

## Terapötik indeksi dar olan ilaçlarda etkileşimler

### Drug interactions with narrow therapeutic index

#### Öz

Terapötik indeksi dar olan ilaçlar, klinikte oldukça sık reçete edilip kullanılan ilaç gruplarından. Bu ilaçların tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyonu önemli sorunlara yol açabilmektedir. Kombinasyon tedavilerinde, birtakım mekanizmalar ile meydana gelen ilaç etkileşimleri sonucu ilaçların plazma konsantrasyonları artarak ölümcül yan etkiler görülebilir. Bu nedenle uygulanacak tedavi rejimlerinde terapötik indeksi dar olan ilaçları kullanacak hekimlerin bu tür etkileşimleri iyi bilmesi gereklidir. Mevcut derlemede terapötik indeksi dar olan ilaçların kullanımı sırasında karşılaşılan kısıtlılıklar ve hangi mekanizmalar ile ilaç etkileşimlerine uğradıkları konusunda bilgi verilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** terapötik indeks, ilaç etkileşimleri, ilaç kombinasyonları

#### Abstract

Drugs with a narrow therapeutic index are frequently prescribed and used in the clinical setting. These drugs used alone or in combination with others cause relatively important problems. Combination therapy may lead to fatal adverse events secondary to increased plasma concentrations of interacting drugs by various mechanisms. Therefore, physicians prescribing drugs with narrow therapeutic indices should be aware of such interactions. The current review will provide information on limitations encountered during use of drugs with a narrow therapeutic index and mechanisms of various drug interactions.

**Keywords:** therapeutic index, drug interactions, drug combinations

Halil Aşçı  
Songül Özkula

Süleyman Demirel  
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Farmakoloji A.D., Isparta

Yazışma Adresi:  
Yrd. Doç. Dr. Halil Aşçı  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Farmakoloji AD, 32040,  
Isparta, Türkiye.  
Tel: +90 246 211 36 26  
Faks: +90 246 237 11 65  
E-posta: drhalil4122@hotmail.com

## Giriş

Bir ilacın plazmadaki minimum etkin konsantrasyonu (MEK) ile minimum toksik konsantrasyonu (MTK) arasındaki doz aralığı ilacın terapötik indeksi, güvenlik aralığı veya terapötik penceresi olarak tanımlanmaktadır (1). Bu aralık ilacın hastada rahatlıkla kullanılabilmesi ve yan etkinin minimum düzeyde görülebileceği aralıktır. İlaçlar terapötik penceresinin dar veya geniş olmasına göre ikiye ayrılabilir. Bu aralığın dar yani kullanılabilmesi doz yelpazesi kısıtlı olması klinik kullanımda bazı zorluklara neden olmaktadır. Bu zorlukların kapsamında çok az miktarda doz aşımında bile önemli sayılabilecek yan etkiler bulunmaktadır.

Terapötik indeksi dar (TİD) olan ilaçların etkili bir tedavi için plazma konsantrasyon düzeyleri öncesinden belirlenmiş olup terapötik konsantrasyon aralığındaki en düşük doz kullanılarak tedaviye başlanır ve gerekirse toksik sınırın altında kalacak şekilde ilaç dozu yükseltilebilir (2,3).

Bu derlemede TİD olan ilaçların kullanımı sırasında karşılaşılan zorluklar ve bu zorluklardan birisi olan TİD olan ilaç-ilaç etkileşimlerinden bahsedilecektir.

## Terapötik indeksi dar olan ilaçlar ve genel özellikleri

Terapötik indeksi dar (TİD) olan bazı ilaçlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Terapötik indeksi dar olan bazı ilaçlar (2,4,5,6)

Terapötik indeksi dar olan ilaçlar	
Dijitaler (Digoksin)	Lidokain
Barbitüratlar (Fenitoin)	Teofilin
Narkotikler (Morfin, Kodein)	Antikoagülanlar (Heparin ve Varfarin)
Katekolaminler (Dopamin, Epinefrin)	Kemoterapötikler (Aminoglikozid, Vankomisin, İzoniazid, Amfoterisin B, Antineoplastikler)
Lityum	Kolşisin
Bunların dışında sedatif olmayan antihistaminikler (terfenadin), ergotaminler ve dihidroergotaminler, oral kontraseptifler ilaçlar da TİD olan ilaçlar grubundan sayılabilir	

Bu ilaçların bağırsaktan nasıl absorbe edildiği, plazma proteinlerine hangi oranda bağlandığı, karaciğerdeki metabolizasyonu ve nereden ve nasıl itrah edildiğini bilmek hekimlere büyük katkı sağlayacaktır. Bu katkı gerek tedavinin planlanması gerekse çoklu ilaç kullanımına bağlı meydana gelebilecek etkileşimleri hesaba katmak açısından önemlidir. TİD olan başlıca ilaçların farmakokinetiği Tablo 2’de gösterilmiştir.

Sistemik antifungal bir ilaç olarak kullanılan amfoterisin B’nin oral biyoyararlanımının ihmal edilebilir düzeyde veya mani tedavisinde kullanılan lityumun %100, varfarinin %96 olduğunu bilmek hangi yoldan uygulanan tedavinin daha etkin olabileceği konusunda bilgi verebilir. Digoksinin dağılım hacmi geniş olduğundan ilacın dokulara dağılımı uzun sürmektedir. Dolayısı erken dönemde alınan kan örneğinde ilaç kan düzeyi oldukça yüksek saptanabilir. Bu durum, hatalı değerlendirmelere ve doz ayarlamasında yanlışlık yapılmasına neden olmaktadır (8). Ayrıca lityumun %95 oranında böbreklerden itrahi, itrah düzeyinde olası bir etkileşme ile engellenirse karşılaşılabilecek durumların ve varfarinin %99 oranında plazma proteinlerine bağlanmasının başka bir ilaç kullanımı ile yarışmalı olarak azaltılıp etkin formu olan serbest fraksiyonlarının artmasının ve bunlara sekonder gelişebilecek yan etkilerinin bilinmesi hekime büyük katkılar sağlayacaktır (Tablo 2).

## Terapötik indeksi dar olan ilaçların kullanımı sırasında karşılaşılan zorluklar

Terapötik indeksi dar (TİD) olan ilaçların tedavi edici dozları ile toksik etkilere neden olan dozları birbirine yakındır (2,3). Bu doz aralığını küçük miktarlarda aşmak bile bazen toksik belirtilere neden olabilmektedir. Bu durum klinik olarak ilaç kullanımı sırasında bazı kısıtlamalar meydana getirmektedir.

### Bu kısıtlamalara örnekler

İlacın vücutta maruz kaldığı absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım aşamaları ilacın farmakokinetik özelliklerini oluşturmaktadır. Hastaya özel farmakokinetik parametrelerin dikkate alınarak tedavinin bireyselleştirilmesi ve hedef dokuda istenen ilaç konsantrasyonuna ulaşılması önem arz etmektedir (7).

Tablo 2: Terapötik indeksi dar olan bazı ilaçların farmakokinetiği (7)

İlaç	Oral Biyoyararlanım (%)	İdrarla Atılım (%)	Proteinlere Bağlanma (%)	Klirens (L/saat)	Dağılım Hacmi (L)	Yarılanma Ömrü (saat)
Amfoterisin B	~0	4	90	1.92	53	18
Digoksin	70	60	25	7	500	40
Fenitoin	90	2	89	Konsantrasyona bağlı	45	Konsantrasyona bağlı
Varfarin	93	3	99	0,192	9,8	37
Lityum	100	95	0	1,5	55	22
Teofilin	96	18	56	2,8	35	8,1

**1) İlacın bazı fizyolojik membranları aşabilmesi** için dozunun artırılması gerekmektedir. Bu durum zaten kullanılabilir doz aralığı kısıtlı olan TİD olan ilaçların tedavi edici dozlarının arttırılmasına ve terapötik pencerenin dışına çıkıp toksik etkilere neden olmaktadır. Örneğin; gözün arka segment hastalıklarının tedavisinde (kan-retina bariyeri) kullanılan TİD olan ilaçlar sistemik yan etkilere neden olduğundan kullanılmamaktadır (9).

**2) Eliminasyon organı kapasitesindeki azalma** sonucu TİD olan ilaçların vücuttan atılımını engellenir ve plazma konsantrasyonu artar. Bu durum neticesinde toksik etkiler görülebilir. Normal yaşlanma ile böbrek fonksiyonlardaki fizyolojik gerileme sonucu da glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve böbrek kan akımı azalacağından digoksin, lityum ve gentamisin gibi ilaçların itirahı da azalacaktır (10). Çeşitli enfeksiyonlarda kullanılan TİD olan aminoglikozid grubu antibiyotiklerin, hastada var olan eliminasyon organı olan böbrek hasarı sonucu ilaçların itirahı engellenir. Dolayısı ile ilacın plazma konsantrasyonları artıp toksik etkiler meydana getireceğinden, 2 haftadan uzun kullanımlarda serum kreatinin düzeyi mutlaka takip edilmelidir (11,12).

Yaşlılık gibi fizyolojik durumlar ve septik şok gibi patolojik durumlarda karaciğerde çeşitli mekanizmalarla meydana gelen (karaciğer oksijen ihtiyacı artması, vazopressör ilaç kullanılması) hipoperfüzyon ve hepatosellüler hasar sonucu hepatik fonksiyonlardaki azalma neticesinde (warfarin sodyum, digoksin, teofilin gibi) TİD olan ilaçların karaciğer tarafından alımı kısıtlanır veya mikrozomal enzimler tarafından yıkımı azalabilir. Bu durum zaten doz ayarlamasında sıkıntı çekilen ve terapötik indeksi dar olan ilaçların vücutta kalış süresi ve etki süresini uzatır, yan etki gelişme olasılığını arttırır (11,13,14).

**3) İlaçların proteinlere bağlanması ve kanda taşınması** da birtakım sorunlar oluşturmaktadır. İlaçların başta albümin olmak üzere kan ve doku proteinlerine bağlanmaları; vücutta dağılmalarını, biyolojik membranlardan geçmelerini, farmakolojik etki şiddetlerini ve eliminasyon hızlarını etkilemektedir. İlaçların proteinine bağlı formu rezervuar görevi görürken serbest formları (proteinden bağımsız) aktiftir ve esas etkiden sorumludur. Bu serbest oranda meydana gelebilecek değişiklikler özellikle TİD olan ilaçların etki süresini ve şiddetini etkilemektedir. Örneğin; malnütrisyon, nefrotik sendrom ve siroz gibi patolojik durumlarda azalan albümin konsantrasyonuna bağlı plazma proteinine bağlanamayan fenitoin, varfarin gibi bazı TİD ilaçların serbest konsantrasyonları artıp toksik belirtiler ortaya çıkabilir (2,10). İlaçların dağılımı sırasında meydana gelen ilaç etkileşimleri de TİD ilaçlarının kullanımında kısıtlılıklar meydana getirebilir. Örneğin, albümine büyük ölçüde bağlanan varfarinin (%99) yerine (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibi) başka ilaçlar geçebilir ve varfarinin serbest konsantrasyonunu ve klirensini artırabilir (7).

**4) TİD olan ilaçlar belirli dokularda birikme eğilimi** gösterebilir. İlaçların bazı organlara sıkı bir şekilde bağlanıp o bölgede depo edilmelerine sekestrasyon denir. Bu durumda, dokularda biriken ilaçlar rezervuar görevi görmekte, terapötik tesirlerinin ve yan etkilerinin uzamasına neden olmaktadır. Örneğin kardiyak glikozitler (digoksin), kalp, böbrek, çizgili kas, yağ dokusu ve karaciğerde birikmektedir (7).

**5) Enzim polimorfizmi**, ilacın alınan dozu ile kandaki konsantrasyonu ya da kanda bulunma süresi (ya da

kandan uzaklaşma süresi) arasında olması gereken ilişkiyi değiştirebilir (15). Bu durum normal dozlarda kullanılan ilacın etkisinin görülememesine ya da advers reaksiyonlar göstermesine neden olacaktır. Karaciğerde birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan **sitokrom P450 (CYP2D6) enziminin genetik polimorfizm** göstermesi, ilacın farmakokinetiğinde değişikliklere yol açabilir. Bu değişkenlik TİD olan ilaçları kullanan bireyler için ciddi sonuçlar doğurabilir (16). Örneğin, genetik yatkınlığı olan kişilerde bugüne kadar çok iyi tanımlanan CYP2D6 polimorfizmi, özellikle beta-reseptör antagonistleri, antiaritmikler, antidepresanlar ve morfin türevleri gibi yavaş metabolize olan ilaçlara bağlı toksisitenin açığa çıkmasına neden olabilmektedir (17).

**6) Bazı ilaçlar veya özel durumlar vücuttaki fizyolojik mekanizmaları etkileyerek** dolaylı yoldan diğer ilacın etkisini değiştirebilir. Örneğin K vitamini malabsorpsiyonu veya geniş spektrumlu bir antibiyotik kullanımı (sefalosporin) sonucu barsak bakterileri tarafından K vitamini sentezinin azalması ile varfarinin pıhtılaşmayı önleyici etkilerinde artma gözlenir. Kortikosteroidler ve diüretikler plazmada potasyum düzeyini azaltıcı etkilerinden dolayı dijital toksisitesi gelişme riskini artırırlar. Bu durum TİD olan digoksinin kullanımında kısıtlamalar meydana getirmektedir.

**7) Özellikle lityum olmak üzere bazı ilaçlar mevsimsel değişikliklerden** etkilenebilir. Bilhassa bipolar bozukluğu olup lityum tedavisi alan hastalarda yaz aylarında sıvı kaybına bağlı göreceli olarak lityum seviyelerinde artış saptanabilir (18).

**8) Hava kirliliği, sigara dumanı gibi çevresel faktörlerde** fenitoin ve teofilin gibi TİD olan ilaçların hepatik metabolizmasını indükleyebilir (10).

**9) Yaşlılarda ve yenidoğanlarda eliminasyon organ kapasitesinin azalmasının yanı sıra yağsız vücut kütlesi azalıp yağ doku kütlesi arttığı için yağ dokuda çözünürlüğü az olan digoksin, teofilin ve aminoglikozidler (gentamisin) gibi ilaçların dağılım hacmi azalır ve serum konsantrasyonu artar. Buna karşın fenitoin gibi yağda çözünen ilaçların ise dokulara dağılımı ise artar ve serum konsantrasyonu azalır (2, 10).**

### Terapötik indeksi dar olan ilaçların etkileşimleri

Bu başlık altında özellikle klinikte etkin kullanımı olan varfarin, teofilin, digoksin, lityum, fenitoin olmak

üzere TİD olan ilaçların diğer ilaçlarla farmakolojik etkileşimleri, uygulanan tedavi protokollerini nasıl etkilediği özetlenecektir.

İki ilaç bir arada kullanıldığında, kullanılan ilaçlardan birisinin farmakolojik etkisinin diğeri tarafından değiştirilmesi sonucunda ortaya çıkan durum "ilaç etkileşmesi" olarak tanımlanmaktadır. İlaç etkileşmelerinin yaygın olmasının en önemli nedeni aynı anda çoklu ilaç kullanımınıdır (polifarmasi). Alınan gıdalar, alkol ve sigara kullanımı ya da hastalıklar da ilaçlardan beklenen etkiyi değiştirebilmektedir (4).

Kullanılabilir doz aralığı dar olan TİD ilaçların dozlarında meydana gelen küçük değişiklikler bile ilacın toksik tesirler göstermesine neden olabildiğinden bu ilaçlarda, etkileşim daha önemlidir. Bu ilaçların serum düzeyleri ölçülerek olası etkileşimler önlenir ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılabilir (19).

Kullanılan ilaçların birbiri ile etkileşimleri farmasötik, farmakokinetik veya farmakodinamik şekilde olabilir. Bunlar aşağıda özetlenmiştir.

### A- Farmasötik ilaç-ilaç etkileşimleri

İlaçların in vitro ortamda (vücut dışında), aynı infüzyon sıvısı veya enjektör içinde gerçekleşen fizikokimyasal kökenli geçimsizliklerine, farmasötik etkileşimler denilmektedir. Örneğin aminoglikozid grubu antibiyotikler ile penisilinler arasında meydana gelen etkileşimler, Amfoterisin B serum fizyolojik içinde ve fenitoinin dekstroz solüsyonu içinde çökmesi bu tip etkileşimlere örneklerdir (1).

### B- Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimleri

Digoksin, fenitoin, teofilin, lityum ve varfarin gibi TİD olan ve sık reçete edilen ilaçların diğer ilaçlar ile etkileşmesi sonucu bu ilaçların plazma düzeylerinde artma meydana gelebilir ve bu da akut ilaç intoksikasyonlarına neden olabilir. Farmakokinetik düzeyde etkileşimler bu duruma sık neden olmaktadır ve kendi arasında absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrah düzeyinde olmak üzere dört farklı etkileşme şeklini içermektedir.

### 1-Absorbsiyon Düzeyinde Etkileşim

Bir ilaç diğer bir ilacın uygulama yerinden absorpsiyon (emilim) hızını ve/veya derecesini, çeşitli mekanizmalarla etkiliyor ise buna "absorbsiyon düzeyinde etkileşim" denilmektedir. Bu mekanizmalara örnekler aşağıda sıralanmıştır, ayrıca Tablo 3'te özetlenmiştir.

I- 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 ilaçlardandır. Bu etkilerinin yanında TİD olan varfarin ve digoksin gibi diğer bazı ilaçları da bağlayıp absorpsiyonunu azaltır ve terapötik etkinliklerini azaltır. Bu durum TİD olan ilaçlara bağlı meydana gelen zehirlenmelerin tedavisinde fayda sağlar. Oral yoldan verilen aktif karbon barsak kanalındaki ilaçların veya enterohepatik sirkülasyona uğrayan TİD olan ilaçların (Lityum hariç) emilimini engelleyerek dışkı ile atılımını sağladığı için bu ilaçların biyoyararlanımını azaltır (20).

II- Bazı ilaçlar **mide motilitesini etkileyerek** TİD olan ilaçların biyoyararlanımını etkileyebilir. Örneğin TİD olan ilaçlar ile mide motilitesini artıran metoklopramid gibi bazı ilaçların birlikte kullanımı, ilaçların esas emilim yeri olan ince barsaklara geçişi hızlandırmakta ve emilimin artmasına neden olmaktadır (7). Magnezyumlu antasidler, proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör blokörleri gibi ilaçlar ise barsak hareketlerini hızlandırarak TİD olan ilaçların barsak yüzeyine temas süresini azaltır ve buna ikincil olarak emilimini azaltır (1,8).

III- Antineoplastik tedavi sırasında kullanılan sitotoksik ilaçlar ve gut tedavisinde kullanılan kolşisin, **bağırsak mukozasında hasar** meydana getirdiği için dolayısı ile temas yüzeyini azalttığı için TİD olan ilaçlarının emilimini azaltabilir (1,20).

IV- **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 (1).

V- Bağırsak çeperinde bazı ilaçların hücre dışına atılımını sağlayarak hücre içi ilaç konsantrasyonunu azaltan yapı

olan **P-glikoprotein** ekspresyonunun artması ilaçların biyoyararlanımını azaltır. Bitkisel bir ilaç olan sarı kantaronun düşük dozlarda kronik kullanımı sonucunda ince bağırsaklarda P-glikoprotein ekspresyonunu anlamlı düzeyde indüklemesi sonucunda bazı ilaçların (siklosporin, digoksin vs.) biyoyararlanımını azalttığı bildirilmiştir (3,21).

VI- Bazı ilaçlar gastrointestinal sistem florasında bulunan **bakteriler tarafından yıkıma** uğrayabilirler. Bu flora bakterilerini baskılayan etkili bir kemoterapötik ilaç kullanılır ise yıkım azalır ve diğer ilacın emiliminin artması sonucu biyoyararlanım artar. Örneğin kardiyak glikozid olan digoksinin az bir miktarı üst gastrointestinal bölgedeki bakteriler tarafından yıkım ürünlerine dönüştürülür. Oral antibiyotiklerin kullanımı (eritromisin vs.) ile bu bakterilerin üremesi baskılanır ve digoksinin biyoyararlanımı dolayısı ile plazmadaki konsantrasyonu artar (20,22).

Kullanılan TİD olan ilaçlarda diğer ilaçların plazma konsantrasyon düzeyini absorpsiyon mekanizmalarını etkileyerek değiştirebilir. Taşıyıcı moleküllerin rol aldığı aktif transport veya kolaylaştırılmış difüzyon gibi mekanizmalarla ince bağırsaktan emilen ilaçların bir arada verilmesi halinde ilaçlar arasında taşıyıcı proteine bağlanmak için bir yarışma söz konusu olabilir. Bunun sonucunda ilaçlardan biri diğerinin emilimini azaltabilir. Örneğin; fenitoin, folik asit ve K vitamininin bağırsaklardan emilimini azaltmaktadır (1, 23). Bunun sonucunda megaloblastik anemi veya pıhtılaşma bozukluğu gibi rahatsızlıklar meydana gelebilir.

### 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 etkileşim olarak tanımlanmaktadır. Bu etkileşim ilacın plazma proteinlerinden ayrılıp serbest fraksiyonunu arttırdığı için etkinin artması ile sonuçlanır. Bu durum özellikle TİD olan ilaçlar ile plazma proteinine yüksek oranda bağlanan ve sık kullanılan ilaçların birlikte kullanımında sıkıntı yaratmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek olan ilaçların önemlileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Terapötik indeksi dar olan ilaçların diğer ilaçlar ile absorpsiyon düzeyinde etkileşimleri (1,3,7,8,20,21,22)

Etkileyen ilaç	Etkilenen ilaç	Etki mekanizması	Sonuç
Kolestiramin, Kolestipol, Sükralfat, Aktif Kömür	TİD olan ilaçlar (Lityum hariç)	Kompleks oluşturarak emilimini yavaşlatabilir veya engelleyebilir (enterohepatik sirkülasyona uğrayanlar dahil)	TİD olan ilaçların plazma konsantrasyonu azalır ve etki süreleri kısalır. TİD olan ilaç intoksikasyonu tedavisinde kullanılabilir.
Katyon içeren ilaçlar	TİD olan ilaçlar	Kompleks oluşturup emilimi zorlaştırır	TİD olan ilaçların terapötik etkinliği azalır
Metoklopramid, Domperidon	TİD olan ilaçlar	Mide motilitesini artırır	Barsaklara geçiş artar, emilim artar.
Magnezyumlu antasidler, Proton pompa inhibitörleri, H <sub>2</sub> reseptör blokörleri	TİD olan ilaçlar (Digoksin)	Barsak hareketlerini hızlandırır.	Barsak yüzeyine temas süresini azaltır ve emilimini azaltır
Sitotoksik ilaçlar, Kolşisin	TİD olan ilaçlar	Barsak mukozasında hasar meydana getirir.	Temas yüzeyi alır ve TİD ilaç emilimi azalır.
St. John'sWort (sarı kantaron)	TİD olan ilaçlar (siklosporin, digoksin)	İnce barsaklarda P-glikoprotein ekspresyonunu anlamlı düzeyde indükler	Biyoyararlanımını azaltır
Oral antibiyotikler (Eritromisin)	TİD olan ilaçlar (Digoksin)	İlacın yıkılmasına katkıda bulunan üst gastrointestinal sistemdeki flora bakterilerini baskılar.	İlacın emiliminin artması sonucu biyoyararlanımı artar

Örneğin, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan bir antikoagülan ilaç olan varfarin ile aspirin beraber kullanıldığında, kısa süreli de olsa varfarinin serbest fraksiyonu artacağından etkilerinde artma meydana getirerek protrombin zamanı ve uluslararası düzeltme oranına (PT/INR) düzeylerini etkileyebilir (24). Salisilat ve fenilbutazon gibi plazma proteinine fazla bağlanan ilaçlar ile birlikte fenitoin alımı, fenitoinin serbest fraksiyonunu arttırarak etkisinde de artma meydana getirebilir (1). Terapötik indeksi dar olan aminoglikozid grubu antibiyotikler ile plazma hacmini azaltan diüretiklerin kombine kullanımlarında meydana gelen ekstrasellüler sıvı hacmi azalması sonucu rölatif olarak aminoglikozidlerin serum konsantrasyonu artar. Bu artma sonucu da değişik toksik tesirler (nefrotoksisite vs.) meydana gelebilir (10).

### 3- Metabolizma Düzeyinde Etkileşim

İki farklı ilacın birlikte kullanımı 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. TİD olan ilaçların kullanımı için metabolizma düzeyindeki bu ilaç-ilaç etkileşimleri çok önemlidir. Çünkü metabolizmaları inhibe olan TİD olan ilaçların yıkımları azalacağından terapötik etkilerinde ve toksik yan etkilerinde artma olur. Aynı şekilde; metabolizmalarını indükleyen ilaçlarla

Tablo 4: Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek olan bazı ilaçlar (7)

İlaç	Proteinlere Bağlanma Yüzdesi	İlaç	Proteinlere Bağlanma Yüzdesi
Varfarin	99	Valproik asit	93
Diazepam	99	Siklosporin	93
Furosemid	99	Nortriptilin	92
Fenilbutazon	99	İmipramin	90
Dikumarol	99	İndometazin	90
Digitoksin	97	Verapamil	90
Klordiazepoksit	97	Fenitoin	89
Klorpropamid	96	Salisilik asit	85
Nifedipin	96	Sülfametaksazol	62
Fluoksetin	94	Aspirin	49
Tobutamid	96	Digoksin	25
Midazolam	95		
Prazosin	95		

birlikte kullanıldıklarında, yıkımları artacağından terapötik etkilerinde azalma olur. Dolayısıyla hekimler TİD olan ilaçları klinikte kullanırken bu ilaç etkileşimlerini göz önünde bulundurmalıdır. Metabolizma düzeyindeki etkileşimler Tablo 5’de özetlenmiştir.

Enzim inhibisyonuna örnek vermek gerekirse; simetidin, makrolidler, fluorokinolonlar, bitkisel tıbbi ürünler, selektif serotonin gerilim inhibitörleri, azol grubu antifungaller ve diğer bazı ilaçların yaptığı enzim inhibisyonu (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6), TİD olan ilaçların (varfarin, teofilin, digoksin, fenitoin, siklosporin..) yıkımını azaltabilir. Bu tedbirli ve öncelikli dikkat edilmesi gereken ilaçların konsantrasyonlarında meydana gelen artış yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gözlenmesine neden olacaktır.

Sitokrom P450 enzim indüksiyonuna örnek vermek gerekirse; rifampin, bazı antiepileptik ilaçlar (Fenitoin, karbamazepin), selektif serotonin gerilim inhibitörleri gibi ilaçlar meydana getirdikleri enzim indüksiyonu ile TİD olan oral antikoagülanların, barbitüratların, oral kontraseptiflerin, siklosporinin, digoksinin ve fenitoinin yıkımını artırırlar ve etkilerini azaltırlar (1,19,21,25,26). Özellikle uzun süre barbitürat grubu ilaçların kullanımlarında, ilaç kendini inhibe eden enzimi indükleyerek (oto indüksiyon) etkisinde azalma meydana

getirir (Tablo 5). Kendi etkisini azaltmanın yanında sitokrom P-450 enzim sistemi indüksiyonu yaparak çok sayıda ilacın (valproik asit, karbamazepin, teofilin, siklosporin gibi) kan düzeyinde ve etkisinde azalmaya neden olduğu da unutulmamalıdır (8).

Ayrıca bağırsak epitelindeki ilaçları metabolize edici enzimlerden olan CYP3A düzeyinde etkileşimler de birtakım sorunlar ortaya çıkarır. Örneğin greyfurt suyu CYP3A4 enzimini inhibe ederek ilaçlar ile metabolizma düzeyinde etkileşmeye girmektedir. Özellikle TİD olan ilaçlar başta olmak üzere bütün ilaçlar mutlaka sadece su ile içilmesi daha uygundur (1).

#### 4- İtrah Düzeyinde Etkileşim

İlaçların itrahında glomerüler filtrasyon, tubuler 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, itrankanozol, kinidin, amiodaron, klaritromisin, ritonavir gibi ilaçların böbrekte P-gp pompası inhibe ederek digoksinin tübüler salgılanmasını azaltır ve itrahını engeller. Bu durum digoksinin plazma düzeylerinde artmaya ve toksisiteye yol açabilir (1).

Amiloridin de sağlıklı gönüllülerde digoksinin renal tübüler sekresyonunu artırdığı ve dağılım hacminde değişiklik yapmaksızın ekstrarenal klerensini azalttığı saptanmıştır (28).

Bazı ilaçlar ise 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 (29).

Böbrek oldukça yoğun kanlanan dokulardan olduğu için perfüzyonundaki herhangi bir azalma glomerüler filtrasyonda da azalma meydana getirecektir. Dolayısı ile eş zamanlı kullanılan iki ilacın birisi renal perfüzyonu azaltıyorsa, böbrekten atılan diğer ilacın itrahi azalacak ve plazma konsantrasyonu artıp toksik belirtilere neden olabilecektir. Örneğin nonstroid antiinflamatuvar ilaçlar prostoglandin sentezini inhibe edip renal kan akımını

Tablo 5: TİD olan ilaçların diğer ilaçlarla metabolizma düzeyinde etkileşimleri (7, 27)

Enzim	Substrat	İnhibitör		Aktivatör	
CYP2C9	Fenitoin Varfarin	Amiodaron	Azol grubu ilaçlar	Barbitüratlar	
		Disülfiram	Flukonazol	Fenitoin (otoindüksiyon)	
	Fluoksetin	Sertralin	Karbamazepin		
	Fluvoksamin	Paroksetin	Rifampin		
	Metronidazol	İsoniazid	Sekobarbital		
	Kloramfenikol	Sulfonamidler			
	Trimetoprim	Sulfinpirazon			
	Fenilbutazon	Simetidin			
	Troglitazon	Ketoprofen			
	Diklofenak	Lovastatin			
	Ritonavir	Zafirlukast			
	CYP2C19	Varfarin	Flukonazol	Omeprazol	Barbitüratlar
			Fluvoksamin	Tiklopidin	Rifampin
Fluoksetin					
CYP3A4/5	Varfarin Teofilin	Flukonazol	Kinupristin	Barbitüratlar	
		Fluvoksamin	Klaritromisin	Rifampin	
	Etinilöstradiol	Metilprednizolon	Fenitoin		
	İsoniazid	Nefazodon	Karbamazepin		
	Kloramfenikol	Nikardipin	Aminoglutetimid		
	Danazol	Nifedipin	Deksametazon		
	Diltiazem	Mibefranil	Criseofulvin		
	Eritromisin	Norfloksasin	Nafsilin		
	Greyfurt suyu	Prednizolon	Tiazolidinedionlar		
	Azol grubu ilaçlar	Kinidin			
	Ritonavir	Siklosporin			
	Takrolimus	Telitromisin			
	Troleandomisin	Verapamil			
CYP2E1	Teofilin	Dietilditiokarbamat	Propofol	Etanol	
		Disülfiram	Ritonavir	İsoniazid	

ve glomerüler filtrasyon hızını azaltarak lityum atılımını %25-%60 oranında engelleyebilir (30). 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 (1).

Dağılım düzeyinde meydana gelen etkileşimlerden ilaçların renal itrahi da etkilenebilir. İlaçların etkileşmesi sonucu serbest fraksiyonları artarsa böbrekte glomerüler filtrasyona uğrayıp atımları da artar. İlacın vücutta kalış süresi ve etki süresi kısalmır. Örneğin; aspirin plazma albüminine bağlanmak için varfarinle yarışarak, varfarinin serbest fraksiyonunu artırabilir ve itrahını hızlandırabilir (1).

### C- Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimleri

Bir ilaç diğerinin etkisini ilacın plazmadaki konsantrasyonunu değiştirilmeden; reseptör düzeyinde aynı reseptörleri kullanarak, 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. Özellikle etkinin artırılması TİD olan ilaçlarda önemli sorunlar oluşturmaktadır.

Trisiklik antidepresanlar ile lityumun birlikte kullanımında ortaya çıkan

antidepresan etki artışı sinerjik etkiye bir örnektir (31). 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 (21).

Lityum presinaptik postsinaptik ve potasyum kanallarını inhibe ederek nöromusküler iletimi ve kas kasılmasını inhibe eder. Klinikte lityum ve süksinilkolinin beraber kullanımı, additif inhibisyona dolayısıyla kaslarda beklenen gevşetici etkide artmaya neden olur (28).



## Sonuç

Klinikte sık kullanılan ve TİD olan ilaçların tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyonu sırasında oldukça önemli sorunlar ortaya çıkmaktadır. TİD olan ilaçların plazma konsantrasyonunun terapötik aralıkta kalması ve ilaçtan minimum toksisite ile en uygun cevabı alabilmek için gerektiğinde plazma ilaç düzeylerinin ölçülmesi önem taşımaktadır. Hekim, TİD olan ilaçlar ile etkin bir tedavi yapabilmesi için tüm bu parametreleri göz önünde bulundurmalı ve kişiselleştirilmiş tedavi planlamalıdır.

## Referanslar

1. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (12. Baskı). Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2009
2. Sever L, Çocuklarda İlaç Kullanımı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı İlaç Kullanımı Sempozyumu, İstanbul 14 Ocak 1999: 77-85
3. Goodman Gilman ,Tedavinin Farmakolojik Temeli, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2009
4. Aktay G, Hamit Hancı İ, Balseven A, İlaç Etkileşimleri ve Hekim Sorumluluğu, Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2003;12(7):261-4
5. Ataoğlu A, Lityuma Bağlı Nörotoksosite, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(29):52-9
6. Tunca M, Kolşisin 2011, RAED Dergisi 2012;4(1):11-16
7. Süzer Ö, Farmakokinetik: İlaçların Emilimi, Dağılımı, Metabolizması Ve Atılımı, Klinik Gelişim Dergisi 2008;21(2):17-32
8. Demirkan K, Yoğun Bakım Ünitesinde Dar Terapötik Aralıklı İlaç Kullanımı, Yoğun Bakım Dergisi 2005;5(4):240-6
9. Köksal M, İntravitreal Yavaş İlaç Salım Sistemleri, Ret - Vit 2003;11:83-9
10. Şahin G, Baydar T, Yaşlılıkta Güvenli İlaç Kullanım İlkeleri, Geriatri 2009:75-82
11. Kandemir Ö, Kaya A, Hepatik ve Renal Yetmezlikte Antibiyotik Kullanımı, Klimik Dergisi 2000;13(1):3-7
12. Bilsel N, Osteomyelit Tedavisinde Antibiyotik Kullanımı, Ankem Dergisi 1990;4(3):414-20
13. Ünüvar S, Şahin G, Baydar T, Kanser Tedavisinde Olası İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojik Sonuçları, Türkiye Klinikleri J PharmSci 2012;1(2):111-23
14. Özer E, Özdemir L, Yaşlı Bireyde Akılcı İlaç Kullanımı ve Hemşirenin Sorumlulukları, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi 2009;42-51
15. Aktay G, Farmakoantropoloji: Polimorfizm ve Bireysel İlaç Tedavisi, Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2003;12(12):462
16. Herken H, Aynacıoğlu Ş, Esgi K, Vınt O, Psikiyatri Hastalarında Sitokrom P450 2D6 Yavaş ve Ultra Hızlı Metabolizör Sıklıkları, Türk Psikiyatri Dergisi 2001;12(2):83-8
17. Eren M, Saltık-Temizel İN, Koçak N, İlaça Bağlı Hepatotoksosite, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;47:222-7
18. Altınbaş K, Oral ET, Lityumda kış indirimi: Mevsimsel döngüsellüğün önemi, Anadolu Psikiyatri Dergisi 2009;10(1):65-6
19. Yamantürk P, Antibiyotik-Diğer İlaç-Besin Etkileşimi, Ankem Dergisi 2001;15(3):443-6
20. Çopur MS, Oto A, Dijital Glikozidleri ve Diğer İlaçlar Arasındaki Etkileşim, Türkiye Klinikleri 1988;8(3):201-7
21. 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
22. Leblebicioğlu H. Makrolidler. In: Türkyılmaz FR, Tülek N, Dokuzoğuz B. (eds). Antimikrobiyal Tedavide Yenilikler, Ankara, Güneş Kitabevi, 2000; 24-31
23. Kafadar İ, Tufan B, Sinan HE, Fenitoin Kullanımına Bağlı Dişeti Hiperplazisi: Bir Olgu Sunumu, Okmeydanı Tıp Dergisi 2012;28(1):49-51
24. Eroğlu SE, Altınok Denizbaşı A, Özpolat Ç, Akoğlu H, Onur Onur ÖE, Akoğlu Ünal E. 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.
25. Savaş H, Coşkun A, Arkoç O, Yeni Bir Antidepresan: Sertralin, Düşünen Adam 1994;7 (3):46-8
26. Yüksel N, Duloksetin: Farmakolojisi, Klinik Psikiyatri 2009;12(1):3-8
27. Yüksel N, Sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşimleri, Klinik Psikiyatri 2001;1:5-16
28. Özatamer O, Tarhan A, Oral İ, Anesteziye İlaç Etkileşimleri, Anestezi Dergisi 2011;19(3): 137-53
29. 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
30. Yancar Demir E, Enginyurt Ö, Lithium Interaction with Diclofenac Sodium: A Case Report, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2012;22(1):70
31. Kırılı S, Sitokrom P450 ve Antidepresan İlaç Etkileşimleri, Düşünen Adam; 1999;12(1):2-50