha da arttırır (5).

İlaç-ilaç etkileşmeleri çoğunlukla birden fazla ilacın aynı anda verilmesi ile ya da kronik olarak kullanılan ilaçlarla yeni verilen ilacın etkileşmesi sonucu ortaya çıkar (5). İlaç etkileşmelerinin birçok değişken faktörü vardır (ilaç karakteri,hasta durumu,veriliş yolu gibi). İlaçlar arasındaki potansiyel etkileşmeler, çoğu zaman acil servis çalışanları tarafından fark edilmez (6). İlaç-ilaç etkileşmeleri tedavinin en önemli değişkenlerinden biri olup bunu klinik olarak saptamak güçtür (7). Gelişmiş ülkelerde tıbbi farmakologlar, klinik farmakologlar ve eczacılar ilaç-ilaç etkileşmeleri ve ilaç uygulamaları konusunda danışmanlık yaparak hastaların güvenliliğine katkıda bulunmaktadır (8).

Literatür taramamızda bu konuda acil servislerde yapılmış çalışmaların oldukça az sayıda olduğunu, ülkemizde ise hiç çalışma yapılmadığını saptadık. Bu çalışmanın ülkemiz şartlarında acil serviste ilaç-ilaç etkileşimi sıklığının ve riskli ilaçların saptanması ile klinik uygulamalara yol gösterici olacağını düşünüyoruz.

IV. GENEL BİLGİLER

IV. A. İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

İlaç etkileşmesi;bir hastanın bir ilaca verdiği tepki, başka bir ilacın, yiyeceğin, içeceğin ya da çevresel etkenin varlığına göre değiştiği durumlarda gerçekleştiği kabul edilir (9).

Bu tarz etkileşmelere neden olan sonuçların ortaya çıkmasındaki en büyük sebepler; ilaçların karmaşık hareket mekanizmaları, çoklu etkileri olan çok sayıda yeni tedavi maddelerinin mevcudiyeti ve birden fazla ilaç kullanımının yaygınlaşmasıdır. Piyasaya sürüldükleri anda, bu ilaçların her ne kadar güvenlik profilleri tam olarak tanımlansa da ters reaksiyon potansiyelleri bariz olmayabilir. Son dönemde kalsiyum kanal blokörü midefadrilin tüm dünyaya sürüldükten sonra gelen ciddi ilaç reaksiyon raporları sonucunda piyasadan çekilmesi bu reaksiyonlardan birine örnek olarak gösterilebilir (10). Ayrıca insan bağışıklık yetersizliği (HIV) enfeksiyonunun ilaç tedavisindeki son gelişmeler başka bir örnek olarak verilebilir. Şu anda, viral plazma yükünün hafifletilebilmesi için antiviral kombinasyon tedavisi erken dönemde önerilmektedir. Kombinasyon nedeniyle oluşan sinerjistik etki, bu ilaç-ilaç etkileşmesine olumlu bir örnektir.

Her ne kadar literatürde binlerce ilaç etkileşmesi raporu olsa da, bunlardan sadece belli bir bölümü klinik olarak önemlidir. İlaç etkileşmesinin klinisyen hekim için değeri, potansiyel etkileşmenin hasta için ciddi sonuçları olacak durumlarda, olacakları önceden fark edebilmek ve önlem alabilmektir. Bu önlemler, kombinasyon riskini engellemek için alternatif tedavilere yönelmek, dozda düzenlemeler yapmak veya hastanın durumunu yakından takip etmek yoluyla olabilir. Aynı anda uygulanan iki veya daha fazla ilacın olası sonuçlarını öngörebilmek için, ilaç etkileşmelerinde rolü olan farmakolojik mekanizmalar, daha fazla riskli ilaçların neler olduğu ve en hassas hasta gruplarının kimler olduğu konularında pratik bilgi sahibi olunması şarttır.

IV.B. EPİDEMİYOLOJİ

İlaç-ilaç etkileşme insidansları konusunda kesin bir tahmin yapmak zordur çünkü yayınlanmış çalışmalar bu tanımı farklı şekillerde yapmışlardır. Boston Ortak İlaç Takip Programı (The Boston Collaborative Drug Surveilance Program, BCDSP 1972) 83.000 ilaç maruz kalımında 3600 adet raporlanan ilaç reaksiyonu olduğunu (%4,3) duyurdu. Bunlardan 234 tanesi (%6,5) ilaç-ilaç etkileşmelerine atfedildi (11). Yine bu programda hastanede yatan hastalara verilen ilaçların tarandığı çalışmalardan çıkan sonuç %5'inin ilaç etkileşme potansiyeli olan kombinasyonlar kullanıldığı idi. Hastaneye yatanlardaki ilaç-ilaç etkileşmelerinin epidemiyolojisine bakan bir başka analizde, toplam dokuz çalışma incelendiğinde, raporlanan insidans 0 ile %2,8 arasında bir aralıkta oldu (12).

İlaç reaksiyonlarının incelendiği Harvard Medikal Pratik Çalışması'nda, hastanede yatan hastalarda rastlanan olayların %20'si ilaçlarla ilgiliydi. Bunların %8'inin ilaç etkileşmelerinden kaynaklandığı düşünüldü (13).

Dünyanın çeşitli yerlerinde buna benzer birçok ilaç-ilaç etkileşme çalışması yapılmıştır. ABD'deki bir çalışmada toplumda kullanılan ilaçların etkileşme insidasının %4,1 olduğu ortaya çıktı (14). Avustralya'da yapılan bir çalışmada ilaç yan etkisi sebebiyle hastaneye yatırılan hastaların %4,4'ünin kaynağının ilaç-ilaç etkileşmesi olduğu belirlendi (15). ABD'de toplumdaki ilaç-ilaç etkileşmelerini tespit etmeyi hedefleyen bir çalışmada %4.1 etkileşme insidansı görüldü (16).

Bazı hastalarda etkileşme riski diğer hastalara göre daha fazladır. Bir hastane çalışmasına göre; 6 ile 10 arasında ilaç kullananlarda ilaç-ilaç etkileşmesi görülme oranı %7 iken, aynı çalışmada 16-20 arası ilaç kullanan hastalarda bu oran %40'lara kadar çıkmaktadır (17). İlaç etkileşmeleri özellikle yaşlı veya önemli hastalıkları olan kişilerde ciddi sonuçlar doğurabilir. Yapılan bir çalışmada özellikle hepatik veya renal hastalıkları olanlar, kronik hastalıklarından dolayı uzun süreli tedavi alanlar (AIDS, epilepsi, diyabet gibi), yoğun bakımda olanlar, transplant organ sahipleri, ciddi riskli operasyon geçirenler daha büyük risk altındadır. Aynı çalışma göstermiştir ki, bir hastaya birden fazla reçete yazan doktorların hastaları da risk altındadır (18). Kritik ve/veya yaşlı hastalar sadece çok sayıda ilaç aldıkları için değil, normalde istenmeyen bazı yan etkileri yok edebilecek mekanizmalarının kuvvetsiz olmalarından dolayı da risk altındadırlar (19). Etkileşmeler bazı bireylerde ortaya çıkar, bazılarında çıkmaz. İlaç metabolizmalarını içeren etkileşmelerin etkisi, bir hastadan diğerine çok değişebilir. Bu değişiklik, ilaç metabolizmalarının ilk hızlarındaki ve mikrozomal enzim indüksiyondaki bireysel farklılıklardan kaynaklanır.

IV.C. MEKANİZMALAR

İlaç-ilaç etkileşmeleri oluş mekanizmasına göre farmakokinetik, farmakodinamik olarak sınıflandırılabilir. İlaç-ilaç etkileşmelerinde çoğunlukla birden fazla mekanizma geçerlidir.

IV.C.1. Farmakokinetik Etkileşmeler

Farmakokinetik etkileşmeler ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı sırasında meydana gelen etkileşmelerdir. Bu tip etkileşme sonucunda ilacın vücut sıvılarındaki ve buna bağlı olarak etki yerindeki miktarı değişir. Bunun sonucunda toksik etki, ilaç etkisinde artma veya azalma meydana gelebilir.

IV.C.1.a. Emilim

Çoğu ilaç gastrointestinal mukoza membranları tarafından emilmesi hedeflenerek oral yoldan verilir. İlaç emilimi birçok faktöre bağlıdır. Bunlar ilacın pKa [=iyonizasyon sabitinin (Ka) negatif logaritması = -log Ka]'sı ve lipid çözünürlüğü, formülasyonunun özellikleri, ortamın pH'ı, gastrointestinal sistemin bakteriyal florası ve kan akışı olarak düşünülebilir. Verilen ilaçların emilim hızı ve derecesindeki değişiklikleri ayırdetmek önemlidir. Örneğin, sadece emilim hızındaki bir değişiklik, oral alımdan sonra plazma konsantrasyon-zaman eğrisinin şeklini değiştirir ama kararlı durum ilaç konsantrasyonu değişmeyecektir. Bu değişimler, ilaçların tek tek verildiği durumlarda ve ilaç etkilerinin konsantrasyonunda bir eşik değer mevcutsa önemli olabilir. Bu durumda emilimdeki bir gecikme, özellikle ilacın eliminasyon hızı yüksekse, başarısız tedaviye yol açabilir.

Gastrointestinal pH'ta değişiklikler

İlaç molekülünün büyüklüğü, iyonizasyon derecesi ve lipid/su partisyon katsayısı, ilaçların mükoz membrandan emilim hız ve derecesini değiştirir. İlaçların iyonize olma oranları ortamın pH'sına, ilacın pKa'sına ve formülasyon faktörlerine bağlıdır. Zayıf asit yapısındaki ilaçlar (asetilsalisilik asit gibi) düşük pH seviyelerinde daha iyi absorbe edilirler çünkü non-iyonize form daha fazladır. Bu yüzden gastrik pH'da, antiasit, histamin H_2 reseptör antagonistleri ya da proton pompa inhibitörü kaynaklı değişiklikler diğer ilaçların emilimini etkileyebilir. Örneğin antiasitler, histamin H_2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri, önemli ölçüde ketokanazol ve itrakonazolün biyoyararlanımını azaltabilirler çünkü, bu iki ilaç da optimal emilim için gastrik asiditeye ihtiyaç duyarlar (20).

Gastrointestinal sistemde kompleks formasyon

Belli ilaçlar gastrointestinal yolda diğer ilaçlarla etkileşime geçerek, absorbe edilmeyen komplekslere dönüşebilirler. Örneğin, kinolonun serum düzeyleri, aluminyum ve magnezyum içeren antiasitlerin ard arda verilmesi sonucu dramatik biçimde azaltılabilir (21).

Yine aynı şekilde tetrasiklinlerin emilimleri aluminyum ve magnezyum içeren antiasitler tarafından önemli ölçüde düşürülür. Tetrasiklinler, belirli demir tuzlarındaki diğer iyonları şelatize edebilirler ve sonuç olarak da her iki ilacın absorbsiyon seviyesi düşer. Bu etkileşim demir tuzlarını, tetrasiklinlerden 3 saat önce veya 2 saat sonra vererek engellenebilir (21).

Bazı ilaçların emilimi, aktif kömür gibi adsorbanlar veya kolestiramin gibi anyonik reçineler ile birlikte verilirlerse azalır. Propronolol, digoksin, varfarin, trisiklik antidepresanlar, siklosporin ve tiroksin emilimleri kolestiramin ile azaltılabilir (21).

Bir başka çalışmada; levadopa, levodopa/karbidopa kombinasyonları ve metildopanın emilimlerinin, aynı anda demir içeren tamamlayıcı bir ilacın verilmesi ile azaldığı gösterilmiştir (22).

Akarboz, diyabetes mellitusun tedavisinde kullanılan bir maddedir ve intestinal alfa glukozidazı inhibe eder. Bundan dolayı da nişasta sindirimi ve emilimini geciktirir. Yapılan çalışmalar bu ilacın, digoksinin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürebildiğini göstermektedir (23).

Gastrointestinal motilite

Gastrik boşalmayı veya gastrik motiliteyi etkileyen ilaçlar, diğer ilaçların da emilimini etkileyebilir. Örneğin, levodopa, gastrik mukozada metabolize edilir ve eğer gastrik boşalma geciktirilirse, emilim için değişime uğramamış daha az ilaç bulunur (24).

Antikolinerjik ilaçlar gastrik boşalmayı geciktirebilirler. Bunlar genelde hareket bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Ancak bununla birlikte, levodopanın biyoyaralanımını %50'ye kadar düşürdükleri ve plazma klorpromazin konsantrasyonlarını da önemli derecede düşürdükleri gösterilmiştir (10).

Buna benzer şekilde, diamorfin, petidin ve pentakozin gibi opioidler gastrik boşlamaya engellerler ve parasetamolun emilim hızını oldukça düşürürler (25).

Gastrointestinal prokinetik madde olan metoklopromid gastrik boşalmayı arttırır ve parasetamolün absorbsiyon hızını arttırır. Bu etki, migren tedavisinde avantaj olarak kullanılır. Aynı metoklopromid gibi sisaprid de gastrik boşalmayı arttırır. Aynı etki ile diazepamın da maksimum plazma konsantrasyonunu ciddi derecede arttırdığı saptanmıştır (26). Metoklopramid ve sisaprid tarafından emilimleri hızlanabilecek diğer ilaçlar propranolol, meflokin, lityum ve siklosporindir. Siklosporinin-sisaprid etkileşmesinin ciddi toksisiteye yol açtığı gösterilmiştir (27).

Gastrointestinal florada değişimler

Bakteriyel flora kalın barsakta yoğun olmakla birlikte mide ve ince barsakta daha azdır. Bu nedenle bakteriyel flora değişiminden en çok kalın barsaktan emilen ilaçlar etkilenir. Kişilerin yaklaşık %10'unda digoksin geniş ölçüde flora bakterileri tarafından metabolize edilir. Bu mikroorganizmaların, eritromisin, tetrasiklin ve geniş spektrumlu antibiyotikler gibi ajanlar tarafından inhibisyonu digoksin plazma konsantrasyonunu ciddi şekilde arttırabilir (28).

Antibiyotikler bazı ilaçların, bakteriler tarafından yapılan intestinal hidroliz ve ilacın safraya atılmasını engelleyebilirler. Böylece aktif ana ilacın reabsorbsiyonu değişebilir. Örneğin antibiyotikler, oral kontraseptiflerdeki etinilestradiolun, enterohepatik siklusunu azaltabilir. Bu da östrojen seviyelerinde sirkülasyon düşüşüne yol açar ve tedavi başarısızlığı ortaya çıkabilir (29).

IV.C.1.b. Dağılım

Dağılım, ilacın uygulandığı yerden emildikten sonra önce kan dolaşımına sonra da vücuda dağılmasıdır. İlaçlar, dağılım esnasında başka ilaçlarla etkileşebilir. Genelde bu etkileşmeler proteinlere bağlanma aşamasında oluşur. Plazma albumin molekülü üzerinde aynı yere bağlanan ilaçlar arasında yarışma olduğu için, afinitesi daha yüksek olan bağlanarak diğerinin yerini alır. Bunun sonucunda yer değiştiren ilacın plazma serbest ilaç düzeyi ve buna bağlı olarak etki yerindeki konsantrasyonu artar. Ancak plazmadaki yükselişe paralel olarak ilacın metabolizma ve atılım hızı da artar. Bu nedenle bu tür etkileşmeler özellikle karaciğer ve böbrek gibi eliminasyon organ fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önemlidir.

Birçok ilaç ve bunların metabolitleri plazma proteinlerine bağlanırlar. Özellikle asidik ilaçlar albumine, trisiklik antidepresanlar, lidokain ve propranolol gibi bazik ilaçlar ise α-1-asit glikoprotein ve albumine bağlanırlar. Her ne kadar bu etkileşimler in vitro ortamda

gösterilse de son dönemde yapılan çalışmalar bu gibi etkileşimlerin klinik anlamlılık açısından şüpheli olduğunu göstermiştir (30).

IV.C.1.c. Metabolizma

Çoğu klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşmesinde, etkilenen ilacın metabolizma hızında değişiklikler söz konusudur. Kullanılan bazı ilaçlar yağda çözünür ilaçlardır ve safra veya idrar yoluyla atılabilmeleri için suda çözünür hale dönüştürülmeleri gereklidir. Bu işi birçok organ (böbrekler, akciğer, deri, plasenta gibi) yapabilse de, ilaç metabolizmasından sorumlu ana organ karaciğerdir. Bu dönemde, faz 1 ve faz 2 olarak iki metabolik süreçten bahsedilebilir. Faz 1 reaksiyonları; oksidasyon, indirgenme ve kopmadır (hidroliz ve dekarboksilasyon). Faz 2 reaksiyonlarında da bir konjugasyon mevcuttur. Bu konjugasyon glukuronik asit, sülfat veya glisin gibi maddelerle olabilir. Faz 1 metabolizması genelde mikrozomal karma fonksiyonlu oksidaz sistemini içerir. Bu sistemdeki baş rollerden biri sitokrom P450'dir. Bu enzimlerin birçok farklı formları olduğundan bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir (31).

P450 izoenzimlerinden dört tane alt-aile grubunun, insanlarda en çok kullanılan CYP1, CYP2, CYP3 ilaçlarının metabolizmalarının çoğundan sorumlu oldukları düşünülmektedir. İnsanda ilaçların metabolizmasında CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4 enzimleri en fazla rol oynamaktadır. Bu enzimlerin aktiviteleri genetik, yaş, etnik köken, beslenme, alkol tüketimi gibi bazı özelliklere göre kişiden kişiye değişiklik gösterir. Bu sınıflamaların amacı şudur; enzim tetikleyicileri ve inhibitörleri seçici olarak belli bazı izoformları etkileyebilirler ve sonuçta belli ilaçların metabolizmasını etkilerler. Örneğin omeprazol, 2C alt ailesi tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe eder. Ancak bu inhibisyon 2D (örneğin propranolol) veya 3A (örneğin siklosporin) tarafından metabolize edilen ilaçlarda görülmez.

Enzim indüksiyonu

Enzim indüksiyonu çoğunlukla birkaç gün ile birkaç hafta arasında oluşur. Bu süre doza, indükleyen ilacın farmakokinetik özelliklerine ve etkilenen enzimin aktivitesine bağlıdır. Etki genelde enzim-indükleyen maddenin kesilmesinden sonra bir süre daha devam eder. Klinik kullanımda en etkili olabilecek enzim tetikleyici ajanlar, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve rifampisindir. Kısa yarılanma ömrü olan enzim indükleyiciler (örneğin rifampisin) metabolizmayı, yarı ömrü daha uzun olan ilaçlara göre (örneğin fenitoin) çok daha hızlı tetikleyecektir. Çünkü kararlı durum konsantrasyonlarına çok daha hızlı ulaşacaktır. Enzim indüksiyonu genelde kullanılan ilacın farmakolojik etkisinin azalmasına sebep olur. Ancak bir ilacın aktif metabolite etkiden sorumluysa, bu tam tersi bir etki de oluşturabilir.

Varfarinin metabolizması barbituratlar, fenitoin, karbamazepin ve rifampisin tarafından hızlandırılır. Bu mekanizma P450 izoformu CYP2C9 indüksiyonu ile oluşur (32). Varfarin ile tedavi edilen hastaya fenitoin verilirse, varfarinin antikoagülan etkisi birkaç hafta içinde azalır ve INR düzeyinin istenilen seviyede tutulabilmesi için varfarin dozajının artırılması gerekebilir. Enzim indükleyen ilaç kesildiğinde, enzim aktivitesi normale döner. Ancak bu dönemde varfarinin dozu azaltılmazsa hastada intrakraniyal hemoraji gibi ciddi riskler oluşabilir.

Enzim inhibisyonu

Birtakım ilaçlar mikrozomal enzimleri inhibe ederler. İlaç metabolizmasının inhibisyonu abartılı, uzatılmış tepkilere yok açabilir ve bu da toksisite riskini artırır. Bu inhibisyon karaciğerde yeterince inhibitor bulunduğu an başlar. Bu nedenle, yarı önmü kısa olan ilaçlarda, ilaç alımında 24 saat geçmeden inhibisyon oluşabilir. Bu tip bir etkileşimin klinik açıdan önemi; her iki ilacında dozajına, etkilenen ilacın farmakokinetik özelliklerine ve hastalığın durumu gibi hastaya bağlı özelliklere bağlıdır. Aynı zamanda bu tarz ilaç-ilaç etkileşmeleri terapötik aralığı dar olan, teofilin, oral antikoagülanlar ve fenitoin gibi ilaçları daha çok etkileme potansiyeline sahiptir.

Bazı ilaçlar enzimi sıkıca bağlayarak, aktif olmayan kompleksler oluşturma kapasitesine sahiptir. Örneğin eritromisin, hem varfarin gibi önemli ilaçları metabolize eden CYP1A2'yi inhibe eder, hem de astemizol, sisaprid ve triazolamın aralarında bulunduğu bir çok ilacı metabolize eden CYP3A4'ü inhibe eder. Bu tip bir etkileşimin klinik açıdan önemi etkilenen ilacın tedavi oranına ve inhibe edici ilaç verilmeden önceki, ilk plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Simetidin, oksidatif ilaç mekanizmasını inhibe eder ve fenitoin, diazepam, varfarin ve teofilinin aralarında bulunduğu birçok ilacın yarı ömrünü uzatır (33). Hatta simetidinin metabolize eden enzimlere inhibisyon etkisi; sigara içenlerde ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda daha yüksektir.

Makrolid antibiyotikler sık sık etkileşimlerde rol alırlar. Bu en çok karaciğerdeki CYP3A4 enzim sisteminin inhibisyonu ile olur (34). Eritromisin; karbamazepin, siklosporin ve teofilinin serum seviyelerini önemli oranda yükseltir. Ayrıca, toksik etkiler görülebildiği saptanmıştır.

Bazı enzim inhibitörleri (makrolidler de dahil), EKG üzerinde QT aralığını uzatma potansiyeli olan ilaçların birikimine neden olabilir (35). QT uzaması ciddi aritmilere (Torsades de Pointes, Ventriküler Fibrilasyon gibi) sebep olabilir (36). Bunun temelinde repolarize edici potasyum kanallarında ilaç tarafından indüklenen bir blok oluşması, bunun sonucunda hareket potansiyelinin ve süresinin uzaması olarak bilinmektedir.

Siklosporinin metabolizması, diltiazem, verapamil, antifungal bazı ilaçlar, eritromisin ve klaritromisin tarafından inhibe edilir. Bunun sonucunda renal, hepatik ve nörolojik sonuçlar doğabilir. Bu etkileşimler organ nakil olanlarda immunsupresyonu sağlamak amacıyla daha az siklosporin kullanmak için araştırılmıştır.

HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri ilaç etkileşim riski yüksek ilaçlardır. Çünkü, CYP450 bazlı oksidatif metabolizmanın kuvvetli inhibitörleridir. Bu nedenle bu ilaçların CYP450 ile metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşimi söz konusudur. Örneğin, erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan sildenafil bu ilaçlara örnektir. Olası bir etkileşimde sildenafilin baş ağrısı, kızarıklık ve hipotansiyon gibi yan etkileri ortaya çıkabilir (37). HIV sebebiyle ritonavir ve sakuinavirle tedavi edilen 47 yaşındaki bir erkek hastanın, erektil disfonksiyon için sildenafil aldığında miyokardiyal enfarktüs geçirdiği raporlanmıştır. Bu potansiyel etkileşimi açıklamak için daha çok veriye ihtiyaç vardır ama bu zamana kadar bilinenlere bakılarak söylenebilir ki; sildenafilin proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımına çok dikkat edilmelidir.

IV.C.1.d. Atılım

Atılım içeren etkileşimlerin çoğu böbreklerde olur. Böbreklere giden kan tübüllerin glomerüllerine gider. Burada glomerüler membranın gözeneklerinden geçecek kadar küçük olan moleküler tübüllerin lümenlerinde filtrelenir, daha büyük moleküller ise kalır.

Atılım düzeyindeki ilaç-ilaç etkileşmeleri glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve tübüler geri emilim aşamalarındaki değişikliklikliklere bağlı olarak oluşur ve ilaç atılımının artması veya azalması ile sonuçlanır. Bir ilacın diğer bir ilacın plazma proteinlerine bağlanmasını azaltması, serbest ilacın glomerüler filtrasyonla atılımını arttırır.

Üriner pH'ta değişiklikler

İlaçların pasif diffüzyonla emilimi ilacın ne kadar non-iyonize ve yağda çözünür formda olduğuna bağlıdır. Sadece non-iyonize form yağda çözünürdür ve tekrar tübül membranına yayılabilir. Yani, alkali pH'ta, zayıf asit yapısındaki ilaçlar çoğunlukla iyonize ve yağda çözünür olmayan moleküller olarak bulunurlar. Bunlar, tübül hücrelerine aktarılamadığı için idrarla atılırlar. Bu ilaçların renal klerensi, idrar alkali yapılırsa artacaktır. Bu nedenle oluşan ilaç etkileşim mekanizmasının klinik önemi çok yüksek olmasa da, klinisyenler bu etkiden faydalanarak ilaç eliminasyonunu arttırmak ve hastaları ilaçların toksik etkilerinden daha hızlı uzaklaştırmak için kullanırlar (38).

Aktif renal tübül atılımında değişiklikler

Böbrek tübülünde 2 farklı ilaç aynı aktif taşıma sistemini kullanıyorsa, bu konuda birbirleri ile yarışabilirler. Bu nedenle, bir ilaç, diğerinin renal atılımına etki ederek birikime veya toksisiteye sebep olabilir. Bu inhibitor etkinin başlaması ve durması çoğu zaman kompetetif doğasından dolayı hızlıdır ve konsantrasyon bağımlıdır. Bu yarışma tedavi amacıyla kullanılabilir. Örneğin, probenesid, penisilinin serum konsantrasyonunu, tübüler sekresyonunu inhibe ederek arttırır (39).

Renal Kan Akımında değişiklikler

Renal kan akımı, renal damar genişletici prostaglandinlerin üretimi ile bir miktar kontrol edilir. Bu prostaglandinlerin sentezi inhibe edilirse (örneğin indometazin ile), lityum gibi ilaçların renal atılımı serum seviyelerini ciddi derecede yükseltecek şekilde sonuçlanabilir. Buna rağmen lityumun serum seviyeleri, bazı kuvvetli prostaglandin sentetaz inhibitörlerinden (örneğin aspirin) etkilenmez. Bu etkileşimdeki rol oynayan mekanizma hala net değildir. Ancak şunu söyleyebiliriz ki; lityum kullanan her hasta, nonsteroidal antiinflamatuar ilaç (NSAII) kullanacaksa, serum seviyelerini yakından takip etmelidir.

P-glikoproteinler:

P-glikoprotein (P-gp), birçok ilacın transportunu gerçekleştiren ATP bağımlı bir effluks transmembran proteinidir. İlk kez tömör hücrelerinde tanımlanmasına rağmen, karaciğer, böbrek, ince bağırsak, kolon, beyin, kalp, periferal sinirler, adrenal bezler ve testis gibi normal dokularda da bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle ince bağırsak, santral sinir sistemi, karaciğer ve böbrek gibi dokularda yüksek oranda eksprese edilen P-gp'ler ilaç emilimi, dağılımı ve atılımında rol oynamaktadır. P-gp'ler bir effluks taşıyıcı olarak ağız yolu ile verilen ilaçları lumen içine pompalayarak biyoyararlanımını azaltır, safra ve idrarla ilacın atılımını sağlar ve dokulara dağılımını sınırlar. P-gp'ler antineoplastikler, HIV proteaz inhibitörleri, immünsupresanlar, kardiyovasküler sistem ilaçları ve antimikrobiyal ilaçlar gibi çok sayıda ilacın substratıdır. P-gp'ler ilaç-ilaç etkileşmelerinde önemli bir role sahiptir. P-gp'leri inhibe eden veya indükleyen ilaçlar P-gp substratı olan ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında bu ilaçların farmakokinetiklerini değiştirebilirler. Klaritromisin, eritromisin, ritonavir ve verapamil P-gp'leri inhibe eder. Rifampisin ise P-gp'leri indükler. Örneğin; digoksin bir P-gp subtratıdır, klaritromisin gibi makrolid grubu antibiyotilerle birlikte kullanımı digoksin toksisitesine yol açabilir (40).

IV.C.2. Farmakodinamik Etkileşimler

Farmakodinamik etkileşimler daha çok, aynı reseptörler veya fizyolojik sistemlere etki eden ilaçların, sinerjistik ya da antagonistik etki göstermesiyle meydana gelir.

IV.C.2.a. Antagonistik Etkileşimler

Belli bir reseptör tipinde agonist etkiye sahip bir ilacın, aynı reseptörde antagonist etki gösteren ilaçlarla etkileşime girmesi beklenir. Örneğin salbutamol gibi bir seçici β_2 adrenerjik reseptör agonistinin bronkodilatör etkisi, β-adrenerjik reseptör antagonisti tarafından antagonize edilecektir (9).

Reseptör düzeyinde oluşan etkileşmelerinin birçok örnekleri vardır ve bazıları tedavi avantajı olarak kullanılırlar. Antagonistler, bir başka ilacın reseptör alanındaki etkisini tersine çevirmek için kullanılırlar. Örneğin, opiyoid antagonisti naloksan ve benzodiazepin antagonisti flumazenil bu sebeple kullanılır.

IV.C.2.b. Potansiyalizasyon/Sinerjizma

Benzer farmakolojik etkileri olan iki ilaç beraber verilirse etkileri aditif olabilir. Örneğin; NSAII ve varfarin kanama riskinde ciddi artışa sebep olabilirken, verapamil ve β-adrenerjik reseptör antagonistleri birlikte kullanıldıklarında bradikardi ve asistoli riskini arttırırlar.

IV.C.2.c. İlaç taşıma mekanizmalarındaki değişikliklerden kaynaklı etkileşmeler

Bir ilaç, diğerinin geri alımına ve intraselüler hareket alanlarına taşınmasına müdahale edebilir. Örneğin, guanetidin ve debrisokin gibi adrenerjik nöronları bloke eden ilaçların antihipertansif etkileri, trisiklik antidepresan ilaçlar tarafından bu mekanizma ile engellenebilir. Yine aynı şekilde amfetaminin tedavi dozları, psödoefedrin, fenotiyazin ve trisiklik antidepresanlar, adrenerjik nöron blokörlerinin hipotansiyon etkisini inhibe edebilirler. Bunu, onların noradrenalin depolama sahalarına ulaşmalarını engelleyerek yaparlar (41).

IV.C.2.d. Sıvı elektrolit dengesi bozulmalarından kaynaklanan etkileşmeler

Elektrolit dengesinde değişiklikler ilaçların etkisini de değiştirebilir. Bu, özellikle miyokardiyum, nöromuskuler iletim ve böbrekler üzerinde çalışan ilaçlarda geçerlidir. Önemli bir etkileşim kardiyak glikozidin etkilerinin potansiyalizasyonudur; örneğin diüretikler plazma potasyum konsantrasyonunu azaltarak, digoksin toksisite riskini artırabilirler.

Lityum zehirlenmesi, diüretikler -özellikle tiyazidler- ve ACE inhibitörleri kullanılarak oluşabilir. Aynı zamanda NSAII ile de lityum toksisitesi oluşabilir. Bunun temel nedeni, prostaglandin bağımlı renal atılım mekanizmalarının NSAII ile inhibisyonudur. Ayrıca NSAII'lar renal fonksiyonu bozabilir, bunun sonucunda, su ve sodyum tutulur. Böylece etkileşim oluşturabilir. Aynı şekilde NSAII'lar diüretiklerin ve ACE inhibitörlerinin kalp yetmezliği sırasındaki olumlu etkilerini birçok sebeple olduğu gibi elektrolit dengesizliği yaparak da azaltabilir (42). Kalp yetmezliği semptomlarının NSAII kullanımı ile kötüleşmesinin görülmesi nadir değildir.

IV.D. İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞMELERİ ve ACİL SERVİS

Acil servislerdeki kalabalık, çoklu hastalıklara sahip hastalar ve bu hastaların fazla sayıda ilaç kullanması, acil serviste ilaç etkileşimi riskini oluşturan en önemli sebeplerdendir. Hatta acil servislerde müdahaleler esnasında hızlı olabilmek için, hastanın önceki tedavilerini bilmeden dahi ilaç uygulamaları yapılabilmektedir. Bu nedenle, tahmin edilemeyen ilaç-ilaç etkileşmelerinin olması olasıdır. Ancak, acil serviste bu konuda kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışamalarda, acil servislere başvuran genel hasta popülasyonu içinden riskli hasta popülasyonu incelenmiştir ve bunun için hastalara verilen ilaç sayıları ve hastaların yaşlarına göre çalışma popülasyonu belirlenmiştir.

Gaddis ve ekibinin 2002 yılında yaptığı çalışmada, hastaların acil servise başvurusundan sonra acil serviste verilen ilaçları geriye dönük incelenmiştir. İki yüz hastanın alındığı bu çalışmada, hastalara ortalama 7.2 ilaç verildiği ve Micromedex® ilaç veritabanı ile taratıldığında toplamda 73 ilaç-ilaç etkileşmesi olabilecek tedavi verildiği gözlenmiştir.Verilen ilaçlardan en çok digoksin ve varfarinin etkileşmede rol oynadığı gözlenmiştir (43).

Yine benzer bir yöntemle Sao Paolo'da Meiry Okuno ve ekibinin bir eğitim araştırma hastanesinin acil servisinde yaptığı çalışmada, 200 hastaya verilen ilaçlar incelenmiştir. Ortalama 4.97 ilaç verilen hastaların tedavisinde, Drug.com veritabanına göre toplam 529 potansiyel ilaç-ilaç etkileşmesi gözlenmiştir. Bu, toplam verilen ilaçların %79.5'unda ilaç-ilaç etkileşmesi olduğunu göstermiştir. Drug.com veritbanı değerlendirmesine göre bu etkileşimlerin 109'u ağır etkileşmelerdir (44).

Diğer çalışmalarda da bu çalışmalara benzer şekilde, fazla sayıda ilaç kullanılan ve daha yaşlı hastalara verilen ilaçlar arasında ilaç-ilaç etkileşme olasılığının olduğu bildirilmiştir (43-46). Literatür taramamızda, ülkemiz acil servislerinde ilaç-ilaç etkileşmelerini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık.

V. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu izni (Sayı No: 71146310 [2016-CE-006]) alındıktan sonra başlatıldı.

V.A. Araştırmanın Tipi

Geriye dönük, kesitsel, tanımlayıcı çalışma

V.B. Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması ve Çalışma Evreni:

Acil servisimizde kritik bakım alanında yılda izlenen hasta sayısının yaklaşık 17.000 olduğu belirlendi. Meiry Fernanda Pinto Okuno ve ekibinin çalışmasında ilaç-ilaç etkileşme sıklığı yaklaşık %5 olarak bildirilmişti (9). Bu bilgi kullanılarak %95 güven aralığında çalışmaya alınması gereken hasta sayısı 376 olarak belirlendi (www.openepi.com).

Bu nedenle ocak 2016, nisan 2016, temmuz 2016, aralık 2016 tarihlerinde, her ayın ilk 1 haftası içinde acil servise başvuran, kritik hasta bakım alanlarında tetkik ve tedavileri yapılan (resüsitasyon ve monitörlü gözlem) hastalar arasından başvuru sırasına göre ilk 100'er hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların belirlenmesi için Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nde (HBYS) 2001 koduyla yatış verilen hastalar başvuru süresine göre sıralandı. Bu hastalardan acil servis takibi sırasında birden fazla ilaç tedavisi verilen ve dışlama kriterlerini taşımayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

V.C. Dışlama kriterleri

1. Dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar
2. İstemli ya da kaza ile yüksek doz ilaç alımı nedenli başvuran hastalar
3. Alkol ya da diğer toksinlerle akut zehirlenme ile başvuran hastalar
4. İlaç kötüye kullanımı olan hastalar

V.D. Verilerin Toplanması

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, başvuru şikayetleri, başvuru zamanları (mesai içi/dışı, hafta içi/sonu), aldıkları son tanılar HBYS sisteminden incelenerek Veri Kayıt Formuna işlendi (Form 1). Hastaya acil serviste verilen ilaçlar, uygulama yolu ve saati ile kayıt edildi. Hastadan laboratuvar testleri görülmüşse (BUN, kreatinin, albumin, ALT, AST, elektrolitleri) bu forma işlendi.

Hastalara verilen ilaçlar değerlendirilirken, hastanın başvurusundan itibaren ilk 24 saat içerisinde hastaya uygulanan ilaçlar değerlendirmeye alındı. İlk 24 saatten daha uzun süre hasta acil serviste takip edilmiş olsa bile, bu ilaçlar değerlendirmeye dahil edilmedi.

İlaç-İlaç etkileşmelerinin değerlendirilmesi

İlaç-ilaç etkileşmelerini değerlendirmek için Micromedex® veri tabanı kullanıldı. İlaç-ilaç etkileşmeleri bu veritabanında hafif, orta, ağır, kontrendike ve bilinmeyen olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). İlaç-ilaç etkileşmelerinin derecesi (hafif, orta, ağır ve kontrendike) ve olası mekanizması (farmakodinamik/farmakokinetik) Micromedex® veri tabanına göre değerlendirilerek, Form 2'ye kaydedildi.

Tablo 1. Micromedex veri tabanında ilaç-ilaç etkileşmelerinin ciddiyetleri

Değerlendirme	Ciddiyet/önem		Açıklama
X	Kontrendike	Kombinasyondan kaçın	İlaçların birlikte kullanımı kontrendike
D	Ciddi	Tedavi modifikasyonunu düşünün	Etkileşme hayatı tehdit edebilir ve/veya önemli adverse olaylardan kaçınmak/engellemek için tıbbi müdahale gerekebilir
C	Orta	Tedavi montörizasyonu	Etkileşme, hastanın durumunun daha da şiddetlenmesine ve/veya tedavide bir değişiklik gerekmesine neden olabilir
B	Hafif	Takibe gerek yok	Etkileşmenin klinik etkileri sınırlı olacaktır. Yan etkilerin sıklığını veya şiddetini artırmayı içerebilir, ancak genellikle tedavide büyük bir değişiklik gerektirmez
A	Bilinmeyen	Etkileşme bilinmiyor	-

Bu değerlendirmeler proje ekibinde yer alan iki tıbbi farmakoloji öğretim üyesi tarafından yapıldı. Değerlendirme ile acil servisimizde kritik hastalarda ilaç-ilaç etkileşmesi için riskli ilaçları ve hasta grupları belirlendi.

V.E. İstatistik analiz

Verilerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corparation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için, sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin homojenliği için One Sample Binomial testi, birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilirken, Fisher Exact testi sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değer olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov Smirnov ile test edildi. Acil serviste verilen ilaç sayısı ile ilaç-ilaç etkileşmesi arasındaki korelasyon Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup, p değeri 0.05 ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

VI. BULGULAR

Demografik veriler:

Her ayın ilk haftalarından seçilen 100'er (toplam 400) hasta analiz edildi. Seçilen 400 hastanın %42,0'si kadın (n=168), %58,0'i (n=232) erkek ve kadın/erkek oranı 0,7 idi (Tablo 1). Çalışmaya alınan hastalarının yaşlarının ortalaması 65,8 ± 18,5 (17-96) idi.

Komorbid hastalıklar:

Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde, 283 hastanın en az bir komorbid hastalığı olduğu, 117'sinin ise komorbid hastalığı olmadığı saptandı. En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (HT, n=171; %42,7), diyabetes mellitus (DM, n=89; %22,3) ve kalp yetmezliği (n=67; %16,7) idi (Tablo 1).

Hastaların sonlanımların:

Hastaların; 151'i (%37,7) servise yatırılırken,147'si (%36,8) acil servisten taburcu edildi.Geriye kalan hastaların 78'i (%19,5) yoğun bakıma yatırılırken, 24'ünün öldüğü (%6,0) saptandı (Tablo 1).

Tablo 2. Hastaların özellikleri ve acil servis sonlanımları

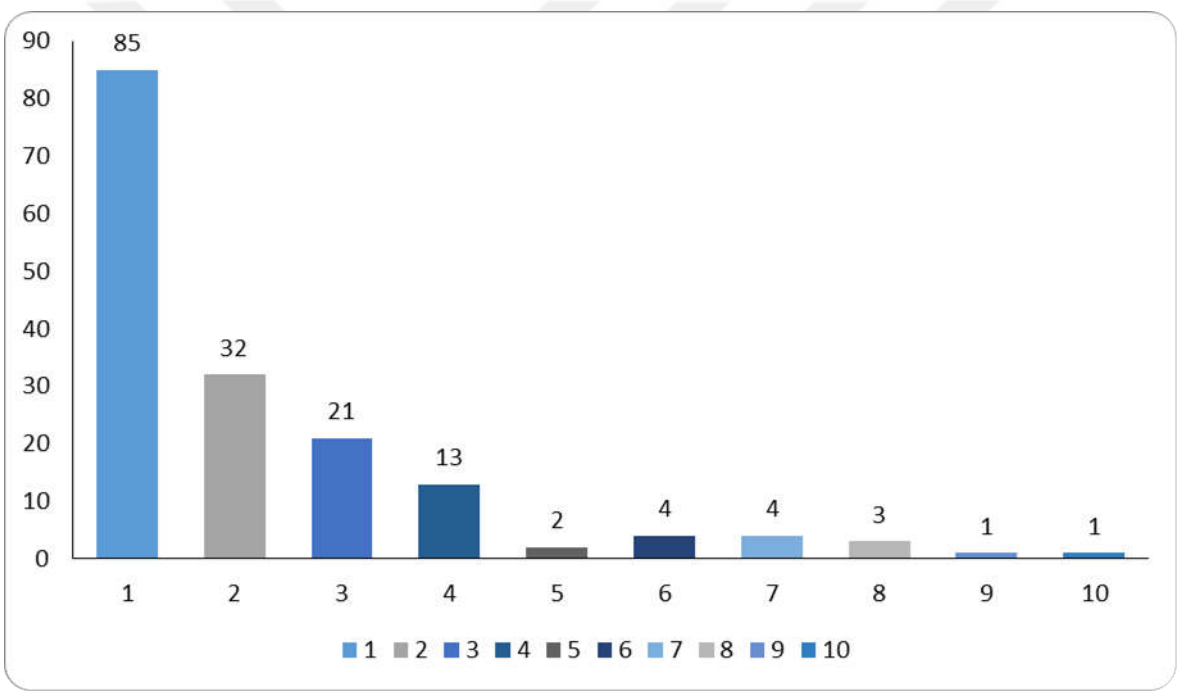
	Özellik	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Cinsiyet	Kadın	168	42,0
	Erkek	232	58,0
	Toplam	***400***	***100***
Komorbid Hastalık	Hipertansiyon	171	42,7
	Diyabetes mellitus	89	22,3
	Kalp yetmezliği	67	16,7
	KOAH	60	15,0
	Kanser	48	12,0
	Böbrek Yetmezliği	31	7,8
	Karaciğer hastalığı	8	2,0
	Komorbid hastalık yok	117	29,2
	Toplam	***400***	***100***
Sonlanım	Servise yatış	151	37,7
	Taburcu	147	36,8
	Yoğun Bakıma yatış	78	19,5
	Ölüm	24	6,0
	Toplam	***400***	***100***

Acil serviste uygulanan ilaçlar:

Hastalara acil serviste toplam 1901 ilaç "order"ı verildiği, verilen ilaç sayısı ortalamasının 4,8±2,14 (2-10) olduğu görüldü.

İlaç-ilaç etkileşmeleri:

İlaç-ilaç etkileşmeleri değerlendirildiğinde, 235 hastaya verilen ilaç tedavilerinde (%58,8) herhangi bir ilaç-ilaç etkileşmesine rastlanmadı. Hastaların 165'inde (%41,2) ise en az bir ilaç-ilaç etkileşmesi olduğu görüldü. Uygulanan ilaç tedavilerinde, toplam 369 ilaç-ilaç etkileşmesi saptandı. Aynı hastada görülen en fazla ilaç-ilaç etkileşme sayısı 10 olarak bulundu ve hastaların 1'inde (%0,3) görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Aynı hastada ilaç-ilaç etkileşme sıklığı

Kullanılan ilaç sayısı ile ilaç-ilaç etkileşme sayısı arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendiğinde, orta derecede pozitif yönde bir korelasyon olduğu görüldü ($r=505$; $p<0,001$).

İlaç- ilaç etkileşmeleri ile hastaların özellikleri ve komorbid hastalıkları arasındaki ilişki incelendiğinde, hastaların cinsiyetleri, 65 yaş üzerinde ya da altında olması arasında ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Hastaların yaşları ile acil serviste verilen ilaç sayısı arasında

düşük korelasyon bulunduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (r=0,036; p=0,472). DM ve kalp yetmezliği tanılı hastalarda acil serviste verilen ilaçlar arasında daha fazla ilaç-ilaç etkileşmesi olduğu görüldü (sırasıyla p=0,016 ve p=0,003). Diğer komorbid hastalıklarla acil serviste ilaç-ilaç etkileşme sıklığı açısından anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05)(Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların özellikleri ve komorbid hastalıkları ile ilaç-ilaç etkileşmesi arasında ilişki

		İlaç- İlaç Etkileşmesi				**P değeri**
		Var		***Yok***		
		Sayı (n)	***Yüzde (%)***	***Sayı (n)***	***Yüzde (%)***	
Cinsiyet	***Kadın***	66	39,3	102	60,7	0,395
	Erkek	101	43,5	131	56,5	
Yaş	***>65 yaş***	107	43,1	141	56,9	0,470
	<65 yaş	60	39,5	92	60,5	
HT	***Var***	79	46,2	92	53,8	0,107
	Yok	87	38,2	141	61,8	
DM	***Var***	47	52,8	42	47,2	**0,016**
	Yok	120	38,6	191	61,4	
Kalp Yetmezliği	***Var***	39	58,2	28	41,8	**0,003**
	Yok	128	38,4	205	61,6	
KOAH	***Var***	25	41,7	35	58,3	0,319
	Yok	142	41,9	197	58,1	
Kanser	***Var***	16	33,3	32	66,7	0,139
	Yok	150	42,7	201	57,3	
Böbrek Yetmezliği	***Var***	16	51,6	15	48,4	0,166
	Yok	151	40,9	218	591	
Karaciğer Hastalığı	***Var***	4	50,0	4	50,0	0,724
	Yok	162	41,4	229	58,6	

Hastalarda tespit edilen olası ilaç-ilaç etkileşme türleri incelendiğinde, en sık "farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşmeleri"nin (%61,5) görüldüğü, %25,5'sinin ise "farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmeleri" olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. İlaç-ilaç etkileşme türlerinin dağılımı

Etkileşme türü	Sayı (n)	Yüzde (%)
Farmakodinamik	227	61,5
Farmakokinetik	94	25,5
Farmasötik	2	0,5
Farmakodinamik + Farmakokinetik	17	4,6
Bilinmeyen	29	7,9
TOPLAM	**369**	**100,0**

Olası "farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmeleri"nin dağılımı incelendiğinde ise, en sık "metabolizma" düzeyinde etkileşmelerin olabileceği (n=60; %54,0), bunu "absorbsiyon" düzeyinde etkileşmelerin (n=33; %29,8) izlediği görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmelerinin dağılımı

Farmakokinetik etkileşme türü	Sayı (n)	Yüzde (%)
Metabolizma	60	54,0
Absorbsiyon (emilim)	33	29,8
Eliminasyon (atılım)	13	11,7
Dağılım	10	10,9
Metabolizma + Eliminasyon	3	2,7
Absorbsiyon + Eliminasyon	1	0,9
TOPLAM	**111**	**100,0**

Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmelerinden metabolizma düzeyinde olabilecek olası etkileşmelerinin en sık "sitokrom P (CYP) enzim inhibisyonu" ile gerçekleşebileceği (%63.5), %30.1'sının ise "CYP enzim düzeyinde kompetisyon (yarışma)" ve sadece %4.8'sının "CYP enzim indüksiyonu" sonucu oluşabileği bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Metabolizma düzeyinde farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmelerinin dağılımı

Etkileşme türü	Sayı (n)	Yüzde (%)
CYP enzim inhibisyonu	40	63,5
CYP enzim indüksiyonu	3	4,8
CYP enzim düzeyinde kompetisyon (yarışma)	19	30,1
Bilinmeyen	1	1,6
TOPLAM	**63**	**100,0**

Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmelerinin sonucunda, etkileşen ilaç/ilaçların farmakolojik etkisinde/etkilerinde en sık "artma" (%50.5) oluşabileceği, %36.0'ünde ise "azalma" oluşabileceği saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmelerinin sonucunda ilacın farmakolojik etkisindeki değişiklikler

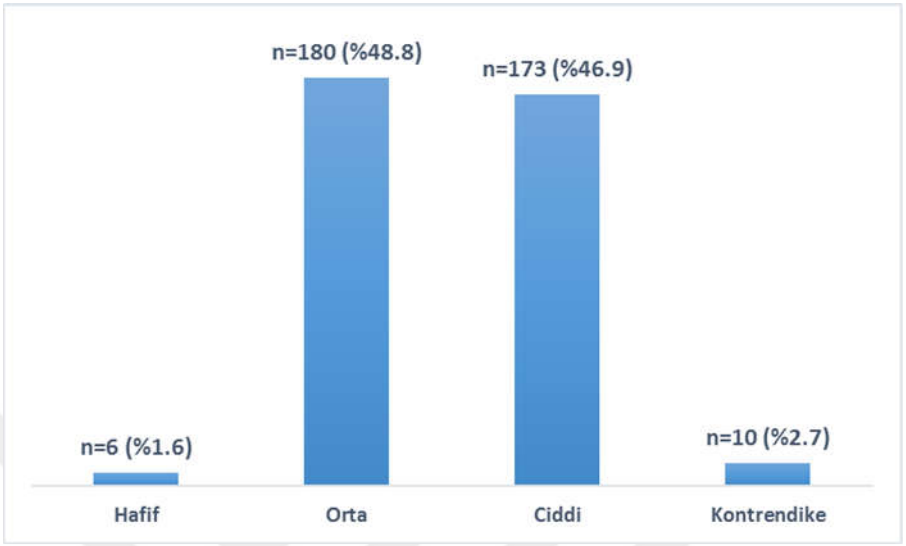
İlaç etkisinde değişiklik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Artma	56	50,5
Azalma	40	36,0
Bilinmeyen	15	13,5
TOPLAM	**111**	**100,0**

Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşmelerinden ise en sık "additif etki"nin (n=152; %62.3) görülebileceği bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşmelerinin dağılımı

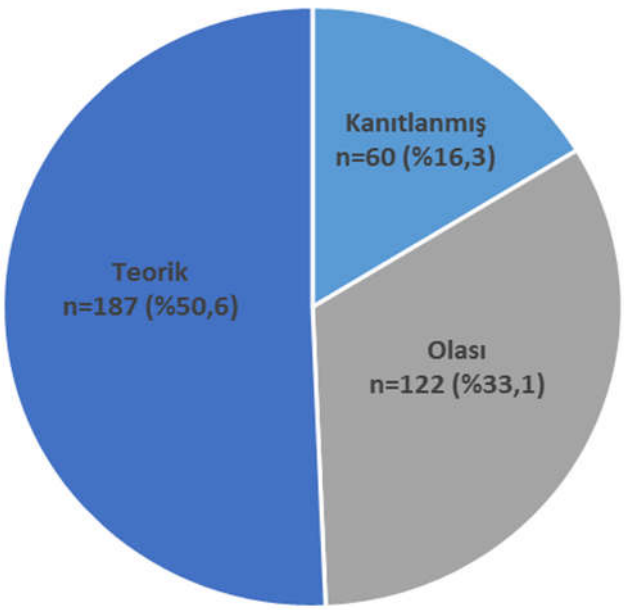
Farmakodinamik etkileşme türü	Sayı (n)	Yüzde (%)
Additif etki	152	62,3
Additif etki + Sinerjistik etki	2	0,8
Additif etki + Diğer	1	0,4
Diğer	89	36,5
TOPLAM	**244**	**100,0**

İlaç-ilaç etkileşmeleri ciddiyetine göre sınıflandığında, toplam 369 ilaç-ilaç etkileşmesinin %46,9'unun (n=173) ciddi, %48,8'inin (n=180) orta ve %1,6'sının (n=6) ise hafif olduğu saptandı. On (%2,7) ilaç-ilaç etkileşmesi ise "kontrendike" idi (Şekil 2).



Şekil 2. İlaç-ilaç etkileşmelerinin etkileşme seviyesi dağılımı

İlaç-ilaç etkileşmelerin kanıt düzeyleri ise "teorik", "kanıtlanmış" ve "olası" olarak sınıflandırıldığında, en sık kanıt düzeyinin "teorik" (n=187; %50,6) olduğu ve sadece %16,3'ünün (n=60) "kanıtlanmış olduğu bulundu (Şekil 3).



Şekil 3. Olası ilaç-ilaç etkileşmelerinin kanıt durumu dağılımı

İlaç-ilaç etkileşmeleri sonucu etkilenebilecek sistemler:

Acil serviste hastalara uygulanan ilaçların, ilaç-ilaç etkileşmeleri sonucunda etkilenebilecek organ sistemleri incelendiğinde, en sık "kardiyovasküler sistem" bulgularının oluşabileceği saptandı (n=64; %21,7). Kardiyovasküler sistem bulgularından görülebilecek en sık olası bulgu ise EKG'de "QT uzaması" idi (Tablo 9).

Tablo 9. İlaç-ilaç etkileşmeleri sonucu etkilenebilecek sistemlerin dağılımı

Etkilenen Sistem	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kardiyovasküler sistem (KVS)	***64***	***21,7***
- QT uzaması riski	17	5,8
- Bradikardi / Sinus arresti riski	9	3,1
- Hipotansiyon riski	13	4,4
- Hipertansiyon riski	1	0,3
- Diğer	24	8,1
Elektrolit	***22***	***7,4***
- Hipokalemi riski	21	7,1
- Diğer	1	0,3
Hematolojik sistem	***59***	***20,0***
- Koagülasyon defekti (kanama) riski	57	19,3
- Diğer	2	0,7
Prostaglandin üretiminde azalma	***63***	***21,4***
Santral sinir sistemi	***58***	***19,7***
- SSS depresyonu riski	39	13,2
- Serotonin sendromu riski	8	2,7
- Diğer	11	3,7
Gastrointestinal sistem (GİS)	***4***	***1,4***
- GİS kanama riski	2	0,7
- Ülserasyon riski	2	0,7
Antibiyotik biyoyararlanımında azalma	***20***	***6,8***
Diğer	***5***	***1,7***
TOPLAM	**295**	**100,0**

En sık olası ilaç-ilaç etkileşmelerinin, sırasıyla albuterol-furosemid (n=19), aspirin-metoprolol (n=18) ve aspirin-clopidogrel (n=16) arasında olduğu bulundu (Tablo 10**).**

Tablo 10. İlaç-ilaç etkileşme türlerinin dağılımı

ETKİLEŞEN İLAÇ-İLAÇ	SAYI (N)	CİDDİYET	KANIT DURUMU	TİPİ	RİSK	TAKİP İÇİN GEREKSİNİM
Albuterol-Furosemid	19	Orta	Teorik	FD	Hipokalemi riskinde artma ve EKG değişiklikleri	EKG, elektrolit
Aspirin-Metoprolol	18	Orta	Olası	FD	Renal prostaglandin sentezinde azalma (Metoprolol'un antihipertansif etkisinde azalma	Kan basıncı monitörizasyonu
Aspirin - Klopidogrel	16	Ciddi	Teorik	FD	Kanama riskinde artış	Klinik takip
Klopidogrel - Atorvastatin	14	Orta	Kanıtlanmış	FK	Klopidogrelin aktif metabolitlerinde azalma	Klinik takip
Aspirin - Kaptopril	14	Orta	Kanıtlanmış	FD	Prostaglandin sentezinde azalma (Kaptoprilin antihipertansif etkisinde azalma)	Kan basıncı monitörizasyonu
Pantoprazol - Sultamisilin	11	Orta	Teorik	FK	Sultamisilin'in GİS absorbsiyonunda azalma	Klinik takip
Aspirin - Nitrogliserin	10	Orta	Olası	FD+FK	Nitrogliserinin plazma konsantrasyonunda artma; birlikte trombosit inhibisyonunda artış	Kan basıncı monitörizasyonu
Meperidin-Midazolam	9	Ciddi	Olası	FD	Additif SSS depresyonu. Artmış sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm	Solunum ve bilinç monitörizasyonu
Klopidogrel - Enoksaparin	9	Ciddi	Teorik	FD	Kanama riskinde artış	Klinik takip
Aspirin - Furosemid	8	Ciddi	Olası	FD	Renal prostaglandin sentezinde azalma, renal toksisite riskinde artış, renal kan akımında azalma	Kan basıncı monitörizasyonu; BUN-Kreatinin takibi
Fentanil-Midazolam	7	Ciddi	Teorik	FD	Additif SSS depresyonu, solunum depresyonu, ciddi sedasyon, hipotansiyon	Solunum, kan basıncı ve bilinç monitörizasyonu
Amiodoron-Metoprolol	6	Orta	Kanıtlanmış	FD	Semptomatik bradikardi ve sinus arresti gelişebilir, AV nodun refraktör periyodu uzar	Kalp hızı ve ritm monitörizasyonu, EKG
Aspirin - Ramipril	6	Orta	Teorik	FD	Renal prostaglandin sentezinde azalma	Kan basıncı monitörizasyonu

Etkileşen İlaç-İlaç	Sayı (n)	Ciddiyet	Kanıt Durumu	Tipi	Risk	Takip İçin Gereksinim
Midazolam-Ranitidin	6	Orta	Teorik	FK	Gastrik asiditede azalma, midazolam biyoyararlanımında artma	Solunum ve bilinç monitörizasyonu
Klopidogrel - Omeprazol	5	Ciddi	Kanıtlanmış	FK	Klopidogrelin aktif metabolitlerinde ve klinik etkisinde azalma	Klinik takip
Furosemid-Ramipril	5	Orta	Olası	FD	Vazodilatasyon ve intravasküler volümde azalma, postural hipotansiyon, natriürez	Kan basıncı monitörizasyonu, Kan Na düzeyi takibi
Midazolam-Propofol	5	Ciddi	Teorik	FD	Additif SSS depresyonu ve kardiyorespiratuvar etkiler	Solunum, kan basıncı ve bilinç monitörizasyonu
Midazolam-Tramadol	5	Ciddi	Teorik	FD	Additif SSS depresyonu. Artmış sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm	Solunum ve bilinç monitörizasyonu

Toplam 10 ilacın birlikte kullanımının kontrendike olduğu görüldü. Kontrendike ilaç kombinasyonlarından "Flumazenil-Midazolam" kombinasyonunun dört hastada, "Atropin-Potasyum" kombinasyonun iki hastada ve diğerlerinin birer hastada kullanıldığı belirlendi (Tablo 11).

Tablo 11. Kontrendike ilaç-ilaç etkileşmelerinin olası etkileri

Etkileşen ilaçlar	Etki	n (Yüzde)
Flumazenil-Midazolam	Midazolamın antikonvulzif etkisinde aniden kesilme	4 (40,0)
Atropin-Potasyum	Potasyum klorürün oral formunun atropinle eş zamanlı kullanılması durumunda gastrointestinal eliminasyon azalır ve arrest görülebilir	2 (20,0)
Linezolid-Norepinefrin	Linezolid sempatomimetik metabolizmayı azaltır. Yeterli kan basıncı yükselmesi sağlanamayan olgularda birlikte kullanılmamalıdır	1 (10,0)
Metoclopramide-Haloperidol	Birlikte kullanımlarında tardiv diskinezi veya nöroleptik malign sendrom gibi ekstrapiramidal yan etkilerde artışa neden olurlar	1 (10,0)
Amiodarone-Ciprofloksasin	Birlikte kullanımlarında QT intervalinde uzama riski artar ve ventriküler aritmiler görülebilir	1 (10,0)
Seftriakson-Kalsiyum Glukonat	Presipitasyon riski nedeniyle aynı infüzyon yolundan kullanılmamalıdır	1 (10,0)
Toplam		**10 (100,0)**

VII. TARTIŞMA

Kritik hasta bakımında çok sayıda ilaç kullanımı ve buna bağlı olarak ilaç-ilaç etkileşme riski oldukça yüksektir. Özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Acil servislere çok sayıda kritik hasta başvurmaktadır ve bu nedenle farklı tıbbi durumlar için çoklu ilaç kullanımı oldukça sıktır. Buna karşılık, acil servise başvuran hastalarda ilaç-ilaç etkileşmelerini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır (43-46). Tüm bu çalışmalarda acil servise başvuran ve fazla sayıda ilaç kullanılan ve/veya ileri yaştaki hastalara odaklanılmıştır. Ancak acil servise başvuran hastaların ciddiyetleri değişkenlik göstermektedir ve doğal olarak hastaların klinik ciddiyetleri arttığında daha fazla ilaç verilmesi gerekebilmektedir. Çalışmamız, acil serviste sadece kritik hasta bakımında ilaç-ilaç etkileşmelerini inceleyen ilk çalışmadır. Ayrıca, ülkemizde acil servise başvuran hastaların değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, acil serviste kritik hasta bakımında neredeyse hastaların yarısında (%41,5) ilaç-ilaç etkileşme riski bulunmaktadır. Bu çalışmada değerlendirdiğimiz 400 hastada saptanan 369 olası ilaç-ilaç etkileşmelerinin %47,2'si ciddi ilaç etkileşimi, %2,7'si ise kontrendike olarak saptanmıştır.

Gaddis ve ark.'nın 2002 yılında yaptığı çalışmada, hastaların acil servise başvurusundan sonra acil serviste verilen ilaçları geriye dönük incelenmiştir. İki yüz hastanın alındığı bu çalışmada ilaç-ilaç etkileşme sayısı; ilaç sayısı ve hastaların yaşı ile doğru orantılı bulunmuştur (43). Daha önce acil serviste yapılan iki farklı çalışmada da, daha yaşlı hastalara verilen ilaçlar arasında ilaç-ilaç etkileşme olasılığının arttığı bildirilmiştir (45,46). Bu çalışmalarda da verilen ilaç sayısı arttıkça, ilaç-ilaç etkileşme olasılığının arttığı bildirilmiştir. Aynı şekilde başka bir koroner yoğun bakım çalışmasında da, ilaç-ilaç etkileşme oranı hasta yaşı ve verilen ilaç sayısı ile doğru orantılı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak, hastalara verilen ilaç sayısı ile ilaç-ilaç etkileşme sıklığı doğru orantılı bulundu (43-46). Buna karşılık hastanın 65 yaş altı ve üstünde ile ilaç-ilaç etkileşmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmalara alınan hastaların yaş ortalamalarının benzer olmasına karşın, hastalara verilen ilaç sayıları ve ilaç-ilaç etkileşmeleri arasında bizim çalışmamızda fark olmamasının sebebi, çalışmamıza sadece acil servis kritik hasta bakım alanında tedavi gören hastaların alınması olabilir. Daha önce acil serviste yapılan çalışmalarda genel başvurular arasından hastalar seçilmiştir (43-46). Acil serviste tedavi gören kritik hastalar yaşlarından bağımsız olarak ilaç-ilaç etkileşmeleri açısından risk altındadır. Bu hastalara verilen ilaç sayısı arttıkça ilaç ilaç etkileşme olasılığı artmaktadır.

Sao Paolo'da Meiry Okuno ve ark.'nın bir eğitim araştıma hastanesinin acil servisinde yaptığı çalışmada 200 hastaya verilen ilaçlar incelenmiştir. Ortalama 4.97 ilaç verilen hastaların tedavisinde Drug.com veritabanına göre toplam 529 potansiyel ilaç etkileşimi gözlenmiştir. Bu, toplam verilen ilaçların %79.5'unda ilaç-ilaç etkileşmesi olduğunu göstermiştir. Bu ilaç-ilaç etkileşmelerinin 109'u ağır etkileşmelerdir. Ayrıca, kardiyovasküler hastalığı ve DM olanlar ilaç-ilaç etkileşmesi için daha riskli olarak bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda da, komorbid hastalık olarak DM ve kardiyovasküler hastalıklar ilaç-ilaç etkileşmesi için anlamlı derecede riskli saptandı. Bu yönüyle Okuno ve ekibinin yaptığı çalışma ile benzer sonuçları elde ettik. Kardiyovasküler hastalıkları ve/veya DM olan hastalar acil servise sıklıkla kardiyovasküler sebeplerle başvururlar. Acil serviste kardiyovasküler sorunlarla başvuran hastalarda güncel klavuzlara uygun olarak antiagregan ve çoklu antikogülan verilmektedir. Bu ilaçların diğer ilaçlara göre ilaç-ilaç etkileşme potansiyeli yüksek olduğundan, sonuçta kardiyovasküler hastalığı ve/veya DM'u olan hastalarda ilaç-ilaç etkileşme yüzdesi yüksek olabilir. Ancak, bu ilaç kombinasyonlarının birçoğunun klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanmıştır ve etkileşme olasılıklarına karşın birlikte kullanımı hasta için hayati önem taşımaktadır. Bu hasta gruplarında, engellenebilir ilaç-ilaç etkileşmelerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Hindistan'da çoklu merkezlerde yapılan bir koroner yoğun bakım çalışmasında, Shipra Jain ve ark.'ları altı ay süreyle prospektif bir gözlem çalışması yaptı (47). 18 yaş ve üzeri 2 den fazla ilaç alan hastaların ilaçları Medscape ilaç etkileşim bankasından tarandı ve. 500 hastada toplam 2849 adet ilaç-ilaç etkileşmesi bulundu. En sık saptanan etkileşimler aspirin/klopidogrel (%16,1), pantoprazol/klopidogrel (%9,8), ramipril/aspirin (%9,7), aspirin/heparin (%7,3) and aspirin/metoprolol (%7,1) olarak saptandı (47). Smithburger ve ark.'larının, 2012 Aralık ayında 4 hafta boyunca yoğun bakıma yatan toplam 240 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, toplam 457 ilaç-ilaç etkileşimi saptanmıştır. Bu etkileşmelerin yaklaşık %25'i majör etkileşmelerdir. En çok saptanan ilaç grupları antihipertansifler ve antikoagülan/antiplatelet ajanlardır (48). Mateti ve ark.'nın 3 ay boyunca kardiyoloji servisine yatan hastalar ile yaptıkları çalışmada, toplam 600 ilaç uygulaması incelenmiştir. Antiplatelet ve antikoagülan ajanlar ilaç-ilaç etkileşmesine en sık sebep olan ilaç grupları olarak belirlenmiştir (49). Bu üç çalışmanın ikisi yoğun bakımda biri ise kardiyoloji servisinde yapılan birer çalışma olmasına rağmen, bizim çalışmamızda bu çalışmalarla benzer sonuçlar elde ettik. Aspirin/Klopidogrel ve Aspirin/Metoprolol etkileşmesi, bizim çalışmamızda da üst sıralarda yer aldı. Farklı olarak bizim çalışmamızda, Albuterol/Furosemid kombinasyonu en

sık ilaç-ilaç etkileşmesi riski taşıyan ilaç uygulamasıydı. Kardiyovasküler hastalıklar acil servise sık başvuru nedenlerinden biridir. Bu hastalara çok sayıda ilaç kombinasyonunun bir arada kullanılması olasılığı yüksektir. Bu ilaçlar arasındaki olası ilaç-ilaç etkileşmeleri, hekimler tarafından göz önünde bulundurulmalı ve hastaların sonraki olası riskler için takipleri planlanmalıdır.

Sağlık bilgi sistemleri ve bilgisayar tabanlı karar destek sistemlerinin gelişmesiyle beraber günümüzde ilaçlar hakkında tıbbi bilgi sağlanması ve ilaç-ilaç etkileşmelerinin değerlendirilmesi için online veri tabanları kullanılmaktadır. Bunların bir kısmı ücretli bir kısmı ise ücretsiz olarak hizmet vermektedir. Clinical Pharmacology, Micromedex, Medscape, Lexi-Comp Online, Facts & Comparisons 4.0, Epocrates Online Premium, RxList.com ve Drugs.com en sık kullanılan veri tabanlarıdır. Bunların dışında literatüre erişim için kullanılan Medline gibi tıbbi veri tabanları hekimlerin klinik kararlarında etkili olmaktadır. Bu veri tabanlarının ilaç-ilaç etkileşmelerinin değerlendirme kriterleri ve sonuçları arasında farklılıklar olabilmektedir. Veri tabanlarının klinik karar verme özelliklerini değerlendiren Clausen ve ark. Micromedex veri tabanının ilaç etkileşmeleri açısından en fazla sayıda soruya yanıt verdiğini, ücretli veri tabanlarının ücretsiz olanlardan daha iyi performans gösterdiğini bildirmiştir (50). Kheshti ve ark.'nın ilaç-ilaç etkileşmeleri için beş farklı veri tabanını karşılaştırdıkları çalışmalarında ise (Lexi-Interact, Micromedex, iFacts, Medscape, and Epocrates); Lexi-Interact ve Micromedex veri tabanlarının en yetkili, eksiksiz ve kullanıcı dostu uygulamalar olduğu bildirilmiştir. Bu veri tabanları ve programların etkinliğine karşın duyarlılığın artırılması için, birden fazla veri tabanının kullanılması ve konusunda uzman kişilerin müdahalesi önerilmiştir (51). Bu durum göz önünde bulundurularak çalışmamızda tüm ilaç-ilaç etkileşmeleri iki deneyimli klinik farmakolog tarafından yapılmıştır. Buna karşılık, bizim çalışmamızda olduğu gibi bundan önceki çalışmaların çoğunda, olası ilaç-ilaç etkileşmeleri saptanırken hastaların sonraki dönemde ilaç-ilaç etkileşmesine bağlı karşılaştıkları ve/veyaolası sonuçları değerlendirilmemiştir. Klinik pratikte ilaç-ilaç etkileşmesinin gerçek sonuçlarının öğrenilmesi için, olası etkileşmelerin sonuçları açısından hastaların takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizler bu tip çalışmaların sonuçlarının bu alanda yapılan çalışmalara yön vereceğini düşünüyoruz.

Veri tabanlarının sayısının artmasına karşın, klinik pratikte hekimlerin ilaç-ilaç etkileşmelerinden kaçınması ve nihayet hastaların güvenliği için uyarı sistemlerine ihtiyaç bulunmaktadır. Elektronik uyarı sistemleri bunlardan biridir. Bilgisayar tabanlı "order" sistemlerinin gelişmesiyle birlikte bu sistemlere uyarı programlarının eklenmesi mümkün olabilmektedir. Bu uyarı sistemlerinin hasta güvenliğini artırdığı bildirilmiştir (52). Güvenli bir ilaç kullanımı süreci, hastaların mümkün olan en iyi özenle ilaç alabilmesini sağlamak için disiplinler arası etkileşimler ve işbirliği üzerine kurulmuştur. İlaç-ilaç etkileşme karar desteği, reçete yazan hekim, farmakolog/eczacı ve hemşire gibi bakım ekibindeki tüm çalışanlar için gereklidir. Hastane yöneticileri ve bilgisayar teknolojileri sağlayan kuruluşlara reçete/"order" verme süreçlerini düzeltmek ve hasta güvenliğini artırmak için sağlık çalışanlarının bütününün görebileceği elektronik uyarı sistemleri ve önleyici stratejiler geliştirmeleri önerilmektedir (53). Acil servisler kaotik ortamları açısından ilaç-ilaç etkileşmeleri açısından riskli hasta bakım alanlarıdır. Hasta bakımı sırasında hekimlerin ve diğer sağlık çalışanlarının olası ilaç-ilaç etkileşmelerini fark edebilmeleri için bilgisayar tabanlı klinik karar verme ve uyarı sistemlerinin kullanılması gerekmektedir.

VIII. KISITLILIKLAR

Bu retrospektif, kesitsel, tanımlayıcı, tek merkezli çalışmada, tüm retrospektif çalışmalarda olduğu gibi çok sayıda kısıtlılık bulunmaktadır. Öncelikle, acil serviste kritik hasta bakım alanlarında bakım yapılmış olan kısıtlı sayıda hasta değerlendirmeye alınmıştır. Acil servisin diğer bakım alanlarında hizmet alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu sebeple, bu çalışmada elde edilen veriler tüm acil servisi kapsayıcı boyutlarda değildir. Acil servisin tüm alanlarını kapsayan bir çalışmada, daha düşük oranlarda ilaç-ilaç etkileşmesi öngörülebilir. Hastalara verilen ilaçlar arasındaki ilaç-ilaç etkileşmeleri, ilk 24 saatte hastalara verilmiş olan ilaçların verilme zamanı değerlendirilmeksizin değerlendirilmiştir. Bulunan ilaç etkileşmelerinin bir kısmı için ilaçların birlikte verilmesi ile etkileşme olabileceği bilinmektedir. Yine kritik hasta bakımı dinamik bir süreçtir ve hasta izleminde gelişen komplikasyonlar ya da yeni gelişen durumlar için, verilen ilaçlar arasında ilaç-ilaç etkileşme olasılığı artmış olabilir. İlaç-ilaç etkileşmelerinin değerlendirilmesinde daha önceki çalışmalarda daha başarılı bulunduğundan Micromedex veri tabanı kullanılmıştır. Ancak, farklı veri tabanlarında yapılan değerlendirmelerde farklı sonuçlar olabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

IX. SONUÇ

Acil serviste kritik bakım alanında tedavi alan hastalara verilen ilaçlar arasında olası ilaç-ilaç etkileşmelerini değerlendirdiğimiz bu çalışmada, hastaların neredeyse yarısında kullanılan ilaçlar arasında etkileşme olasılığı olduğu saptanmıştır. Hastaların KY ve DM tanılarının olması ve kullanılan ilaç sayısının artması durumunda etkileşme olasılığı artmaktadır. Bu çalışmada değerlendirdiğimiz 400 hastada saptanan 369 olası ilaç-ilaç etkileşmelerinin %47,2'si ciddi ilaç etkileşimi, %2,7'si ise kontrendike olarak saptanmıştır. Albuterol/Furosemid, Aspirin/Metoprolol ve Aspirin/Klopidogrel en sık ilaç-ilaç etkileşme olasılığı olan ilaç kombinasyonlarıdır. Kardiyovasküler ilaçlar arasında ya da içeren kombinasyonlar arasında, daha sık olası ilaç-ilaç etkileşmesi saptanmıştır. SSS depresyonu, koagülasyon bozuklukları ve hipokalemi acil serviste verilen ilaçlar arasındaki olası ilaç-ilaç etkileşmelerinin en sık olası sonuçlarıdır.

X. KAYNAKLAR

1. McCarthy ML, Zeger SL, Ding R et al. Crowding delays treatment and lengthens emergency department length of stay, even among high-acuity patients. Ann Emerg Med. 2009;54(4):492-503.

2. Gentile S, Vignally P, Durand AC, Gainotti S, Sambuc R, Gerbeaux P. Nonurgent patients in the emergency department? A French formula to prevent misuse. BMC Health Serv Res.2010;10:66.

3. Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(6):599-604.

4. Pelliciotti JS, Kimura M. Medication errors and health-related quality of life of nursing professionals in intensive care units. Rev Latinoam Enferm. 2010;18(6):10629.

5. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. J Pharm Pharm Sci. 2009;12(3):266-72.

6. Faria LM, Cassiani SH. Drug interaction: knowledge of nurses in intensive care units. Acta Paul Enferm. 2011;24(2):264-70

7. Hoefler R. Drug interactions. In: Brazil. Ministry of Health. Technology and Strategic Inputs. Department of Pharmaceutical Assistance and Strategic Inputs. Formulário terapêutico nacional 2008: rename 2006. Brasília (DF); 2008. p. 30-3.

8. Miranda TM, Petriccione S, Ferracini FT, Borges Filho WM. Interventions performed by the clinical pharmacist in the first care unit. Einstein (São Paulo). 2012;10(1):74-8.

9. Stockley's Drug Interactions. Tenth edition, Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2013. J Med Libr Assoc. 2014 Jul; 102(3): 221.

10. Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology. Edited by Chris J. van Boxtel, Budiono Santoso, I. Ralph Edwards

11. http://www.bu.edu/bcdsp/

12. Jankel, C.A. & Fitterman, L.K. Drug-Safety (1993) 9: 51. doi:10.2165/00002018-199309010-00005

13. Lucian L. Leape, Troyen A. Brennan, J.D et al. The Nature of Adverse Events in Hospitalized Patients - Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med 1991; 324:377-384February 7, 1991DOI: 10.1056/NEJM199102073240605

14. Rupp MT, De Young M, Schondelmeyer SW. Prescribing problems and pharmacist interventions in community practice. Med Care. 1992;30:926–40

15. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH et al (1994), Drug-related admissions to an Australian hospital. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 19: 341–347. doi:10.1111/j.1365-2710.1994.tb00691.x

16. Rupp MT. Evaluation of prescribing errors and pharmacist interventions in community practice: an estimate of "value added." Am Pharm 1988; NS28:22–6.

17. JW Smith, LG Seidl, LE Cluff Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. Ann Intern Med. 1966 Oct; 65(4): 629–640.

18. Zarowitz B, Conway W, Popovich J Jr. Henry Ford Hosp Med J. Adverse interactions of drugs in critical care patients.1985;33(1):48-56..

19. Brodie MJ, Feely J. New Drugs: Adverse drug interactions. British Medical Journal (Clinical research ed). 1988;296(6625):845-849.

20. JM Greiff. Pharmacokinetic drug interactions with gastrointestinal motility modifying agents. Rowbotham Clin Pharmacokinet. 1994 Dec; 27(6): 447-461. doi: 10.2165/00003088-199427060-00004

21. Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Adverse Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management, Edited by Claire L Preston, Eleventh edition, Mar 2016.

22. Compston, Juliet E. "The Therapeutic Use Of Bisphosphonates." BMJ: British Medical Journal, vol. 309, no. 6956, 1994, pp. 711–715. JSTOR, www.jstor.org/stable/29724797.

23. Ben-Ami H, Krivoy N, Nagachandran P et al. An interaction between digoxin and acarbose.Diabetes Care. 1999 May;22(5):860-1.

24. Rivera-Calimlim L, Dujovne CA, Morgan JP et al. L-dopa treatment failure: explanation and correction. British Medical Journal. 1970;4(5727):93-94.

25. Dougall JR, Cunningham B, Nimmo WS. Paracetamol absorption from Paramax, Panadol and Solpadeine. British Journal of Clinical Pharmacology. 1983;15(4):487-489.

26. DN Bateman.The action of cisapride on gastric emptying and the pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral diazepam. Eur J Clin Pharmacol. 1986; 30(2): 205–208

27. Finet L, Westeel PF, Hary L, Maurel G, Andrejak M, Dupas JL. Effects of cisapride on the intestinal absorption of cyclosporine in renal transplant recipients (abstract). Gastroenterology 1991; 100: A209

28. KF Ilett, LB Tee, PT Reeves, RF Minchin. Metabolism of drugs and other xenobiotics in the gut lumen and wall. Pharmacol Ther. 1990; 46(1): 67–93.

29. Back DJ, Grimmer SF, Orme ML, Proudlove C, Mann RD, Breckenridge AM. Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. Br J Clin Pharmacol. 1988 May;25(5):527-32.

30. JJ MacKichan Protein binding drug displacement interactions fact or fiction? Clin Pharmacokinet. 1989 Feb; 16(2): 65–73. doi: 10.2165/00003088-198916020-00001

31. RL Slaughter, DJ Edwards. Ann Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. Pharmacother. 1995 Jun; 29(6): 619–624.

32. JA Goldstein, SM de Morais.Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. Pharmacogenetics. 1994 Dec; 4(6): 285–299.

33. AF Shinn.Clinical relevance of cimetidine drug interactions. Drug Saf. 1992 -Aug; 7(4): 245–267.

34. NA von Rosensteil, D Adam. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf. 1995 Aug; 13(2): 105–122.

35. Thomas SHL. Drugs and the QT interval. Adverse Drug React Bull,1997,182,691–4.

36. JC Doig Drug-induced cardiac arrhythmias: incidence, prevention and management. Drug Saf. Oct; 17(4): 265–275.

37. R Nandwani, Y Gourlay. Possible interaction between sildenafil and HIV combination therapy. Lancet. Mar 6; 353(9155): 840. doi: 10.1016/S0140-6736(99)90041-7

38. Vale A (1999) Management of poisoning. Medicine 27(4), 17– 20.

39. Allen MB, Fitzpatrick RW, Barratt A, Cole RB. The use of probenecid to increase the serum amoxycillin levels in patients with bronchiectasis.Respir Med. Mar;84(2):143-6.

40. Finch A, Pillans P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. Aust Prescr 2014;37:137-9

41. JE Crook, A. S. Nies. Drug interactions with antihypertensive drugs. Drugs. 1978 Jan; 15(1): 72–79.

42. J Feenstra, D. E. Grobbee, A. Mosterd, B. H. Stricker. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure. Drug Saf.1997;17(3):166–180.

43. Gary M. Gaddis, Todd R. Holt, Mark Woods. Drug interactions in at-risk emergency department patients. Acad Emerg Med. 2002 Nov; 9(11): 1162–1167.

44. Okuno, Meiry Fernanda Pinto, Cintra, Raíssa Silveira, Vancini-Campanharo, Cássia Regina, & Batista, Ruth Ester Assayag. (2013). Drug interaction in the emergency service. Einstein (São Paulo), 11(4), 462-466

45. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. Am J Emerg Med. 1996 Sep;14(5):447-50.

46. Herr RD, Caravati EM, Tyler LS, Iorg E, Linscott MS. Prospective evaluation of adverse drug interactions in the emergency department. Ann Emerg Med. 1992 Nov;21(11):1331-6.

47. Jain S, Jain P, Sharma K, Saraswat P. A Prospective Analysis of Drug Interactions in Patients of Intensive Cardiac Care Unit. Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR. 2017;11(3):FC01-FC04.

48. Smithburger PL Kane-Gill SL, Seybert L. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. Int J Pharm Pract. 2012 Dec; 20(6): 402–408.

49. Mateti U, Rajakannan T, Nekkanti H, Rajesh V, Mallaysamy S, Ramachandran P. Drug–drug Interactions in Hospitalized Cardiac Patients. Journal of Young Pharmacists : JYP. 2011;3(4):329-333.

50. Clauson KA, Marsh WA, Polen HH, Seamon MJ, Ortiz BI. Clinical decision support tools: analysis of online drug information databases. BMC Med Inform Decis Mak. 2007 Mar 8;7:7.

51. Kheshti R, Aalipour M1, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. J Res Pharm Pract. 2016 Oct-Dec;5(4):257-263.

52. Polidori P, Di Giorgio C, Provenzani A. Incidence of potential drug interactions in a transplant centre setting and relevance of electronic alerts for clinical practice support. Inform Prim Care. 2012;20(4):257-62.

53. Payne TH, Hines LE, Chan RC et al. Recommendations to improve the usability of drug-drug interaction clinical decision support alerts. J Am Med Inform Assoc. 2015 Nov;22(6):1243-50.

Acil Serviste İLAÇ_İLAÇ Etkileşimi (Veri Kayıt Formu) **FORM 1**		
BARKOD	Form no:	
1. Hastanın yaşı		
2. Hastanın cinsiyeti		
3. Komorbid Hastalıklar	☐ DM	☐ Kanser
	☐ KOAH	☐ HT
	☐ KKY	☐Böbrek Yetmezliği
	☐ Karaciğer Hastalığı	☐ Diğer
4. Kullandığı İlaçlar		
4. Acil serviste verilen ilaçlar		
5. Laboratuvar	AST	Total biluribin
	ALT	Direk Biluribin
	Total Protein	
	Albumin	
6. Acil serviste sonlanım	☐ Operasyona alındı	☐ Servise yatırıldı
	☐ Yoğun bakıma yattı	☐ Sevk
	☐ Ölüm	☐ Taburcu

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2017/05-13 Tarih:16.03.2017** Yard.Doç.Dr.Başak BAYRAM'ın sorumlusu olduğu "**Acil Serviste Kritik Hasta Bakımı Alanında Uygulanan İlaçlar Arasında İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Değerlendirilmesi**" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Baru ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aycan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KİRAY	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anestezyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seda KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.M.Aylin ARKI	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayhan ABACI	Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Hemşirelik Yönetimi	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEÜ Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Mehmet Emin ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.Ü Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	