

**KARDİYOVASKÜLER SİSTEM HASTALIKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR İLE ENDODONTİDE SİSTEMİK OLARAK KULLANILAN İLAÇLAR ARASINDAKİ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ
DRUG INTERACTIONS BETWEEN DRUGS USED IN CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASES AND DRUGS USED IN ENDODONTIC TREATMENT SYSTEMATICALLY**

**Gökhan SAYGILI¹, Hüseyin ERTAŞ², Hakan ARSLAN³, Yusuf Cem KAPLAN⁴,
Elif TARIM ERTAŞ⁵, İsmail Davut ÇAPAR²**

¹ Arş. Gör. Dt., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

² Yrd. Doç. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

³ Yrd. Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye.

⁴ Doç. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Yrd. Doç. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı,, İzmir, Türkiye.

ÖZET: Endodontik tedavi süresince kardiyovasküler sistem rahatsızlığı bulunan hastalara çeşitli ilaçlar reçete edilebilmektedir. Bu gibi durumlarda endodontide sistemik olarak kullanılan ilaçlar ile kardiyovasküler hastalığa bağlı olarak reçete edilen ilaçlar kombine olarak kullanılmaktadır. İlacın birlikte kullanımı ilaç etkileşimlerine sebep olabilir. Bu derlemenin amacı kardiyovasküler sistem hastalıklarında kullanılan ilaçlar ile endodontide sistemik olarak kullanılan ilaçlar arasındaki ilaç etkileşimleri üzerine bilgi sunmaktır.

Anahtar kelimeler: Analjezik, antibiyotik, endodonti, ilaç etkileşimi, kardiyovasküler hastalıklar, kök kanal tedavisi, sistemik diş hekimliği

GİRİŞ

Kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlere sebep olan sağlık problemlerinin başında gelmektedir. Jemal ve ark.(1) 1970 ve 2002 yıllarındaki ölüm sebeplerini araştırdıkları çalışmalarında; 1970 yılında, kalp hastalıklarının tüm ölümlerin % 40'ından sorumlu olduğunu ifade etmişler ve 2002

ABSTRACT: During endodontic treatment various drugs could be prescribed to the patients with cardiovascular diseases. These prescribed drugs could be used together with the drugs which has already used by the patient. Combined use of two drugs can cause drug interactions as well as other drug reactions. The aim of this review is to provide information on drug interactions between drugs used in cardiovascular system diseases and drugs used in endodontic treatment systematically.

Key words: Analgesic, antibiotics, endodontics, drug interaction, cardiovascular diseases, root canal therapy, systemic dentistry

yılında bu oranın %28'e düştüğünü belirtmişlerdir. 2010 yılında yapılan bir çalışmada ülkemizde tüm ölümlerin yarısından fazlasının KVS hastalıklarından kaynaklandığı ve Türkiye'de Avrupa ülkelerine nazaran KVS hastalık kaynaklı ölüm oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2). Arslan ve ark. (3), yaşlılarda ilaç kullanımını inceledikleri çalışmada; ilaç kullanan hastaların % 27'sinin KVS hastalık ilaçlarını, %23'ünün ise endodontik teda-

Makale Geliş Tarihi : 15.08.2013

Makale Kabul Tarihi: 21.03.2014

Corresponding Author: Araş. Gör. Gökhan SAYGILI Endodonti Anabilim Dalı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İzmir TÜRKİYE

Tel: +0555 639 23 19 Fax : +90 (232) 325 40 40-2352

E-posta: sayhan71@hotmail.com

vide sistemik olarak verilen (analjezik-anti inflamuar ilaçlar ile antibiyotikler) ilaçları kullandığı bildirilmiştir.

Endodontik Tedavide Kullanılan İlaçlar:

Endodontik tedavide sistemik ilaç olarak genellikle antibiyotikler ve analjezik-anti inflamuarlar kullanılmaktadır.

Antibiyotikler: Endodontik kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde çoğu zaman antibiyotik kullanılmadan sadece endodontik tedavi yeterli olabilmektedir. Sağlıklı bireylerde semptomatik pulpitis, semptomatik apikal periodontitis, fistül varlığı, lokalize şişlik ve endodontik cerrahi sonrası antibiyotik kullanımı tavsiye edilmemektedir. Antibiyotikler; sistemik nedenler (ateş, halsizlik, lenfadenopati ve trismus gibi) ile lokal nedenlerden (şişlikte artma, selülit ve osteomyelit gibi) dolayı endodontik tedaviye ek olarak verilmektedir. Endodontik tedavi sırasında immün yetmezliği olan hastalarda (AİDS, kanser, otoimmün hastalık kortikosteroid tedavisi), nakil hastalarında, diyalizlerde (tip I-II), kalp protezi bulunan hastalarda, endokardit ve romatizmal ateşli hastalarda antibiyotik kullanılması endikedir. Endodontik tedavide penisilin V, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, eritromisin, klaritromisin, makrolidler (eritromisin, klaritromisin ve azitromisin), klindamisin, metronidazol ve siprofloksasin gibi ilaç kullanılabilir. Penisilin ve klindamisin kullanılması odontojenik enfeksiyonlarda iyi sonuçlar vermektedir (4).

Analjezikler-Antienflamatuarlar:

Endodontide analjezikler tedavi öncesi ağrı eşliğini düşürmek için profilaktik olarak tedavi sonrası ağrının azaltılması amacıyla verilir. Bu amaçla endodontik tedavide non-steroid anti inflamuar ilaçlar (NSAİİ), parasetamol veya bu iki ilaç birlikte kullanılmaktadır. Ülkemizde hekimleri tarafından çok fazla reçete edilmeyen opioidler anti inflamuar özelliklerinin olmama sebebiyle endodontik tedavide parasetamol ve bazı NSAİİ'ler ile kombine olarak kullanılabilir. Aspirinin ağrı kesici özelliğinin diğer NSAİİ'lere göre pek bir farkı bulunmamaktadır. Bununla birlikte tolere edilmesinin güç olması ve kısa etkilerinden dolayı endodontik tedavide çok kullanılmamaktadır (4).

İlaç-ilaç etkileşimi, en genel anlamda, bir ilaç kombinasyonu içindeki iki veya daha fazla ilacın birbirlerinin etkilerinde klinik ya da farmakolojik anlamda farkedilebilir veya ölçülebilir bir değişiklik ortaya çıkarmasıdır. Çeşitli değişiklikten kasıt, ilacın etki gücünde ya da etki süresinde ortaya çıkan bir değişimdir. İlaç komb

nasyonu içinde etkileşen ilaçlar aynı anda uygulanmış olabileceği gibi birbirlerinden belirli bir zaman önce ya da sonra uygulanmış olabilirler.

Epidemiyolojik açıdan bakıldığında, hastaneye yatışların % 0.1-2.6'sı ilaç-ilaç etkileşimi kaynaklıdır. Hastaneye yatış gerektiren ciddi yan etkilerin % 5-20'si ilaç-ilaç etkileşimleri nedeni ile ortaya çıkmaktadır (5,6). Ciddi yan etkilerin frekansı hesaba katıldığında hastanede yatan her 200 hastadan birinin ilaç-ilaç etkileşimi nedeni ile ciddi bir yan etki yaşadığı görülmektedir (7,8). Bu verileri ölümcül yan etkiler için değerlendirdiğimizde, hastanede gerçekleşen her 10.000 ölümden bir tanesinin ilaç-ilaç etkileşimi kaynaklı olduğu tespit edilmektedir (9). Bu veriler, ilaç-ilaç etkileşiminin ne denli önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Bu derlemenin amacı endodontik tedavide kullanılan antibiyotik-analjeziklerle kardiyovasküler rahatsızlıklarda sürekli olarak kullanılan ilaçlar arasındaki etkileşimi güncel literatür ışığında tartışmaktır.

1-Antiaritmik İlaçlar

Antiaritmik ilaçlar, kardiyak dokudaki iletim yollarını ve otomatisiteyi etkileyerek aritminin kesilmesi, tekrarının önlenmesi ve klinik sonuçlarının hafifletilmesi amacıyla kullanılır (10). Bu ilaçların dar terapötik etkisinden dolayı, diğer ilaçlarla muhtemel ilaç etkileşimleri klinik açıdan oldukça önemlidir (11).

Antiaritmik ilaçların metabolizmasında; karaciğerde ve gastrointestinal sistemde bulunan sitokrom P450 enzimlerinin (CYP enzimleri) ve birçok ilacın transportunu gerçekleştiren ATP bağımlı bir transmembran olan P-glikoproteinlerin büyük bir önemi vardır. CYP enzim çeşitleri ilaçlarla ve besinlerle indüklenebilir ya da inhibe edilebilir (12). Antiaritmik ilaçların birçok sınıflama çeşidi vardır. Tablo 1'de Vaughn Williams sınıflaması kullanılmıştır (13).

Antiaritmik İlaçlar ile Antibiyotiklerin İlaç Etkileşimleri:

Antiaritmik ilaçların antibiyotiklerle etkileşimleri CYP enzimlerine ve P-glikoprotein transportuna dayanmaktadır (14). Makrolid grubu antibiyotiklerin metabolizması CYP enzime bağlı olduğundan dolayı, bu antibiyotik grubu çoğu antiaritmik ilaçla etkileşim içerisindedir. Kinidin ve disopiramid kullanan hastalarda eritromisin alımı sonucu bu antiaritmik ilaçların yarılma sürelerinde azalma görülmüştür. Potasyum kanal blokerlerinin P-glikoprotein transportu aracılığıyla eritromisin biyoyararlanımını azalttığı, klaritromisin ise biyoyararlanımını artırdığı belirtilmiştir (15,16). Bir vaka çalışmasında disopiramid kul-

lanan hastalarda altı gün boyunca 250 mg klaritromisin verilmiş, hastalarda QT aralığı (ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen toplam süre) uzamış ve ventriküler disritmi görülmüştür (17). Makrolid antibiyotiklerin (özellikle eritromisin ve klaritromisin), antihipertansif bir ilaç olan ve aritmi tedavisinde kullanılan kalsiyum (Ca) kanal blokerleri ile kullanımında hipotansif etkinin artacağını bildirilen çalışmalar mevcuttur (18,19). Sonuç olarak antiaritmik ilaç kullanan hastalarda makrolid kullanımı tavsiye edilmemektedir. Ancak bu durum bütün antiaritmiklerin makrolidlerle etkileştiği anlamına gelmemelidir. İlaç önerisi yaparken spesifik ilaçlar için etkileşim bilgisi kontrol edilmelidir.

Antiaritmik İlaçlar ile Analjezik-Antienflamatuar İlaçların İlaç Etkileşimleri

NSAİİ, CYP enzim çeşitleri ve P-glikoprotein transportları ile ilişkili olmadığından, antiaritmiklerle beraber kullanıldığında belirgin bir etkileşim oluştuğunu gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Fakat bir antiaritmik olan beta blokerlerin NSAİİ'ler ile kullanıldığında hipertansif etkinin artacağı bildirilmiştir (20).

Opioid grubu analjezikler antiaritmik ilaçların bir kısmı ile etkileşim içerisindedir. Çok yönlü etkileşime sahip olan metadon (21), kardiyak antiaritmiklerle beraber kullanıldığında bu opioidin etkisi artar (22). Etkileşimin kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte, antiaritmik ilaç kullananlarda metadon kullanımının risk faktörü olup olmadığı da açıkça belli değildir (23). Yine de antiaritmik kullananlarda metadon kullanımından kaçınmak gerekir.

Metadonun antiaritmiklerle beraber kullanıldığında etkisinin artması, bütün opioidlerin antiaritmiklerle kullanıldığında etkilerinin artacağını göstermez. Kodein, kinidin ile birlikte alındığında (kinidin, kodeinin morfine dönmesini yavaşlattığından dolayı) analjezik etkisi azalır (24).

2-Oral Antikoagülanlar

Antikoagülan ilaçlar pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini ve sentezini bozarak kanın koagülasyon yeteneğini azaltan ilaçlardır. Heparin ve oral antikoagülanlar olarak ikiye ayrılır. Heparin akut durumlarda parenteral olarak verildiğinden dolayı rutin olarak pek kullanılmaz. Oral antikoagülanlar indandion türevleri ve sodyum warfarin olarak ikiye ayrılır. Warfarin en fazla tercih edildir (25).

Warfarinin molekül yapısı K vitaminine çok benzediğinden dolayı vücuda girdiğinde bu vitaminin yerini alır. K vitamini koagülasyon için gerekli olan faktör II-VII-IX-X'un yapımında önem-

li rol oynar. Warfarin, K vitamininin yerini aldığı için bu faktörlerin yapımını sekteye uğratar. Warfarinin antikoagülan etkisi uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ile izlenir. INR ayrıca oluşabilecek kanama riski hakkında da bilgi verir (26).

Oral Antikoagülanlar ile Antibiyotiklerin İlaç Etkileşimleri:

Geniş spektrumlu antibiyotikler barsak florasını bozduğundan dolayı barsakta üretilen K vitamininin eksikliğine neden olurlar (27). Warfarinin dar spektrumlu penisilinlerle etkileşimine dair veri bulunmamaktadır. Penisilin G'nin intravenöz verilmesi haricinde dar spektrumlu penisilinlerin warfarin kullanan hastalarda güvenli olduğu görülmektedir (28).

Warfarin kullanan hastalarda klindamisin tek doz kullanımının güvenli olduğu, fakat çoklu dozlarda kullanılacak ise, INR takibinin gerekli olduğu belirtilmiştir (26). Geniş spektrumlu penisilinler, sefalosporinler ve tetrasiklinler warfarin ile etkileştiklerinde, warfarinin etkisini artırdığı; eğer bu antibiyotikler verilecekse INR değerlerinin kontrolünün gerektiği bildirilmiştir (26,29). Siprofloksasin, metronidazol ve makrolidlerin warfarinin etkisini artırdığı bildiren çalışmalar mevcuttur (26, 29, 30).

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada amoksisilin klavulonik asit ile warfarinin etkileşimi incelenmiş; bu iki ilacı kullanan hastalarda (vücudunda herhangi bir inflamasyon ve enfeksiyon bulunmayan) INR değişikliği olmadığı bildirilmiştir (31).

Oral Antikoagülanlar ile Analjezik-Antienflamatuar İlaçların İlaç Etkileşimleri

NSAİİ'den olan meloksikamın, warfarin etkisini artırıp artırmadığı hakkında çelişkili çalışmalar mevcuttur (32,33). Bazı araştırmacılar warfarin kullanan hastalara selekoksib ve naproksen kullanımını önermişlerdir (32). Fakat bütün NSAİİ'ler mide mukozasını tahriş ettiğinden dolayı, mide mukozasında kanama eğilimi yapmaktadırlar. Yapılan bir panelde, 2009 yılında bu konu ele alınmış, mideyi tahriş etmeyen parasetamol tavsiye edilmiştir (34).

Parasetamol ile warfarin arasında etkileşimi inceleyen pek çok araştırma mevcuttur. Bir çalışmada parasetamolün artmış kanama riski ile ilişkili olduğu fakat INR yükselmesi ile ilgili istatistiksel bir verinin elde edilemediği belirtilmiştir (35). Başka bir çalışmada parasetamol kullanan hastalarda warfarin tedavisine başlandığında kanamanın 4.6 kat, warfarin kullanan hastalarda parasetamol kullanımında kanama riskini 2.7 kat artırdığı belirtilmiştir (36). 650 mg parasetamolün iki doz

kullanımının hastalarda plaseboya göre INR değerini artırmadığı, fakat günde 2-4 gr'lık 14-28 günlük parasetamol kullanımında INR'yi önemli derecede artırdığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (37-39). Günde 2 gr'dan fazla, en az üç gün parasetamol alan hastaların INR takibinin yapılması tavsiye edilmektedir (40).

3-Kalp Glikozitleri (Dijitaller)

Kalp glikozitleri atriyoventriküler iletiyi yavaşlatarak, kalp atım hızını azaltırlar. Aynı zamanda kalp kasının kontraktilesini artırır. Kalp glikoziti olan digoksin yaşlılarda en çok reçete edilen altıncı ilaçtır (41). Digoksin diğer ilaçlara göre daha dar terapötik aralığından dolayı; digoksinin biyoyararlanımını ve klirensini değiştiren ilaçlar hastanın zehirlenmesine zemin hazırlayabilir (42).

Kalp Glikozitleri ile Antibiyotiklerin İlaç Etkileşimleri:

Oral yolla alınan makrolid antibiyotiklerin (eritromisin-klaritromisin-roksitromisin digoksinin oral biyoyararlanımını artırdığı belirtilmiştir (43,44). Sunulan bir vaka raporunda digoksin kullanan hastaların eritromisin alımı sonrası bulantı, ishal, bradikardi, atrial fibrilasyon ve hiperkaler görüldüğü, yapılan incelemeler sonrasında hastanın digoksin seviyesinin yüksek olduğu, sorunun digoksin antidotu olan 'digibind' kullanımı sonrası geçtiği belirtilmiştir (44). Benzer bir vaka raporunda digoksinin, klaritromisinle de etkileşim içerisinde olduğu gösterilmiştir (45). Ayrıca tetrasiklin grubu antibiyotiklerin digoksinin serum seviyelerini artırdığı da belirtilmiştir (46).

Kalp Glikozitleri ile Analjezik-Antienflamatuar İlaçların İlaç Etkileşimleri:

Digoksin kullanan hastalarda indometazin kullanımı sonrası digoksin seviyeleri ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur (47,48). Etadolak-diklofenak-diflunisal kullanan hastalarda bu ilaçların digoksin seviyelerinin artırdığı bildirilmiştir (49, 50). Diğer NSAİİ'ler ile digoksin arasındaki etkileşimi bildiren yeterli derecede çalışma bulunmamaktadır.

Bir opioid türevi olan tramadolün digoksinin etkisini artırdığı belirtilmesine rağmen, etkileşimin mekanizması bilinmemektedir. Ayrıca bu etkileşime dair bir insan çalışması mevcut değildir (23).

4-Antihipertansif İlaçlar

Hipertansiyon dünyada ölüm riski bulunan hastalıkların başında gelmektedir (51). Felç yapmasının yanısıra kardiyak ve renal bozukluklarının insidansının artmasına sebep olur (52). Yaygın

olarak 50 yaş ve üzeri etkilenir (53). Hipertansiyon tedavisinde anjiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörleri, diüretikler, santral etkili ilaçlar, α -adrenerjik reseptör blokerler, β -adrenerjik reseptör blokerler, Ca kanal blokerleri, vazodilatörler ve anjiotensin II reseptör blokerleri kullanılmaktadır (54).

Antihipertansif İlaçlar ile Antibiyotiklerin İlaç Etkileşimleri:

Antihipertansif ilaçlar ile beta laktam antibiyotiklerin (penisilin-sefalosporin) kullanılması önerilmektedir (55). Makrolid antibiyotiklerin (özellikle eritromisin ve klaritromisin) antihipertansif ilaç olan Ca kanal blokerleri ile kullanımında hipotansif etkinin artacağı bildirilen çalışmalar mevcuttur (18, 19). Aminoglikozitlerin diüretiklerle kullanımı ototoksititeyi artırdığı bildirilmiştir (30).

Antihipertansif İlaçlar ile Analjezik-Antienflamatuar İlaçların İlaç Etkileşimleri

NSAİİ'ler antihipertansif ilaçlarla (Ca kana blokerleri hariç) beraber kullanıldıklarında kan basıncı artar (25). Ca kanal blokerleri kullanan hastalarda NSAİİ'nin kan basıncını ya çok az etkiler ya da hiç etkilemez (56). NSAİİ'ler, siklooksijenaz (COX) inhibitörlerinin salınmasını engelleyerek ağrının kesilmesinde rol oynarlar (57). COX inhibitörleri böbreklerden sodyum-su atılımında işlev görmektedir. COX inhibitörlerinin NSAİİ' tarafından engellenmesi, vücutta sodyum-su tutulumuna (hiperkalemi) neden olur (58,59). Bu yüzden NSAİİ'lerin hipertansif etkisi vardır. Hipertansif etkileri doza bağlı olarak artar (60). NSAİİ' kan basıncını ortalama beş mm Hg artırırlar (61). Birkaç yıl boyunca kan basıncının 5-6 mm Hg yüksek olması felç riskini %67, koroner kalp hastalıkları riskini %15 artırır (62).

Yapılan bir çalışmada parasetamol, asetil salisilik asit, ketaprofen ve sulindak'ın yapmış olduğu hipertansif etkinin ibuprofen, indometazin, naproksen ve piroksikam'ın yapmış olduğu hipertansif etkiden daha az olduğu gösterilmiştir (60).

Bir Ca kanal blokeri olan diltiazem, CYP enzimini inhibe ederek opioid türevi analjezik olan alfentanilin etki süresini artırır. Metadon ise yine CYP enzimini inhibe ederek beta blokerlerin etki süresinde uzamaya neden olur (63).

5-Antitrombotik İlaçlar

Non-fatal miyokard infarktüsü, non-fatal inme ve vasküler ölüm gibi ciddi vasküler olaylarda, aterosklerotik alanda gelişen arteriyel trombuslar ciddi rol oynamaktadırlar. Arteriyel trombusların oluşum mekanizmasında ise trombotikler

önemli bir yere sahiptir. Kardiyovasküler hastalıklarda primer ve sekonder koruma amacıyla uygulanan antitrombotik ilaçların, vasküler olayları anlamlı bir şekilde azalttığı bilinmektedir (64). Genellikle hastalara akut bir dönem geçtikten sonra, yeni enfarktüs oluşma riskini azaltmak amacıyla oral antikoagülanlar verilir. Antitrombotiklerin kullanımı oral antikoagülanlara nazaran daha güvenilirdir (25).

Antitrombotik ilaçlar arasında en sık kullanılan asetil salisilik asit (aspirin)'tir. Aspirinin analjezik-anti inflamatu: -antipiretik özelliklerinin yanı sıra antiagregan etkisi de vardır. Aspirin kullanımına bağlı olarak vasküler mortalitenin % 15, fatal olmayan vasküler olayların da % 30 oranında azaldığı klinisyenler tarafından bildirilmiştir (65). Fakat şunu da belirtmek gerekir ki; hastalarda sürekli olarak aspirin kullanılması gastrointestinal sistemde (GIS) rahatsızlıklara neden (Hatta kardiyovasküler olayların, arttığı da bildirilmiştir (66).

Antitrombotik İlaçlar ile Antibiyotiklerin İlaç Etkileşimleri:

Antitrombotik ilaçların antibiyotiklerle etkileşime girdiğine dair herhangi bir literatür bilgisi bulunmamaktadır.

Antitrombotik İlaçlar ile Analjezik-Antienflamatu İlaçların İlaç Etkileşimleri

Aspirinin NSAİİ'ler ile özellikle ibuprofenli hayli etkileşim içerisinde. Etkileşim mekanizması trombositlerin COX-1 enzimine dayanır. Aspirin ve NSAİİ'nin ikisi de COX-1 enzimini bloke eder. Fakat NSAİİ'ler COX-1 enzimini geri dönüşlü bir şekilde etkiler (67,68). Aspirinin ise geri dönüşsüz etki gösterir. NSAİİ'nin bu durumu kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu olarak düşünülebilir. Bununla birlikte randomize deneysel bir çalışmada NSAİİ'lerin kardiyovasküler olayı artırdığı bildirilmiştir (69).

NSAİİ'ler trombositlerdeki COX kanalı bağlanarak trombositlerin aspirin ile etkileşmesini engellerler (70). Aspirin ile istenmeyen etki oluşturan NSAİİ'lerden biri ibuprofendir. Aspirin beraber ibuprofen kullanan hastalarda aspirinin etkisinin azaldığı, kardiyovasküler olayların arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (70,71). Catella ve ark. (72) yaptıkları bir çalışmada ibuprofenin aspirinle etkileşim derecesinin diclofenak-parasetamol-naproksen-rofekoksib gibi NSAİİ'lerden daha fazla olduğunu göstermiştir. NSAİİ arasında naproksen güçlü bir COX-1 inhibitörü olduğu için, miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler olaylar naproksen kullanan hastalarda daha az görülür (73). Sulindak kullanımının aspirinin

etkisini bozmadığı bildirilmiştir (74).

Bununla beraber birçok çalışmada birçok araştırmacı da ibuprofenin aspirinle etkileşime girmediğini ya da önemsiz derecede etkileştiğini, NSAİİ'lerin kardiyovasküler olayları etkilemediğini savunmuşlardır (75-77). Yapılan bir çalışmada ise düzenli NSAİİ alan hastaların, aralıklı NSAİİ alan hastalara göre daha fazla miyokard enfarktüsü riski taşıdığı gözlenmiştir (78).

Aspirinin ile beraber bir COX-2 inhibitörü olan selekoksib kullanan hastalarda GIS etki arttığı, fakat diklofenak-ibuprofen-naproksen kullanıldığında GIS etkinin değişmediği gözlemlenmiştir (79). Antitrombotik özelliğinde ilaç olan Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (SSRI) NSAİİ'ler ile beraber kullanıldığında gastrointestinal kanamanın arttığı belirtilmiştir (80). Bir başka antitrombotik ilaç olan dipiridamol türevinin NSAİİ'ler etkileştiğini bildiren literatür bulunmamaktadır. Sonuç olarak aspirin kullanan hastalarda düzenli NSAİİ kullanılacaksa, antitrombotik aktiviteyi bozacağından dolayı ibuprofenden kaçınmak gerekir. Tek doz veya bir günde birkaç doz NSAİİ'nin aspirinle beraber kullanımı, NSAİİ'nin aspirinle beraber sürekli kullanılmasından daha güvenli görünmektedir.

SONUÇ

KVS hastalıklar toplumumuzda sık görülen hastalıklardandır. KVS hastalıklarına sahip bireylerin kullandıkları ilaçlar ile endodontik tedavi süresince reçete edilecek ilaçlar arasındaki etkileşim açısından, hekim iyi bir değerlendirme yapmalıdır. Şu da unutulmamalıdır ki; rapor edilmemesi nedeniyle ilaç etkileşim insidansı hakkında literatürde kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler de hayvanlar ve insanlar arasındaki metabolik farklılıklardan dolayı direkt olarak kullanılamaz. Bu nedenle hekim hastasına meydana gelebilecek muhtemel istenmeyen reaksiyonları anlatmalıdır. Ayrıca hekim belirli zamanlarda Gıda ve İlaç Dresi'ni (Food and Drug Administration-FDA) takip etmeli ve yeni keşfedilen ilaç etkileşimlerini öğrenmelidir (81). Hekim şüpheli ilaç etkileşimlerini FDA'ya bildirmelidir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Ward E, Hao Y, et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. JAMA 2005; 294: 1255-1259.
2. Onat A, Ugur M, Cicek G, ve ark. Kırsal kesim ve kentlerde benzer kardiyovasküler ölüm riski. Türk Kardiyol Dern Arş 2010; 38: 159-163.

3. Arslan S, Atalay A, Kutsal Y. Yaşlılarda ilaç kullanımı. *Geriatrici* 2000; 3: 56-60.
4. Ingle JI, Glick DH. Different diagnosis and treatment of dental pain. In: Ingle JI, Taintor FC (eds). *Endodontics*. (3rd ed), Philadelphia, Lea & Febiger 1985; pp 288-289.
5. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-306.
6. Levy M, Kewitz H, Altwein W, et al. Hospital admissions due to adverse drug reactions: A comparative study from Jerusalem and Berlin. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 25-31.
7. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 285-291.
8. van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: A nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf* 2006; 29: 161-168.
9. Fuhr U. Improvement in the handling of drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 167-171.
10. Delpón E GCF. Fármacos antiarrítmicos. En: Tamargo J. (coord). *Farmacología cardiovascular*. Acción Médica 2009; pp. 15-38.
11. Trujillo TC, Nolan PE. Antiarrhythmic agents: Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 2000; 23: 501-532.
12. Yamreudeewong W, de Bisschop M, Martin LG, et al. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf* 2003; 26: 421-438.
13. Singh BN, Vaughan Williams EM. A third class of anti-arrhythmic action. Effects on atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscle, of MJ 1999 and AH 3474. *Br J Pharmacol* 1970; 39: 675-687.
14. Cazzola M, Blasi F, Ewig S. Antibiotics and the Lung. *European Respiratory Society Monograph (Pharmacological interactions between antibiotics and other drugs in the treatment of lower respiratory tract infections)* 2004; 28: 229-254.
15. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: S71-S76.
16. von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 13: 111-122.
17. Paar D, Terjung B, Sauerbruch T. Life-threatening interaction between clarithromycin and disopyramide. *Lancet* 1997; 349: 326-327.
18. Henneman A, Thornby KA. Risk of hypotension with concomitant use of calcium-channel blockers and macrolide antibiotics. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1038-1043.
19. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, et al. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *CMAJ* 2011; 183: 303-307.
20. Jean-Pascal F AS, Robert B, Stéphane O, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: A population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1533-1540.
21. Wolff K, Rostami-Hodjegan A, Hay AW, et al. Population-based pharmacokinetic approach for methadone monitoring of opiate addicts: potential clinical utility. *Addiction* 2000; 95: 1771-1783.
22. Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, et al. Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 2069-2070.
23. Lakshman D, Simon C, Ursula C, et al. Adverse drug interactions: a handbook for prescribers. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 301-302.
24. Maurer PM, Bartkowski RR. Drug interactions of clinical significance with opioid analgesics. *Drug Saf* 1993; 8: 30-48.
25. Tokgöz M. *Diş Hekimliği ve Sistemik Hastalıklar*. Ecem Basım, İstanbul 2004; ss 61-66
26. Rice PJ, Perry RJ, Afzal Z, et al. Antibacterial prescribing and warfarin: A review. *Br Dent J* 2003; 194: 411-415.
27. Conly J, Stein K. Reduction of vitamin K2 concentrations in human liver associated with the use of broad spectrum antimicrobials. *Clin Invest Med* 1994; 17: 531-539.
28. Brown M A KED, Miller D R. Interaction of penicillin-G and warfarin. *Can J Hosp Pharm* 1979; 32: 18-19.
29. Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2001; 17: 1-13.
30. Alpaslan C. *Diş Hekimliğinde Sık Kullanılan İlaçlar BRC Basım; Ankara 2006; ss 37,*

- 73, 74, 77.
31. Zhang Q, Simoneau G, Verstuyft C, et al. Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction: A randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 232-236.
 32. Choi KH, Kim AJ, Son IJ, et al. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 337-341.
 33. Turck D, Su CA, Heinzl G, et al. Lack of interaction between meloxicam and warfarin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 421-425.
 34. Anon. Pharmacological management of persistent Pain in older persons. *American Geriatrics Society* 2009; 57: 1331-1346.
 35. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, et al. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1237-1247.
 36. Luniainen T, Sajantila A, Rasanen I, et al. Adverse interaction of warfarin and paracetamol: Evidence from a post-mortem study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 97-103.
 37. Parra D, Beckey NP, Stevens GR. The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 675-683.
 38. Antlitz AM, Awalt LF. A double blind study of acetaminophen used in conjunction with oral anticoagulant therapy. *Curr Ther Res Clin Exp* 1969; 11: 360-361.
 39. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 2006; 91: 1621-1627.
 40. Lopes RD, Horowitz JD, Garcia DA, et al. Warfarin and acetaminophen interaction: A summary of the evidence and biologic plausibility. *Blood* 2011; 118: 6269-6273.
 41. Passmore AP, Crawford VLS, Beringer TRO, et al. Determinants of drug utilisation in an elderly population in North and West Belfast. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1995; 4: 147-160.
 42. Andrew P, Ten Eick DS, Tamar Preminger, et al. Possible drug interaction between digoxin and azithromycin in a young child. *Clin Drug Invest* 2000 2000; 20: 61-64.
 43. Nawarskas JJ, McCarthy DM, Spinler SA. Digoxin toxicity secondary to clarithromycin therapy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 864-866.
 44. Zand F, Asadi S, Katibeh P. Good outcome after digoxin toxicity despite very high serum potassium level. *Iran Red Crescent Med J* 2011; 13: 680-681.
 45. Lee CYW, Marcotte F, Giraldeau G, et al. Digoxin toxicity precipitated by clarithromycin use: Case presentation and review of the literature. *Canadian Journal of Cardiology* 2011; 27: 870, e15-16.
 46. Aronow WS, Frishman WH, Cheng-Lai A. Cardiovascular drug therapy in the elderly. *Cardiol Rev* 2007; 15: 195-215.
 47. Finch MB, Johnston GD, Kelly JG, McDevitt DG. Pharmacokinetics of digoxin alone and in the presence of indomethacin therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 353-355.
 48. Jorgensen HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 108-110.
 49. Nadeem A, Allegretti P. Blurred vision and weakness in a 60-year-old woman. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 536, e1-2.
 50. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of nabumetone. The dawn of selective cyclooxygenase-2 inhibition? *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 404-416.
 51. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513-1518.
 52. Benowitz B. *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange 1998; pp 253-257.
 53. Laurence DR, Bennet P. *Clinical Pharmacology*. Churchill Livingstone, England 1992; pp 249-260.
 54. Atamer Ş, Güven Y. Hangi hastada, hangi ilaç, hangi test 77 Problem Vaka ve Çözüm Önerileri. *Quintessence Yayıncılık: İstarbul* 2008; ss 169, 307.
 55. Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5: 53-57.
 56. Houston MC, Weir M, Gray J, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.
 57. Zhang A SS, Portanova J, et al. Inhibitors of

- cyclooxygenase- 2 rapidly reverses lammation hyperalgesia and prostaglandin E2 production. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 283:1059-1075.
58. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and th risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 165-172.
 59. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, et al. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994; 94: 2504-2510.
 60. Chalmers JP, West MJ, Wing LM, et al. Effects of indomethacin, sulindac, naproxen, aspirin, and paracetamol in treated hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens A* 1984; 6: 1077-1093.
 61. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affi blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
 62. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
 63. Lakshman D, Karalleidde SFJC, Ursula C, et al. Adverse Drug Interactions: A Handbook for Prescribers. Taylor and Francis Group, UK,2010; pp 477-478.
 64. Anon. Antithrombotic Trialists' Collabora-tion. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death MI, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71-86.
 65. Özdemir O. Salisilatlar ve Pirazolon İstanbul Eczacı Odası Yayınları, İstanbul 1990; ss 36-38.
 66. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2003; 348: 891-899.
 67. Brochier ML. Evaluation of flurbiprc for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. *Eur Heart J* 1993; 14: 951-957.
 68. Cataldo G, Heiman F, Lavezzari M, et al. Indobufen compared with aspirin and dipyridamole on graft patency after coronary artery bypass surgery: Results of a combined analysis. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 217-222.
 69. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633-1644.
 70. Ray WA, Stein CM, Hall K, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs ε risk of serious coronary heart disease: An observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118-123.
 71. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573-574.
 72. Catella-Lawson F, Crofford LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med* 2001; 110: S28-S32.
 73. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflamm drugs: An update for clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634-1642.
 74. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, et al. The antiplatelet effect of six nonsteroidal anti-inflammatory drugs ε their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1060-1063.
 75. Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation* 2004; 109: 3000-3006.
 76. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, et al. Current use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 503-510.
 77. Hudson M, Baron M, Rahme E, Pilote L. Ibuprofen may abrogate the benefit aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction. *J Rheumatol* 2005; 32: 1589-1593.
 78. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspiri first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulat* 2003; 108: 1191-1195.
 79. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: Randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665-674.
 80. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflamma

- tory drugs: Review of the literature. Pharmacotherapy 2006; 26: 1307-1313.
81. FDA. Drug Interactions: What You Should Know? <http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/ucm163354.htm>
(Erişim Tarihi: 03/03/2014)

