



Rastgele ilaç kullanımının zararı artık pek çok kimse tarafından bilinmekle birlikte çoklu ilaç kullanımının doğurduğu sonuçlar henüz hekimler tarafından bile yeterince anlaşılama-  
mıştı.

Tıpta kullanılan ve biyolojik etkinliği olan, saf bir kimyasal maddeye ya da ona eşdeğer olan bitkisel ya da hayvansal kaynaklı, standart miktarda aktif madde içeren karışıma ilaç denir. Dünya Sağlık Örgütü ise ilacı "fizyolojik sistemleri ya da patolojik durumları alanın yararı için değiştirmek ya da incelemek amacıyla kullanılan ya da kullanılması öngörülen bir madde ya da ürün" olarak tanımlamaktadır.

İlaçtan beklenen temel olarak, onun fizyolojik sistemleri ya da patolojik durumları insanın yararına değiştirmesidir. Ancak, ilaçların tanı ve tedavi amacıyla kullanımları sırasında elde edilen yararların yanı sıra, doğal olarak öngörülen ya da öngörülemeyen yan etkiler, toksik etkiler, alerjik reaksiyonlar, idiyosenkrazi ve ilaç etkileşimleri gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabilmektedir.

Tedavi sırasında hastaların %5-15'inde ilaçlara karşı istenmeyen reaksiyonlar gelişmekte, hastaların %0.1'inde ise bu etkiler ölümlü sonuçlanabilmektedir. İlaçların istenmeyen etkileri, ilaç kullanım sorunlarından yalnızca biridir ve ilaç geliştirme süreci ile ilacın klinik kullanımı aşamasında önemli bir yer tutmaktadır.

İlaçların istenmeyen etkileri kapsamında yer alan ilaç etkileşimleriyle ilgili sorunlara aynı anda birden fazla ilaç kullanımı (polifarmasi) sırasında daha fazla rastlanmaktadır. Alınan gıdalar, alkol ve sigara kullanımı ya da hastalıklar da ilaçlardan beklenen etkiyi değiştirebilmektedir.

Klinik olarak önemi olan ilaç etkileşimleri sıklıkla ilaç-ilac etkileşimleridir. İlaç-ilac etkileşimlerinin yaygın olmasının nedeni aynı anda birden fazla ilacın kullanılmasıdır. Ancak, bir ilacın diğer bir ilacın etkisini değiştirdiğinden söz edebilmek için, ilaçların etki yerlerinde aynı anda bulunmaları gerektiği bir kural olarak söylenebilir. Eğer ilaçlar aynı enzim sistemiyle metabolize oluyorsa, enzim üzerindeki inhibitör ya da indükleyici etkilerinden dolayı ilaç ya da ilaçlar, birlikte alındıkları diğer ilaçların metabolizmasını artırabilir (biyoyararlanım azalır) ya da azaltabilir (toksik etki artabilir).

İlaç etkileşmelerine neden olan ilaçlar dört gruba ayrılabilir.

#### 1- Sitokrom P 450 inhibitörleri:

İlaçların hepatik metabolizması "sitokrom P-450'ler" olarak bilinen oksijenazlar tarafından gerçekleşir. Bu enzimler ilaçlara, değişik kimyasallar ve endojen moleküllere polaritelerini artıran bir fonksiyonel grup ekleyerek atılımlarını kolaylaştırırlar.

Omeprazol, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, eritromisin, klaritromisin, rifampin, sigara, insulin, etanol (akut), izoniazid, deksametazon, seks steroidleri.

#### 2- Sitokrom P 450 indükleyicileri, fluvoksamin (Serotonin "reuptake" inhibitörleri-SSR1):

Siprofloksasin, simetidin, izoniasid, oral kontraseptifler, tolbutamid, azol antifungaller, etanol (kronik), trisiklik antidepresanlar.

#### 3- Hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri:

HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (lovastatin, simvastatin), sitokrom P-450 enzim sistemiyle metabolize olan ilaçlarla birlikte alındıklarında ciddi klinik yanıtlara neden olurlar. Özellikle HMG- CoA redüktaz inhibitörü ilaçların diğer miyotoksik ilaçlar (niasin, eritromisin, siklosporin ve diltiazem gibi) ve kimyasallarla birlikte alındığında miyopati görülebilmektedir. Bu ilaçlar Azol grubu antifungal ilaçların, makrolid antibiyotiklerin, serotonin "uptake" inhibitörleri (SSRIs), diltiazem ve greyfurfur suyunun metabolizmasını önemli ölçüde inhibe ederler. Fluvastatin ise farklı bir izozimle metabolize olduğundan bu ilaçlardan etkilenmemektedir.

Klinik araştırmalar, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile monoterapinin daha güvenli olduğunu göstermektedir.

#### 4- Terapötik indeksi dar olan ilaçlar:

Sedatif olmayan antihistaminikler (terfenadin), antiaritmikler, uzun etkili benzodiazepinler, ergotaminler ve dihidroergotaminler, kumarin türevi antikoagülanlar, oral kontraseptifler.

#### Çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi):

Hastanın doktor kontrolü olmadan kendi

\* Doç.; İnönü Ü. Eczacılık Fakültesi, Malatya

\*\* Prof.; Ankara Ü. Tıp Fak. Adli Tıp AD, Ankara

\*\*\* Uzm.; Ankara Ü. Tıp Fak. Adli Tıp AD, Ankara

Hekimin görevi yalnızca hastasını muayene edip reçetesini vermek değil, aynı zamanda ilaçların toksik etkileri konusunda hastayı aydınlatmaktır.

kendine ilaç alması, sık doktor değiştirme ve bir reçetede birden fazla ilaç yazımı sonucu ortaya çıkmaktadır.

#### **Bir olgu:**

**İşinde dizinden yaralanan bir kişi, kronik ağrılar ve psikiyatrik sorunlarının tedavisi için aşağıdaki ilaçları almaktadır:**

Yüksek kan basıncı için **inderal** ve **lasiks**, depresyon için trisiklik antidepresan (**TCA**), uyku sorunu için **alprazolam**, soğuk algınlığı için **benadryl** ve **parasetamol**, ağrıları için **ultram**. Kişi iyileşir ve işinin başına döner. Bir hafta sonra, araba kullanırken geçirdiği bir nöbet nedeniyle kaza yapar. Hastanede yapılan analizlerde kanda yüksek düzeyde **ultram** ve **amitriptilin** bulunurken, gözardı edilebilir düzeyde de alkol ve opiyatlar saptanır. Olay bir "entoksikasyon"dur. Amitriptilinin ultram metabolizmasını inhibe ettiği ve bu nedenle ilacın kan düzeyinin arttığı, yüksek dozda ultramın nöbet benzeri bir olaya neden olabileceği belirtilmektedir.

Bazen de ilaçlar tek başlarına alındıklarında bile maruz kalınan kimyasallar ilaçların etkisini değiştirebilmektedir.

#### **Bir Olgu:**

Boya badana işleriyle ilgilenen bir işçi, sinüziti için **efedrin** (OTC) kullanmaktadır. Badana sırasında hiçbir önlem almadan boya işini yaparken sekiz saat boyunca boyada inceltici olarak kullanılan klorlu bir bileşiğe maruz kalır. Kardiyak aritmi ve kollapsla hastaneye kaldırılır. Yapılan kontrollerde koroner bir hastalığa rastlanmaz. Araştırmalarda kişinin kullandığı efedrinin boya içindeki incelticinin neden olduğu aritmiye duyarlılığı artırdığı sonucuna varılmıştır.

#### **Greyfurt suyu-ilaç etkileşimi:**

Klinik açıdan önemli olup ilaç etkileşimleri kapsamında son 10 yıllık bir araştırma sürecinde ilgi çeken bir gelişmede **greyfurt suyu-ilaç** etkileşmesidir.

1989'da Kanadalı bir grup araştırmacı, alkol-ilaç etkileşmeleriyle ilgili bir çalışmaları sırasında, alkol uygularken taşıyıcı sistem olarak kullandıkları greyfurt suyunun bazı kalsiyum kanal blokerleri ile etkileştiğini rastlantısal olarak saptamışlar ve *Lancet*'de "short report" olarak sunmuşlardır. Bu raporda, greyfurt suyunun bu etkisinin spesifik olduğu ve portakal suyu ile benzer bir etkileşmenin olmadığı belirtilmiştir. Greyfurt suyunun ilaçlarla olan etkileşimi ve ilaç

farmakokinetiğinde yaptığı değişiklikler, ilaç konsantrasyonu ve etki arasındaki ilişkilerle greyfurt suyuna bireysel yanıtlar birden klinik bir önem kazanmaya başlamıştır. Greyfurt suyuyla etkileşen ilaçlar, karaciğer ya da intestinal bölümde sitokrom P-450 enzim sistemiyle metabolize olan ilaçlardır. Greyfurt suyunun içerdiği flavonoidler bu enzim sistemine bir substrat gibi bağlanarak enzimi inhibe etmekte ve biyoyararlanımı bozmaktadırlar. "**Naringin**" greyfurt suyundaki temel biyoflavonoiddir. Naringin, potent bir sitokrom P-450 inhibitörü değildir ancak, bağırsak bakterileri tarafından kısmen "**naringenin**"e metabolize olur ki, bu madde güçlü bir sitokrom P-450 inhibitörüdür ve bazı araştırmacılarca greyfurt suyunun etkisinden sorumlu olan bileşen olduğunu düşünmektedir. Ancak, greyfurt suyunda henüz tanımlanamamış başka bileşenlerin de etkisi olabileceği üzerinde araştırmalar sürmektedir. Greyfurt suyu ve ilaç etkileşmelerinde en iyi tanımlanan ilaç "**terfenadin**"dir.

#### **Bir Olgu:**

Bir yıl boyunca alerjik rinitini günde iki kez terfenadin alarak tedavi eden 29 yaşındaki bir hasta, haftada 2-3 kez de greyfurt suyu içmektedir. Bir gün terfenadini aldıktan sonra üstüne iki bardak da greyfurt suyu içerek bahçeye çim biçmeye çıkar. Bu sırada rahatsızlanıp bayılır ve ardından ölür.

Postmortem terfenadin ve metabolitinin plazma düzeyleri 35ng/ml ve 130ng/ml olarak bulunmuştur. Bu düzeyler, terfenadinin aritmojenik düzeyleridir. Ayrıca, kişide kardiyomegali ve hepatomegali saptanmıştır. Bu olgu üzerine, greyfurt suyu- terfenadin etkileşmesi 12 sağlıklı denekte çalışılmış, 60 mg terfenadin verilen deneklere ilaçla birlikte ya da ilaç alımından iki saat sonra su ya da greyfurt suyu verilmiştir. Terfenadinle birlikte greyfurt suyu alan deneklerin EKG'lerinde QT aralığında bir uzama görülmüştür. Bu nedenle, terfenadinin greyfurt suyuyla birlikte alınmasının ölümcül kardiyak aritmiye neden olabileceği düşünülmüştür.

Her ne kadar üstünde geniş araştırmalar yoksa da **astemizol**'ün de aynı etkiyi gösterebileceği düşünülerek greyfurt suyuyla birlikte alımından kaçınılmalıdır. Avustralya'da terfenadin preparatlarının üzerinde greyfurt suyuyla birlikte alınmaması gerektiğine dair uyarı bulunmaktadır. ABD'de de terfenadin

üreticileri ilacın ambalajı üzerine aynı uyarıyı koymuşlardır. Kanada'da terfenadin ve astemizol son zamanlara kadar OTC ilaçlardan olmasına karşın, 1997'den itibaren ilaç etkileşimleri nedeniyle ayrı bir statüye alınmıştır. Eczacılar da bu grup ilaçları verirken benzer uyarıları kesinlikle yapmalıdırlar.

Greyfurt suyuyla etkileşimleri araştırılan ilaçların arasında **benzodiazepinler** de vardır. Benzodiazepinler de çoğunlukla sitokrom P-450 enzimiyle metabolize olmaktadır. greyfurt suyuyla birlikte oral kullanımında, biyoyararlanımının arttığı gösterilmiştir. Bu da farmakodinamik etkinin artmasına neden olmaktadır. Spesifik bir çalışma yapılmamasına karşın alprazolam'ın da sitokrom P-450 substratı olduğu bildirilmiştir. Bu da ilacın etkisinin (sedasyon) artmasına neden olmaktadır. Triazolam ya da diazepam kullanan kişiler, ilaçlarla birlikte greyfurt suyu almamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Greyfurt suyu-ilaç etkileşmelerinin en spesifik biçimi, **dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri** ile görülmektedir. Greyfurt suyuyla birlikte alınan verapamilin serum düzeyinde artış gözlenmiştir. Bir klinik olguda, yüksek dozda **nifedipini** greyfurt suyuyla alan kişide hipotansiyon krizi bildirilmiştir. Bir **benzotiazepin türevi kalsiyum kanal blokeri** olan diltiazem ve greyfurt suyu etkileşiminde ilacın yarılanma ömrünün uzadığı bildirilmiştir. Ancak, çalışmaların çoğu sağlam gönüllü deneklerde yapılmıştır. Bu çok önemli bir noktadır. Çünkü, hipertansiyon ya da diğer kardiyak rahatsızlıkların greyfurt suyu ile olan etkileşmelerde önemli koşullar olduğu düşünülmektedir.

Düzenli olarak ilaçlarla birlikte greyfurt suyu kullanan kişiler de ilaç yanıtı açısından yakından izlenmelidir. Eğer **antihipertansif** ilaçlarla birlikte düzenli olarak greyfurt suyu alınmıyorsa, başlanmamalı; halen ilaç kullanımıyla birlikte düzenli bir greyfurt suyu tüketimi varsa ve istenmeyen herhangi bir etki de görülmemişse greyfurt suyu bırakılmamalıdır. Greyfurt suyu ile **kafein** arasında bir etkileşme bulunmamıştır. Nedeni, kafeinin teofillin gibi başlıca CYP 1A2 izoenzimiyle metabolize olması olabilir. Rastgele ilaç kullanımının zararı artık pek çok kimse tarafından bilinmekle birlikte çoklu ilaç kullanımının doğurduğu sonuçlar henüz hekimler tarafından bile yeterince anlaşılammıştır. Hekimin görevi yalnızca hastasını muayene edip reçetesini vermek

değil, aynı zamanda ilaçların toksik etkileri konusunda hastayı aydınlatmaktır.

### **Hekim Sorumluluğu ve İlaç**

Türk Ceza Hukukunda kanunun yasakladığı eylemler suç olarak kabul edilmektedir. Kusurluluğun kasıt (amaçlama) ve taksir (ihmal=savsama) olarak iki türü vardır. Dolayısıyla suçlar da kasıtlı ya da taksirli suçlar olmak üzere ikiye ayrılabilir.

Kasıtlı suçlarda kişi eyleminden doğacak sonucu öngörerek, tahmin ederek ve bu sonucu isteyerek suçu işler. Kasıtlı suçlara örnek olarak kasıtlı adam öldürme ( TCK 448, 449 ve 450. maddeleri ) ile kasıtlı adam yaralama ( TCK 456 maddesi) suçları örnek olarak verilebilir.

Taksirli suçlarda kişi eyleminden doğacak sonucu öngörmekte (tahmin etmekte), sonucu istememekte ama gerekli önlemini almamaktadır. Taksir sözcük anlamı; bir işi eksik yapma, bir şeyi yapabileceksen yapmama, kabahat demektir. Taksirli suçlar "Tedbirsizlik, dikkatsizlik, meslekte acemilik, emir, nizam ve talimatlara uymama nedeniyle yaralamaya (TCK 459. m.) ya da ölüme ( TCK 455. m.) neden olmak " biçiminde tanımlanır. Taksirli suçlarda ceza oranları kasıtlı suçlara göre daha azdır.

Tıbbi girişim esnasında neden oldukları yaralama ve ölüme sebebiyet durumlarında hekimler hakkında özel yaptırım getiren bir kanun yoktur. Genel olan TCK 455 ve 459. maddeleri kullanılmaktadır.

**Tedbirsizlik, dikkatsizlik:** Dikkatsizlik; yapılmaması gerekeni yapma, tedbirsizlik; önlenebilir bir tehlikenin önlenmesinde gösterilen kusurluluktur. Unutma da tedbirsizliktir.

Bir ilaç için test yapan bir doktor, test dozunda anafaksi gelişebileceğini tahmin ederek, yanında aşırı duyarlılığın yan etkilerini önleyici gerekli ilk yardım malzemelerini bulundurmamak zorundadır. Bunlar sağlanmamış ve hasta ölmüşse, tedbirsizlik sonucu ölüme sebebiyet suçu nedeniyle hekim aleyhine dava açılabilir.

Kişinin meslek ve sanatının esaslarını bilmemesi ve beceriden yoksun olması ise acemiliktir. Hekim mesleği ve uzmanlığı ile ilgili tıpta uygulanması benimsenmiş ve kabul edilmiş klasik bilgileri bilmek ve buna uymak zorundadır.

Günümüz hukuk anlayışında, hekimler ve diğer sağlık çalışmalarını "izin verilen risk" kavramı çerçevesinde yerine getirirler. Her tıbbi

müdahalenin normal sapmaları ve riskleri vardır. Kuşkusuz ki her tıbbi girişim sonrası ortaya çıkabilecek en kötü olasılıklar göz önüne alınarak olumsuzlukları gidermeye yönelik önlemlerin daha önceden alınması, günümüzde sağlık çalışanlarının ulaşması beklenen bir düzeydir. Ancak ülkemizde sağlık standartlarının değişkenlik göstermesi, bu tür önlemlerin belirli kalıplar içinde düzenlenmesini engellemektedir. Bu nedenle sağlık çalışanları, çalıştığı birimin olanakları ölçüsünde gerekli önlemleri önceden almalı, zorunlu haller dışında riskli tedavilerden kaçınmalıdır. "İzin verilen risk" olarak ifade edilen, tıbbın kabul ettiği normal risk ve sapmalar çerçevesinde hareketleri dolayısıyla kötü sonuçlar meydana gelse bile hekime sorumluluk yükletilmemektedir. İzin verilen risk'in tıbbi karşılığı "komplikasyon" dur. Tedbirsizlik, dikkatsizlik ise tıbben "malpraktis" olarak değerlendirilir.

Taksirli suçlarda ceza kusurun derecesine göre 1/8'e kadar indirilebilmektedir. Sağlık görevlilerinin kusur oranları (kusurlulukları) Yüksek Sağlık Şurası'nca belirlenir.

#### Hekimin İlaç Kullanımında Sorumluluğu

Hatalı ve bozuk üretilmiş ilacın kullanılmasından kural olarak ilaç yapımıcısı sorumludur. Hekimin, ilacın yapımındaki hataları önceden tahmin etme olanağı yoksa, kusurundan söz edilemez. Devlet denetiminde satışa sürülmüş ilacın, kurallarına ve tarifine

uygun yapılmış olduğunun kabul edilmesi asıldır. Hekimin denetim yükümlülüğü yoktur. Ancak; ilacın yapım hatasının hekim tarafından bilindiği ya da bilinmesi gerektiği durumlarda kusur ve sorumluluktan söz edilir.

Hekimin sorumluluğu, yapım hatalarından çok ilacın kullanılmasıyla ilgili özensizliklerde söz konusudur. Hekim, ilacın kullanılmasıyla ilgili tüm bilgileri eksiksiz olarak hastaya anlatmak ve gerektiğinde bunları reçeteye yazmakla yükümlüdür. İlacın kullanılması ve yan etkiler konusunda bilgi vermede gösterilecek özensizliklerin doğuracağı zarardan sorumluluk söz konusu olabilir. Hastanın, ilacın yapımıcı firması tarafından verilen tanıtıcı bilgileri okumamış olması hekimi sorumluluktan kurtarmaz.

Ayrıca tedavi için uygun ilacı yanlış uygulama, doz yüksekliğinde yanılma, deri içi yerine deri altına enjeksiyon ve konulan taniya göre açıkça yanlış bir ilacın seçilmesi özensizliğin kanıtı olacaktır.

Bir hasta için kesinlikle kontrendike olan yani kullanmaması gereken bir ilaç hekim tarafından yazıldıysa eczacı bu ilacı hastanın kullanmaması gerektiğini bildiği halde hastaya verdiyse, ilacın prospektüsünde bu tip bir hastalıkta kullanılmamasına ilişkin aydınlatıcı bir bilgi yoksa ve hastada bu ilacın kullanılmasına bağlı bir zarar ortaya çıktıysa; olayın özelliğine göre hekimin, eczacının ve ilacın yapımıcı firmasının ayrı ayrı ağır kusurlu olduğu kabul edilebilir.

#### Kaynaklar

- 1- Hancı İH. Hekimin Yasal Sorumluluk ve Hakları.(Tıp ve Sağlık Hukuku), Toprak Ofset, İzmir, 1999.
- 2- [http:// www. powernetdesign.com/ grapefruit/](http://www.powernetdesign.com/grapefruit/) (Erişim Tarihi:15.4.2002)
- 3- Kayaalp, O.S. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt:1. Sf:1-11; 243-292, 1989.

## TTB- STE Kredi Puanı ve Kitap Kazananlar

### Nisan 2003 sayımızdaki Ödüllü Bulmaca'dan kredi puanı kazananlar



Yıldız (\*) olanlar, Olağandışı Durumlarda Sağlık Hizmetleri - Sağlık Çalışanının El Kitabı" adlı kitabı da kazandılar.

- 1- Dilek Okur Azder (Adana), 2- Melih Karamuk (Ankara), 3- Nuran Sarı (Ankara), 4- İlyas Kormaz (Antalya), 5- Gürkan Mersin (Aydın), 6- Alev Domaniç (Balıkesir), 7- Şehri Durgit (Balıkesir), 8- **Zeliha Tahmazoğlu\*** (Balıkesir), 9-Nedret Yanık (Bursa), 10- Vedat Aslıhak (Çorum), 11- Lütfi Tekeş (Elazığ), 12- Mualla Onrat (Eskişehir), 13- Nesrin Ekici (Eskişehir), 14- Osman Çelikoğlu (G. Antep), 15- Ömer Kılınç (G. Antep), 16- Cevat Aşkar (Hatay), 17- **Aydın Halefoğlu\*** (Hatay), 18- M. İlan Alhan (Isparta), 19-Özgür Çetinel (Isparta), 20- Kemal Demirkıran (İstanbul), 21- Kazım Atilla Öngel (İzmir), 22- Fatih Çolakoğlu (İzmir), 23-Serpil Çeçen (K. Maraş), 24- Deniz Devrim Dede (Karabük), 25- **Sebiha Daylak Deviren\*** (Karabük), 26- Hacer Oral (Kırklareli), 27- Onur Eriten (Kırklareli), 28- Mehmet Karakurt (Kırklareli), 29- İzzet Yılmaz (Kırklareli), 30- Cengiz Kaplan (Kırklareli), 31- Eray Başman (Kocaeli), 32- Sibel Höyükpınar Arslan (Kocaeli), 33- Duygu Kararoğlu (Kocaeli), 34- Meryem Ter (Kütahya), 35- Seher Yeşilyurt (Kütahya), 36- Mustafa Şahin (Malatya), 37- İsmail Yalın (Manisa), 38- Ömer Yıldız (Mersin), 39- Alfert Sağdıç (Mersin), 40- Hami Öner (Sinop), 41- Nur Figen Akdağ (Tekirdağ), 42- Mahmut Akdağ (Tekirdağ), 43- Uğur Çağlayan (Tekirdağ), 44- Fatma Canki (Tekirdağ), 45 - **Aynur Şahin\*** (Tekirdağ), 46- **Emel Konur\*** (Tekirdağ), 47- Gökhan İnce (Yalova), 48- Erol Açmalı (Zonguldak).