

# Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotiklerin Diğer İlaçlarla Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Interactions of Antibiotics with Other Drugs in Intensive Care Patients



Emre Kara<sup>1</sup>, Kamer Tecen-Yücel<sup>2</sup>, Nesligül Özdemir<sup>3</sup>, Ahmet Çağkan İnkaya<sup>4</sup>, Aygin Bayraktar-Ekincioglu<sup>5</sup>, Kutay Demirkan<sup>6</sup>, Serhat Ünal<sup>7</sup>

DOI:10.17942/sted.599700

Geliş/Received : 01.08.2019  
Kabul/Accepted : 10.10.2019

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım hastalarında antibiyotiklerin diğer ilaçlarla olan etkileşimlerini, hastanelerde sıklıkla başvuru olan 3 farklı online ilaç-ilaç etkileşim veri tabanı ile saptamak, bu veri tabanlarını karşılaştırmak ve ilaç etkileşimlerinin klinik önemini klinik eczacı tarafından değerlendirmektir.

**Yöntem:** Kasım-Aralık 2015 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatmakta olan ve en az bir antibiyotik kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların kullandığı ilaçlar arasındaki etkileşimler; Micromedex<sup>®</sup>, Medscape<sup>®</sup> ve Drugs.com<sup>®</sup> online veri tabanlarının ilaç-ilaç etkileşim bölümleri ile analiz edilmiş ve antibiyotiklerle olan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri belirlenmiştir. Veri tabanlarında gözlenen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin sayısı ve derecesi arasındaki farklar tespit edilmiştir. Saptanan etkileşimlerin klinik açıdan önemi bir klinik eczacı tarafından değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Altmış iki hastada toplam 42, 112 ve 91 ilaç etkileşimi Micromedex<sup>®</sup>, Medscape<sup>®</sup> ve Drugs.com<sup>®</sup> tarafından sırasıyla belirlenmiştir. Saptanan bu etkileşimlerin klinik önemi değerlendirildiğinde, en fazla Micromedex<sup>®</sup> veri tabanı ile saptanan ilaç etkileşimleri 15'i (%35,7) klinik olarak anlamlı bulunmuştur.

**Sonuç:** Etkileşimlerin değerlendirilmesinde yalnızca veri tabanları ile saptanmayıp aynı zamanda klinik eczacı ve klinisyenlerin klinik anlamlılığı göz önünde bulundurduğu bir yaklaşım izlenmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Antibiyotik, ilaç etkileşimi, Veri tabanı

## Abstract

**Objective:** The aim of this study was to identify the interactions of antibiotics with other drugs in intensive care patients by means of 3 different online drug-drug interaction databases frequently used in hospitals, to compare these databases and to evaluate the clinical significance of drug interactions through the interpretation by a clinical pharmacist.

**Method:** The patients who were hospitalized at the Internal Medicine Intensive Care Unit of a university hospital during November and December 2015 and using at least one antibiotic were included in the study. The interactions between drugs used by patients were analysed through drug-drug interactions sections of Micromedex<sup>®</sup>, Medscape<sup>®</sup> and Drugs.com online databases and potential drug-drug interactions with antibiotics were identified. The differences between the databases in the numbers and severity of potential drug interactions were recorded. The clinical significance of identified drug interactions was evaluated by a clinical pharmacist.

**Findings:** In 62 patients, a total of 42, 112 and 91 drug-drug interactions were identified through the Micromedex<sup>®</sup>, Medscape<sup>®</sup> and Drugs.com<sup>®</sup>, respectively. When the clinical significance of these interactions was evaluated, 15 (35,7%) of the drug interactions detected mostly through the Medscape<sup>®</sup> database were found to be clinically significant.

**Conclusion:** An evaluation of drug interaction should not be based solely on the databases; it should include the interpretation of a clinical pharmacist or clinician considering its clinical significance.

**Key words:** Antibiotics, Drug interaction, Online database

1 Arş. Gör.; Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Klinik Eczacılık AD., Ankara (Orcid No: 0000-0002-7034-4787)

2 Arş. Gör.; Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Klinik Eczacılık AD., Ankara (Orcid No: 0000-0002-5381-0950)

3 Arş. Gör.; Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Klinik Eczacılık AD., Ankara (Orcid No: 0000-0003-2551-9549)

4 Uzm. Dr.; Hacettepe Ü. Tıp Fak. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Ankara (Orcid No: 0000-0001-7943-8715)

5 Doç. Dr.; Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Klinik Eczacılık AD., Ankara (Orcid No: 0000-0002-3481-0074)

6 Prof. Dr.; Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Klinik Eczacılık AD., Ankara (Orcid No: 0000-0002-6427-5826)

7 Prof. Dr.; Hacettepe Ü. Tıp Fak. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara (Orcid No: 0000-0003-1184-4711)

## Giriş

Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların mevcut sağlık durumlarının ciddiyeti nedeniyle bu alana özgü karmaşık tedavi stratejileri uygulanmaktadır. Pek çok sistemin etkilenmiş olması hastayı stabil hale getirmeyi zorlaştırmakta ve bu süreçte çok sayıda ilacın kullanımı gerekmektedir. Kullanılan ilaç sayısındaki artış ile ilaç kaynaklı sorunların en önemli nedenlerinden biri olan ilaç-ilaç etkileşimlerinin meydana gelme olasılığı artmaktadır (1). İlaç etkileşimlerinin gözlenme sıklığı, yaş, kronik hastalık varlığı ve sayısı, ilaç sayısı ve hastanede kalış süresi gibi etmenlerden etkilenmektedir (2). Yapılan çalışmalarda serviste yatan hastaların %33'ünün ve yoğun bakım hastalarının %67'sinin yatışları süresince en az bir kez ilaç-ilaç etkileşimine maruz kaldığı görülmüştür (3).

İlaç-ilaç etkileşimleri; ilaçlardan birinin ya da ikisinin birden etkisiz kalması, yan etki ve istenmeyen etkilerin artması ya da toksik etkilerin ortaya çıkması ile sonuçlanabilmektedir (4). Özellikle yaşlı hastalarda, 3 ya da daha fazla ilaç-ilaç etkileşiminin olması ve etkileşime maruziyet süresi mortalite ile ilişkilendirilmiştir (5). Bu nedenle özellikle kritik hastalarda klinisyenin ilaç etkileşimlerini saptaması ve önlemeye yönelik girişimlerde bulunması tedavi sürecinin doğru yönlendirilmesi açısından oldukça önem taşımaktadır.

İlaç-ilaç etkileşimlerini saptayabilmek amacıyla günümüzde online veri tabanları sıklıkla kullanılmaktadır (6). Etkileşim saptayan veri tabanlarının pek çoğu güvenilir, pratik ve kullanışlı olmakla birlikte; duyarlılık, özgüllük, etkileşimin derecelendirilmesi, etkileşimin ortaya çıkış süresi ve saptanan etkileşimin kanıt düzeyi hakkında sağladıkları bilgi açısından farklılık göstermektedir (7). Dolayısıyla hekimlerin, hastalarının tedavisini yönlendirirken etkileşim veri tabanlarının kısıtlılıklarını da göz önünde bulundurmaları ve kapsamlı bir değerlendirme yapmaları gerekmektedir.

İlaç etkileşimleri saptandıktan sonra sürecin nasıl yönetileceği etkileşimin tipine ve hastanın klinik durumuna göre değişebilmektedir. Etkileşim saptanmasında kullanılan veri tabanları etkileşimlerin klinik anlamlılığını (etkileşimin kliniğe yansıma derecesi) tek başına

yansıtmayabilir. İlaç etkileşim veri tabanları tarafından saptanan bir etkileşim ise her zaman klinik olarak önem taşımayabilir ya da kimi zaman hasta için kritik olabilir. İlaç etkileşim veri tabanlarındaki bu eksiklikler, her hasta için bireysel değerlendirme yapılarak etkileşimin klinik önemine göre sürecin yönetilmesini gerekli kılmaktadır. Hastada böbrek yetmezliği, diyaliz ihtiyacı, karaciğer yetmezliği gibi durumların ve komorbiditelerin varlığı etkileşimin ortaya çıkışını etkileyebilmektedir (8-9). Ayrıca ilacın alım zamanı, ilacın dozu ve dozaj şekli de etkileşimlerin klinik anlamlılığının değerlendirilmesinde önem taşımaktadır (10).

Bu çalışmanın yürütüldüğü zaman diliminde Türkiye'de ilaç etkileşim veri tabanlarının karşılaştırıldığı ve klinik öneminin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada; yoğun bakım hastalarında antibiyotiklerin diğer ilaçlarla olan etkileşimlerinin, hastanelerde sıklıkla başvuru alan 3 farklı ilaç etkileşim veri tabanı ile saptanması ve bu veri tabanlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir. Literatürde yer alan diğer çalışmalardan farklı olarak saptanan bu etkileşimlerin klinik öneminin klinik eczacı tarafından değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, 10 Kasım - 31 Aralık 2015 tarihleri arasında bir üniversitesi hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatmakta olan ve en az bir antibiyotik kullanan hastaların verileri 15 Ocak 2016 tarihinde hastane veri tabanından ve hasta dosyalarında yer alan bilgiler doğrultusunda retrospektif olarak elde edilmiştir.

Hastaların kullandığı tüm ilaçlar Micromedex® (Truven Health Analytic, Michigan, USA), Medscape® ve Drugs.com® online veri tabanlarının ilaç etkileşim bölümleri kullanılarak klinik eczacı tarafından elde edilmiş, antibiyotikler ile olan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri belirlenmiş ve saptanan etkileşimlerin klinik açıdan anlamlılığı değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede hastanın dosyasında belirtilen ve yatış sırasında takip edilen verileri göz önünde bulundurulmuştur (ek hastalıklar, hastalık öyküsü, ilaçlar, laboratuvar bulguları, vital bulgular gibi). Etkileşimin 'klinik olarak anlamlı' olması; etkileşen ilaçlardan birinde değişiklik yapılması ya da ilacın kesilmesi, ilaç uygulama zamanı ya da dozunda düzenleme

yapılması ve/veya hastanın rutin izlemine ek olarak laboratuvar, vital ya da diğer bulgular konusunda izlem yapılmasına gereksinim duyulması olarak kabul edilmiştir.

Verilerin analiz edilmesinde IBM SPSS Statistics for Windows v.23.0 (Armonk, NY: IBM Corp) yazılımı kullanılmıştır. Hastaların demografik verileri tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler) kullanılarak ifade edilmiştir. Etkileşim veri tabanları ile gözlenen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin sıklığı ve derecesi yüzde olarak ifade edilmiştir.

### Bulgular

Çalışma süresince yaş ortancası 68 yıl (minimum:17, maksimum:89) olan; 34'ü (%54,8) kadın toplam 62 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların ek hastalık sayıları incelendiğinde en az 0 en fazla ise 7 farklı hastalığa sahip oldukları (ortanca:1) görülmüştür. Hastaların yatış süresince kullandıkları ilaç sayısı ortancası 16 (minimum:8, maksimum: 39) olarak bulunmuştur. Her hastanın değerlendirilen dönemde bir gün içinde kullandığı ilaç sayısı ortancası en az 4 (minimum:0, maksimum:16) iken; en fazla 12'dir (minimum:6 maksimum:22).

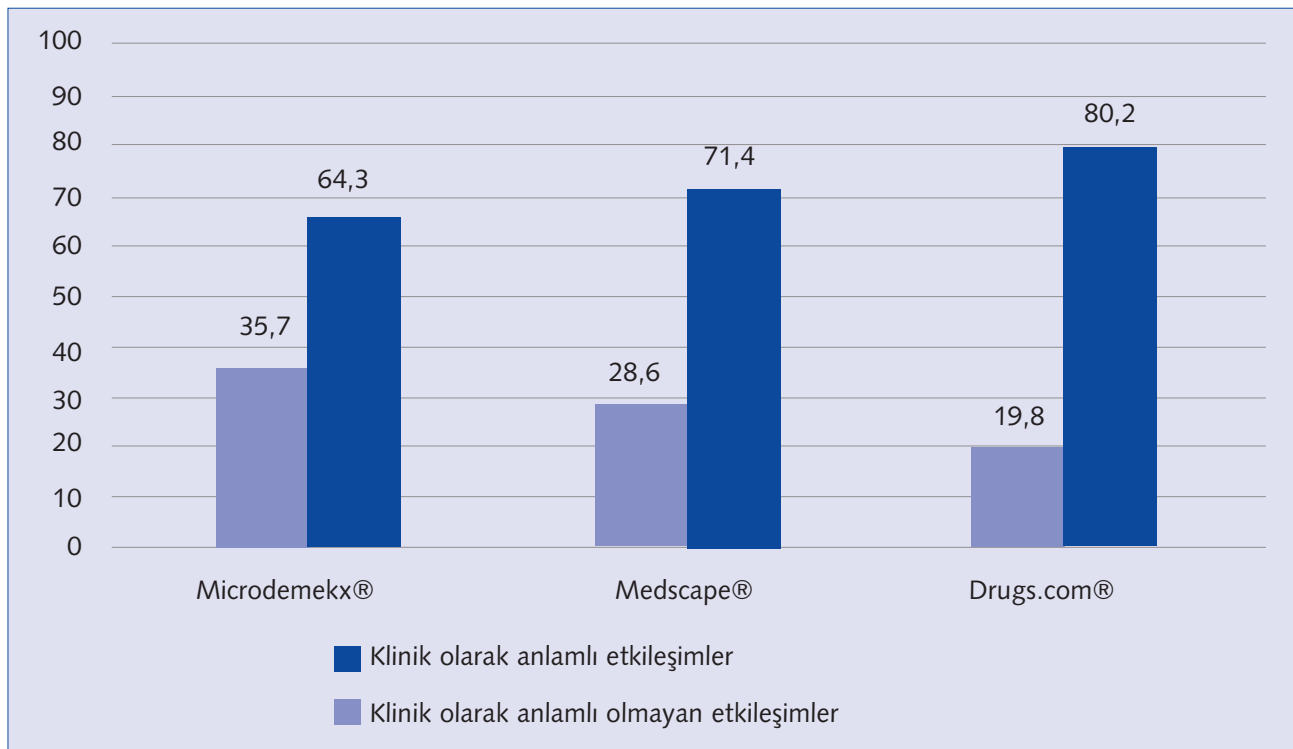
Antibiyotiklerin potansiyel ilaç etkileşimleri değerlendirildiğinde *Micromedex Drug Interactions*<sup>®</sup> (*Micromedex*<sup>®</sup>) veri tabanı ile 42 etkileşim (0.7 etkileşim/ hasta), *Medscape Drug Interaction Checker*<sup>®</sup> (*Medscape*<sup>®</sup>) veri tabanı ile 112 etkileşim (1.8 etkileşim/ hasta), *Drugs.com Drug Interactions Checker*<sup>®</sup> (*Drugs.com*<sup>®</sup>) veri tabanı ile 91 etkileşim (1.5 etkileşim/ hasta) saptanmıştır.

*Micromedex*<sup>®</sup> veri tabanı ile etkileşimlerin 1'i (%2,4) kontrendike, 28'i (%66,7) majör, 12'si (%28,6) orta dereceli, 1'i (%2,4) ise minör etkileşim olarak saptanmıştır.

*Medscape*<sup>®</sup> veri tabanı ile etkileşimlerin 3'ü (%2,4) kontrendike, 52'si (%46,4) ciddi (alternatif ilaç kullanımı gerektiren), 36'sı (%32,1) belirgin (yakın takip gerektiren), 21'i (%18,8) ise minör etkileşim olarak saptanmıştır.

*Drugs.com*<sup>®</sup> veri tabanı ile etkileşimlerin 23'ü (%25,3) majör, 38'i (%41,8) orta dereceli, 30'u (%33) minör etkileşim olarak saptanmıştır.

Saptanan bu etkileşimlerin klinik anlamlılığı değerlendirildiğinde, *Micromedex*<sup>®</sup> ile saptanan etkileşimlerin 15'i (%35,7), *Medscape*<sup>®</sup> ile



Şekil 1. Micromedex<sup>®</sup>, Medscape<sup>®</sup> ve Drugs.com<sup>®</sup> veri tabanlarında saptanan ilaç etkileşimleri.

**Tablo 1.** Veri tabanlarında en sık saptanan ilaç-ilaç etkileşimleri

Veri tabanı (n=etkileşim sayısı)	İlaç-ilaç etkileşimi	Etkileşim derecesi	Etkileşim sayısı
Micromedex® (n=42)	Klaritromisin – Metilprednizolon	Orta	4
	Klaritromisin – Budesonid	Orta	4
	Klaritromisin – Atorvastatin	Majör	3
	Klaritromisin – Haloperidol	Majör	3
Medscape® (n=112)	Piperasilin/tazobaktam – Enoksaparin	Ciddi	7
	Klaritromisin – Ampisilin	Minör	7
	Klaritromisin – Enoksaparin	Ciddi	7
	Klaritromisin – Metilprednizolon	Ciddi	6
Drugs.com® (n=91)	Klaritromisin – Ampisilin	Minör	9
	Ampisilin - Heparin	Minör	6
	Meropenem – Tramadol	Majör	5
	Klaritromisin – Metilprednizolon	Majör	4

saptanan etkileşimlerin 32'si (%28,6), Drugs.com® ile saptanan etkileşimlerin ise 18'i (%19,8) klinik olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 1). Veri tabanlarına göre en sık gözlenen ilaç-ilaç etkileşimleri, sayıları ve etkileşimin derecesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Klaritromisin; Micromedex®, Medscape® ve Drugs.com® veri tabanlarında saptanan etkileşimlerin sırasıyla %38,1'inde, %26,8'inde ve %29,1'inde en çok etkileşime neden olan antibiyotik olarak tespit edilmiştir.

İlaç-ilaç etkileşimleri içerisinde en çok yer alan ilaçlar değerlendirildiğinde Micromedex® veri tabanında klaritromisin (n=16, %38), metilprednizolon (n=3, %6), moksifloksasin (n=2, %5), budesonid (n=2, %5); Medscape® veri tabanında klaritromisin (n=30, %27), piperasilin/tazobaktam (n=8, %7), enoksaparin (n=8, %7), heparin (n=7, %6), ampisilin/sulbaktam (n=7, %6); Drugs.com® veri tabanında ise klaritromisin (n=26, %29), ampisilin/sulbaktam (n=8, %9), heparin (n=4, %5), salbutamol (n=3, %3), metilprednizolon (n=3, %3), insülin (n=3, %3) olarak belirlenmiştir.

### Tartışma

Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %40-79'u ilaç-ilaç etkileşimine maruz kalmaktadır (11). Daha önce yapılan çalışmalar hastanın yaşı, komorbidite sayısı, kullandığı ilaç sayısı ve hastanede yatış süresi (ortalama  $\geq 12$  gün) arttıkça ilaç etkileşimi riskinin arttığını

göstermektedir (12-14). Bu çalışmadaki hastaların yaş ortancasının 68 yıl ve kullanılan ilaç sayısının 16 olduğu göz önüne alındığında, ilaç etkileşim riski yüksek hasta grubunda yer aldığı düşünülmelidir.

Hastaneye yatan hastaların %37-60'ında en az bir ilaç etkileşimi riskinin ortaya çıktığı (15), ancak bu etkileşimlerin %10-15'i klinik olarak önem taşıdığı bilinmektedir (16). Kullanışlı bir ilaç etkileşim veri tabanının, klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerini saptamak için yüksek duyarlılığa ve klinik olarak önemsiz ilaç etkileşimlerini dışlamak için yüksek özgüllüğe sahip olması gerekmektedir. Duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olan etkileşim veri tabanları, klinik olarak önemsiz etkileşimlere de yer vererek klinisyenin yanlış yönlendirilmesine neden olarak klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerinin gözden kaçma olasılığını artırmaktadır (17-19).

Bu nedenle literatürde etkileşim veri tabanlarını karşılaştırarak klinik açıdan en uygun sonucu veren veri tabanlarını belirlemek amacıyla yapılmış birçok çalışma yer almaktadır. Kheshti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaygın olarak kullanılan beş farklı ilaç etkileşim veri tabanı (Lexi-Interact®, Micromedex Drug Interactions®, iFacts®, Medscape® ve Epocrates®) karşılaştırıldığında, klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerini belirlemede Lexi-Interact® ve Micromedex® diğer veri tabanlarına göre daha uygun bulunmuştur (20).

Smithburger ve arkadaşlarının yoğun bakımda yaptığı bir çalışmada Micromedex® ve Lexi-Interact® etkileşim veri tabanları karşılaştırılmıştır.

Dört yüz hastada toplam 1150 ilaç etkileşimi saptanmıştır. Bu ilaç etkileşimlerinin 458'i farklı ilaç-ilaç çiftlerinden oluşmaktadır ve 34'ü (%7,4) majör ya da kontrendike olarak sınıflandırılmıştır. Klinisyen ise bu etkileşimlerin yalnızca 3'ünü ciddi ilaç etkileşimi olarak değerlendirmiştir (21). Vanham ve arkadaşlarının yoğun bakımda 275 hastada Stockley's<sup>®</sup>, Micromedex<sup>®</sup> ve Epocrates<sup>®</sup> veri tabanlarını kullanarak yaptığı çalışmada, saptanan toplam 1120 ilaç etkileşiminin yalnızca %13'ünün her üç veri tabanında aynı olduğu bildirilmiştir (11).

Bu çalışmada, antibiyotikler ile diğer ilaçlar arasında gözlenen ilaç etkileşimleri incelendiğinde toplam 62 hastada Micromedex<sup>®</sup> veri tabanı ile 42 etkileşim, Medscape<sup>®</sup> veri tabanı ile 112 etkileşim, Drugs.com<sup>®</sup> veri tabanı ile 91 etkileşim saptanmıştır. Klinik eczacı tarafından Drugs.com<sup>®</sup>, Medscape<sup>®</sup> ve Micromedex<sup>®</sup> veri tabanı kullanılarak tespit edilen ilaç etkileşimlerinin sırasıyla %19,8'i, %28,6'sı ve %35,7'si klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimi olarak değerlendirilmiş ve klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerini belirlemede en güvenli bilgiyi Micromedex<sup>®</sup> veri tabanının verdiği sonucuna varılmıştır.

İlaç etkileşim veri tabanları arasında etkileşim düzeylerinin farklılık göstermesi de diğer bir sorun olarak yer almaktadır. Örneğin; Drugs.com<sup>®</sup> ile 23 tane kontrendike olan ilaç etkileşimi saptanırken; Medscape<sup>®</sup> ile 3, Micromedex<sup>®</sup> ile 1 adet kontrendike olan ilaç etkileşimi saptanmıştır. Bu nedenle ilaç etkileşim veri tabanlarından elde edilen sonuçlar literatür ve klinik deneyim ile desteklenerek yorumlanmalıdır.

Yapılan bu çalışmada her üç veri tabanında en fazla etkileşime giren antibiyotik klaritromisin olarak saptanmıştır. Bu durum klaritromisinin esas olarak sitokrom P450 enzim sistemi üzerindeki inhibe edici etkisinden kaynaklanmaktadır (19).

Klinik eczacının tedavi sürecine dahil edilmesinin etkileşimlerin saptanması, klinik anlamlılığının değerlendirilmesi ve yönetilmesi için faydalı olabileceği gösterilmiştir. Klinik eczacıların ilaç ilişkili problemleri değerlendirirken ilaç etkileşimleri hakkında da önerilerde bulunması ve klinisyenlere bu konuda literatür bilgilerini sağlaması eczacıların önemli görevlerinden biridir (20,21).

Çalışmanın retrospektif olarak yapılması en önemli kısıtlayıcı faktörü oluşturmaktadır. Bu nedenle sınırlı klinik verilere ulaşılmış, veri tabanı ile saptanan ilaç etkileşimlerinin ne kadarının kliniğe yansdığı tespit edilememiştir. Potansiyel ilaç etkileşimlerinin hastanın klinik durumuna olan yansımalarını değerlendiren prospektif ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

### Sonuçlar

İlaç etkileşimlerini saptayan veri tabanları birbirinden farklı özelliklere sahiptir. Medscape<sup>®</sup> ve Drugs.com veri tabanına ücretsiz olarak erişilirken, Micromedex<sup>®</sup> veri tabanına erişim için ücretli üyelik gerekmektedir. Etkileşimlerin sonuçlarının gösterim biçimleri de veri tabanları arasında değişiklik göstermektedir. Micromedex<sup>®</sup> veri tabanı sonuç ekranında ilaç etkileşimi, etkileşim düzeyi, etkileşimin kanıt düzeyi ve etkileşimin açıklamasını ve literatür bilgilerini sunmaktadır. Medscape<sup>®</sup> veri tabanı ise etkileşimlerin dereceleri ve açıklamalarını içeren daha kısıtlı bir bilgilendirme yapmaktadır. Drugs.com<sup>®</sup> veri tabanı ise etkileşimlerin dereceleri, açıklamaları, literatür bilgisi ve etkileşimin önerilerine ait bilgileri vermekte, ayrıca bu veri tabanında bilgiler halk ve sağlık çalışanlarına yönelik olmak üzere iki biçimde sunulmaktadır.

Bu çalışmada hastaların kullandıkları ilaçlara ait etkileşim veri tabanları ile saptanan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin sayısı ve derecesi arasındaki farklar tespit edilmiştir. Çalışmada potansiyel ilaç etkileşimleri üç farklı ilaç etkileşim veri tabanı ile değerlendirildiğinde Micromedex<sup>®</sup> klinik önemlilik açısından diğer veri tabanlarına kıyasla üstün bulunmuştur. Etkileşimlerin yalnızca veri tabanları tarafından yapılan derecelendirmelere göre değerlendirilmesi hatalara yol açabilmektedir. Etkileşimlerin klinik olarak anlamlılığının değerlendirilmesinde klinik eczacıların ve klinisyenlerin rolü göz önünde tutulmalıdır. Etkileşim veri tabanlarında hastaların klinik durumlarının da değerlendirmeye dahil edilebilmesi ile veri tabanlarının daha doğru sonuçlar verebilmesi ve daha güvenilir biçimde kullanılması sağlanabilir.

**İletişim:** Ecz. Emre Kara

**E-posta:** emrekara@hacettepe.edu.tr

### Kaynaklar

1. Khandeparkar A, Rataboli PV. A study of harmful drug-drug interactions due to polypharmacy in hospitalized patients in Goa Medical College. *Perspect Clin Res* 2017;8(4):180-6.
2. Jain S, Jain P, Sharma K, Saraswat P. A Prospective Analysis of Drug Interactions in Patients of Intensive Cardiac Care Unit. *J Clin Diagn Res* 2017;11(3):FC01-FC4.
3. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74(1):15-27.
4. Yeh ML, Chang YJ, Wang PY, Li YC, Hsu CY. Physicians' responses to computerized drug-drug interaction alerts for outpatients. *Comput Methods Programs Biomed* 2013;111(1):17-25.
5. Rosas-Carrasco O, Garcia-Pena C, Sanchez-Garcia S, Vargas-Alarcon G, Gutierrez-Robledo LM, Juarez-Cedillo T. The relationship between potential drug-drug interactions and mortality rate of elderly hospitalized patients. *Rev Invest Clin* 2011;63(6):564-73.
6. Halkin H, Katzir I, Kurman I, Jan J, Malkin BB. Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(4):260-5.
7. Reis AM, Cassiani SH. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci* 2010;32(6):822-8.
8. Al-Ramahi R, Raddad AR, Rashed AO, Bsharat A, Abu-Ghazaleh D, Yasin E, et al. Evaluation of potential drug- drug interactions among Palestinian hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2016;17:96.
9. Palatini P, De Martin S. Pharmacokinetic drug interactions in liver disease: An update. *World J Gastroenterol* 2016;22(3):1260-78.
10. Van der Sijs H, Lammers L, van den Tweel A, Aarts J, Berg M, Vulto A, et al. Time-dependent drug-drug interaction alerts in care provider order entry: software may inhibit medication error reductions. *J Am Med Inform Assoc* 2009;16(6):864-8.
11. Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *J Crit Care* 2017;38:97-103.
12. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig* 2011;31(5):309-16.
13. Reis AM, Cassiani SH. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(1):9-15.
14. Jankovic SM, Pejic AV, Milosavljevic MN, Opancina VD, Pesic NV, Nedeljkovic TT, et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2018;43:1-6.
15. Vonbach P, Dubied A, Krahenbuhl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med* 2008;19(6):413-20.
16. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs & aging* 1998;12(6):485-94.
17. Magnus D, Rodgers S, Avery AJ. GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther* 2002;27(5):377-82.
18. Payne TH, Nichol WP, Hoey P, Savarino J. Characteristics and override rates of order checks in a practitioner order entry system. *Proc AMIA Symp* 2002:602-6.
19. Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med* 2003;163(21):2625-31.
20. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract* 2016;5(4):257-63.
21. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Benedict NJ, Falcione BA, Seybert AL. Grading the severity of drug-drug interactions in the intensive care unit: a comparison between clinician assessment and proprietary database severity rankings. *Ann Pharmacother* 2010;44(11):1718-24.
22. Tecen-Yucel K, Bayraktar-Ekincioglu A, Kilickap S, Erman M. Clinical Pharmacy Practices in Oncology Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors. *International Journal of Hematology and Oncology* 2018;28(4):053-060
23. Kara E, Inkaya AC, Aydin Hakli D, Demirkan K, Unal S. Polypharmacy and drug-related problems among people living with HIV/AIDS: a single-center experience. *Turk J Med Sci.* 2019 Feb 11;49(1):222-229.