



© Nursel Sürmeliöglü,  
© Kutay Demirkan

## Septik Hastaların Tedavisinde Polifarmasinin ve İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi

### Evaluation of Polypharmacy and Drug Interactions in the Treatment of Patients with Sepsis

Geliş Tarihi/Received : 05.05.2020  
Kabul Tarihi/Accepted : 23.07.2020

©Telif Hakkı 2021 Türk Yoğun Bakım Derneği  
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi  
tarafından yayınlanmıştır.

Nursel Sürmeliöglü  
Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik  
Eczacılık Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Kutay Demirkan  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik  
Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ass. Nursel Sürmeliöglü (✉),  
Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik  
Eczacılık Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta : nurselisci@gmail.com

Tel. : +90 533 054 69 01

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-7758-7100

**ÖZ Amaç:** Sepsis ve septik şokun (SSS) kapsamlı etkene yönelik ve destek tedavileri polifarmasiye yol açtığından ilaç etkileşim riski artmaktadır. Bu çalışmada, SSS tanısı almış hastaların tedavilerinde polifarmasinin, potansiyel ilaç etkileşimlerinin ve ilaç etkileşimlerine yönelik yapılan öneriler doğrultusunda hekimlerin müdahalelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Prospektif ve kesitsel olarak bir üniversite hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde yürütülen bu çalışmada, SSS tanısı almış hastaların tedavilerinde, klinik eczacı tarafından tespit edilen ilaç etkileşimleri ve bu etkileşimlere yönelik yapılan öneriler değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Dahil edilen 65 hastanın (%67,7 erkek) SSS tanısı aldıklarında reçete edilen ortalama ilaç sayısının  $8,69 \pm 2,12$  olduğu ve 161 ilaç-ilaç etkileşimi saptanmıştır. Bunlardan klinik eczacının değerlendirmesi sonucu %78,9'u antimikrobiyalardan (özellikle klaritromisin, %31,6) kaynaklanan klinik açıdan anlamlı olan 19'una (%11,8) yönelik öneride bulunulmuştur. İlaç etkileşimlerine yönelik tüm öneriler hekimler tarafından kabul edilip uygulanmıştır. İlaç sayısı arttıkça etkileşim sayısının anlamlı şekilde arttığı ( $r=0,475$ ;  $p<0,05$ ) ve tedavide  $\geq 7$  ilaç varlığında, klinik açıdan anlamlı ve müdahale gerektiren 1 etkileşimin ortaya çıktığı saptanmıştır.

**Sonuç:** Tedavide yer alan ilaç sayısı ile potansiyel ilaç etkileşim riski arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Septik hastalarda sık rastlanan polifarmasi ve ilaç etkileşimlerinin klinisyenler tarafından dikkate alınması ve ilaç etkileşimlerinin yönetiminde klinik eczacıların katkısı önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, septik şok, polifarmasi, ilaç etkileşimi

**ABSTRACT Objective:** Comprehensive and supportive therapies of sepsis and septic shock (SSS) cause polypharmacy and increase the risk of drug interactions. This study aimed to evaluate the rate of polypharmacy, potential drug interactions, and clinical pharmacists' interventions on drug interactions in patients with SSS.

**Materials and Methods:** This prospective, cross-sectional study was conducted in the intensive care unit of a university hospital. Drug interactions and clinical pharmacist's interventions on these interactions were evaluated in patients with SSS.

**Results:** The mean number of drugs received by 65 patients (67.7% male) was  $8.69 \pm 2.12$ , and 161 drug interactions were recorded. After the assessment of these drug interactions according to their clinical significance, interventions were made in 19 (11.8%) patients. Of these drugs, 78.9% were related to antimicrobials (especially clarithromycin, 31.6%). All interventions were accepted and fully implemented by physicians. The number of drug interactions increased with the increasing frequency of drug use ( $r=0.475$ ;  $p<0.05$ ). A clinically significant interaction that required intervention was detected in patients taking seven drugs.

**Conclusion:** A positive relationship was found between the number of drugs and the risk of drug interactions. Owing to polypharmacy and drug interactions in patients with SSS, clinicians should be aware of and clinical pharmacists should be involved in drug-interaction management.

**Keywords:** Sepsis, septic shock, polypharmacy, drug interaction

## Giriş

Çoklu ilaç tüketimi ve aşırı ilaç kullanımını ifade etmek için kullanılan polifarmasi teriminin literatürde ilk olarak yer alması 150 yıldan daha öncesine dayanmaktadır. Yıllardır yapılan çalışmalarda çeşitli anlamlarda kullanılmış ve farklı şekillerde tanımlanmıştır (1). Polifarmasinin tanımı konusunda literatürde fikir birliği sağlanmasa da genellikle iki kriter üzerinde durulmaktadır; kullanılan ilaç sayısı veya klinik endikasyon olmadan ilaç kullanımı. Bazı araştırmalarda 2 ya da daha fazla ilacın uzun süre bir arada kullanımı polifarmasi olarak belirtilirken, bazı araştırmalarda ise 3 ila 10 arasında değişen eşik sayılarının üzerinde ilacın bir arada kullanılması polifarmasi olarak tanımlanabilmektedir. Ancak, özellikle 5 ya da daha fazla ilaç kullanımı sonucu olumsuz etkilerde artış meydana geldiği, fiziksel sağlığın kötü etkilendiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (2).

Son 20 yılda sepsis ve septik şok insidansında belirgin artış görüldüğü ve mortalite oranının %50'ye vardığı bildirilmiştir (3-5). "Sepsiste Sağlık Kampanyası (Surviving Sepsis Campaign, SSC)" tedavi yöntemlerinin uygulamaya geçmesi ile ağır sepsiste mortalite oranlarının düşürülmesi hedeflenmiştir. SSC 2016 kılavuzuna göre sepsis ve septik şok tanısı almış hastalarda ilaç tedavileri yaklaşımı genel olarak; başlangıç resüsitasyonu, antimikrobiyal tedavi, sıvı tedavisi, vazoaktif tedavi, kortikosteroid tedavisi, sedasyon ve analjezi desteği, glukoz kontrolü, venöz tromboembolizm profilaksisi, stres ülser profilaksisi, renal replasman tedavisi ve beslenme desteğini kapsamaktadır (6). Bu şekilde kapsamlı etkene yönelik ve destek tedavileri polifarmasiye yol açmakta ve ilaç tedavisinde sıklıkla değişiklik yapılması söz konusu olabilmektedir. Kullanılan ilaç sayısı ile paralel olarak ilaç etkileşim riski artmakta ve bu durum sepsis ve septik şoklu hastalardaki ilaç tedavisinin optimizasyonunu zorlaştırmaktadır (7).

Bu çalışmada, sepsis ve septik şok tanısı almış hastaların tedavilerinde "polifarmasi" durumunun, potansiyel ilaç etkileşimlerinin ve ilaç etkileşimlerine yönelik yapılan öneriler doğrultusunda hekimlerin müdahalelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Prospektif ve kesitsel olarak planlanan bu çalışma, bir üniversite hastanesinde 5 Mart 2018 ile 2 Ağustos 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahiliye yoğun bakım ünitesi ile anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun

bakım ünitesinde sepsis ve septik şok tanısı alan 18 yaş ve üstü hastalardan, tanı aldıktan ilk 24 saat içinde ilaç tedavisi klinik eczacı tarafından değerlendirilenler çalışmaya dahil edilmiştir.

Sepsis ve septik şok tanısı almış hastaların demografik verileri ve tedavilerinin ilk günündeki tüm ilaçların sayısı kaydedilmiştir. Tedavideki ilaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimlerinin değerlendirilmesi için UpToDate® (8) veri tabanından faydalanılmıştır. Tespit edilen potansiyel ilaç etkileşimleri, etkileşim derecesine göre (A düzey: Bilinen bir etkileşim yok, B düzey: Herhangi bir öneri gerektirmeyen, C düzey: Tedavi izlemi önerilen, D düzey: Tedavide değişiklik önerilen, X düzey: Birlikte kullanımından kaçınılması gereken) sınıflandırılmıştır. Potansiyel ilaç etkileşimlerinin uygun şekilde yönetiminin sağlanması için, etkileşimlerin derecesine, klinik açıdan anlamlılığına ve hastanın tedavisine bağlı olarak klinik eczacı tarafından yapılan değerlendirme sonucu hekimlere önerilerde bulunulmuş ve hekimlerin bu öneriler sonucu müdahaleleri değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada beş ve üzeri ilaç kullanımı polifarmasi olarak değerlendirilmiştir (2).

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada toplanan verilerin istatistiksel analizinde, tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerler hesaplanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ve analizi için çapraz tablolar ve ki-kare istatistiği, değişkenler arasındaki ilişkilerin analizi için Pearson korelasyon analizi kullanılmış olup,  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 20.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın yürütülmesi için, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (karar no: 28, tarih: 02.03.2018).

## Bulgular

Çalışma sürecinde prospektif olarak sepsis ve septik şok tanılı 92 hasta takip edilmiş olup, kriterleri sağlayan 65 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması [ortalama  $\pm$  standart sapması (SS)]  $58,60 \pm 18,65$  ve Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi skoru ortalaması ( $\pm$  SS)  $10,06 \pm 2,76$  olarak hesaplanmıştır.

Sepsis ve septik şok tanısı aldığında hastaların tümünde polifarmasinin bulunduğu tespit edilmiştir (Şekil 1). Hastaların sepsis veya septik şok tanısı aldıklarında reçete edilen ilaç sayısının (ortalama  $\pm$  SS)  $8,69 \pm 2,12$  (minimum-

maksimum: 6-14) olduğu ve bu ilaçlar arasında toplam 161 ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Etkileşimler derecelerine göre değerlendirildiğinde, çoğunluğunun (%59,63) C düzeyinde (tedavi izlemi önerilen) olduğu saptanmış, X düzeyinde (birlikte kullanımından kaçınılması gereken) ise sadece 1 etkileşim (klaritromisin-amiodaron arasında) görülmüştür (Tablo 2).

Tespit edilen potansiyel ilaç-ilaç etkileşiminden D ve X düzeyindeki etkileşimlerden klinik açıdan anlamlı olan 19'una (%11,8) yönelik öneride bulunulmuştur. Yapılan önerilerin 15'inin (%78,9) antimikrobiyal ilaçlardan kaynaklandığı, özellikle de klaritromisin (n=6, %31,6) ve flukonazol (n=5, %26,3) ilişkili ilaç etkileşimlerine yönelik olduğu tespit edilmiştir. Antimikrobiyaller dışında ise en sık ilaç etkileşiminin esomeprazolden (n=5, %26,3) kaynaklandığı görülmüştür. Ayrıca tespit edilen 6 ilaç-besin (enteral beslenme) etkileşimine yönelik de öneride bulunulmuş olup, en sık etkileşimin levotiroksin ile enteral beslenme arasında (n=4, %66,7) olduğu saptanmıştır. Hem ilaç-ilaç hem de ilaç-besin etkileşimlerine yönelik yapılan klinik eczacı tarafından yapılan toplam 25 önerinin hepsi hekimler tarafından kabul edilmiş ve bu öneriler doğrultusunda müdahalede bulunulmuştur (Tablo 3).

Çalışmadaki hastaların sepsis veya septik şok tanısı aldığında kullanılan ilaç sayısı ile ortaya çıkan ilaç etkileşimleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, kullanılan ilaç sayısı arttıkça etkileşim sayısının anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır ( $r=0,475$ ;  $p<0,05$ ). Tedavide 7 ilaç varlığında, öneride bulunulan 1 etkileşimin ortaya çıktığı tespit edilmiştir (Şekil 1).

## Tartışma

Polifarmasi, septik hastalar da dahil olmak üzere yoğun bakım ünitelerinde tedavi alan hastalar için önemli bir sorun teşkil etmekte olup; artan yan etkiler, ilaç etkileşimi ve tedavi

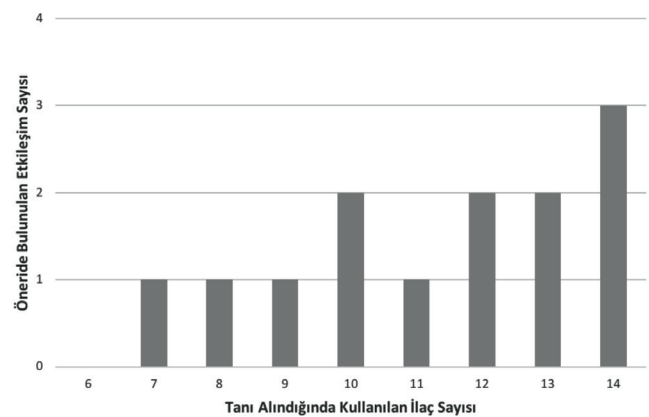
Demografik özellikler		n (%)
Cinsiyet	Kadın	21 (32,3)
	Erkek	44 (67,7)
Tanı	Sepsis	31 (47,7)
	Septik şok	34 (52,3)
Bölüm	Dahiliye yoğun bakım ünitesi	45 (69,2)
	Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesi	20 (30,8)

maliyetleri ile ilişkilendirilmektedir (9,10). Çalışmalarda, ilaç etkileşiminin ortaya çıkmasını etkileyen faktörlerin; ilacın farmakolojik özellikleri ve tedavide yer alan ilaç sayısı olduğu belirtilmektedir (11-15). Reis ve Cassiani'nin (11) yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen 299 hastanın ilk 24 saat içindeki tedavisinde bulunan ilaç sayısının ortanca değerinin (minimum-maksimum) 12 (10-14) olduğu bildirilmiştir. Kopp ve ark.'nın (16) yaptıkları prospektif ve gözlemsel çalışmada, dahili ve cerrahi yoğun bakım hastalarının kullandığı ilaç sayısı ortancasının (minimum-maksimum) 8 (0-18) olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, hastaların tedavilerinde kullanılan ortalama  $\pm$  SS ilaç sayısının  $8,69\pm 2,12$  (minimum-maksimum: 6-14) olduğu tespit edilmiş olup, çalışmalar arasındaki yakın veriler, kritik hastaların tedavisinde polifarmasinin sıklıkla görüldüğünü göstermektedir.

Çalışmamızda ilaç sayısı ile ilaç etkileşim sayıları arasında pozitif yönde artan bir korelasyon olduğu ( $r=0,475$ ;  $p<0,05$ ) tespit edilmiştir. Tedavideki ilaç sayısı 2 olduğunda ortaya çıkan ilaç-ilaç etkileşim riskinin %5, 5 ilaç olduğunda %50 ve 8 ve üstü ilaç olduğunda ise %100 olduğu literatürde bildirilmektedir (17). Yaptığımız analizde, kullanılan ilaç sayısı 7 ve üzerinde olduğunda müdahale edilmesi gereken

**Tablo 2. Tespit edilen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerin derecelerine göre dağılımı (n=161)**

Etkileşim derecesi	n (%)
A düzey (bilinen bir etkileşim yok)	-
B düzey (herhangi bir öneri gerektirmeyen)	13 (8,07)
C düzey (tedavi izlemi önerilen)	96 (59,63)
D düzey (tedavide değişiklik önerilen)	51 (31,68)
X düzey (birlikte kullanımından kaçınılması gereken)	1 (0,62)



**Şekil 1.** Hastaların tanı alındığında kullanılan ilaç sayısına göre öneride bulunulan ilaç etkileşimi sayısı

düzeyde en az 1 etkileşimin ortaya çıktığı tespit edilmiş olup diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Kritik hastaların tedavilerinde kullanılan ilaç sayısının yaklaşık 8 olduğu göz önünde bulundurulduğunda, tüm bu hastalarda klinik açıdan anlamlı 1 ilaç etkileşiminin ortaya çıkabileceği dikkate alınmalıdır.

UpToDate® veri tabanı kullanılarak, çalışmaya dahil edilen 65 hastanın tedavisinde çeşitli düzeylerde toplam

161 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Kara ve ark. (18) tarafından dahiliye yoğun bakım ünitelerinde yapılan nokta prevalans çalışmasında antibiyotiklerin ilaç etkileşimleri değerlendirildiğinde, kullanılan veri tabanlarından Micromedex® ile 42, Medscape® ile 112 ve Drugs.com ile 91 ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiş olup, bu etkileşimlerin klinik açıdan anlamlı olanların oranı sırası ile %35,7, %28,6, %19,8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda klinik açıdan anlamlı ve

**Tablo 3. Tespit edilen potansiyel ilaç etkileşimlerine yönelik yapılan öneriler (n=25)**

İlaç etkileşimleri (n)	Potansiyel etki	Yapılan öneri ve hekim müdahalesi
Klaritromisin-amiodaron (1)	CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin, amiodaronun kan konsantrasyonu artırarak, başta QT aralığı artışı olmak üzere toksik etkilerini artırmaktadır.	Klaritromisin tedavisi sonlandırılmıştır.
Klaritromisin-fentanil (2)	Klaritromisin ile eş zamanlı kullanımı, fentanil konsantrasyonlarının artmasına neden olabilmekte ve solunum depresyonu dahil olmak üzere olumsuz etkileri artırabilmekte veya uzatabilmektedir.	Bu etkileşimin görüldüğü bir hastada klaritromisin değiştirilmiş olup, diğer hastada ise fentanil dozu azaltılmıştır.
Klaritromisin-midazolam (1)	Klaritromisin ile eş zamanlı kullanımı, midazolamın konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir ve solunum depresyonu dahil olmak üzere olumsuz etkileri artırabilmekte veya uzatabilmektedir.	Midazolam dozu azaltılmıştır.
Klaritromisin-digoksin (1)	Klaritromisin, digoksinin kan konsantrasyonunu artırabilmektedir.	Digoksin düzeyi kontrol edilip, dozu azaltılmıştır.
Klaritromisin-haloperidol (1)	Klaritromisin, haloperidolün kan konsantrasyonu artırarak, başta kardiyak olmak üzere yan etkilerini artırabilmektedir.	Haloperidol tedavisi sonlandırılmıştır.
Flukonazol-amiodaron (2)	Flukonazol, amiodaronun kan konsantrasyonu artırarak, başta QT aralığı artışı olmak üzere toksik etkilerini artırmaktadır.	Flukonazol tedavisi sonlandırılmıştır.
Flukonazol-fenitoin (1)	Flukonazol, fenitoinin kan konsantrasyonunu ve toksik etkilerini artırmaktadır.	Fenitoin düzeyi kontrol edilip ve fenitoin dozu azaltılmıştır.
Flukonazol-midazolam (2)	Flukonazol, midazolamın kan konsantrasyonunu ve toksik etkilerini artırabilmektedir.	Bu etkileşimin görüldüğü bir hastada flukonazol değiştirilmiştir, diğer hastada ise midazolam dozu azaltılmıştır.
Esomeprazol-klopidogrel (4)	Esomeprazol, klopidogrelin aktif formuna dönüşmesine engelleyerek, etkinliğini azaltmaktadır.	Esomeprazol, ranitidin ile değiştirilmiştir.
Esomeprazol-vorikonazol (1)	Esomeprazol, vorikonazolün kan konsantrasyonunu ve toksik etkilerini artırmaktadır.	Esomeprazol, ranitidin ile değiştirilmiştir.
Amikasin-vankomisin (2)	Bu kombinasyonun birlikte kullanımı, nefrotoksik etkilerinde artışa neden olmaktadır.	Amikasin ve vankomisin düzeyleri kontrol edilerek doz azaltılmıştır.
Kolistin-vankomisin (1)	Bu kombinasyonun birlikte kullanımı, nefrotoksik etkilerinde artışa neden olmaktadır.	Vankomisin düzeyi kontrol edilerek, vankomisin dozu azaltılmıştır.
Levotiroksin-enteral beslenme (4)	Enteral beslenme, levotiroksinin absorpsiyonunu ve etkinliğini azaltmaktadır.	Levotiroksin uygulama öncesi ve sonrasında beslenmeye 1 saat ara verilmiştir.
Fenitoin-enteral beslenme (1)	Enteral beslenme, fenitoinin absorpsiyonunu ve etkinliğini azaltmaktadır.	Fenitoin uygulama öncesi ve sonrasında beslenmeye 1 saat ara verilmiştir.
Rifampisin-enteral beslenme (1)	Enteral beslenme, rifampisin absorpsiyonunu ve etkinliğini azaltmaktadır.	Rifampisin uygulama öncesi ve sonrasında beslenmeye 1 saat ara verilmiştir.

müdahale gerektiren ilaç-ilaç etkileşim oranı %11,8 olarak tespit edilmiştir. Bu oran farklılıklarının Kara ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada sadece antibiyotiklerin ilaç etkileşimlerinin değerlendirilirken, çalışmamızda tüm ilaçların etkileşimlerinin değerlendirilmesinden ve kullanılan veri tabanlarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda ayrıca müdahale gerektiren ilaç-ilaç etkileşimlerin %78,9'unun antimikrobiyal ilaçlardan kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Hem çalışmamızda hem de Kara ve ark.'nın (18) çalışmasında en sık etkileşimin klaritromisin ile görüldüğü saptanmıştır. Septik hastaların tedavisinin temel taşlarından olan ve çoğu zaman kombine halde kullanılan antimikrobiallerin etkileşim risklerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir (6).

Uijtendaal ve ark.'nın (19) yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların etkileşimlerini retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmalarında, 1.659 hastada 2.887 potansiyel etkileşim tespit ettikleri bildirilmiştir. Bu etkileşimlerin sırayla;  $\beta$ -blokörler ve insülinin (%15,9), CYP3A4 inhibitörleri ile substratlarının (%15,15) ve QT aralığı uzatan ilaçların bir arada kullanılmasından (%10,7) kaynaklandığı gösterilmiştir. B-blokörler ve insülinin eş zamanlı kullanımından kaynaklanan etkileşimlerin genellikle glukoz takibi ile yönetildiği belirtilmiştir (19). Çalışmamızda hem CYP3A4 inhibitörü hem de QT aralığı uzatan ilaçlar olan klaritromisin ve flukonazolden kaynaklanan etkileşimlere yapılan müdahale, tüm müdahalelerin %44'ünü oluşturmaktadır. Klaritromisin, hem CYP3A4 inhibitörü olması hem de QT uzamasına yol açması nedeni ile antiaritmik ilaçlarla kullanılmasından kaçınılması gerektiği bildirilmiştir (8,20-25). Çalışmamızda tespit edilen etkileşimlerden sadece klaritromisin-amiodaron kombinasyonu "X" yani "birlikte kullanımından kaçınılması gereken ilaçlar" düzeyinde olup, klaritromisin tedavisi değiştirilmiştir. Klaritromisin gibi hem CYP3A4 inhibitörü olup hem de QT uzamasına yol açan flukonazolun da amiodaron ile birlikte kullanımı sonucu bir hastada ani kardiyak arrest bildirilmiş olup, bu ilaçların potansiyel etkileşim düzeyi "D" yani "tedavide değişikliğe gidilmesi gereken etkileşim" olarak belirlenmiştir (8,26). Çalışmamızda flukonazol-amiodaron kullanımı olan 2 hastada flukonazol tedavisinin değiştirilmesi önerilmiş olup, hekimler tarafından kabul edilmiştir. Çoğunlukla hemodinamik açıdan stabil olmayan septik hastalarda, ilaç etkileşimlerinden kaynaklanan kardiyak sorunlar tedaviyi daha da zorlaştırmakta ve bu etkileşimlerin multidisipliner ekip tarafından çözülmesi tedavinin optimizasyonuna katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda, tespit edilen vankomisin-amikasin (n=2) ve vankomisin-kolistin (n=1) kaynaklı nefrotoksik

etkide artışa sebep olan antibiyotik kombinasyonlarında, vankomisin ve amikasin düzeyleri kontrol edilerek ve antibiyotiklerin mevcut böbrek fonksiyonlarına göre uygun dozları ayarlanarak önerilerde bulunulmuş ve hekimler tarafından kabul edilmiştir. Sepsis ve septik şokta perfüzyonun azalmasına bağlı olarak böbrek fonksiyonları da bozulabilmektedir (27). Septik hastaların tedavisinde yer alan nefrotoksik ilaçların kombinasyonunda bu durumun göz önünde bulundurulması, sürecin mümkünse kan düzeyi izlemi ve böbrek fonksiyonlarının izlemi ile yönetilmesi gerekmektedir (28).

## Sonuç

Septik hastaların tedavilerinde ortalama 8 ilaç kullanıldığı ve klinik açıdan önemli ve müdahale gerektirecek 1 ilaç etkileşiminin ortaya çıkabileceği tespit edilmiştir. Tedavide yer alan ilaç sayısı ile potansiyel ilaç etkileşim riski arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Etkileşimlerin çoğu tedavi sürecinde laboratuvar bulguları takibi ile yönetilebilse de klinik açıdan anlamlı düzeyde olanlar, zaten hemodinamikleri değişken olan hastalarda tedaviyi zorlaştıracaktır. Bu nedenlerle, polifarmasinin ve ilaç etkileşimlerinin sık rastlanıldığı septik hastalarda, ilaç etkileşimlerinin yönetimi tedavinin optimizasyonu açısından önem taşımaktadır. Klinik eczacıların yoğun bakım ünitesinde yer alması, ilaç etkileşimlerinin yönetimi açısından büyük katkı sağlamaktadır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışmanın yürütülmesi için, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (karar no: 28, tarih: 02.03.2018).

**Hasta Onamı:** Bu çalışma hasta onamı gerektirmemektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: N.S., K.D., Dizayn: N.S., K.D., Veri Toplama veya İşleme: N.S., Analiz veya Yorumlama: N.S., Literatür Arama: N.S., Yazan: N.S., K.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2016;6:e010989.
- Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol* 2002;55:809-17.
- Çağatay A, Başaran S, Saribuğa A. Sepsis: genel kavramlar ve epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Emerg Med-Special Topics* 2015;1:1-10.
- Ayhancı T, Altındış M. Antimikrobiyal peptidlerin sepsis tanısındaki rolü. *Journal of BSHR* 2019;3:1-7.
- Cavanaugh JB Jr, Sullivan JB, East N, Nodzon JN. Importance of Pharmacy Involvement in the Treatment of Sepsis. *Hosp Pharm* 2017;52:191-7.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.
- De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1135-51.
- UpToDate® [Internet]. (Wolters Kluwer Health, Massachusetts, ABD), Erişim tarihi: 5 Mart 2018, Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/search>
- Sehgal V, Bajwa SJ, Consalvo JA, Bajaj A. Clinical conundrums in management of sepsis in the elderly. *J Transl Int Med* 2015;3:106-12.
- Garpestad E, Devlin JW. Polypharmacy and Delirium in Critically Ill Older Adults: Recognition and Prevention. *Clin Geriatr Med* 2017;33:189-203.
- 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;66:9-15.
- Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci* 2006;9:427-33.
- Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007;29:687-710.
- Mann HJ. Drug-associated disease: cytochrome P450 interactions. *Crit Care Clin* 2006;22:329-45.
- Mouly S, Meune C, Bergmann JF. Mini-series: I. Basic science. Uncertainty and inaccuracy of predicting CYP-mediated in vivo drug interactions in the ICU from in vitro models: focus on CYP3A4. *Intensive Care Med* 2009;35:417-29.
- Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, Theodorou AA, Priestley G. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. *Crit Care Med* 2006;34:415-25.
- Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. Practical solutions. *Drugs Aging* 1994;4:449-61.
- Kara E, Tecen-Yücel K, Özdemir N, İnkaya AÇ, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, et al. Yoğun bakım hastalarında antibiyotiklerin diğer ilaçlarla etkileşimlerinin değerlendirilmesi. *STED/ Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2019;28:404-9.
- Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL, et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy* 2014;34:213-9.
- Vieweg WV, Hancox JC, Hasnain M, Koneru JN, Gysel M, Baranchuk A. Clarithromycin, QTc interval prolongation and torsades de pointes: the need to study case reports. *Ther Adv Infect Dis* 2013;1:121-38.
- van Haarst AD, van 't Klooster GA, van Gerven JM, Schoemaker RC, van Oene JC, Burggraaf J, et al. The influence of cisapride and clarithromycin on QT intervals in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:542-6.
- Sekkarie MA. Torsades de pointes in two chronic renal failure patients treated with cisapride and clarithromycin. *Am J Kidney Dis* 1997;30:437-9.
- Choudhury L, Grais IM, Passman RS. Torsades de pointes due to drug interaction between disopyramide and clarithromycin. *Heart Dis* 1999;1:206-7.
- Hayashi Y, Ikeda U, Hashimoto T, Watanabe T, Mitsuhashi T, Shimada K. Torsades de pointes ventricular tachycardia induced by clarithromycin and disopyramide in the presence of hypokalemia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:672-4.
- Paar D, Terjung B, Sauerbruch T. Life-threatening interaction between clarithromycin and disopyramide. *Lancet* 1997;349:326-7.
- Wang J, Chen Y, Lei W, Chen C, Zhu Y, Su N, et al. Sudden Cardiac Arrest Triggered by Coadministration of Fluconazole and Amiodarone. *Cardiology* 2017;137:92-5.
- Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med* 2019;7:2050312119835043.
- Sharma S, Kumar A. Antimicrobial management of sepsis and septic shock. *Clin Chest Med* 2008;29:677-87.