

İlaç-İlaç Etkileşimleri Konusunda Farkındalık

[Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU](#)¹, [Pelin TANYERİ](#)¹, [Rümeysa KELES](#)¹

Öz

Çoklu ilaç tedavileri kaçınılmaz olarak ilaç-ilaç etkileşmelerine neden olabilmektedir. Bu durum ciddi sağlık sorunlarına yol açmakta ve hastaların zarar görmesi durumunda malpraktis açısından da hekimleri sorumlu hale getirmektedir. Çoklu ilaç tedavisi rejimleri her zaman için olumsuz etkileşme riskini taşırlar. Çoklu ilaç tedavisi rejimleri hem hekimleri bunaltmakta ve hem de olumsuz etkileşme riski taşımaları nedeniyle, bu tedavi rejimlerinin güvenliliğini sorgulanır hale getirmektedir. Bu yazıda, ilaç-ilaç etkileşmeleri hakkında genel bilgiler yanında önemli etkileşme örnekleri verilecektir. Yine makalemizde ilaç-ilaç etkileşmelerinin önlenmesine yönelik bazı öneriler yer alacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çoklu ilaç tedavisi, ilaç-ilaç etkileşmeleri, veri tabanı

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 25.04.2019

Kabul Tarihi: 13.03.2019

Online Yayın Tarihi: 30.06.2019

DOI: [10.26453/otjhs.557973](#)

Sorumlu Yazar

Pelin Tanyeri,
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Sakarya - Türkiye.

Tel: +(90) 530 512 55 90

Fax: +(90) 264 255 21 02

E-posta: pelintanyeri@yahoo.com

Awareness on Drug-Drug Interactions

[Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU](#)¹, [Pelin TANYERİ](#)¹, [Rümeysa KELES](#)¹

Abstract

Multi-drug therapies inevitably cause drug-drug interactions. This situation leads to serious health problems and makes the doctors responsible for malpractice in case of harm to patients. Multi-drug therapies have the risk of negative interactions. Multi-drug therapies are questioning their safety because of the risk of negative interaction and the stress on physicians. In this review, we are giving general information about drug-drug interactions as well as examples of important interactions. Also, some suggestions will be given to prevent drug-drug interactions.

Keywords: Multiple drug therapy, drug-drug interactions, database

Article Info

Received: 25.04.2019

Accepted: 13.03.2019

Online Published: 30.06.2019

DOI: [10.26453/otjhs.557973](#)

Corresponding Author

Pelin Tanyeri,
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Sakarya - Türkiye.

Tel: +(90) 530 512 55 90

Fax: +(90) 264 255 21 02

E-posta: pelintanyeri@yahoo.com

¹Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

GİRİŞ

Çoklu ilaç tedavileri bazen etkileşmeler nedeniyle ciddi sağlık sorunlarına neden olurken, bazen de etkileşmeye bağlı olarak ilaçlardan bir tanesinin etkisinin ortadan kalkması nedeniyle o ilacın tedavi edeceği

hastalığın tedavisiz kalmasına neden olabilmektedir. Terapötik indeksi düşük olan ilaçlar ciddi ilaç-ilaç etkileşimleri açısından daha fazla risk oluşturmaktadır. İlaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle hastaların zarar görmesi,

tıbbi hata açısından da hekimleri sorumlu hale getirmektedir.¹

Her yıl çok sayıda ilacın kullanıma girmesi nedeniyle hekimler yeni keşfedilen ilaçların etkileşimleri hakkında sıklıkla bilgilendirilmektedirler. Ancak, ilaç etkileşimlerini bilmek hekimler için önemli bir husus olmakla beraber, tüm muhtemel etkileşimleri hatırla tutabilmek çoğu kez mümkün olamamaktadır. Çoklu ilaç tedavisi rejimleri her zaman için olumsuz etkileşme riskini taşırlar. Çoklu ilaç tedavisi rejimleri hem hekimleri bunaltmakta ve hem de olumsuz etkileşme riski taşımaları nedeniyle, bu tedavi rejimlerinin güvenliliğini sorgulanır hale getirmektedir.¹

Bu yazımızda, ilaç-ilaç etkileşmeleri hakkında genel bilgiler yanında önemli etkileşme örnekleri verilecektir. Yine ilaç etkileşmelerini önlemeye yönelik birtakım öneriler içermektedir.

İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ NEDİR?

İki ilaç bir arada kullanıldığında, kullanılan ilaçlardan birisinin farmakolojik etkisinin diğeri tarafından değiştirilmesi sonucunda ortaya çıkan durum “ilaç-ilaç etkileşmesi” olarak tanımlanmaktadır. İlaç etkileşmelerinin yaygın olmasının en önemli nedeni aynı anda çoklu ilaç kullanımınıdır (polifarmasi). Bilindiği gibi ilaçların birbiri ile etkileşimleri farmasötik, farmakokinetik veya farmakodinamik

düzeylerde olabilmektedir.^{1,2} Bunlar aşağıda özetlenmiştir.

A- Farmasötik Geçimsizlik: Parenteral tedavi uygulamalarında hastaya çok sayıda enjeksiyon yapmamak amacıyla ilaç çözeltileri birbirleriyle karıştırılabilmektedir. Ancak bu yöntem ilaçlarla ilgili geçimsizliklerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Geçimsizlik, ilaçların vücuda girmeden önce (in vitro ortamda) ortaya çıkan, aynı infüzyon sıvısı veya enjektör içinde gerçekleşen ve fiziksel veya kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan etkileşmelere denilmektedir. Geçimsizlikler partikül ve çökelti oluşması, renk değişikliği, gaz çıkışı veya bulanıklıklar şeklinde kendisini gösterir. Geçimsizliği olan ilaçlar birlikte kullanılacaklar ise, ayrı enjektörler kullanılmalı; infüzyon şeklinde verilecekler ise infüzyon setinin önceki ilaçtan tamamen arınmasından sonra verilmelidir. Yine, parenteral solüsyonların hazırlanmasında kullanılan maddelerin de ilaçlarla geçimsizliği söz konusu olabilir. Bazı geçimsizlik örnekleri [tablo-1](#)'de verilmiş olup, çeşitli sağlık kuruluşları tarafından “İlaç Geçimsizliği Listeleri” hazırlanmıştır.²

B- Farmakokinetik İlaç-İlaç Etkileşimleri: Farmakokinetik düzeyde etkileşimler absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrah düzeyinde olmak üzere dört farklı etkileşme şeklini içermektedir.²

1-Absorbsiyon Düzeyinde Etkileşim:

Bir ilaç diğer bir ilacın uygulama yerinden absorpsiyon (emilim) hızını ve/veya derecesini, çeşitli mekanizmalarla etkiliyor ise buna “absorpsiyon düzeyinde etkileşim” denilmektedir.² Ör: Mide yada barsak lümeninde bir ilaç diğer ilacı bağlayıp, onunla kompleks oluşturarak emilimini yavaşlatabilir. Kolestiramin, kolestipol gibi ilaçlar barsaktan kolesterol emilimini engelleyerek hipolipidemik etki eden ilaçlardır. Bu etkilerinin yanında varfarin ve digoksin gibi diğer bazı ilaçları da bağlayıp absorpsiyonunu azaltır ve terapötik etkinliklerini azaltır. Bu durum zehirlenmelerin tedavisinde fayda sağlar. Oral yoldan verilen aktif karbon barsak kanalındaki ilaçların veya enterohepatik sirkülasyona uğrayan ilaçların emilimini engelleyerek dışkı ile atılımını sağladığı için bu ilaçların biyoyararlanımını azaltır.³

Diğer bazı ilaçlar mide motilitesini etkileyerek çeşitli ilaçların biyoyararlanımını etkileyebilir. Magnezyumlu antasidler, proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör blokörleri gibi ilaçlar ise barsak hareketlerini hızlandırarak çeşitli ilaçların barsak yüzeyine temas süresini azaltır ve buna ikincil olarak emilimini azaltır. Ayrıca prokinetik ilaçlar olan metoklopramid ve domperidon mide boşalma hızını arttırarak parasetamol ve siklosporinin absorpsiyon hızının artmasına neden olur.²

Antineoplastik tedavi sırasında kullanılan sitotoksik ilaçlar ve gut tedavisinde kullanılan kolşisin, bağırsak mukozasında hasar meydana getirdiği için dolayısı ile temas yüzeyini azalttığı için ilaçların emilimini azaltabilir.^{2,3}

Bağırsaklarda katyonik bileşikler (Fe, Ca, Zn) iyonize olan ilaçlarla kompleksler oluşturarak emilimini engeller. Örneğin, digoksin katyon içeren ilaçlarla birlikte verildiğinde kompleks oluşup emilimi zorlaştırır ve terapötik etkinliği azalır. Tetrasiklinler ve kinolon grubu ilaçlarla 2 ve 3 değerli metal bileşiklerinin şelasyon yapmaları da bu duruma bir örnektir.²

P-glikoprotein klinik açıdan çok önemli olan transmembran taşıyıcı proteinlerden bir tanesidir. Normal dokularda olduğu gibi tümör hücrelerinde de bulunmaktadır. P-glikoprotein ksenobiyotiklerin hücre dışına atılmasında rolü olan ATP-bağımlı efluks proteindir. Çok sayıdaki molekül bu proteinin substratı olup, bunların emilmesi veya atılmasında rol oynamaktadır. P-glikoprotein etkinliğinin inhibe edilebildiği veya indüklenemediği, polimorfizme bağlı olarak değişebildiği belirtilmiştir.⁴ Bu durum ilaçların biyoyararlanımlarının artması veya azalmasına neden olmakta ve farmakokinetik niteliklerinde değişikliğe yol açmaktadır. Örnek olarak, kalp-damar sistemde etkili olan ilaçlardan amiodaron güçlü P-glikoprotein inhibitörü olup, digoksinin ince barsaklardan veya böbrek tubuluslarından

eflüksunun inhibe olduğu; serum digoksin düzeyinin arttığı gösterilmiştir.⁵

2-Dağılım Düzeyinde Etkileşim:

Plazma proteinlerine ileri derecede bağlanan (varfarin ve fenitoin gibi) iki ilacın bağlanma noktaları için birbiri ile yarışması sonucu bir ilacın diğerinin etkisini değiştirmesi, dağılım düzeyinde etkileşme olarak tanımlanmaktadır. Bu etkileşim ilacın plazma proteinlerinden ayrılıp serbest fraksiyonunu arttırdığı için etkinin artması ile sonuçlanır. Ör: plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan bir antikoagülan ilaç olan varfarin ile aspirin beraber kullanıldığında, kısa süreli de olsa varfarinin serbest fraksiyonu artacağından etkilerinde de artma meydana getirerek protrombin zamanı ve uluslararası düzeltme oranına (PT/INR) düzeylerini etkileyebilir.⁶ Salisilat ve fenilbutazon gibi plazma proteinine fazla bağlanan ilaçlar ile birlikte fenitoin alımı, fenitoinin serbest fraksiyonunu arttırarak etkisinde de artma meydana getirebilir.²

Diğer yandan, P-glikoprotein aynı zamanda kan-beyin engelinde de rolü olup çeşitli ilaçların santral sinir sistemine dağılımını etkilemektedir. P-glikoprotein inhibitörleri ilaçların santral sinir sistemine geçişini ve buradaki dağılımını artırırken, P-glikoprotein indüksiyonu bunu azaltmaktadır. Örnek olarak; P-glikoprotein inhibitörü siklosporin beyindeki karvedilol konsantrasyonunu dört kata kadar artırırken,

deksametazon ile morfin birlikte beş gün süreyle verildiklerinde beyindeki P-glikoprotein düzeyinin arttığı ve morfinin antinosiseptif etkisinin azaldığı gösterilmiştir.⁷

3-Metabolizma Düzeyinde Etkileşim:

İki farklı ilacın birlikte kullanımını sonucu ilaçlardan birinin karaciğerde metabolizmadan sorumlu olan mikrozomal enzimlerinde (Sitokrom P450) inhibisyon veya indüksiyon yapmasına bağlı diğer ilacın etkisinde azalma veya artma meydana getirmesine metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimleri denilmektedir. İlaçlar metabolizmalarını indükleyen ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında, yıkımları artacağından terapötik etkilerinde azalma, metabolizmalarını inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında, yıkımları azalacağından terapötik etkilerinde artma olur. Ör: simetidin, makrolidler, fluorokinolonlar, bitkisel tıbbi ürünler, selektif seratonin gerilim inhibitörleri, azol grubu antifungaller ve diğer bazı ilaçların yaptığı enzim inhibisyonu (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6), çeşitli ilaçların (varfarin, teofilin, digoksin, fenitoin, siklosporin..) yıkımını azaltabilir ve ilaçların konsantrasyonlarında meydana gelen bu artış yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gözlenmesine neden olacaktır. Sitokrom P450 enzim indüksiyonuna örnek vermek gerekirse; rifampin, bazı antiepileptik ilaçlar (Fenitoin, karbamazepin), selektif seratonin gerilim inhibitörleri gibi ilaçlar meydana getirdikleri enzim indüksiyonu ile oral antikoagülanların,

barbitüratların, oral kontraseptiflerin, siklosporinin, digoksinin ve fenitoinin yıkımını arttırmaları ve etkilerini azaltırlar.⁸⁻¹²

4-İtrah Düzeyinde Etkileşim:

İlaçların itrahında glomerüler filtrasyon, tübuler sekresyon ve bunlara zıt olarak tübüler geri emilim mekanizmaları rol oynar. Bazı ilaçlar böbrekten taşıyıcı proteinin kullanıldığı tübüler sekresyon ile itrah edilirler. Aynı taşıyıcı proteini kullanan iki ilaç birlikte kullanılırsa biri taşıyıcı proteine bağlanacağından diğerinin itrahi bozulur ve ilacın vücutta kalış süresi uzar. Bu yüzden ilacın etki süresi uzar ve buna bağlı olarak toksik etkiler meydana gelebilir. Örneğin; verapamil, itrakanazol, kinidin, amiodaron, klaritromisin, ritonavir gibi ilaçlar böbrekte P-glikoprotein pompasını inhibe ederek digoksinin tübüler salgılanmasını azaltır ve itrahını engeller. Bu durum digoksinin plazma düzeylerinde artmaya ve toksisiteye yol açabilir.²

Bazı ilaçlar glomerüler filtrasyon ve tübüler geri emilim mekanizmalarını etkileyerek diğer ilaçların itrahını etkileyebilir. Örneğin (kaptopril, enalapril, lisinopril ve imidapril gibi) ACE inhibitörleri glomerüler filtrasyon basıncını azaltarak lityumun tübüler geri emilimini ve böylelikle, lityum konsantrasyonunu artırabilir.¹³

İlaçlar asidik veya bazik olmalarına göre itrah sırasında farklılıklar gösterebilir. Pasif

difüzyona uygun bir membran ile ayrılmış iki kompartman arasında pH farkı varsa, asidik ilaçlar bazik olan tarafta, bazik ilaçlar ise asidik olan tarafta iyonize olacağından (iyon tuzağı) membranı geçemeyecek ve daha yüksek konsantrasyonda toplanma eğilimi gösterecektir. Bu durum, ilacın itrahını arttıracığından zehirlenme gibi klinik durumlarda kullanılabilir. Örneğin zayıf bazik ilaç olan fenitoin, teofilinin itrahını idrarı asitleştirilerek; zayıf asidik ilaç olan varfarinin ise itrahını idrarı bazikleştirilerek artırılabilir.²

C- Farmakodinamik İlaç-İlaç Etkileşimleri:

Bir ilaç diğerinin etkisini ilacın plazmadaki konsantrasyonunu değiştirmeden; reseptör düzeyinde aynı veya farklı reseptörleri kullanıp zıt ya da aynı yönde etki yaparak veya onunla kimyasal olarak etkileşerek değiştiriyorsa buna farmakodinamik etkileşim denilmektedir.¹ Bu etkileşimler değişme yönüne göre antagonizma (etkinin azaltılması) veya sinerjizma (etkinin artırılması) şeklinde olur. İki ilacın birlikte gösterdikleri etki ayrı ayrı oluşturdukları etkinin toplamı kadar ise buna aditif etkileşim, toplamından fazlaysa potansiyalizasyon (supraaditif etkileşim) denir. Örnek vermek gerekirse; Trisiklik antidepresanlar ile lityumun birlikte kullanımında ortaya çıkan antidepresan etki artışı sinerjik etkiye bir örnektir.¹⁴ Teofilin, efedrin veya diğer sempatomimetik ilaçlarla birlikte verildiği zaman toksik düzeyde

sinerjizma meydana getirip sempatik etkide artış yapabilir. Ginkgo biloba ekstreleri ile antikoagülan (varfarin) veya antiplatelet (tiklopidin) kullanımı sırasında ekstrelerin Platelet Aktive Edici Faktör'ü inhibe etmesine bağlı olarak etkinin potansiyalizasyonundan dolayı kontrol edilemeyen kanamalar görülebilir.⁹

Reçete bilgileri çoğu ilaç için, potansiyel ilaç etkileşimlerinin bir listesini içerir. Listelenen etkileşimlerin birçoğu nadir gözlemlenebilir, minör etkileşimler olabilir veya sadece belirli koşullar altında meydana gelebilir. Ancak, ilacın etkisinde önemli değişikliklere yol açan ilaç etkileşimleri ciddi ve dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Birçok ilaç etkileşime girme ve ciddi sağlık sorunlarına neden olma potansiyeli nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Bilinen bir etkileşim her bireyde gözlemlenmeyebilir çünkü bir etkileşimin meydana gelme olasılığını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bu faktörler; genler, fizyoloji, yaş, yaşam tarzı (diyet, egzersiz), altta yatan hastalıklar, ilaç dozları, kombine tedavinin süresi ve iki ilacın alınma/uygulama zamanı (Eğer iki ilaç farklı zamanlarda alınırsa bazen etkileşimler önlenemez) gibi bireyler arasındaki farklılıkları içerir.¹⁵ En çok rastlanan ilaç etkileşimleri [tablo-2](#)'de verilmiştir.¹⁶

En ciddi ilaç-ilaç etkileşimler

FDA' ya göre, ilaç kullanımı hastada aşağıdaki durumlara sebep olursa ciddi bir yan etki tanımı yapmak mümkün olur.

- Ölüm
- Hayatı tehdit eden durum
- Hastanede yatış
- Özürlülük — hastanın bedensel işlevi / yapısı, fiziksel aktiviteleri ya da yaşam kalitesinde önemli, kalıcı, bozulma, hasar durumunun olması
- Konjenital anomali
- Sürekli bozulmayı veya hasarı önlemek için müdahale gerektiren durumlar

En ciddi ilaç-ilaç etkileşimine örnekler [tablo-3](#)'te verilmiştir.¹⁵ En tehlikeli ilaç-ilaç etkileşimleri ise [tablo-4](#)'te gösterilmiştir.^{17,18}

İlaç-İlaç Etkileşimlerinde Farkındalık ve Etkileşmelerin Önlenmesi

Burada hem hastalar ve hem de sağlık profesyonellerinin sorumluluğu vardır. Hastalara ilaç-ilaç etkileşimlerinin önlenmesinde büyük görev düşmektedir. Öncelikle hastaların kullanmış oldukları ilaçlarla ilgili yaşadıkları olumsuzlukları hekimlerine bildirmeleri çok önemlidir. Hastaların, reçeteli veya reçetesiz ilaçlar, vitaminler, bitkisel takviyeler gibi ürünler dahil, kullanıyor oldukları tüm ilaçları hekimlerine söylemeleri gerekmektedir.

Böylece hekimlerin uygun ilaçları reçete edebilmesi sağlanmış olur. Yine, hastalar uygun web siteleri ve veri tabanlarını kullanarak ilaç etkileşimleri hakkında bilgi sahibi olabilirler. Hekimler, hastalarına ilaç reçete etmeden önce, yaş, eğitim ve bilgi düzeylerine uygun şekilde çok iyi bir sorgulama yapmaları önemlidir. Her yıl çok sayıdaki ilacın kullanıma girmesi nedeniyle, sağlık profesyonellerinin potansiyel ilaç etkileşimlerini önlemek için sadece belleğe güvenmeleri artık pratik değildir. Bu nedenle sağlık profesyonellerinin uygun web siteleri ve veri tabanları kullanmaları gerekir. Sağlık personeline ve topluma yönelik bazı web siteleri ve veri tabanları [tablo-5](#)'te verilmiştir.¹⁹⁻²¹

REFERANSLAR

1. Aktay G, Hamit Hancı İ, Balseven A. İlaç Etkileşimleri ve Hekim Sorumluluğu. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2003;12(7):261-4.
2. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık; 2009.
3. Çopur MS, Oto A. Dijital Glikozidleri ve Diğer İlaçlar Arasındaki Etkileşim. Türkiye Klinikleri. 1988;8(3):201-7.
4. Işıl GG, Gül E, K. Oğuz K. P-glikoprotein ve Tedaviye Dirençteki Rolü. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2016;8(1):19-31.
5. Jeffrey DW, Laura TG, Jeanne M, Robert PG. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. J Am Coll Cardiol. 2013;61(25):2495-5026.
6. Eroğlu SE, Altınok DA, Özpolat, et al. The investigation of the relation between INR levels and risk of complication in patients with a history of warfarin use. Marmara Med J. 2012;25:138-42.
7. Eyal S, Hsiao P, Unadkat JD. Drug interactions at the blood-brain barrier: Fact or fantasy? Pharmacol Ther. 2009;123(1):80-104.
8. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri; 2009.
9. Aşçı A, Baydar T, Şahin G. Evaluation Of Usage Of Herbal Preparation And Drug Interactions In Elderly People From Toxicological Aspect. Turkish Journal of Geriatrics. 2007;10(4):203-14.
10. Yamantürk P. Antibiyotik-Diğer İlaç\Besin Etkileşimi. Ankem Dergisi. 2001;15(3):443-6.
11. Savaş H, Coşkun A, Arkonaç O. Yeni Bir Antidepresan: Sertralin. Düşünen Adam Düşünen Adam Psikiyatrisi ve

- Nörolojik Bilimler Dergisi. 1994;7(3):46-8.
12. Yüksel N. Duloksetin: Farmakolojisi. Klinik Psikiyatri. 2009;12(1):3-8.
13. Alkan F, Altınbaş K. Perindopril Kullanımı Sonrasında Serum Lityum Düzeyinde Yükselme: Bir Olgu Bildirimi. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 2012;25(1):70-3.
14. Kırılı S. Sitokrom P450 ve Antidepresan İlaç Etkileşimleri. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 1999;12(1):2-50.
15. Ansari J. Drug Interaction and Pharmacist. Young Pharm. 2010;2(3):326–331.
16. Sağlık Bakanlığı Kodu: S.İ.Y.LS.09. <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/46949,iytl04-ilac-ilac-ve-besin-ilac-etkileşimleri-ile-ilgili-talimat-31052018pdf.pdf?0> . 2016.
17. Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi. Döküman No: SİY.LS.02. http://dent.erciyes.edu.tr/Dosyalar/KaliteYonetimBirimi/SIY_LS_02_Ilac_Etkileşim_Gecimsizlik_Listesi.pdf . 2018.
18. Emine G, Hakan E. Quinolones. İç Hastalıkları Dergisi. 2014;(21):69-85.
19. Doğan H.D., Çalışkan K. Why Rational Drug Management In An Elderly Individual?, International Health Administration and Education (Sanitas Magisterium). 2019;5(2), 60-70.
20. Songül Ü, Gönül Ş, Terken B. Kanser Tedavisinde Olası İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojik Sonuçları. Türkiye Klinikleri J Pharm Sci. 2012;(2):111-23.
21. Şule K. Bitkisel Ürünlerle Tedavilerde İlaç Etkileşimleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi dergisi. 2017;31(1):49-50.

Tablo 1. Farmasötik geçimsizlik bulunan bazı ilaçlar.

Difenhidramin	Deksametazon, Metilprednizolon, Sefazolin
Prometazin	Deksametazon, Metilprednizolon, Klindamisin
Proklorperazin	Deksametazon, Klindamisin, Sefazolin
Aminoglikozidler	Penisilinler, Sefalosporinler
Amfoterisin B	Serum fizyolojik
Fenitoin	Dekstroz solüsyonu, lorazepam (ilaçlar etkisiz hale gelir)
Diazepam ve diğer benzodiazepinler	Hiçbir ilaçla karıştırılmamalıdır.

Tablo 2. En çok rastlanan ilaç-ilaç etkileşimlerinden bazı örnekler.¹⁶

Alkol-Barbitüratlar	Barbitüratlarla birlikte alkol alınması SSS'inde depresyonun artması sonucu koma ve ölüme neden olabilir.
Aminoglikozit-Heparin	Birlikte enjekte edilmemelidir. Aminoglikozitlerin dozajında heparinli tüpler kullanılmamalıdır.
Aminoglikozitler-B12 vit,Kolşisin, Metotreksat,5FU	Aminoglikozitler, B12 vit, Kolşisin, Metotreksat, 5FU ilaçlarının absorpsiyonunda azalma görülür.
Anestezik İlaçlar- Rifampisin	Rifampisin, hepatotoksik potansiyeli olan anestezik ilaçlarla (halotan) kullanılırsa karaciğer bozukluklarına yol açabilir.
Antasidler- Oral Kontraseptifler	Antasid ilaçların oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığı bildirilmiştir.
Antibiyotikler- Hidrokortizon	Hidrokortizon, aynı infüzyon şişesinde tetrasiklinler, kanamisin ve kloramfenikolle çökme yapar.
Beta adrenerjik reseptör blokörleri - Antidiabetikler	Beta adrenerjik reseptör blokörü ilaçlar, insulin ve oral antidiabetiklerin etkilerini artırır.
Antiepileptik ilaçlar-Metadon	Metadon, karbamazepin'in serum düzeyini artırarak toksik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.
Antiepileptik ilaçlar-Oral Kontraseptifler	Hidantoin, pirimidon, barbitüratlar, karbamazepin gibi antiepileptik ilaçlar, oral kontraseptif alan kadınlarda ara kanamalarına ve gebeliğe neden olabilirler.
Antihistaminikler-barbitüratlar	Antihistaminik ilaçların ve barbitüratların meydana getirdikleri SSS depresyonunda artış görülür.
Antikolinerjikler-Trisiklik antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlarla birlikte antikolinerjik ilaçların kullanılması, aditif antikolinerjik etkilerin ortaya çıkmasına neden olur.
Antihistaminikler-SSS depresanları	SSS üzerine olan depresif etkide artış olabilir.
Antineoplastikler-	Kortikosteroidler, metotreksatın toksisitesini artırabilir.
Antitüberküloz ilaçlar- alkol	İsoniazid ile birlikte alkol alındığında izoniazidin biotransformasyonu hızlanabilir. Ayrıca alkole olan tolerans azalır.
Asetazolamid-Amfetamin	Asetazolamid amfetaminin etkisini artırır.
Asetazolamid-Aspirin	Birlikte kullanıldığında şiddetli asidoz oluşabilir.
Asetazolamid-Barbitüratlar	Asetazolamid, Barbitüratların uyku süresinde artma görülür.
Asetazolamid-Trisiklik antidepresan	Kortikosteroid Asetazolamid, Trisiklik antidepresanların SSS üzerine olan etkileri şiddetlenir.
Barbitüratlar- SSS depresanları	Depresif etkide artış görülür.
Barbitüratlar-Reserpin	Reserpin, barbitüratların SSS 'ini deprese edici etkilerini şiddetlendirir.
Barbitüratlar-Propranolol	Propranolol, barbitüratların akut toksisitesini artırır.
Beta blokörler-Barbitüratlar	Deney hayvanlarında (fare) propranolol barbitüratların SSS üzerindeki depresif etkisini artırır.
Beta blokörler- adrenalin	Selektif etkili olmayan beta blokör ilaçlar (propranolol) kullananlara adrenalin verilmesi kan basıncının artmasına ve brakardiye yol açar.
Difenoksilat-MAO inhibitörleri	Hipertansif kriz meydana gelebilir.
Diklofenak-Lityum karbonat	Diklofenak, lityum kan konsantrasyonunu artırır.
Dipiridamol-Heparin	Dipiridamol trombositlerin adhesiyonunu inhibe ettiğinden heparinize hastalarda kanama riskini artırabilir.
Disopiramid- Antiaritmikler	Antiaritmik bir ilaç olan disopiramid'in antikolinerjik etkileride olduğundan aditif bir etkileşme söz konusudur.
Dopamin-MAO inhibitörleri	Dopamin-MAO inhibitörlerinin toksik etkiler ortaya çıkabilir.
Eritromisin-Glukokortikoidler	Eritromisin glukokortikoidlerin eliminasyonunu yavaşlatarak kan konsantrasyonunu yükseltebilir.
Eritromisin-Teofilin	Eritromisin teofilinin toksik etkilerini artırır.
Fenitoin-Barbitürat	Barbitüratlar fenitoin'in serum düzeyini değiştirebilirler.

Genel Anestezikler- betamimetikler	Halotan, siklopropan, trikloretilen, kloroform vb. Genel anestetik ilaçlarla anestezi sırasında adrenalin ve diğer betamimetiklerin (i.v.) verilmesi şiddetli kardiyovasküler bozukluklara neden olur.
H2 Blokörleri-Simetidin-B blokör	Simetidin non selektif beta adrenerjik reseptör blokörlerinin etkilerini güçlendirir.
Heparin-Aspirin	Antikoagülan etkide önemli artış görülür.
Heparin-Dekstran	Dekstran, heparinin antikoagülan etkisini artırır.
İnsülin-Klorpromazin	Klorpromazin, İnsülin'in etkinliğini azaltarak hiperglisemi oluşturabilir.
İnsülin-MAO inhibitörü	MAO inhibitörü insulinin etkinliğini artırıp aşırı hipoglisemiye neden olabilirler.
İnsülin-Tiroid Hormonu	Triiyodotronin ve levotiroksinin bağlanmasını inhibe ederek hipotroidizme neden olabilir. Ayrıca diyabetlilerde insuline gereksinim artabilir.
Kalsiyum-Digitalik	Digitaliklerin etkisini şiddetlendirir.
Kalsiyum Antagonistleri- Beta adrenerjik reseptör blokörler	Beta adrenerjik reseptör blokörleri, kalsiyum antagonistlerinin (verapamil, nifedimin) kalp üzerine olan etkilerini artırır.
Kaptopril- Beta adrenerjik reseptör blokörler	Beta adrenerjik reseptör blokörler, kaptoprilin etkinliğini artırır.
Kaptoril-Düretikler	Aditif etkileşme görülür.
Kemoterapötikler-Oral Kontraseptifler	Penisilinler, sefalekssin, kloramfenikol, tetrasiklinler, eritromisin, klindamisin, baktrim, nitrofuantoin gibi kemoterapötik ilaçlar ara kanamalara ve oral kontraseptif ilaçların etkinliğinde azalmaya neden olabilirler.
Kinidin-Digoksin	Digoksin, kinidinle birlikte kullanılırsa serum düzeyi iki katı artar.
Kinidin-Digital	Digitalin serum düzeyi artabilir.
Kinidin-Tubokürarin	Nöromusküler blokajda artış görülür.
Kinidin-Varfarin	Varfarin hipoprotrombinemik etkinliği artırabilir.
Klonidin-Nitroprusiyat	Nitroprusiyatın kan basıncının düşürücü etkisi artar.
Kloramfenikol- Sülfonilüre	Sülfonilüre bileşiklerinin etki süresini uzatabilir.
Kloramfenikol- Oral antikoagülanlar	Kloramfenikol oral antikoagülanların (kumarin) etkilerini potansiyelize ederler.
Kloramfenikol- Tolbutamid	Kloramfenikol tolbutamidin hipoglisemiyen etkisini artırır.
Kloramfenikol-Barbitüratlar	Kloramfenikol barbitüratların SSS üzerine olan depresif etkilerini artırır.
Klortiazid-Digital	Potasyum kaybına neden olan diğer diüretikler gibi klortiazid de digitalerin kardiyotoksitesini artırır.
Klortiazid-Lityum karbonat	Lityumun nörotoksik ve kardiyotoksik etkilerinde artma olur.
Klortiazid-Digital	Digitalerin miyokard üzerine olan toksik etkilerini artırır.
Kortikosteroidler-Sülfonilüre	Sülfonilüre türevlerinin etkisini artırır.
Lidokain-Barbitüratlar	Solunum depresyonunda artış olabilir.
Lidokain-Benzodiazepinler	Lidokainin SSS üzerine olan toksik etkilerinde artış görülür.
Lidokain-Beta blokörler	Lidokainin biyolojik yarılama ömründe uzama oluşabilir.
MAO İnhibitörleri-barbitürat	Deneyssel olarak MAO İnhibitörleri hayvanlarda barbitüratların etkisini artırır.
MAO İnhibitörleri-Oral antidiabetik	Oral antidiabetiklerin etkisini artırır.
MAO İnhibitörleri- İnsulin	İnsulin kullanan hastalara MAO inhibitörleri verilmesi hipoglisemi belirtilerini artırır.
MAO İnhibitörleri- Metildopa	Fenelzin, isokarboksazid, pargilin ve tranilspromin MAO inhibitörleriyle birlikte metildopa kullanılması arteriyel kan basıncında şiddetli artışa neden olur.
Metildopa-Lityum karbonat	Metildopa, lityum karbonatın serum düzeyini artırarak toksik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açar.
Metotreksat- Alkol	Alkol metotreksatın hepatotoksik etkisini artırır.
Metotreksat-Aspirin	Aspirin, metotreksatın serum düzeyini artırır.
Naprosken-Oral antikoagülanlar	Kumarin gurubu antikoagülanların etkisi naprosken tarafından artırılır.
Nitritler-Alkol	Nitritler alkolle birlikte alınırsa hipotansif etkileri artar.
Oral Antidiabetikler- Androjen İlaçlar	Androjen ilaçlar, oral antidiabetiklerin etkisini artırır.
Oral Antikoagülanlar-Testosteron	Testosteron ve türevleri oral antikoagülanların etkisini artırabilir.
Oral Antikoagülanlar- Oral Kontraseptifler	Oral kontraseptifler, oral antikoagülanların etkinliğini değiştirebilirler.
Oral Antikoagülanlar- Tiroit Hormonu	Tiroid hormonu içeren türevler, oral antikoagülanların hipoprotrombinemik etkisini artırır.

Oral Antikoagulanlar- Aspirin, baktrim, allupurinol, anabolic steroidler, simetidin, klofibrat, sülfonamidler, oksifenbutazon ve tiroid hormonu içeren ilaçlar	Aspirin, baktrim, allupurinol, anabolic steroidler, simetidin, klofibrat, sülfonamidler, oksifenbutazon ve tiroid hormonu içeren ilaçlar oral antikoagulanların etkisini arttırırlar.
Parasetamol-Alkol	Kronik alkolizm, parasetamolun neden olduğu karaciğer nekrozun oluşumunu arttırır.
Parasetamol-Barbituratlar	Barbituratlarla birlikte parasetamol kullanılması hepatotoksik etkinin şiddetlenmesine yol açabilir.
Parasetamol-Kodein	Kodein, parasetamolun hepatotoksik ve nefrotoksik etkilerini arttırabilir.
Penisilin-Eritromisin	Antibakteriyel etkide sinerjizma olur.
Penisilin-Kontraseptifler	Kontraseptif etkinlik azalabilir.
Penisilinler-Aspirin	Penisilin biyolojik yarı ömrü uzar serum düzeyi yükselir.
Propranolol-Oral antidiabetik	Oral antidiabetiklerin etkisini artırır.
Propranolol- İnsulin	İnsulinin etkisini arttırır.
Salisilatlar-Alkol	Salisilatlar içeren analjezik ilaçlarla (aspirin) birlikte alkol alınması, mide mukozasına iritasyonu artırarak gastrik kanamalara yol açabilir.
Salisilatlar-Antikoagulanlar	Oral antikoagulanlarla ve heparinle birlikte salisilat grubu aneljezikler kullanılırsa hipoprotrombinemik etkileri artar ve kanamalar oluşabilir.
Salisilatlar-Antineoplastikler	Salisilatlar (aspirin) metotreksatin serum düzeyini yükselterek toksisitesini arttırabilirler.
Salisilatlar-Hidantoinler	Salisilatlar, fenitoinin plazma proteinlerine olan bağlarını çözerek kandaki serbest ve aktif konsantrasyonlarını arttırırlar.
Salisilatlar-Kortikosteroidler	Hidrokortizon ve salisilatların (aspirin) birlikte kullanılması mide mukozası üzerinde iritan etkinin sumasyonuna neden olurlar.
Salisilatlar-Oral antidiabetikler	Klorpropamid, tolbutamin, asotoheksamit ve tolazamid gibi oral antidiabetiklerle birlikte salisilatlar (aspirin) kullanılırsa hipoglisemik etki şiddetlenebilir.
Salisilatlar-Parasetamol	Salisilatlar parasetamolun hepatotoksik ve nefrotoksik etkilerini arttırırlar.
Salisilatlar-Penisilinler	Salisilatlar, penisilin gurubu antibiyotiklerin serum düzeyini arttırır.
Sefalosporinler-Aminoglikozitler ilaçlar	Birlikte kullanılmaları sefalosporinlerin (sefaloridin) nefrotoksitesini arttırabilir.
Sefalosporinler-Furosemit	Birlikte kullanılmaları sefalosporinlerin (sefaloridin) nefrotoksitesini arttırabilir.
Sempatomimetikler- Trisiklik antidepresan	Trisiklik antidepresan ilaçlar, direkt ve indirekt semptomatik ilaçlarla birlikte verilirse onların kardiyovasküler etkilerinde şiddetlemeye yol açarlar.
Sempatomimetikler- MAO inhibitörü	MAO inhibitörü kullanan hastalara direkt ve indirekt semptomatik ilaçların verilmesi hipertansif krize yol açar.
Sülfonamidler -Kotrimoksazol	Sülfonilüre türevi oral antidiabetiklerin etkisini arttırırlar.
Sülfonamidler-Fenitoin	Bazı sülfonamidler (ko-trimoksazol) fenitoinin kan konsantrasyonunu arttırırlar.
Sülfonamidler-Metotreksat	Sülfonamidler metotreksatin plazma proteinine olan bağlanmasını çözerek serum metotreksat konsantrasyonunu arttırırlar.
Sülfonamidler-Oral antidiabetikler	Sülfafenazol, tolbutamit ve klorpropamidin hipoglisemik etkisini arttırır.
Tetrasiklin-Furosemit	Tetrasiklinlerle birlikte furosemid kullanılması nefrotoksik etkinin artmasına yol açar.
Tetrasiklin-oral antikoagulanlar	Tetrasiklinler, oral antikoagulanların etkilerini potansiyelize ederler.
Tiazid Diüretikler- lityum karbonat	Klortiazid, bendroflumetiyazid ve hidroflumetiyazid gibi tiazid grubu diüretikler lityum karbonatın nörotoksik ve kardiyotoksik etkilerini artırır.
Trisiklik Antidepresanlar-Tiroit hormone	Tiroid hormonu ve L-triiodotronin, trisiklik antidepresanların etkinliğini arttırır
Trisiklik Antidepresanlar-Fenotiyazin	Fenotiyazinlerle, trisiklik antidepresanlar birlikte kullanılırsa her iki grup ilacın da serum düzeylerinde artma meydana gelir.
Trisiklik Antidepresanlar-Reserpin	Reserpin ve trisiklik antidepresanların (imipramin) birlikte kullanılması SSS'nin aşırı uyarımına neden olur.
Verapamil-Beta blokerler	Beta blokerlerle kalp hızı A-V ileti ve/veya kardiak kontraktilite üzerinde adidif negative etkilere yol açar.
Verapamil- digital glikozitler	Verapamil, digital glikozitlerin klerensini azaltıp serumdaki seviyelerini yükseltir.
Verapamil- Vazodilatörler	Vazodilatörler, diüretikler ACE inhibitörü kan basıncını düşürme de adidif etki yapar.
Verapamil- Lityum	Lityum famokinetik ve farmodinamik etkisi vardır.
Verapamil- Fenobarbital	Fenobarbital verapamilin klerensini azaltabilir.

Tablo 3. En ciddi ilaç-ilaç etkileşim örnekleri.¹⁵

Etkilenen ilaç	Etkileyen ilaç	Potansiyel Etki
Varfarin	Siprofloksasin, Klartromisin, Eritromisin, Metranidazol, Sulfametaksazol	Varfarinin etkisinde artış
Varfarin	Asetaminofen	Kanamada artış, INR' de artış
Varfarin	Asetil salisilik asit	Kanamada artış, INR' de artış
Varfarin	NSAİD	Kanamada artış, INR' de artış
Fluorokinolon	+2/+3 değerli kanyonlar, Sukralfat	Fluorokinolon absorpsiyonunda azalma
Karbamazepin	Simetidin, Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol	Karbamazepin seviyelerinde artış
Fenitoin	Simetidin, Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol	Fenitoin seviyelerinde artış
Fenobarbital	Simetidin Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol	Fenobarbital seviyelerinde artış
Fenitoin	Rifampin	Fenitoin seviyelerinde azalma
Karbamazepin	Rifampin	Karbamazepin seviyelerinde azalma
Lityum	NSAİD Diüretikler	Lityum seviyelerinde artış
Oral kontraseptifler	Rifampin	Oral kontraseptif etkisinde azalma
Oral Kontraseptifler	Antibiyotikler	Oral kontraseptif etkisinde azalma
Oral Kontraseptifler	Troglitazon	Oral kontraseptif etkisinde azalma
Sisaprid	Eritromisin, Klaritromisin, Flukonazol, Itrakonazol, Ketokonazol, Nefazodon, Indinavir, Ritonavir	QT intervalinin uzaması
Sisaprid	1A veya 3A antiaritmikleri trisiklik antidepresanlar fenotiazin	QT intervalinin uzaması
Sildenafil	Nitratlar	Ciddi hipotansiyon
Sildenafil	Simetidin, Eritromisin, Itrakonazol, etokonazol	Sildenafil seviyelerinde artış
HMG-CoA redüktaz inhibitörü	Niasin	Rabdomiyoliz
Lovastatin	Varfarin	Varfarin etkisinde artış
SSRI	Trisiklik antidepresanlar	Trisiklik antidepresan etkisinde artış
SSRI	Selegilin, Non-selektif MAO inhibitörleri	Hipertansif kriz
SSRI	Tramadol	Nöbet oluşum riskini artırır, Serotonin sendromu
SSRI	St. John's wort	Serotonin sendromu
SSRI	Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmatriptan	Serotonin sendromu

INR, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran; NSAİD, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç; HMG- CoA, HMG-KoA redüktaz (veya 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz inhibitörü); SSRI, seçici serotonin reuptake inhibitörü

Tablo 4. En tehlikeli ilaç-ilaç etkileşimleri.¹⁷

Etkileşen İlaçlar	Potansiyel Etki
Varfarin + Nsai (Asetilsalisilik Asit, Parasetamol, Metamizol Sodyum)	Varfarinin etkisi artar, Kanamayı arttırır, INR yi artırır
Varfarin + Sülfonamid	Varfarinin etkisi artar, Kanamayı arttırır, INR yi artırır
Varfarin + Makrolid Antibiyotikler	Varfarinin etkisi artar.
Varfarin + Kinolon Grubu Antibiy.Ler)	Varfarinin etkisi artar.
Varfarin + Fenitoin	Varfarinin etkisi artar.
ACE inhibitörü + Potasyum Preparatı	Hiperkalemi riski artar.
ACE inhibitörü + Spironolakton	Hiperkalemi riski artar.
Digoksin + Amiadoron	Serum digoksin konsantrasyonları artar. Her iki ilaç da ilave bradikardik etkilere sebep olabilir. Torsade de pointes, kardiyak aritmi bildirilmiştir.
Digoksin + Verapamil	Serum digoksin konsantrasyonları artar.
Teofilin + Kinolon Antibiyotik	Teofilin klerensini azaltarak plazma konsantrasyonunu artırır. ¹⁸

ACE; Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

Tablo 5. İlaç etkileşimi için elektronik medikal kayıtlar.

www.mhc.com
www.aafp.org
www.herbmed.org
www.lifebalm.com
www.meds.queensu.ca
uptodate
lexicomp
micromedex