



**KRONİK HASTALIKLARDA KULLANILAN İLAÇLAR İLE
ANTİBİYOTİKLERİN
İN VİTRO ETKİLEŞİMLERİ**

Esra Erdoğan

TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Selami GÜNAL**

Doktora Tezi – 2020

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KRONİK HASTALIKLARDA KULLANILAN
İLAÇLAR İLE ANTİBİYOTİKLERİN
İN VİTRO ETKİLEŞİMLERİ**

Esra ERDOĞAN


**Temel Eczacılık Bilimleri Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Selami GÜNAL**

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2018-1376 Proje Numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA

2020

	KABUL ONAY FORMU	Doküman No	
		Yayın Tarihi	
Revizyon No			
Revizyon Tarihi			
Sayfa No			
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ			
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ			

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ**

**KRONİK HASTALIKLARDA KULLANILAN İLAÇLARLA ANTİBİYOTİKLERİN
İN VİTRO ETKİLEŞİMLERİ
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN
DOÇ. DR. SELAMİ GÜNAL

HAZIRLAYAN
ESRA ERDOĞAN

Jürimiz tarafından 14 ŞUBAT 2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonucunda bu tez **oybirliği /oyçokluğu** ile başarılı bulunarak Temel Eczacılık Bilimleri Anabilim Dalı Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyelerinin Unvanı Adı Soyadı

1. Prof. Dr. Barış OTLU
2. Prof. Dr. Mehmet KÖROĞLU
3. Prof. Dr. F. Zehra KÜÇÜKBAY
4. Doç. Dr. Kazım ŞAHİN
5. Doç. Dr. Selami GÜNAL

İmza


O N A Y

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .../.../20... tarih ve 20.../..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Tedavi.....	19
2.3. İlaçlar Arasındaki Etkileşimler.....	25
2.3.1. Farmasötik Etkileşimler.....	25
2.3.2. Farmakodinamik Etkileşimler.....	25
2.3.3. Farmakokinetik Etkileşimler.....	26
2.4. Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	26
3. MATERYAL VE METOT	28
3.1. Demirbaş Malzemeler.....	28
3.2. Sarf Malzemeler.....	28
3.3. Besiyerlerinin Hazırlanması.....	30
3.3.1. Mueller Hinton Agar Hazırlanması.....	30
3.3.2. Sabouraud % 4 Dekstroz Agar Hazırlanması.....	30
3.3.3. Kanlı Agar Hazırlanması.....	30
3.3.4. Mueller Hinton Broth Hazırlanması.....	30
3.4. Mikroorganizmaların Eldesi.....	30
3.5. Disklerin Hazırlanması.....	31
3.6. Disklerin Yerleştirilmesi.....	31
3.7. Mikrodilüsyon Yönteminin Uygulanması.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. İlaç ve Antibiyotik Etkileşimlerinin Disk Difüzyon Yöntemi Kullanılarak.....	
Değerlendirilmesi.....	33
4.1.1. Asetilsalisilik Asit (S).....	33
4.1.2. Amlodipin (V).....	34
4.1.3. Atorvastatin (A).....	37
4.1.4. Metoprolol (B).....	38

4.1.5. Metformin (M).....	39
4.1.6. Varfarin (C).....	41
4.1.7. Klopidoğrel (P).....	43
4.2. İkili İlaç Kombinasyonları ve Antibiyotik Etkileşimlerinin Disk Difüzyon Yöntemi Kullanılarak Değerlendirilmesi.....	50
4.2.1. Asetilsalisilik Asit ve Klopidoğrel.....	50
4.2.2. Klopidoğrel ve Metoprolol.....	54
4.2.3. Asetilsalisilik Asit ve Amlodipin.....	56
4.2.4. Amlodipin ve Metoprolol.....	59
4.2.5. Asetilsalisilik Asit ve Metformin.....	62
4.2.6. Asetilsalisilik Asit ve Metoprolol.....	64
4.2.7. Asetilsalisilik Asit ve Atorvastatin.....	66
4.2.8. Klopidoğrel ve Amlodipin.....	68
4.2.9. Asetilsalisilik Asit ve Varfarin.....	72
4.2.10. Klopidoğrel ve Atorvastatin.....	74
4.2.11. Amlodipin ve Varfarin.....	76
4.2.13. Varfarin ve Metoprolol.....	80
4.2.14. Varfarin ve Atorvastatin.....	82
4.2.16. Atorvastatin ve Metoprolol.....	87
4.3. Mikrodilüsyon Yöntemi Uygulanması.....	90
4.3.1. Sefoksitin ile VB (Vazkor ve Beloc).....	90
4.3.2. Sefoksitin ve Azitromisin ile SB (Aspirin+Beloc).....	91
4.3.3. Sefoksitin ve Azitromisin ile BC (Beloc+Coumadin).....	93
4.3.4. Sefoksitin ve Azitromisin ile SC (Aspirin+Coumadin).....	94
5. TARTIŞMA	96
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	108
KAYNAKLAR	109
EKLER.....	118
EK 1: ÖZGEÇMİŞ.....	118
EK 2: ETİK KURUL ONAYI ALINMASINA GEREK OLMADIĞINA DAİR BELGE.....	119

TEŞEKKÜR

8 yıllık yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca bugüne gelmemde sonsuz katkı ve emeği olan her türlü destek ve yardımı esirgemediğimle sabırla her fırsatta sunan, tez araştırmamın konusu, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı sırasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Selami GÜNAL'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez izleme komite toplantıları ile tezim için gerekli her türlü destek ve değerlendirmelerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. F. Zehra Küçükbay ve Sayın Prof. Dr. Barış Otlu'ya, bugünlere gelmemde emeklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kadir Batçoğlu'na ve laboratuvar çalışmalarımda yanımda olan değerli arkadaşım Arş. Gör. Tuba Ünver'e içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın her aşamasında beni yüreklendiren ailemin değerli üyelerine, bu uğurda maalesef bazen ihmal ettiğim yavrularıma, özellikle de tezimin her aşamasında desteğini hissettiren eşime sevgilerimi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Kronik Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar ile Antibiyotiklerin *In Vitro* Etkileşimleri

Amaç: Yaşadığımız yüzyılda beklenen yaşam süresinin uzamasıyla dünyada ve ülkemizde kronik hastalıklar en önemli mortalite ve morbidite nedeni haline gelmiştir. Antibiyotik tüketiminde ilk sıralarda oluşumuz antibiyotiklere direnç gelişmesini tetiklemiştir. Çoklu ilaç kullanımında ilaç ilaç etkileşimleri ile sıklıkla karşılaşılması ilaçların dozlarını güncellemeyi gerekli kılmıştır. Çalışmamızda hekimler tarafından kronik ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde sıklıkla reçete edilen ilaçları; *in vitro* ortamda enfeksiyon etkenimizle bir araya getirerek birbirlerinin etkilerini nasıl değiştirdiklerini görmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: *In vitro* ortamda besiyerinde antibiyotik disklerimiz ile kronik hastalıklarda sıklıkla kullanılan ilaçları (aspirin, amlodipin, atorvastatin, varfarin, metoprolol, metformin ve klopidogrel) bir araya getirerek ilaç etkileşimlerini (sinerji/antagonizma) Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile minimal inhibitör konsantrasyonlarındaki (MİK) değişikliğini de mikrodilüsyon yöntemi ile belirledik.

Bulgular: İlaç emdirerek *Candida albicans* ekimi üzerine yerleştirdiğimiz disklerin büyük kısmı ITR ve FLU ile potansiyalizasyon sinerjizmi gösterirken, diğer mikroorganizmalar farklı ilaç ve antibiyotikler ile bazen sinerjistik bazen de antagonistik etkileşime girdi. Bazı ilaçlarımız ise antibiyotik diskleri ile hiçbir etkileşim göstermedi. Mikrodilüsyon yöntemi uyguladığımız kombine kullanımların MİK değerlerini düşürdüğünü bulduk.

Sonuç: İleri yaş ve reçete edilen ilaçların sayısı ile olası ilaç ilaç etkileşimlerinin sıklığı arasındaki güçlü ilişkiden dolayı özellikle yaşlılarımız bu duruma daha duyarlıdır. Dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar, hastalık/ölüm oranları ile tedavi maliyetlerinde artışa sebep olmaktadır. İlaç ile zehir arasındaki tek farkın doz olduğu bilinciyle başta doktor ve eczacılar olmak üzere tüm sağlık çalışanları ve hastalar akılcı ilaç kullanımı hususunda görev ve sorumluluklarını yerine getirmelidir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotikler, disk difüzyon yöntemi, ilaç ilaç etkileşimleri, kronik hastalıklar, mikrodilüsyon yöntemi

ABSTRACT

In Vitro Interactions of Antibiotics with Drugs Used in Chronic Diseases

Aim: In this century, with the prolonged life expectancy, chronic diseases have become the most important cause of mortality and morbidity in the world and in our country. As we are at the top of antibiotic consumption, this has triggered the development of resistance to antibiotics. Frequent drug-drug interactions have made it necessary to update the doses of drugs in multiple drug use. In our study, we aimed to observe how the drugs that are frequently prescribed by physicians in the treatment of chronic and infectious diseases, together with our infectious agent in *in vitro* environment, change the effects of each other.

Material and Method: By combining antibiotic discs and drugs that are commonly used in chronic diseases (aspirin, amlodipine, atorvastatin, warfarin, metoprolol, metformin, and clopidogrel) in *in vitro* environment, we determined the drug interactions (synergy/antagonism) by Kirby Bauer disc diffusion method and the change in minimal inhibitory concentrations (MIC) by microdilution method.

Results: While most of the discs placed on the culture of *Candida albicans* through impregnation of drugs showed potentiation synergism with ITR and FLU, other microorganisms showed sometimes synergistic and sometimes antagonistic interaction with different drugs and antibiotics. Whereas, some of our drugs showed no interaction with antibiotic discs. We found that the use of combination in which we performed microdilution method, reduced MIC values.

Conclusion: Due to the strong relationship between advanced age and the number of prescribed drugs and the frequency of possible drug-drug interactions, our elderly people especially are susceptible to this situation. Infections caused by resistant bacteria cause an increase in disease/death rates and treatment costs. With the awareness that the only difference between drug and poison is the dose, all health professionals especially doctors and pharmacists and patients, must fulfill their duties and responsibilities regarding rational drug use.

Key Words: Antibiotics, disk diffusion method, drug-drug interactions, chronic diseases, microdilution method

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AİK	: Akılcı İlaç Kullanımı
AK	: Amikasin
AMB	: Amfoterisin B
AMC	: Amoksisilin-Klavulonik Asit
AOİK	: Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı
ASA	: Asetilsalisilik Asit
ATCC	: Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu
ATP/ADP	: Adenozin tri/di Fosfat
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BM	: Birleşmiş Milletler
BOH	: Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar
CDC	: Chronic Disease Center
CFU	: Colony Forming Unit
CIP	: Siprofloksasin
CLR	: Klaritromisin
CN	: Gentamisin
COX-1/2	: Siklooksijenaz 1/2
CRO	: Seftriakson
CT	: Kolistin
CXM	: Sefuroksim
CZ	: Sefazolin
ÇİD/MDR	: Çok İlaç Dirençli
DID	: Defined Inhabitant Dose (Bir günde 1000 kişi başına düşen günlük doz) tanımlanmış
DM	: Diabetes Mellitus
DR	: Gecikmeli Salımlı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FLU	: Flukonazol
HDL	: High Density Lipoprotein
HMG-KoA	: 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A
IFE	: İnvazif Fungal Enfeksiyonlar

INR	: International Normalized Ratio
ITR	: İtrakonazol
KAH	: Kroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
LDL	: Low Density Lipoprotein
LEV	: Levofloksasin
LNZ	: Linezolid
MBK	: Minimal Bakterisidal Konsantrasyon
MEM	: Meropenem
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
NAG	: N-asetilglukozamin
NAM	: N-asetilmuramik Asit
P	: Penisilin
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PG	: Prostaglandin
SAL	: Salisilik Asit
SAM	: Sulbaktam-Ampisilin
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SXT	: Trimetoprim-Sulfometaksazol
TE	: Tetrasiklin
TEC	: Teikoplanin
TGC	: Tigesiklin
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
TXA2	: Tromboksan A2
VA	: Vankomisin
XR	: Genişletilmiş Salımlı
YİD/XDR	: Yaygın ilaca dirençli

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 2. 1. Türkiye'deki tüm ölümlerin ve BOH'dan ölümlerin dağılımı, 30-70 yaş, 2012 (6) ..5	
Şekil 2. 2. Değişen yaş gruplarında kişi başı ortalama sağlık harcaması (2016 sgk medulla verileri) (26).....7	7
Şekil 2. 3. Asetilsalisilik asitin kimyasal yapısı 11	11
Şekil 2. 4. 1.000 kişiye düşen günlük antibiyotik tüketim miktarının uluslararası karşılaştırması, DDD (11).....20	20
Şekil 2. 5. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin hücre duvarı yapısı (85)23	23
Şekil 4. 1. Aspirin 3 ile TEC ve TGC sinerji33	33
Şekil 4.2. Aspirin 8 ile FLU ve ITR sinerji34	34
Şekil 4.3. Vazkor 6 ile CXM ve TGC sinerji35	35
Şekil 4.4. Vazkor 6 ile CLR sinerji35	35
Şekil 4.5. Vazkor 8 ile FLU ve ITR sinerji36	36
Şekil 4.6. Vazkor 11 ile LEV sinerji36	36
Şekil 4.7. Ator 8 A ile FLU ve ITR sinerji.....37	37
Şekil 4.8. Beloc 6 ile CT sinerji38	38
Şekil 4.9. Beloc 10 ile CLR sinerji.....39	39
Şekil 4.10. Metformin 5 ile CXM sinerji40	40
Şekil 4.11. Metformin 10 ile LEV sinerji.....40	40
Şekil 4.12. Metformin 11 ile LEV sinerji.....41	41
Şekil 4.13. Coumadin 5 ile CLR sinerji42	42
Şekil 4.14. Coumadin 8 ile FLU ve ITR sinerji42	42
Şekil 4.15. Plavix 3 ile TEC ve TGC sinerji43	43
Şekil 4.16. Plavix 3 ile CIP arasında antagonizm44	44
Şekil 4.17. Plavix 3 ile CLR arasında antagonizma44	44
Şekil 4.18. Plavix 5 ile MEM ve VA sinerji45	45
Şekil 4.19. Plavix 5 ile TGC ve P sinerji, CLR ile antagonizma45	45
Şekil 4.20. Plavix 6 ile CXM ve TGC sinerji.....46	46
Şekil 4.21. Plavix 7 ile AK antagonizma46	46
Şekil 4.22. Plavix 7 ile TGC sinerji47	47
Şekil 4.23. Plavix 8 ile FLU ve ITR sinerji.....47	47

Şekil 4.24. Plavix 10 ile TGC ve AMC sinerji, CLR antagonizma	48
Şekil 4.25. Plavix 11 TE ve CT sinerji.....	48
Şekil 4.26. Plavix 11 TE sinerji, LEV antagonizma	49
Şekil 4.27. Plavix 12 ile TEC ve CXM sinerji	49
Şekil 4.28. SP 3 ile CXM sinerji	50
Şekil 4.29. SP 5 ile TGC ve P sinerji	51
Şekil 4.30. SP 5 ile TGC ve P sinerji, SXT antagonizma	51
Şekil 4.31. SP 7 ile CT sinerji	52
Şekil 4.32. SP 8 ile FLU ve ITR sinerji.....	52
Şekil 4.33. SP 10 ile TGC sinerji, CLR antagonizma	53
Şekil 4.34. SP 10 ile CT ve AK sinerji.....	53
Şekil 4.35. PB 6 ile CXM ve TGC sinerji	54
Şekil 4.36. PB 7 ile CZ sinerji.....	55
Şekil 4.37. PB 8 ile FLU, İTR ve AMB sinerji	55
Şekil 4.38. PB 12 ile CXM sinerji.....	56
Şekil 4.39. SV 7 ile TGC arasında antagonizma.....	57
Şekil 4.40. SV 8 ile FLU ve İTR sinerji.....	57
Şekil 4.41. SV 10 ile TE, CT ve CLR sinerji	58
Şekil 4.42. SV 11 ile TE ve CZ sinerji.....	58
Şekil 4.43. VB 7 ile CZ antagonizma.....	59
Şekil 4.44. VB 8 ile FLU ve ITR sinerji	60
Şekil 4.45. VB 10 ile TGC ve LEV sinerji.....	60
Şekil 4.46. VB 10 ile TE sinerji	61
Şekil 4.47. VB 11 ile TE ve CRO sinerji	61
Şekil 4.48. SM 5 ile SXT antagonizma, LNZ sinerji	62
Şekil 4.49. SM 7 ile LEV sinerji	63
Şekil 4.50. SM 8 ile FLU ve ITR sinerji	63
Şekil 4.51. SM 10 ile TGC sinerji.....	64
Şekil 4.52. SB 6 ile CZ sinerji.....	65
Şekil 4.53. SB 8 ile FLU ve ITR sinerji	65
Şekil 4.54. SB 10 ile TGC sinerji.....	66
Şekil 4.55. SA 7 ile LEV sinerji.....	67
Şekil 4.56. SA 8 ile FLU ve ITR sinerji.....	67
Şekil 4.57. SA 12 ile SXT sinerji	68

Şekil 4.58. PV 3 ile MEM ve AMC sinerji	69
Şekil 4.59. PV 5 ile AMC ve LNZ sinerji	69
Şekil 4.60. PV 7 ile CZ sinerji	70
Şekil 4.61. PV 8 ile FLU ve ITR sinerji	70
Şekil 4.62. PV 11 ile CT sinerji	71
Şekil 4.63. PV 12 ile CIP ve MEM sinerji	71
Şekil 4.64. SC 8 ile FLU ve ITR sinerji	72
Şekil 4.65. SC 11 ile CT sinerji.....	73
Şekil 4.66. SC 12 ile CIP sinerji.....	73
Şekil 4.67. PA 3 ile AMC sinerji	74
Şekil 4.68. PA 5 ile AMC ve LNZ sinerji	75
Şekil 4.69. PA 8 ile FLU ve ITR sinerji.....	75
Şekil 4.70. VC 5 ile CN sinerji.....	76
Şekil 4.71. VC 8 ile FLU ve ITR sinerji	77
Şekil 4.72. PC 3 ile AMC ve LNZ sinerji	78
Şekil 4.73. PC 5 ile SXT antagonizma.....	78
Şekil 4.74. PC 5 ile AMC sinerji.....	79
Şekil 4.75. PC 8 ile FLU ve ITR sinerji	79
Şekil 4.76. CB 3 ile CIP ve CN sinerji.....	80
Şekil 4.77. CB 5 ile LNZ ve SAM sinerji	81
Şekil 4.78. CB 8 ile FLU ve ITR sinerji.....	81
Şekil 4.79. CB 12 ile LNZ sinerji.....	82
Şekil 4.80. CA 3 ile AMC sinerji	83
Şekil 4.81. CA 5 ile AMC sinerji	83
Şekil 4.82. CA 8 ile FLU ve ITR sinerji	84
Şekil 4.83. VA 3 ile AMC sinerji.....	85
Şekil 4.84. VA 6 ile CRO, LEV VE AMC sinerji	85
Şekil 4.85. VA 8 ile FLU ve ITR sinerji	86
Şekil 4.86. VA 12 ile LNZ ve SXT sinerji.....	86
Şekil 4.87. VA 12 ile MEM sinerji	87
Şekil 4.88. AB 3 ile AMC sinerji	88
Şekil 4.89. AB 7 ile LEV sinerji	88
Şekil 4.90. AB 8 ile FLU ve ITR sinerji	89
Şekil 4.91. VB'nin azaltma ile eklenmesi.....	90

Şekil 4.92. Sefoksitin azaltma + VB eklenmesi	90
Şekil 4.93. Sefoksitin azaltma	91
Şekil 4.94. SB'nin azaltma ile eklenmesi	91
Şekil 4.95. Sefoksitin azaltma + SB eklenmesi.....	92
Şekil 4.96. Azitromisin azaltma + SB eklenmesi	92
Şekil 4.97. BC'nin azaltma ile eklenmesi	93
Şekil 4.98. Sefoksitin azaltma + BC eklenmesi	93
Şekil 4.99. Azitromisin azaltma + BC eklenmesi	94
Şekil 4.100. SC'nin azaltma ile eklenmesi	94
Şekil 4.101. Sefoksitin azaltma + SC eklenmesi.....	95
Şekil 4.102. Azitromisin azaltma + SC eklenmesi.....	95



TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Aspirin ile Etkileşimler.....	33
Tablo 4.2. Vazkor ile Etkileşimler.....	34
Tablo 4.3. Ator ile Etkileşimler.....	37
Tablo 4.4. Beloc ile Etkileşimler.....	38
Tablo 4.5. Glifor ile Etkileşimler.....	39
Tablo 4.6. Coumadin ile Etkileşimler.....	41
Tablo 4.7. Plavix ile Etkileşimler.....	43
Tablo 4.8. Aspirin ve Plavix ile Etkileşimler.....	50
Tablo 4.9. Plavix ve Beloc ile Etkileşimler.....	54
Tablo 4.10. Aspirin ve Vazkor ile Etkileşimler.....	56
Tablo 4.11. Vazkor ve Beloc ile Etkileşimler.....	59
Tablo 4.12. Aspirin ve Glifor ile Etkileşimler.....	62
Tablo 4.13. Aspirin ve Beloc ile Etkileşimler.....	64
Tablo 4.14. Aspirin ve Ator ile Etkileşimler.....	66
Tablo 4.15. Plavix ve Vazkor ile Etkileşimler.....	68
Tablo 4.16. Aspirin ve Coumadin ile Etkileşimler.....	72
Tablo 4.17. Plavix ve Ator ile Etkileşimler.....	74
Tablo 4.18. Vazkor ve Coumadin ile Etkileşimler.....	76
Tablo 4.19. Plavix ve Coumadin ile Etkileşimler.....	77
Tablo 4.20. Coumadin ve Beloc ile Etkileşimler.....	80
Tablo 4.21. Coumadin ve Ator ile Etkileşimler.....	82
Tablo 4.22. Vazkor ve Ator ile Etkileşimler.....	84
Tablo 4.23. Ator ve Beloc ile Etkileşimler.....	87
Tablo 4.24. Tüm Etkileşimler.....	89

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kanser, kalp ve damar hastalıkları, inme, kronik akciğer hastalıkları ve diyabet dahil bulaşıcı olmayan hastalıkların (BOH) dünya çapında gerçekleşen ölümlerin yaklaşık %70'inden sorumlu olduğunu tahmin etmektedir. Ayrıca, kronik hastalıklar olarak da bilinen BOH; uzun süreli olma eğiliminde olup genetik, fizyolojik, çevresel ve davranış faktörlerinin kombinasyonunun bir sonucudur. Kronik hastalıkların başlıcaları; kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, diabetes mellitus ve kronik solunum yolu hastalıklarıdır (1).

Tüm yaş grupları, bölgeler ve ülkeler kronik hastalıklardan etkilenmektedir. Ancak kanıtlar BOH'a atfedilen tüm ölümlerin 15 milyonunun 30 ve 69 yaşları arasında olduğunu göstermektedir. Sağlıksız diyet, fiziksel hareketsizlik, tütün dumanına maruz kalma ve alkol tüketimi kronik hastalıkların oluşumuna katkıda bulunan başlıca risk faktörleridir (2).

Beklenen yaşam süresindeki artış ve değişen hastalık yüküyle beraber tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de BOH'un görülme oranı ve ölüm sebepleri arasındaki payı gün geçtikçe artmaktadır. İnsanlar yaşlandıkça hem beyinde hem vücutta gelişen tepkimeler, iletimler, gerçekleşen doku hasarlarından dolayı aksamaktadır. Homeostasi mekanizması, ilaçların farmakokinetik özelliklerini ve hastalıkların ilerleyişini etkileyen en önemli etkenlerdendir. Bu mekanizmanın işlevini yitirmesi ve reseptörlerin ilgili kimyasallara olan duyarlılığının azalması veya duyarlılığın tamamen kaybolması da yaşlanma sonucu gelişen faktörlerden yalnızca bazılarıdır (3, 4).

Tüm dünya ülkelerinde kronik hastalıklar ciddi ekonomik riskler meydana getirmekte, sağlık hizmeti sunan sistemlerin devam edebilirliğini tehdit etmektedir. Gelir düzeyi sınırlı ülkelerde ise oldukça ciddi bir problem meydana getirmekte, sağlık hizmeti tedavi ve bakım tutarları bireyleri yoksullaştırmaktadır. Bu hastalıklar ülkemizin sağlık kaynaklarının ciddi bir bölümünü bitirmektedir (5, 6).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'nin 2018 Mart ayında yayımladığı verilere göre ülkemizde 65 ve üstü yaş demek olan yaşlı nüfus, 2013'de 5 milyon 891 bin 694 kişi iken son beş yılda %17 yükselerek 2017'de 6 milyon 895 bin 385 kişiye ulaşmıştır. 2013 yılında %7.7 olan yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki payı, 2017'de %8.5'lere kadar çıkmıştır. Yaşlı nüfusun %44'ünü erkek nüfus, %56'sını ise kadın nüfus oluşturmuştur. Nüfus projeksiyonlarına göre, yaşlı nüfus oranının 2023 yılında %10.2, 2030 yılında %12.9, 2040 yılında %16.3, 2060 yılında %22.6 ve 2080 yılında ise %25.6 olacağı tahmin edilmektedir (7).

Bulaşıcı hastalıklara bakteriler, virüsler, parazitler veya mantarlar gibi patojenik mikroorganizmalar neden olur, bu hastalıklar doğrudan veya dolaylı olarak bir kişiden diğerine yayılabilir. Toplum sağlığı açısından ciddi ve uygun tedavi ile başarının sağlandığı bir alan da enfeksiyon hastalıklarıdır. Hastalık şiddet ve müddetinin azaltılması, komplikasyon ve kronikleşmenin önlenmesi, sağ kalım yönünden uygun antimikrobiyal tedavi; oldukça önemlidir.

Kronik hastalıkların sıklığı ve insidansının fazla olduğu geriatric hastaların bulaşıcı hastalıklara yakalanma olasılığı da son derece yüksektir. İlaç tedavilerinin amacı, hastaların hastalıklarının düzelmesini ve kendilerini iyi hissetmelerini sağlamaktır. Fakat fazla sayıda ilaç kullanımı bazı problemlerin açığa çıkmasına yol açmaktadır. İlaçların advers etkileri, ilaçlar arası etkileşimleri, yüksek tedavi giderleri, ilaç uyumsuzluğu, artan hastaneye yatışlar, medikasyon hataları polifarmasi ile ilişkili problemler arasında en sık karşılaşılanlardır. Besinlerin, besin desteklerinin, içeriklerdeki diğer maddelerin, çevresel etkenlerin, başka ilaçların ya da hastalıkların, hastanın ilaca olan cevabını değiştirmesi ile de ilaç etkileşimleri oluşur (8)

İlaç ilaç etkileşimleri olumlu ya da olumsuz sonuçlara yol açabilir. İstenmeyen ilaç ilaç etkileşimleri, hastaneye yatış gerektiren ilaç reaksiyonlarının %10-20'sine yol açması ve bu sürecin engellenebilir olması sebebiyle önemlidir. Yaşlılık ile artan ilaç kullanımı ve sonuçta olası ilaç ilaç etkileşimlerinin sık görülebilmesi açısından özellikle geriatric hastalar etkileşimlere karşı daha hassastır. Şüphesiz, klinikçilerin önemli bir görevi de tüm bu etkileşimlerin nasıl gerçekleştiğinin ve nasıl yönetileceğinin bilinmesidir (9).

Enfeksiyon hastalıklarına maruziyet antibiyotiklerle tedavi edilmeyi gerektirmekte, bazı durumlarda uzun süreli antibiyoterapi planlanmaktadır. Antibiyotik direnç sorunu ise tüm dünyada endişe verici seviyelerdedir. Hızla artan antibiyotik direnç gelişimi ve yeni antibiyotik gelişiminin azalmasıyla kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. Kombine ilaç tedavileri monoterapiye göre daha geniş kapsamlı, ilaç etkileşimlerinin olduğu ve ilaç direncinin ortaya çıkmasını önlemesi bakımından belirgin avantajlara sahiptir (10).

Ülkemizin antibiyotik tüketimi açısından DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki 46 ülke arasında birinci sırada (WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption 2016-2018 Early Implementation) olduğu ve toplumun üçte birinin kronik hastalıklara maruz kaldığı göz önüne alındığında; kronik hastalığa bağlı kullanılan ilaçlarla antibiyotiklerin kombine kullanılması bunun sonucunda da ilaç ilaç etkileşimlerinin gerçekleşmesi kaçınılmazdır. İlaç etkileşimi antagonistik etkileşim şeklinde olabildiği gibi sinerjistik etkileşim olarak da görülebilir (11).

Biz bu çalışmamızda ilaçların; *in vitro* ortamda gerçekleşen etkileşimlerini tespit etmeyi amaçlıyoruz. Enfeksiyon hastalıklarına neden olan mikroorganizmalar ile *in vitro* ortamda besiyerinde antibiyotiğimiz ve kronik hastalıklarda sıklıkla kullanılan ilaçları bir araya getirerek ilaç etkileşimlerini disk difüzyon yöntemi ile minimal inhibitör konsantrasyonlarındaki (MİK) değişikliğini de mikrodilüsyon yöntemi ile ayrıntılı bir şekilde incelemeyi amaçlıyoruz.

Bu çalışma ile BOH'da sıklıkla kullanılan ilaçlar ile antibiyotikleri farklı kombinasyonlar halinde kapsamlı bir şekilde bir araya getirmek suretiyle MİK'deki değişiklikleri gözlemleyerek tedavinin etkinliğini belirleyen unsurlardan olan ilaç ilaç etkileşimlerini aydınlatmaya çalışarak tedavi süresi ve maliyetlerini azaltmak ve akılcı ilaç kullanımına katkıda bulunmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

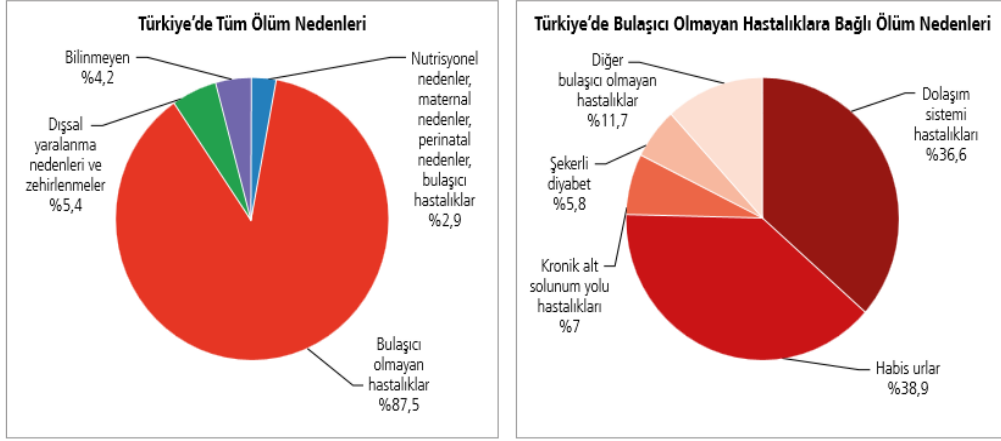
2.1. Kronik Hastalıklar ve Tedavi

“Tam olarak tedavi edilemeyen ve iyileşme göstermeyen uzamış durumlar” olarak tanımlanan kronik hastalıklar tüm dünyada hızla artmaktadır. Kronik hastalığı, akut hastalıktan ayıran en önemli özellik, iyileşmemesi ve ilerleyişinin kendisiyle sınırlı olmamasıdır. Böylece bazı kalıcı yetersizliklere yol açan kronik hastalıklar, özel bir iyileştirme eğitimi, uzun süreli bakım ve gözlem süreci gerektirmektedir. Bu hastalıkların sıklığı ve insidansı yaşla birlikte yükselmektedir. Özellikle bu artışın yaşlılarda neden olabileceği sonuçlara dikkat edilmelidir (12).

21. yüzyılda çevre koşulları, gelir dağılımı ve düzeyi ve iyileşme, teknoloji ve bilimdeki ilerlemeler, yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin keşfi, eğitim seviyesinin yükselmesi, barınma koşullarının iyileşmesi, yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması, sağlık hizmetlerinin ulaşılabilirliğinin artması, hijyen, sağlıklı yaşam alışkanlıklarının edinilmesi bireylerin yaşam süresini ve niteliğini yükseltmektedir. Bu durum geriatrik nüfusun artmasına ve toplumlarda yaşlanmaya neden olmaktadır (4).

Dünya nüfusunun yaşlanması ile artan kronik hastalıklar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler (BM) tarafından yaşadığımız çağımızın en önemli sağlık problemi olarak tanımlanmakta ve yüksek mortalite oranları, sağlık harcamalarındaki aşırı maliyeti ile sağlık sistemlerinin devam edebilirliği yönünden küresel bir tehdit oluşmasını sağlamaktadır. DSÖ ve Chronic Disease Center (CDC) sağlık harcamalarının %60-80'inin kronik hastalıkların tedavisi için kullanılmakta olduğunu vurgulamaktadır (13).

Kronik hastalıklar yaşam kalitesi ile ülkelerin ekonomik ve sosyolojik yönden sağlık taleplerini karşılayabilirliğini tehdit etmektedir. Kronik hastalıkla yaşayan bir kişi daha çabuk emekli olmakta, böylece daha az çalışmakta ya da daha çok işsiz kalmakta, cebinden daha çok sağlık ödemesi yapmakta ve sonuçta toplam kazancı düşmektedir (5, 14).



Şekil 2. 1. Türkiye'deki tüm ölümlerin ve BOH'dan ölümlerin dağılımı, 30-70 yaş, 2012 (6)

Yaş alma sonucu görülen değişikliklere ek olarak doku ve organ rezervleri ve fonksiyonları azalırken, beraberinde kronik hastalık sayısı da yükselmektedir. Yaşlı insanlar, sağlık, engellilik ve fizyolojik özellikler bakımından benzer yaştakilerden de çok farklı olabilirler. İki ya da daha fazla medikal ya da psikiyatrik durumun bir arada, aynı bireyde bulunmasına multimorbidite/komorbidite denmektedir. Yapılan çalışmalarda 65 yaş ve üstünde multimorbidite prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir. 65 yaş üzerindeki bireylerin %90'ında genellikle bir, %35'inde iki, %23'ünde üç, %14'inde ise dört veya daha fazla kronik hastalık birlikte görülmektedir. Bu durum özellikle geriatric hastalarda polifarmasiyi beraberinde gerektirmektedir (15, 16).

Yaşlanma süreciyle birlikte ilaç yan etkilerinin ve ilaç ilaç etkileşim potansiyelinin artması, ilaçların farmakodinamiğinin ve farmakokinetiğinin değişmesi yaşlı hastalarda tedavinin düzenlenmesini güçleştiren etkenlerdir. Yapılan araştırmalar artan yaş ile birlikte kullanılan ilaç miktarının da yükseldiğini doğrulamaktadır. Polifarmasi; advers etki ve ilaç ilaç etkileşim riskinde, tedavi tutarlarında, hastaneye yatışta, medikal tedaviye uyumsuzluk oranlarında vb. sorunlarda artışa yol açmaktadır (4, 16, 17).

İlaç yan etkisi, tedavi uyumunun azalması, yüksek maliyet, düşme, fonksiyonel durum ve kognisyonda azalma, hastaneye yatış ihtiyacında artma ve ölüm polifarmasinin zararlarındandır. İlaç seçiminde; etkililik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet gibi akılcı ilaç kullanımının temel ilkelerine uyulmalıdır. Yaş alma ile artan kronik hastalıkların tedavisinde gereksiz yere fazla ilaç tüketiminden kaçınılmalıdır (18).

Yaşlı hastalar enfeksiyon açısından erişkinlere kıyasla daha yüksek risk altında olup antibiyotiklerin akılcı kullanımı hayat kurtarıcı olabilir. Uygun antibiyotik kullanımı için; doğru teşhis sonrası doğru antibiyotik; en uygun yoldan, etkin dozda, optimal aralıklarla,

uygun süreyle uygulanmalıdır. Yaşlılarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlar idrar yolu enfeksiyonları, pnömoni, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Gereksiz antibiyotik kullanımında ilaç toksisitesi, alerjik reaksiyonlar, ikincil enfeksiyonlar ve antibiyotik direnci söz konusudur. Antibiyotikler, akılcı olmayan ilaç kullanımının (AOİK) yol açtığı problemler açısından da, sadece kişiyi etkilemeyerek; toplumu, çevreyi ve yeni nesilleri de etkilemesi ile diğer ilaçlardan ayrılmaktadır (19).

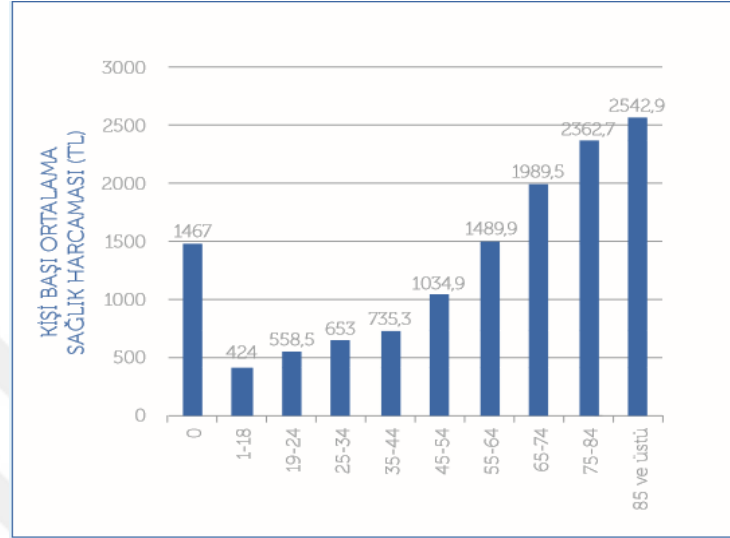
Antibiyotiklerin ilk keşfi sonrası etkiledikleri bakteriler, çok kısa zaman içerisinde direnç geliştirmişlerdir. Gelişen her yeni direnç yeni antibiyotiklerin keşfini mecburi kılmıştır. Fakat günümüzde yeni grup antibiyotikler geliştirilememekte bununla birlikte giderek artan çoklu veya pan-resistan bakteriler dünya genelinde yayılmakta ve dünya hızla antibiyotik öncesi çağa doğru ilerlemektedir. Tüm dünyada antibiyotik direnci ciddi bir halk sağlığı problemi olarak bilinmekte, bunun önlenmesi için yoğun uğraşlar verilmektedir (20).

Belirli bir bakteri cinsinin tüm üyelerinde genotipik olarak kodlanan ve fenotipik olarak gözlenebilen ilaç direnci (doğal direnç) ve bir bakterinin doğal olarak dirençli olmadığı bir antibiyotiğe karşı dirençli hale gelme (kazanılmış direnç) durumunun tespiti, gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımını önler. Günümüzde sıklıkla görülen antimikrobiyal direnç oranlarındaki aşırı artış, basit bir enfeksiyon varlığında dahi, iyileşme sürecinde uzama, komplikasyonlarda artma, hatta ölüm gibi ciddi sonuçlarıyla dünya çapında kritik bir sağlık problemi olmuştur. Lüzumsuz ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımının direnç artışıdaki en önemli neden olduğu bilinmektedir. Bazı bilim insanları, artan direnç oranlarının, yakın bir gelecekte insan sağlığını tehdit eden tehlikelerin belki de en büyüğü olacağını tahmin etmektedirler (21, 22).

Özellikle ileri yaş ile birlikte vücuttaki su miktarının azalması ve hidrofilik ilaçların dağılım hacimlerinin düşmesi, daha fazla toksik etkilerin ortaya çıkmasına yol açar. Vücut yağ kitlesindeki artış ile yağda eriyebilen ilaçların dağılım hacmi artar ve bu nedenle yarı ömrü ve kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi uzar. İntestinal motilitenin ve kan akımının azalmasına bağlı olarak ilaç emilimi daha az olmaktadır. Karaciğer fonksiyonlarındaki azalma ile karaciğerden metabolize olan ve itrah edilen ilaçların plazma miktarları değişmekte ve çoklu ilaç kullanımı ile ciddi yan etki riski ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple özellikle karaciğerden metabolize olan ve dar bir terapötik aralığa sahip ilaçların (varfarin, teofilin gibi) özellikle yaşlılarda kullanımında çok dikkatli olunmalıdır.

Glomerüler filtrasyon hızı, tübüler sekresyon ve renal kan akımındaki azalma ile böbrekten atılan ilaçların itrahi azalmakta ve vücutta birikerek toksik etki oluşturma riski artmaktadır. Yaşla birlikte azalan kas kitlesi nedeni ile serum kreatinin düzeyleri normal olsa

bile glomerüler filtrasyon hızında önemli bozukluklar izlenebilir. Bu nedenle, böbrekten atılan ilaçların doz ayarı gerekli olabilir. Yaşla birlikte nörolojik fonksiyonlarda da belirgin azalma meydana gelmektedir. Bu durum antihipertansif ilaçlar ile postural hipotansiyon ve opioitler ile solunum depresyonu riskini artırmaktadır (23-25).



Şekil 2. 2. Değişen yaş gruplarında kişi başı ortalama sağlık harcaması (2016 sgk medulla verileri) (26)

Dünyanın pek çok yerinde ve ülkemizde bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında kalp ve damar hastalıkları erişkinlerde en sık rastlanan ölüm ve morbidite sebebidir. Özellikle iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar ilk iki ölüm sebebini teşkil etmektedir. Dünya genelinde kalp ve damar hastalıklarının uzun bir süre daha en önemli mortalite nedeni olmayı sürdüreceği ön görülmektedir (5, 27).

2012 yılında tüm dünyada BOH'lara bağlı ölümlerin %46,2'si (17,5 milyon) kalp ve damar hastalıklarından kaynaklanmıştır. Bu kayıpların 7,4 milyonu kalp krizine (iskemik kalp hastalığı), 6,7 milyonu inmeye bağlı gerçekleşmiştir. BOH'lara bağlı 70 yaş altı ölümlerin %37'si kalp ve damar hastalıkları kaynaklıdır. Kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerin 2030 yılında 22,2 milyon olacağı ön görülmektedir. Dolaşım sistemi hastalıkları en çok 75-84 yaş aralığında görülmüştür (5).

Ciddi bir küresel tehdit oluşturan bu hastalıklarla ilgili ortak özellik, bazı değiştirilemez faktörlerin dışında altta yatan sebeplerin çoğunun önlenabilir risk faktörleri olmasıdır. Sağlıksız beslenme, tütün ve alkol kullanımı, sedanter yaşam ile obezite bu risk faktörlerinin önde gelenleridir. Sağlıksız alışkanlıklar; yüksek tansiyon, fazla kilo veya obezite, diyabet ve hiperlipidemi vb. metabolik ve fizyolojik değişikliklere neden olur. Risk faktörleri ateroskleroz oluşturarak koroner ve serebral damarlarda hasara neden olurlar. Hasarın uzun

yıllar içerisinde ilerlemesi; çocukluk çağından başlayıp orta yaşlarda kalp krizi ya da inme ile ortaya çıkabilir. Aynı kişide birden fazla davranışsal ve metabolik risk etkeni bulunması sinerjistik etki göstererek bireyde akut vasküler olay gelişim riskini yükseltir. Dünya Sağlık Örgütü; hipertansiyon, obezite, kolesterol ve sigara tüketiminin kontrolü ile kalp ve damar hastalığı görülme oranının yarıya indirilebileceğini öngörmektedir. Yaş, genetik özellikler ya da aile öyküsü, cinsiyet ve ırk ise BOH'da değiştirilemeyen risk faktörleridir (3, 5).

BOH için risk oluşturan faktörler; çocukluk, gençlik ve yetişkinlik gibi yaşam dönemlerinde yani yaşlanmadan önce ortaya çıkmaktadır. Fiziksel aktivitenin yetersizliği ve pasif yaşam, yaşlanmayı hızlandıran en önemli etkenlerdendir. Yaşlılık döneminde fiziksel aktivite; kas gücünün ve bilişsel kapasitenin sürdürülmesini, depresyonun azalmasını ve özgüvenin artmasını sağlayarak kapasitenin korunmasını destekler. Ayrıca aktif olma topluma katılımı, sosyal ağın gelişmesini ve kuşaklararası bağların korunmasını sağlar. Dolayısıyla bulaşıcı olmayan hastalıkların gelişimini önlemeye yönelik müdahaleler yaşamın erken dönemlerinden başlamalı ve yaşam boyu sürmelidir (26).

2012 yılında dünyada sigara içen 1,1 milyar kişi olduğu bilinmektedir. Tütünü direkt kullananların yanısıra pasif içiciler de ciddi risk altındadır. Yılda ortalama 6 milyon kişi sigara tüketimi ya da pasif içicilik kaynaklı olarak hayatını kaybetmektedir. Kalp ve damar hastalıklarının %10'unun tütün kullanımından kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Ortalama her yıl 3,2 milyon ölümün fiziksel aktivite yetersizliğinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Sedatif bir yaşam tarzını benimseyen bireyler, haftanın çoğu gününde en az 30 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite yapan kişilere göre %20-30 daha yüksek mortalite riskine sahiptir. Erişkinlerde haftada 150 dakika orta derecede fiziksel aktivite yapmanın iskemik kalp hastalığı riskini %30, diyabet riskini %27 oranında düşürebileceği ön görülmektedir. Yapılan çalışmalar, düzenli ve yeterli fiziksel aktivitenin koroner kalp hastalıklarından ölümü ve tüm kalp damar hastalıklarına yakalanma riskini azalttığını göstermiştir. Fiziksel aktivite enerji dengesi ve kilo kontrolünde önemli rol oynar. Ayrıca endotelial fonksiyon, kilo kaybı, glisemik kontrol, kan basıncı, lipid profili, insülin duyarlılığında düzelme fiziksel aktivite ile ilişkilidir.

Alkol tüketimi de kalp ve damar hastalıkları ile ilişkilidir. Ayrıca alkol kullanımı kanser, inme ve siroz riskini yükseltmektedir. Tüm bunlara ek olarak kazalar vasıtasıyla ölüme veya engelliliğe, yaralanmalara, saldırı, şiddet, cinayet ve intihara da neden olabilir. 2012 yılında alkol kullanımı dünya genelinde 3,3 milyon (%5,9) ölüme yol açmıştır. Bu kayıpların %50'den fazlası kalp ve damar hastalıkları, diyabet, karaciğer sirozu ve kanser sebebi ile gerçekleşmiştir. Küresel hastalık yükünün tahminen %5,1'lik kısmı alkol kullanımına bağlıdır.

Doymuş yağ, trans yağ, kolesterol ve aşırı tuz tüketimi ve sebze, meyve, balığın diyetle az miktarda tüketimi kalp ve damar hastalıkları riskini yükseltmektedir. Günlük tüketilen tuz oranı, tansiyonun ve tüm kalp ve damar hastalıkları riskinin önemli bir indikatörüdür. Yeterli sebze ve meyve tüketimi kalp ve damar hastalıkları riskini düşürür. Yüksek kalorili yiyeceklerin, paketli gıdaların fazla tüketimi obeziteye neden olur. DSÖ, kalp ve damar hastalıklarının önlenmesine destek için günlük tuz tüketiminin kişi başına 5 gramın altında olmasını tavsiye etmektedir. Tuz kullanımında orta dereceli bir azalma bile kan basıncını etkilemektedir. Trans yağların kullanılmaması ve doymuş yağ yerine çoklu doymamış bitkisel yağların tercih edilmesi koroner kalp hastalığı riskini düşürür (3, 5).

Obezite her yaş grubunda önemli komplikasyonlara neden olabilen ve giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunudur. Obezitenin oluşumunda rolü olan sedanter yaşam tarzının ve sağlıklı olmayan diyet örüntülerinin benimsenmesi büyük ölçüde çevresel ve sosyal değişimlerin bir sonucudur. Sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesinde yeterli ve dengeli beslenmek ve düzenli egzersiz yapmak temel faktördür. 2014 yılında 18 yaş üzeri bireylerin %39'u (erkeklerde %38, kadınlarda %40) fazla kiloludur (Beden Kütle İndeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m²). Obezite prevalansı ortalama 30 yılda iki katına çıkmıştır. 2014 yılında erkeklerin %11'i, kadınların %15'i obezdir (BKİ ≥ 30 kg/m²). Fazla kilolu olma ve obezite her yıl yaklaşık 3,4 milyon ölümden sorumludur. Yapılan çalışmalar fazla kilolu olma ve obezite ile kalp ve damar hastalıklarına bağlı mortalite ve morbidite arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (5).

Obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı, diyabet ve dislipidemi gibi kalp ve damar hastalıkları risk faktörleri ile güçlü ilişkiye sahiptir. Pulmoner rahatsızlıklar obez bireylerde daha sık görülmekte ve obezite derecesi arttıkça hastalığın görülme oranı da artmaktadır. Bununla birlikte obezite; meme, kolorektal, endometrial, karaciğer ve böbrek kanseri gibi birçok kanser türünün gelişme riskini de artırabilmektedir. Obezitede ter ve deri sekresyonlarının artmasına bağlı olarak mantar ve bakteriyel deri enfeksiyonları daha sık görülmektedir. Ayrıca artan yağ kütlesi kemik iliği lezyonlarına neden olarak kemik sağlığı üzerine olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Bu durum, özellikle yaşlılarda hareket kabiliyetini azaltır, düşme olaylarını takiben kırıklarda artışa da neden olur (26).

Yüksek tansiyonun 2010 yılında dünya çapında yıllık 9,4 milyon ölümden (hastalık yükünün %7'si) sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Hipertansiyon; koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalığa ilave olarak kalp yetmezliği, inme, renal yetmezlik, periferik damar hastalığı, retinal kan damarlarında bozulma ve görme kaybına da neden olur. Yaşıt bireylerde 115/75 mmHg'dan itibaren kan basıncındaki her 20/10 mmHg'lık artış kalp ve damar

hastalıkları riskini iki katına çıkarmaktadır. 2014 yılında dünya genelinde 18 yaş ve üstü bireylerde hipertansiyon sıklığı %22'dir.

Hiperlipidemi/dislipidemi kalp krizi ve inme riskini yükseltir. Genellikle kalp hastalıklarının üçte biri hiperlipidemi ile ilişkilidir. Dünya genelinde yılda 2,6 milyon ölümün (%4,5) hiperlipidemiye bağlı gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Hiperlipidemi değerlerinde azalma kalp hastalıkları riskini düşürür. 40 yaşındaki bir erkekte kan kolesterol düzeyinde %10'luk azalma sağlanmasının beş yılda kalp hastalığı riskini yarıya indirdiği gösterilmiştir.

Türkiye'deki ölümlerin toplamının %86'sından BOH'ların sorumlu olduğu tahmin edilmektedir ve bu ölümlerin %47'sinden kalp ve damar hastalıkları sorumludur (3). Günümüzde koroner arter hastalıklarında, serebrovasküler olaylarda ve periferik arter hastalıklarında antiagregan ilaç kullanımı tedavinin esasıdır. Aspirin dünya genelinde en sık kullanılan antiagregan ilaçtır. İkinci sıklıkla kullanılan antiagregan ajanın klopidogrel olduğu bilinmektedir. Bu klasik tedavilere ek günümüzde klinik kullanıma girmiş çok fazla sayıda yeni antiagregan mevcuttur (4).

Diabetes mellitus, yol açtığı komplikasyonlar ile önemli bir sağlık problemidir. Tüm dünyada diyabet görülme sıklığında önemli artışlar görülmektedir. DSÖ verilerine göre 18 yaş üzerinde diyabetin global prevalansı 1980'de %4,7 iken 2014'te %8,5 seviyelerine çıkmıştır. Orta ve düşük gelirli ülkelerde diyabet prevalansı daha fazla yükselmiştir. 2012 yılında 1,5 milyon ölümün diyabet kaynaklı olduğu, 2,2 milyon ölümün yüksek glukoz değerleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Yapılan son çalışmalarda ülkemizde diyabet sıklığı %13 olarak bildirilmiştir. Hastaların çoğu çalışma sırasında diyabetli olduğunu bilmemektedir. Ulusal Hastalık Yükü Çalışması 2013 verilerine göre, 2000-2013 arası dönemde diyabet, hastalık yükünde %60 artış ile (2000 yılında onuncu sırada iken 2013 yılında dördüncü sıra) ilk sıralara gelmiştir. Diyabetli kişilerde mortalitenin %60'ı kalp ve damar hastalıkları kaynaklıdır. Diyabetli kişilerde kalp ve damar hastalıklarının görülme ihtimali daha yüksektir. Kadınlar erkeklere göre hastalığa yakalanmada daha fazla risk altındadır. Yaşıt olan bireylerde inme riski diyabetli olanlarda iki kat daha yüksektir. Ayrıca anormal glukoz regülasyonu santral obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi bilinen kalp ve damar hastalıkları risk faktörleri ile bir arada olma eğilimindedir.

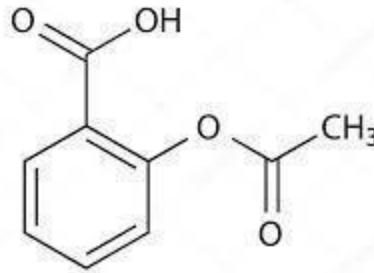
Diyabet sebep olduğu kronik komplikasyonlar ile de önemli bir hastalıktır. Diyabetli bireylerde kalp ve damar hastalıklarından sonra prognoz diyabetli olmayanlardan daha kötü gidişatlıdır. Yüksek kan glukoz seviyeleri kalp ve damar hastalıkları riskini artırır. Sedatif yaşam, obezite, sigara kullanımı diyabetin ortaya çıkışında önemli risk faktörleridir. Körlük,

böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, inme ve alt ekstremitte amputasyonlarının majör nedeni diyabettir. Uzun süredir diyabet olduğu bilinen, kötü glisemik kontrollü hastalarda komplikasyon riski artmaktadır. İyi glisemik kontrolle mikrovasküler, kısmen de makrovasküler komplikasyonları önlemek mümkün olabilir (13).

Biz çalışmamızda kronik hastalıklarda tüm dünyada ve ülkemizde sıklıkla kullanılan aspirin, amlodipin, atorvastatin, varfarin, metoprolol, metformin ve klopidogrel ile çalışmayı tercih ettik.

Aspirin

Asetilsalisilik asitin (ASA) milattan binlerce yıl önce de kullanılmaktadır. Söğüt ağacından elde edilen ASA, tarihte Asurlular, Sümerler, Mısırlılar, Babilliler tarafından ağrı kesici, ateş düşürücü, antiseptik, antiinflamatuvar olarak ve romatolojik hastalıkları tedavi etmede kullanılmıştır. Johann Andreas Buchner adlı bilim adamı 19. yüzyılın başlarında söğüt ağacı kabuğu ekstresinden salisilin maddesini saflaştırmıştır. 1838'de ise Raffaele Piria, salisilinden aktif madde olan salisilik asiti elde etmiştir. 1853 yılında Charles Frederic Gerhardt asetilsalisilik asiti pürifiye etmiş ve bu tarihten 7 yıl sonra Herman Kolbe kimyasal yapısını tanımlayarak salisilik asiti sentezlemiş ve ASA içeren ilk stabil preparatı yapmayı başarmıştır. İlk defa 1874 yılında piyasaya sürülen ASA preparatları, bu dönemde, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar olarak kullanıma sunulmuştur. 10 Ağustos 1897 yılında Alman kimyacı Felix Hoffman Bayer laboratuvarlarında salisilik asidi sentetik olarak saf ve stabil formda elde etmiştir. 1899 yılında Almanya'da, 1900 yılında Amerika'da aspirin adı altında patent alınarak seri üretimine geçilmiştir. Başlangıçta toz formda pazarlanan ilaç 1904 yılında tablet halinde piyasaya sunulmuş ve böylece dünya çapında tablet formundaki ilk endüstriyel ilaç olmuştur.



Şekil 2. 3. Asetilsalisilik asitin kimyasal yapısı

Aspirinin koroner tromboza karşı koruyucu olabileceği ilk kez 1953'de Dr. Lawrence Craven tarafından öne sürülmüştür. 1960 yılında Dr. Harvey J. Weiss aspirinin antitrombotik etkisinin trombositler üzerinden, irreversible olarak trombosit agregasyonunu engelleyerek oluştuğunu, bu etkinin trombositlerin yaşam süresince devam ettiğini söylemiştir. Prof. John Vane 1971'lerde aspirinin prostaglandinler üzerine etkisini göstererek etki mekanizmasını bulmuş ve bu buluşuyla 1982 yılında Nobel ödülü almaya hak kazanmıştır. 1980'nin sonlarına doğru yapılan çalışmalar, koroner arter hastalığı ve iskemik inmede akut dönemde ve ikincil korumada aspirinin vasküler mortaliteyi, ölümcül olmayan tekrar infarktüs geçirme ve inme riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

Dünya çapında en yaygın kullanılan ilaçtır ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde hayat kurtarıcı olduğu kanıtlanmıştır. Günümüzde kolorektal, prostat vd. kanserlerin tedavisinde ayrıca demans riskini azaltmak üzerine aspirin ile ilgili pek çok çalışma devam etmektedir. Şimdiye kadar hiçbir ilaç aspirin kadar bilimsel ilgi görmemiştir (28-32).

Aspirinin temel etki mekanizması, membran fosfolipidlerinden derivate olan araziidonik asitten prostaglandin sentezini, COX-1 ve COX-2 (prostaglandin endoperoksid sentaz 1 ve 2) enzim aktivitelerini inhibe ederek engellemesidir. Bu inhibisyon COX-1 enziminin 530. noktasındaki serinin (ser530), COX-2'de ise 516 noktasındaki serinin (ser516) asetillenmesi ile gerçekleşmektedir. COX-1 birçok hücrenin endoplazmik retikulumunda eksprese olur ve üretilen prostaglandinler (PG) normal hücre işlevinin düzenlenmesinde görevlidir. Mide mukozasının korunması, böbrek kan akımının idamesi, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun düzenlenmesi bu fonksiyonlardandır. COX-2 ise normal şartlarda pek çok hücrede bulunmamasına rağmen, enflamatuar uyarılar ve büyüme faktörlerine hızlı bir şekilde yanıt oluşturarak enflamatuar cevapta rol alan prostaglandinleri sentezler. Asetillenen enzimin aktivitesini irreversible olarak baskılamaktadır. Sonuçta prostaglandinlerin oluşumu ve bilinen en güçlü agregan ve vazokonstriktör ajan olan tromboksan (TXA2) oluşumu azalmakta ya da tamamen durmaktadır. Aspirin COX-1'e affinitesi COX-2'ye göre yaklaşık 170 kat daha fazladır. COX-1 trombositlerde, COX-2 ise enflamatuar yanıt gösterebilen hücrelerde daha yüksek seviyede bulunmaktadır. COX izoenzimlerin inhibisyonu aspirin dozu ile ilişkilidir. Düşük doz aspirin COX-1 ve COX-3'ü inhibe edebilirken, COX-2'nin inhibisyonu için yüksek doz aspirin kullanımı gereklidir. Aspirinin antiagregan ve antiinflamatuvar dozundaki farklılık bundan kaynaklanmaktadır. Sağlıklı kişilerde 100 mg tek doz aspirin, TXA2 oluşumunu %80 oranında azaltır. Tek doz aspirin kullanımından 5-6 gün sonra trombositlerin %50'sinden fazlasında inhibisyon ortadan kalkmaktadır. Çünkü trombositlerin her gün %10'u

yenilenmektedir (33). Yüksek dozda, uzun süreli kullanımında aspirin çeşitli protein ve nükleik asitleri nonspesifik olarak asetilleyebilmektedir (32, 34)

En sık görülen yan etkisi gastrik şikayetlerdir. Kronik kullanımı gastrik ülser, üst gastrointestinal kanama, akut renal yetmezlik ve interstitial nefritin içinde bulunduğu renal etkilere neden olabilir. Kanama zamanını uzatır. Yüksek dozları tinnitus, vertigo, hiperventilasyon ve respiratuar alkoloza neden olabilir. Viral enfeksiyonu olan ve aspirin ile tedavi edilen çocuklar Reye sendromu riski altındadır. Reye sendromu hızlı karaciğer dejenerasyonu ve ensefalopatinin görüldüğü seyrek ancak ciddi bir sendromdur (33, 35).

Anti-trombotik olarak; stabil olmayan anjina pektoriste ve riskli hastalarda koroner trombozun engellenmesinde; miyokard reinfarktüs profilaksisinde; kardiyovasküler cerrahide özellikle aortokoroner by-pass ve arteriovenöz şantlarda post-operatif tromboz ve embolizmin önlenmesinde; geçici iskemik ataklarda ve inme profilaksisinde kullanılmaktadır (36).

Prostaglandin sentezi inhibisyonu yaparak etki gösteren ASA sıklıkla antimikrobiyal tedaviye eklenir. Bu yüzden bu iki grup arası ilaç ilaç etkileşimlerini anlamak oldukça önemlidir. Gram negatif bakterilerde SAL, dış membran porinlerinin down regülasyonu ve efluks pompasının up regülasyonu ile dış membran proteinlerinin geçirgenliğini etkiler, membran potansiyelini artırır. Gram pozitif bakterilerde salisilik asit (SAL), multidrug efluks pompalarını artırarak fenotipik direnci indükler. SAL hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde antibiyotik hedeflerinin up-regülasyonu veya enzim aktivitelerinin indirgenmesini indükleyerek antibiyotik duyarlılıklarını etkiler (37).

Yapılan pek çok çalışmada ASA'nın bazı bakteri, virüs ve funguslar üzerine; çoğalma veya replikasyonu inhibe edici (genellikle Gram negatif bakteri ve funguslar üzerinde SAL çoğalmayı inhibe eder) veya destekleyici, motiliteyi, adherensi, biofilm oluşumunu, metabolizmayı, quorum sensingi etkileyici, ayrıca virülans faktörlerinin gen ekspresyonlarını değiştirici, virüslerin konağa giriş ve replikasyonlarını inhibe edici, özellikle birçok patojenin antibiyotik duyarlılıklarını düzenleyici ve antibiyotik direncine yol açan mutasyonları sıklığını değiştirici etkileri olduğu gösterilmiştir (38-43).

İnvaziv fungal enfeksiyonlar genellikle ciddi seyirli, hızlı ilerleyen, tanısı güç ve tedaviye dirençli hastalıklar olup *Candida* türleri en sık karşımıza çıkan etkenlerdendir. Günümüzde geniş spektrumlu antimikrobiallerin ve immunsupresif ilaçların sık kullanımı, sitotoksik tedaviye bağlı gelişen ve uzun süreli nötropeniler, artan kateter kullanımı ve çoğalan major kardiyak ve abdominal cerrahi gibi girişimsel işlemler nedeniyle bu mantarlar fırsatçı enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır. *Candida* türleri özellikle biofilm oluşturarak kandidemi, vulvovajinal kandidiyazis, endokardit ve peritonit vb. pek çok hastalığa yol açar.

Biofilm ile ilişkili enfeksiyonlar antibiyotik, antiseptik ve dezenfektanlara karşı direnci artırdığı için tedavisi oldukça güçtür. Aspirinin biofilm oluşumunu engelleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir (19, 44-46).

Amlodipin

Kalsiyum kanal blokörleri (kalsiyum antagonistleri) arteriollerdeki kalsiyum kanal proteinine ya da reseptörlerine bağlanarak bu kanalları bloke eder ve Ca^{++} iyonlarının girişini engellerler, böylece Ca^{++} konsantrasyonunu, dolayısıyla tansiyonu düşürürler. Bir yandan kalp kasılmasını azaltarak aritmiyi düzeltirken, diğer yandan Ca^{++} un taşınması için lüzumlu olan ATP ve oksijenin de tüketimini düşürerek ve kronik damar spazmlarını giderirler. Günümüzde kalp-damar sistemi ve iskemik kalp rahatsızlıklarında sıklıkla kullanılmaktadır.

Kalsiyum antagonistlerinin ayrıca antianginal etkileri de bilinmektedir. Bu etkilerini koroner damarları genişleterek iskemik miyokardın kanlanması sağlamak ve kalsiyuma bağlı çalışan myosin-ATPaz aktivitesini azaltarak kalbin oksijen ihtiyacını düşürerek gösterirler (47).

Tüm kalsiyum antagonistleri sitoplazma membranındaki L-tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanalları üzerinde bulunan özel reseptörlerine yüksek afiniteli olarak bağlanarak bu kanalları bloke ederler ve böylece hücre içine Ca^{++} girişini düşürerek tesir ederler. Miyokard hücrelerinde, kardiyak pacemaker hücrelerinde ve vasküler düz kas hücrelerindeki yavaş kalsiyum kanallarını bloke eder ve membranlar arası kalsiyum salınımını engeller ve sonuçta damarlarda vazodilatasyon sağlayarak etkisini gösterir (48).

Kalsiyum antagonistleri yaygın olarak CYP450 sistemi özellikle de CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilir. Potansiyel olarak birçok ilaç etkileşmesi oluşabilir ve bu nedenle kalsiyum kanal blokerlerinin klerensi azalabilir ve tedavi etkisi değişebilir ve doz aşımı oluşabilir. Bu ilaç ilaç etkileşimleri potansiyel olarak toksisiteye ve terapötik dozun değişmesine neden olabilir. Sık rastlanan etkileşmelerin bir kısmı antifungaller, simetidin, fluoksetin, greyfurt suyu ve makrolid grubu antibiyotiklerdir.

Dihidropridin türevleri, fenilalkilamin türevleri ve benzodiazepin türevleri olmak üzere yapıca farklı üç alt gruba ayrılırlar. Amlodipin uzun etkili dihidropridin türevi vazoselektif bir kalsiyum kanal blokeridir. Etki süresinin uzun oluşu, uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip olması, sanal dağılım hacminin büyüklüğü ile kalsiyum kanallarındaki reseptörlere bağlanması ve onlardan ayrılmasının yavaş olmasına bağlıdır. Hem voltaja hem frekansa bağımlı blokaj yapar.

Karaciğerde CYP3A4 tarafından büyük bir kısmı (yaklaşık %90) inaktif metabolitine çevrilir. Amlodipin'in CYP2B6, 2C8, 2C9 ve 3A4 üzerinde inhibisyon etkisi vardır. Büyük oranda ilk geçiş etkisine uğrarlar; bu potansiyel doz aşımına, ilacın dokudaki etki derecesinin artmasına ve sistemik toksisitenin uzamasına neden olur.

Yaklaşık %60'ı inaktif metaboliti şeklinde idrara elimine edilir ve %20-25'i ise feçesle atılır. Yan etkileri ayak bileği ödemi, baş ağrısı, yorgunluk, çarpıntı, baş dönmesi, bulantı, yüzde ve boyunda kızarma, diş eti hiperplazisi, abdominal ağrı, hafif refleks taşikardi, bilinç kaybı ile oluşan uyuşukluk halidir (33).

Atorvastatin

Statinler, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkileri nedeniyle dünya çapında en çok reçete edilen ilaçlar arasındadır. Statin kullanımı; ABD'de 2003/04 yıllarında %18 iken 2011/12 yıllarında %26'lara kadar yükselerek artmaya devam etmektedir. Ayrıca, son yıllarda statinlerin antiinflamatuvar, antikanserojen ve immün modülatör etkiler de dahil olmak üzere birçok ek etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (49-53).

Kardiyovasküler korunmada lipid düşürücü tedavinin asıl hedefi LDL kolesteroldür. HMG-KoA redüktaz (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) enzimi insanda hepatik ve ekstrahepatik kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan HMG-KoA'nın mevalonata dönüşmesini katalizler. HMG-KoA redüktaz inhibitörü olan statinler hem karaciğer hücresi içinde kolesterol üretimini önler, hem de hücre yüzeyinde apoB/E (LDL reseptörü) reseptörlerinin ekspresyonuna neden olarak apoB içeren lipoproteinlerin klirensini yükseltirler. Sonuçta dolaşımdaki LDL ve total kolesterol düzeyini düşürürler. Günümüzde antihiperlipidemik ilaçlar arasında en etkili LDL düşürücüler olan statinlerin kullanımı LDL kolesterol düzeyini %25-45 oranında azaltır.

Atorvastatin bir ön ilaçtır. Vücutta metabolize olduktan sonra hipolipidemik etkinin yaklaşık %70'inden sorumlu olan orto- ve para- hidroksillenmiş metabolitlerine dönüştürülür. Barsakta hızlı ve fazla absorbe edilir. Kanda proteinlere %98 oranında bağlanır. Karaciğerde esas olarak CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir (33).

Statin tedavisi genel olarak iyi tolere edilir görülen yan etkiler sıklıkla az ve geri dönüşümlüdür. Dispepsi, karın ağrısı, diyare ve şişkinlik en sık karşılaşılan yan etkileridir. Ek olarak karaciğer ve kas toksisitesi en önemli yan etkileridir. Ayrıca bazı antibiyotiklerle (klaritromisin, siprofloksasin) birlikte kullanımları çizgili kas hasarı sonrası kas hücre içeriğinin dolaşıma katılması ile gerçekleşen rabdomiyolize sebep olur (52, 54).

Statinler aterosklerotik lezyon gelişmesini yavaşlatır hatta oluşmuş lezyonları geriletirler. Hiperkolestrolemının tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardır. Statinler; endotel hücrelerde olumlu değişikliklere neden olurlar, kan akışının düzenlerler, vasküler düz kas proliferasyonu ve trombosit agregasyonunun azaltılması/inhibisyonunda da rol oynarlar (55).

Mantar hücre zarının temel sterolü olan ergosterolün, sentezindeki enzimlerden biri HMG-CoA sentetazdır. Statin grubu kolesterol düşürücü ilaçlar yarışmaya girerek bu enzimi inhibe ederler. Bu enzim inhibe olduğunda kolesterol sentezi gibi ergosterol sentezi de durur. Fluvastatinin, *Candida* ve *Cryptococcus* türlerine *in vitro* etkili olduğu, itrakanazol ve flukonazol ile sinerjistik olarak etkileştiği 1997 yılında gösterilmiştir (56).

Metoprolol

Beta bloker ilaçlar, beta adrenerjik reseptörleri dönüşümlü bir şekilde bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunu ve izoproterenol gibi β -mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif olarak antagonize ederek etkilerler.

Beta-adrenerjik reseptörleri bloke ederek kalp hızı ve debisini azaltma, miyokard kontraktilesini ve periferik vasküler direnci azaltma, renin salınımının inhibisyonu, kavşak öncesi beta reseptörlerini etkileyerek norepinefrin salınımını ve egzersizle oluşan katekolamin yanıtını azaltma beta blokerlerin temel etki mekanizmalarıdır.

İki ana tip beta (β) reseptör bulunmaktadır. Bunlar β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörlerdir. Bunlardan başka atipik reseptör tipleri olan β_3 ve β_4 reseptörleri de tanımlanmıştır. Günümüzde tedavide kullanılmakta olan beta bloker ilaçların çoğunluğu β_1 ve β_2 reseptörlerin her ikisini de aynı aranda bloke eder. Yalnızca atenolol, esmolol, metoprolol ve asebutolol reseptörler üzerinde kısmi bir kardiyoselektif etki oluşturur.

Astım vd. obstrüktif akciğer hastalığı olan kimselerde daha az bronkokonstrüksiyon yapmaları, periferik damar hastalarında daha az periferik vazokonstrüksiyon oluşturmaları, diyabetli hastalarda insülin enjeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale dönüşünü daha az geciktirerek hipoglisemi belirtilerini daha az maskelemeleri klinik uygulama açısından kardiyoselektif ilaçların non-selektif ilaçlara başlıca üstünlükleridir.

Hafif-orta şiddette hipertansiyon ve anjina pectoris tedavisinde yaygın olarak kullanılan metoprolol, β_1 -adrenerjik reseptör blokeridir. Orta derecede lipofilik olup oral biyoyararlanımı %40-50'dir, karaciğerden elimine edilir ve eliminasyon yarılanma ömrü 3-7 saattir. Karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. CYP2D6 tarafından metolize edilir.

Halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, diyare, bronkokonstrüksiyon, kalp yetmezliği, sinus bradikardisi, glukoz toleransının azalması, lipid

metabolizmasının bozulması ve egzersiz performansının azalması yan etkilerinden başlıcalarıdır (33, 57).

Metformin

Metformin, diyabet tedavisi için bir ilaç olarak Avrupa'da yaklaşık 500 yıldır geleneksel olarak kullanılan bir bitki olan Galega officinalis (Fransız leylak) bitkisinden elde edildikten sonra 1950'de Stern ve arkadaşlarının metforminin klinik kullanılabilirliğini keşfetmeleri ile 1957'de Tip2 DM'nin tedavisinde kullanılmaya başlandı. O zamandan beri, aynı metformin preparatı, altmış yılı aşkın bir süredir tedavide ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedir (58, 59).

Metformin, biguanid türevlerinden olup hipoglisemi yapmadan diyabetli hastalarda hiperlipidemiyi azaltır. Metforminin ana hedef dokusu karaciğerdir ve başlıca etkisi, glikoneogenezin baskılanması nedeniyle, insülin uyarımı ve kilo alımı olmaksızın açlık kan şekeri düzeylerine neden olan, büyük ölçüde karaciğerden glikoz çıkışını azaltmasıdır (33). LDL ve VLDL kolesterol düzeylerini azaltırken HDL'yi artırır (60).

Metformin, AMP/ATP oranını artırarak mitokondriyal kompleks I üzerinde inhibitör bir etki oluşturur. Değiştirilmiş hücresel enerji durumu, bir serin/treonin kinaz olan AMPK'nin (AMP ile aktive olan protein kinazın) aktivasyonunu indükler ve bir enerji sensörü olarak işlev görür. Metformin; hepatik glukoneogenez üzerindeki baskılayıcı etkisi AMPK'nin aktivasyonu ile adenilat siklaz aktivitesinin ve mitokondriyal gliserofosfat dehidrojenazın (mGPD) inhibisyonu yoluyla gerçekleşir (61-64).

Glikoz düşürücü etkilerinin yanı sıra birçok nonglisemik etkilerinin olduğu da bildirilmiştir. Kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu, bazı kanser tiplerini azaltıcı ve ömrü uzatma üzerine etkileri bunlardan bazılarıdır.

Genişletilmiş salımlı (XR) metformin, adrenerjik ve gastrointestinal tolere edilebilirliğin artmasına katkıda bulunmaktadır. Gecikmeli salımlı (DR) metformin ise alt gastrointestinal sistemde etki gösterir ve daha düşük dozlarda etkisini gösterdiği için kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kullanılabilir (59).

Metforminin; bakterinin önemli bir virülans faktörü olan quorum sensing (hücre içi iletişim mekanizması) özelliğini inhibe etmek suretiyle *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılabileceği gösterilmiştir (65).

Tip 2 DM tedavisinde, özellikle fazla kilolu hastalarda kan şekeri kontrolünde tek başına diyet ve egzersizin yetersiz kaldığı durumlarda endikedir. Ayrıca polikistik over

sendromu (PCOS) ve insülin direnci kanıtı olan anovülatuar kadınlarda fertilitenin yeniden sağlanması için de kullanılmaktadır (35).

Varfarin

Varfarin, venöz tromboembolilerin tedavisi ve önlenmesinde, protez kalp kapağı ya da atriyal fibrilasyonlu hastalarda sistemik embolilerin engellenmesinde kullanılan, 4-hidroksikumarin yapısında, oral yoldan etkili bir antikoagülandır. Varfarin dar bir terapötik aralığa sahiptir, antikoagülan yanıt çok değişken olup, ilaç metabolizmasında etkili enzimin genetik polimorfizmi, diyet ile alınan K vitamini düzeyleri, çeşitli ilaç, gıda ve bitkisel tedavilerden etkilenmektedir.

Varfarin antikoagülan etkisini, vitamin K-epoksit redüktazı bloke ederek, böylece K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin aktif formunun oluşumunu önleyerek gösterir. Varfarin sodyum, başlangıçta protein C ve S'yi bloke ederek trombüs oluşumunu başlatır, ardından pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'u inhibe etme yoluyla gecikmiş bir antitrombotik etkiye sahiptir. Ayrıca bireysel farklılıklar gösterebilen karaciğer sitokrom 450 enzim sistemi varfarinin metabolizmasından sorumludur. Bu sebeple varfarinin, etkin plazma seviyesinin sağlanması düzenli olarak takibi ile mümkündür. Varfarin kullanan hastaların takibi, protrombin zamanı ve standartlaştırılmış kontrol serum arasındaki orandan elde edilen International Normalized Ratio (INR) ile yapılmaktadır (66, 67).

Varfarin ve antimikrobiyaller arasındaki ilaç etkileşimleri INR'nin instabil seyretmesinin en yaygın sebeplerindendir. Böylece kanama riski ve trombotik olayların görülme sıklığı da artar. Özellikle azitromisin, trimetoprim sulfametaksazol, siprofloksasin, levofloksasin, azitromisin, klaritromisin, metronidazol, flokanazol ve diğer azol grubu antifungaller yüksek riskli ilaçlardır (68-70).

Varfarin R- ve S- izomerlerinin rasemik bir karışımıdır. İnsanlarda, S-enantiomeri R-enantiomerden 2 ile 5 kat daha fazla antikoagülan aktivite gösterir, ancak sıklıkla daha hızlı klerense sahiptir. Sodyum varfarin mide-barsak kanalından çabuk absorbe olur, plazma proteinlerine yüksek oranda (>%99) bağlanır. Karaciğerde CYP450 tarafından hidrosillenerek inaktive edilir. CYP450 indükleyen ilaçlar varfarinin klerensini artırarak, verilen dozun antikoagülan etkisini azaltırlar. Sitokrom p450 inhibitörleri ise varfarinin klerensini azaltırlar ve verilen dozun antikoagülan etkisini yükseltirler (33).

Kanama varfarinin en önemli yan etkisidir. Bu nedenle antikoagülan etkisinin yakından takip edilmesi ve doz ayarlamasının yapılması gerekir. INR beşten büyükse kanama riski artar. Varfarin ile ilişkili kanama için risk faktörleri ileri yaş, kanser, kronik böbrek

hastalığı (KBH), karaciğer fonksiyon bozukluğu, arteriyel hipertansiyon, önceki inme, alkol kullanımı, antiplatelet veya diğer ilaçların aynı anda kullanımı dahil olmak üzere ciddi komorbid koşulları içerir. Hafif kanamalarda ilaç bırakılarak K vitamini uygulanarak tedavi edilir. Ağır kanamalarda intravenöz yüksek doz K vitamini, tam kan, taze donmuş plazma veya konsantre pıhtılaşma faktörleri uygulanabilir (67).

Klopidogrel

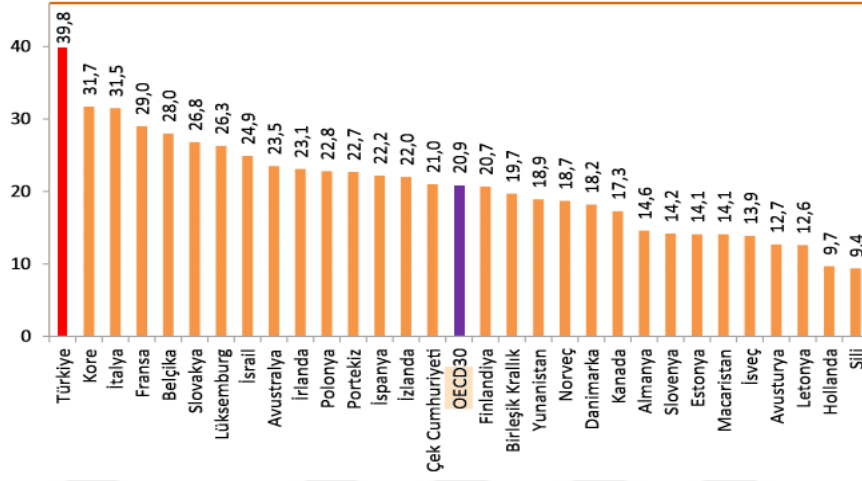
Klopidogrel, adenosin difosfatın (ADP) trombositteki P2Y₁₂ reseptörüne bağlanmasını ve bu yolla selektif olarak glikoprotein GPIIb/IIIa kompleksinin ADP uyarımlı aktivasyonunu, bunun sonucu olarak da trombosit agregasyonunu geri dönüşsüz inhibe eden tienopiridin grubu ilaçların en sık kullanılan üyesi olan bir ön ilaçtır. Dolayısıyla, klopidogrel maruz kalan trombositler geri kalan yaşam süresinde de etkilenirler ve normal trombosit fonksiyonuna geri dönüş trombosit siklusu ile tutarlı bir hızda gerçekleşir. Trombosit agregasyonunu önlenmesi için klopidogrel CYP2C19 tarafından biyotransformasyona uğramalı ve aktive edilmelidir. Klopidogrel, trombosit aktivasyonunun salgılanan ADP ile artmasını önleyerek diğer agonistlerin sebep olduğu trombosit agregasyonunu inhibe ederek de etki gösterir. Aspirin ile birlikte kullanımı sinejistik etki oluşturur ve daha güçlü antitrombotik etki yaparlar (33, 35).

2.2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Tedavi

Enfeksiyonlar, akılcı antimikrobiyal tedavi ile mortalite, morbidite ve komplikasyonların önlenebileceği, klinik şiddet ve belirti süresinin kısaltılabileceği hastalıklardır. Kişilerin hastalığına ve bireysel özelliklerine göre; uygun ilacı; uygun sürede, uygun dozda ve en düşük maliyetle alması akılcı ilaç kullanımı olarak tanımlanmaktadır. İlaç reçete eden hekim, ilacı uygun şartlarda sağlayan eczacı, ilacı uygulayan hemşire ve tedavi uygulanan hasta, sorumluluk taşıyan taraflardır (19).

DSÖ, ilaçların %50'sinden fazlasının uygun olmayan şekilde reçetelendiğini, sağlandığını ya da satıldığını tahmin etmektedir. Hastaların yarısı da ilaçlarını doğru olarak kullanamamaktadır. Ülkemizde de durum farklı olmayıp oldukça tehlikeli boyutlardadır. Son yıllarda antimikrobiyaller başta olmak üzere ilaç kullanımındaki aşırı artış, direnç sorunlarını ve maliyeti artırmakta, ilaç toksisitesine ve tanısal maskelenmelere bağlı olarak doğru tedavinin gecikmesine daha sık neden olmaktadır. Sistemik olarak tüketilen antimikrobiyallerin toplam tüketim değeri 2015 yılında 39,8 DID ("Defined Inhabitant Dose"-

Bir günde 1000 kişi başına düşen tanımlanmış günlük doz)'dır. Maalesef bu oranlarla Türkiye, Avrupa Ülkeleri arasında, antimikrobiyal tüketiminde birinci sırada yer almaktadır (11).



Şekil 2. 4. 1.000 kişiye düşen günlük antibiyotik tüketim miktarının uluslararası karşılaştırması, DDD, 2015 (11)

17 ülkeye ait 2011 yılındaki DID ülke verilerini içeren, Türkiye'nin antibiyotik tüketimi verilerinin de dahil olduğu "Antibiotic Use In Eastern Europe: A cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe." adlı çalışma Lancet Infectious Diseases Dergisi'nde yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre mevcut ülkeler arasında ülkemiz en yüksek tüketim değerlerine sahip ülke olmuştur. Ülkemizde bilinçsiz antibiyotik kullanımının önlenmesi için harekete geçilmesi gerekliliği bu çalışma ile bir kez daha doğrulanmaktadır (11).

Sonuç olarak; antibiyotiklerin uygunsuz veya aşırı kullanımı farklı bakterilerle süperenfeksiyon veya dirençli bakterilerin seçilmesi ve bunlara bağlı gelişen çoğul dirençli bakterilerle kolonizasyon/enfeksiyon şeklinde kendini gösterebilir. Gerek toplum gerekse hastane kaynaklı enfeksiyonlarda hastaların bireysel özellikleri ve tedaviye klinik cevapları da göz önüne alınarak kısa süreli antibiyotik tedavisi verilebilir. Tedavi yanıtının izlenmesi ve belirlenecek optimum tedavi süresi ile birlikte akılcı antibiyotik uygulaması antibiyotik ilişkili yan etki ve direnç gelişimi gibi uzun süreli antibiyotik kullanımının getireceği olumsuzlukları önleyebilecektir (71).

Enfeksiyon Çeşitleri ve Etkenleri

Enfeksiyonlar kaynağına göre toplum ve hastane kökenli (nozokomiyal enfeksiyonlar) olmak üzere iki çeşittir. Ciddi bir immün yetmezliği olmayan bireylerde günlük yaşam koşulları sırasında gelişen enfeksiyonlar toplum kökenli enfeksiyonlar olarak adlandırılır.

Günümüzde toplumdan kazanılmış enfeksiyonların en sık karşılaşılan etkenlerinden olan *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus spp.* gibi bakterilerde direnç sorunu giderek artan bir önem taşımaktadır (72-74).

Enfeksiyon dışında bir sebeple hastaneye başvuran bir hastada hastanede gelişen enfeksiyonlar hastane enfeksiyonları olarak adlandırılmaktadır. Hasta hastaneye yattığı sırada inkübasyon döneminde değilse ya da o enfeksiyonun semptomları hastada bulunmuyorsa hastanede gelişen enfeksiyonlar “hastane enfeksiyonu” olarak tanımlanır. Nozokomiyal enfeksiyonlar sıklıkla hastanın hastaneye yatışından 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonraki 10 gün süresinde görülmektedir. Hastane hizmetlerindeki ilerlemelere karşın yatan hasta enfeksiyonları tüm dünyada, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir (75).

Nozokomiyal enfeksiyonlar hastanede yatan hastaların önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir, aynı zamanda yaşam kalitesinde bozulma, hastanede kalış süresi ve maliyette de artışa yol açmaktadır. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) sıklıkla yaklaşık tüm hastane yatak kapasitesinin %10 kadarını içermesine karşın hastane enfeksiyonlarının ortalama %25’i bu birimlerden kaynaklanmaktadır. Tüm nozokomiyal bakteriyemi ve pnömoni ataklarının ise ortalama %45’i yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda gerçekleşmektedir.

Yoğun bakım üniteleri; mekanik ventilatörler, santral venöz kateter, nazogastrik sonda, idrar sondası vb. invaziv girişimlerin fazlaca uygulandığı, diyabet, böbrek ya da kalp yetmezliği gibi klinik seyri ciddi olan hastaların takip edildiği, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı, sağlık personeliyle temas sıklığının fazla olduğu ve hastaların uzun süre kaldığı yerlerdir. Bu nedenlerle dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyonu ve enfeksiyona yatkınlık diğer birimlere göre daha sık oluşmaktadır. YBÜ’lerinde gelişen hastane enfeksiyonlarının etkenleri hastaneler arasında, hatta aynı hastanenin farklı birimleri arasında farklılık gösterebilmektedir. Nozokomiyal enfeksiyonların en önemli özelliği dirençli etkenlerin sıklıkla rol oynadığı dolayısıyla tedavilerinin oldukça zor olduğudur. Bu sebeple YBÜ enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi için bu birimlerdeki enfeksiyonlarda vücut bölgelerine göre etken profili ve bu etkenlerin antibiyotik direnç paternlerinin takibi son derece önemlidir (76-79).

Nozokomiyal enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar çok çeşitlidir. En sık Gram pozitif koklar (özellikle *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* ve *Enterococcus spp.*) ve Gram negatif basiller (özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* ve *Klebsiella spp.*) izole edilmektedir. Bakterileri, *Candida* türleri başta olmak üzere mayalar takip etmektedir (80, 81).

Bakteriler, çevrelerinde gelişen değişikliklere çabuk uyum sağlarlar. Antibiyotik direnci de bu uyumun bir sonucudur. Bir antibiyotiğe karşı direnç, antibiyotiğin tedavi edici dozunda bakterileri öldüremediği ya da çoğalmalarını durduramadığı durumdur. Çok ilaca direnç (ÇİD/MDR); üç veya daha fazla grup antibiyotiğin bir ya da daha fazla elemanına duyarsız olma durumudur. Yaygın ilaç direnci (YİD/XDR) ise, bir ya da iki antibiyotik sınıfına duyarlı olmak haricinde tüm antibiyotik grupları arasında en az bir ilaca duyarlı olmama şeklinde adlandırılmaktadır. PAN rezistan bakteri ise bilinen tüm antibiyotiklere dirençli olma durumudur (82).

Son yıllarda antimikrobiyal dirençte giderek artış olması, basit bir enfeksiyon geçirilmesinde bile, iyileşme süresinde uzama, komplikasyonlarda artma hatta ölüm gibi ciddi sonuçlarıyla tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Direnç artışındaki en önemli neden gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımındır (83).

Çok ilaca dirençli patojenler tedavide kullanılacak antibiyotik sayısını sınırlandırmakta, tedavi sırasında direnç gelişmesi sıklıkla sorun oluşturmakta ve sonuçta tedavisi neredeyse imkansız enfeksiyonlar gelişebilmektedir (84).

1935'de sülfonamidlerin bulunuşuyla başlayan çağdaş antimikrobik kemoterapi, vücudu istila eden mikroorganizma ve parazitleri konağa zarar vermeden öldürebilen ilaçlarla yapılan tedavi demektir. Kemoterapide kullanılan ilaçlar patojen etkenin cinsine göre antibakteriyel, antifungal, antiyamibik vb. sınıflandırılır.

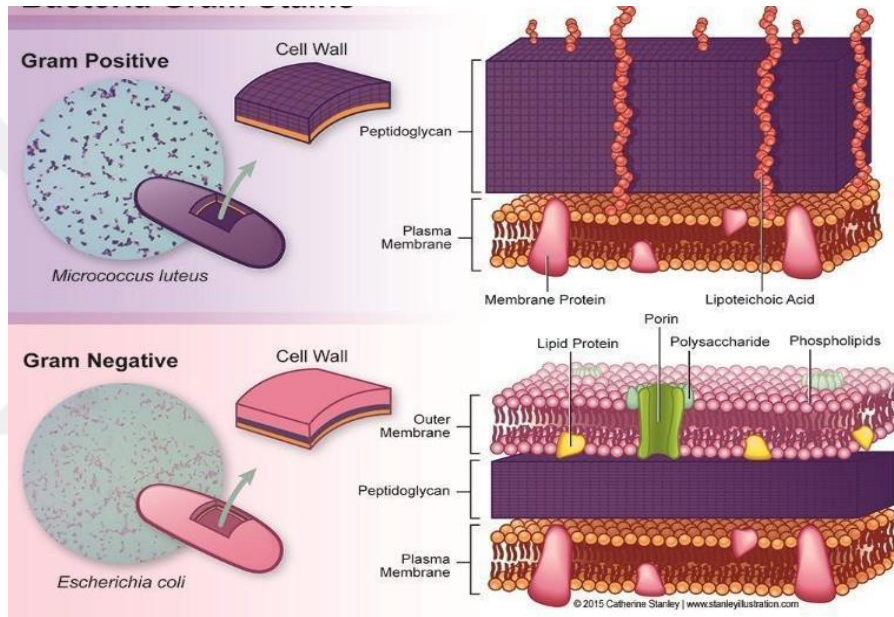
Konakta hiç ya da çok az toksik etki oluşturan bir kimyasal madde ile hastalığa neden olan organizma üzerinde yeterince toksik ya da öldürücü etki oluşturmak kemoterapinin ana ilkesidir. İdeal bir antimikrobik ilaç seçici toksik etkilidir. Konağa zarar vermeden patojene zararlı etki gösterir. Kemoterapötikler, vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlarda mikroorganizmalar üzerinde yaptıkları etkiye göre iki grupta incelenir. Bakterileri öldürmeden üremelerini durduranlara bakteriyostatik, bakterileri öldürenlere bakterisid denir.

Antimikrobik ilaçların bakteriyostatik etki gücünün kantitatif göstergesi, sıvı kültür ortamında uygulanan duyarlılık testleri ile ölçülen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeridir, bakteri türüne özgüdür, bu değer ne kadar düşükse ilacın bakteriyostatik etki gücü o kadar yüksektir. Bakterisid etki gücünün göstergesi ise minimum bakterisid konsantrasyon (MBK) değeridir (33).

Antimikrobik ilaçların etki mekanizmalarına göre 5 grupta incelenir.

1. Hücre duvarı sentez inhibitörleri: Hücre duvarı tüm bakterilerde ortak olarak en dış katmanı oluşturur. Bakteriyi kendi iç ozmotik basıncına karşı korur, şeklini verir, Gram

boyanma özelliğini belirler, antijeniktir, endotoksin ve por (Gram negatifler) içerir. Hücre duvarı polisakkarid, polipeptid, peptidoglikan içermektedir. Polisakkaridler, amino şekerler olan N-asetilglukozamin (NAG) ile N-asetilmuramik asit (NAM) içerir. Hücre zarının hemen üzerinde bulunur, betalaktam antibiyotiklerin hedefidir. Hücre duvarının sağlamlık ve direncinden sorumludur. Gram (+) bakteri hücre duvarı, çok katlı peptidoglikan tabaka ve gliserol ve/veya ribitol teikoik asid içerirken; Gram (-) bakteri hücre duvarı periplazmik aralık, ince bir peptidoglikan tabaka, çeşitli enzimler, dışarıda dış membran, bunun içinde lipid-A (endotoksin) ve O antijeninden oluşan lipopolisakkarid tabaka ve porin kanallarını oluşturan dış membran proteinleri (Omp) içerir.



Şekil 2. 5. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin hücre duvarı yapısı (85)

Beta-laktam antibiyotiklerin beta-laktam halkasının üç boyutlu konumu, hücre duvarındaki NAM'a bağlı pentapeptidin ucundaki D-alanin-D-alanine benzer. Bu benzerlikten peptidoglikan sentezinde rol oynayan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimleri, D-alanin yerine beta laktam antibiyotiğe bağlanırlar. Bu enzimler penisilin bağlayan protein (PBP) olarak adlandırılırlar. PBP, beta laktam antibiyotikle bağlanınca fonksiyonlarını göremez, hücre duvarı sentezlenemez ve bakterisit etki gösterirler. Betalaktamlar, glikopeptidler, sikloserin, basitrasin ve fosfomisin hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotiklerdendir.

2. Protein sentezi inhibitörleri: Prokaryotlar (70S) ve ökaryotlar (80S) farklı ribozom yapılarına sahiptirler. Protein sentez inhibitörleri ribozomlara yerleşerek protein sentezini bozarlar. Etki etmeleri için bakterilerin üreme döneminde olmaları şarttır. Aminoglikozitler;

30S ribozoma bağlanarak mRNA'nın yanlış okunmasına neden olurlar, bakterisidal etkilidirler. Tetrasiklinler, tRNA'nın ribozomlara tutunmasını engeller, bakteriyostatik etkilidir ve 30S ribozoma bağlanırlar. Kloramfenikol, 50S ribozoma bağlanır ve peptidil transferaz aktivitesini inhibe eder. Makrolidler, linkozamidler, streptograminler ve linezolid 50S ribozoma bağlanarak bakteriyostatik etki gösterirler.

3. Hücre zarını etkileyenler: Bu grupta polimiksin B ve E (kolistin) bulunur. Hücre zarını yırtarak bakterisidal etkinlik gösterirler. Polimiksinler katyonik polipeptid yapılı ilaçlardır. Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridinin anyonik olması sebebi ile etkileşirler ve dış membran bozulur. Ayrıca antiendotoksin etkileri de vardır. Diğer bir polipeptid yapılı antibiyotik de basitrasindir. Daptomisin de lipopeptid yapılı olup hücre zarı geçirgenliğini artırarak Gram pozitiflerde bakterisidal etki gösterir.

4. Nükleik asit sentezini bozanlar: Kinolonlar Gram (-) bakterilerin DNA giraz (topoizomeraz II) enzimlerine inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler. Yeni kuşak (4. kuşak) kinolonlar olan levofloksasin ve moksifloksasin topoizomeraz IV inhibisyonu da yaptıkları için Gram (+) bakterilere de etki gösterirler. 4. kuşak haricindekilerin antianaerob etkileri yoktur. DNA bağımlı RNA polimeraza bağlanarak DNA'dan mRNA oluşumunu engelleyen rifampisin ise bakterisidal etkilidir.

5. Antimetabolik etki gösterenler: İzoniazid mikolik asit sentezini inhibe ederek antitüberküloz etki gösterir. Bakterisidaldir. Sülfonamidler bakteriyostatik etki gösterir. PABA ile yarışarak dihidrofolik asit sentezini bozarlar. Trimetoprim ise dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yaparak tetrahidrofolik asit sentezini engeller. Bakteriyostatik etkilidir (33).

Mantarlar

1953 yılında amfoterisin B'nin keşfi sonrası sistemik mantar enfeksiyonları tedavi edilebilmiştir. Fungal enfeksiyonların tedavisini sadece birkaç sınıf ilaç varlığı sınırlandırmaktadır. Polienler toksik etkilere sahiptir ve uygulama sırasında irritasyona yol açarlar. Azol grubu ilaçlar da ise direnç gelişimi ve bazı azollerin dar spektrumlu olması fungal enfeksiyonların tedavisinde farklı etki mekanizmasına sahip ilaçların keşfini zorunlu kılmıştır. AIDS vakalarının sayısındaki yükseliş, kemik iliği ve solid organ transplantasyonları, antineoplastik ilaçlara maruziyet, uzun süreli kortikosteroid kullanımı gibi bağışıklık sistemin baskılanması sonucu fırsatçı enfeksiyonların görülme sıklığındaki artış günümüzde yeni antifungal bileşiklerin sentezlenmesi yönünde ilginin giderek artmasına neden olmuştur (86).

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (IFE) genellikle ağır seyirli, çabuk ilerleyen, tanısı güç ayrıca tedaviye dirençli hastalıklar olup en sık karşımıza çıkan etkenler *Candida* ve *Aspergillus* türleridir. Günümüzde geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların sık kullanımı, sitotoksik tedaviye bağlı uzun süreli nötropeniler, artan invaziv girişimler ve çoğalan cerrahi girişimsel işlemler nedeniyle bu mantarlar fırsatçı enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır (12).

İFE tedavisinde en önemli basamak hastanın altta yatan durumunu düzeltmektir. Bununla beraber gerekli durumlarda cerrahi müdahale ve antifungal ilaçlar tedavinin önemli basamaklarını oluşturur. Her ne kadar İFE’de tedavi başarısızlığında hastanın durumu önemli olsa da, bazen antifungallere dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonlarda da tedavi başarısızlığı yaşanabilir. Özellikle *Candida* türlerinden *C. glabrata*’da azol ve ekinokandin direnci, *Aspergillus* türlerinden ise *A. fumigatus*’da azol direnci günümüzün önemli anti-fungal direnç sorunlarıdır (87).

2.3. İlaçlar Arasındaki Etkileşimler

Bir ilaç diğeri bir ilacın etkisini nitel ya da nicel olarak değiştiriyorsa etkileşiyorlar demektir. Etkileşimler mekanizmalarına göre üçe ayrılırlar.

2.3.1. Farmasötik Etkileşimler

İlaçlar vücuda alınmadan, vücut dışında iken görülen etkileşimlerdir ve ilaçlar arasında geçimsizlik olarak bilinmektedir. Bunlar, ilaç diğeri bazı ilaçların farmasötik şekilleriyle karıştırıldığında veya bir araya getirildiğinde fiziksel ve kimyasal olarak erime, çökme, yükseltgenme, indirgenme veya yeni bir bileşik oluşturma gibi tepkimelere uğraması ile gerçekleşir.

Vücut dışında gerçekleşen farmasötik etkileşimlerin çoğunluğu damar içi sıvı tedavisi veya parenteral ilaç uygulaması esnasında oluşur. Ampisilin ile i.v. sıvıdaki glukoz ya da laktat arasındaki etkileşimler farmasötik etkileşimlere örnektir.

2.3.2. Farmakodinamik Etkileşimler

İnsanlarda (biyolojik sistemlerde) ilaçların fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik olaylar üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalı farmakodinami olarak adlandırılır. Bir ilacın diğeri etkisini azaltmasına antagonizma, artırmasına sinejizma denir. Farmakokinetik verilerde değişim olmaz. İlaçların etki bölgeleri (reseptör) düzeyinde gerçekleşir. İki ilacın birlikte gösterdikleri etki, ayrı ayrı oluşturdukları etkinin toplamı kadar ise aditif etki

(sumasyon), toplamından fazlaysa potansiyalizasyon denir. Farmakodinamik düzeyde, mekanizması bakımından üç tür antagonizma vardır.

Kimyasal Antagonizma: Bir ilacın başka bir ilaç tarafından kimyasal olarak bağlanması sonucu etkisiz hale gelmesidir. Metal iyonları ile şelatörlerin etkileşmesi buna bir örnektir.

Fizyolojik Antagonizma: Bir ilacın etkisinin farklı bir reseptör ya da mekanizma aracılığı ile aksi yönde etki yapan başka bir ilaç aracılığı ile azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıdır. Farklı reseptörleri, zıt yönde etkileyen ilaçlar olan nitrat ve noradrenalinin birbirlerinin etkilerini azaltması bu antagonizmaya örnektir.

Farmakolojik Antagonizma: Aynı reseptöre bağlanabilen iki ilaç ya da bir endojen agonist arasında gerçekleşir. Bu tür antagonizma kompetitif ya da non-kompetitif olabilir.

2.3.3. Farmakokinetik Etkileşimler

İlacın absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon düzeyinde gerçekleşen etkileşmelerin atamamıdır. Bu tür etkileşimler sonucu bir ilaç diğerinin kinetiğini ve sonuçta etkinliğini ya da toksisitesini değiştirebilir. Bu tarz etkileşimler, bir ilacın (sorumlu), başka bir ilacın (hedef) konsantrasyonunu, klinik sonuçlar oluşturacak şekilde değiştirmesi ile oluşmaktadır. Bu durum, hedef ilacın sistemik dolaşıma geçen miktarının sorumlu ilaç tarafından etkilenmesi ile oluşmaktadır. Oral yoldan uygulanan ilacın biyoyararlanımındaki değişiklik, emilim ya da ilk-geçiş metabolizması düzeyindeki etkilere bağlıdır. Oral biyoyararlanımı yüksek olan ilaçlar daha az etkilenirken, biyoyararlanımı düşük olan ilaçlar bu durumdan daha fazla etkilenmektedirler (9).

Özellikle dar tedavi indeksli ilaçlar için etkileşmeler istenmez, sonuçta ilacın plazma düzeylerinin dolayısıyla dokudaki konsantrasyonlarının artması akut zehirlenmelere yol açabilir. İlacın tedavi edici dozu, doz-yanıt eğrisinin orta kısımlarına uyuyorsa etkileşme sonucunda ilacın etki yerindeki yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak ilacın etkinliği azalır ya da biter. Hastalık tedavi edilemediği gibi kötüleşebilir. Hastanın ağır böbrek ya da karaciğer hastalığı olması, hastanın yaşı, ağır anemi, gebelik vb. durumlarda ilaç etkileşimlerinin klinik önemini artırır (33, 35).

2.4. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

İn vitro antimikrobik etkinlik ölçümü, antibakteriyel, antiviral ya da antifungal ilacın bir solüsyon içerisindeki gücünü, ilacın vücut sıvı ve dokularındaki yoğunluğunu ve ilacın bilinen bir yoğunluğunda belli bir mikroorganizmanın duyarlılığını belirlemek amacıyla yapılır. Testlerin sonuçları enfeksiyon etkenine karşı etkili kemoterapötik ajanların seçilmesi

açısından değerlidir. Antimikrobik etkinliği etkileyen etmenler arasında en önemlileri ortamın pH'sı, besiyerinin bileşenleri, ilacın dayanıklılığı, mikroorganizmaların metabolik etkinliği, inkübasyon süresi ve ısıdır. Sonuçların güvenilir ve tekrarlanabilir olmasının yanı sıra en az emekle en kısa sürede ve en ekonomik olan yöntem tercih edilmelidir.

Antimikrobik etkinliği etkileyen tüm etmenleri denetim altında tutan standart bir yöntemin kullanılması son derece önemlidir. Antibiyotik duyarlılık yöntemlerinin uygulanması ve belirlenmesinde birçok ülke tarafından standartların belirlenmesi için komiteler oluşturulmuştur. Bunlardan en sık kullanılanlar; The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases tarafından oluşturulan The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi/EUCAST) ve ABD'de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından önerilen yöntemlerdir.

Antibiyotik duyarlılık testlerinde, katı besiyerinde difüzyon ve tüp içinde sıvı besiyerinde dilüsyon olmak üzere başlıca iki metod kullanılmaktadır. Disk difüzyon yöntemi, A.W. Bauer, W.M. Kirby ve ark. tarafından standardize edildiğinden bu yana mikrobiyoloji laboratuvarlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Disk difüzyon testinde Mueller-Hinton agar (MHA) ve defibrine at kanı ile β -NAD (nikotinamid adenine dinükleotid) ilave edilmiş 'MH-Fastidious' (MH-F) agar kolay üreyen bakteriler ile çalışıldığında kullanılır.

Dilüsyon yöntemleri ise antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerini belirlemek için kullanılmaktadır ve antibiyotik duyarlılık testlerinde referans testlerdir. MİK yöntemleri antibiyotik direnç süreyansı, yeni ilaçların karşılaştırılması, rutin testlerde eşdeğer sonuç alınan mikroorganizma duyarlılıklarının belirlenmesi, rutin testlerin güvenilir olmadığı mikroorganizmaların test edilmesi ve tedavide kantitatif bir sonuç gerekiyorsa kullanılmalıdır.

Dilüsyon testlerinde, mikroorganizmaların, antibiyotiğin seri sulandırımını içeren bir dizi agar plağında (agar dilüsyon) veya buyyonda (sıvı dilüsyon) gözle görülür bir üreme oluşturması test edilir. MiK (minimum inhibitör konsantrasyon), belirli bir süre zarfında bir mikroorganizmanın gözle görülebilen üremesini inhibe eden en düşük antibiyotik konsantrasyonu (mg/L) olarak tanımlanmaktadır. Mikroorganizmanın o antibiyotik için duyarlılığı ile ilgili klinisyene yardımcı olmakta ve tedaviye karar vermede yol göstermektedir. Sonuçlar kullanılan yöntemden önemli ölçüde etkilenebileceğinden laboratuvar içinde ve laboratuvarlar arasında tekrarlanabilir olması için dikkatli bir kontrol ve standardizasyon gerekmektedir (88).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Demirbaş Malzemeler

- Elektronik hassas terazi (Denver, Canada)
- Hız ayarlı vorteks (Velp Scientifica, Europe)
- Etüv (Memmert, Germany)
- Otoklav (Hirayama, Japan)
- Laminar air flow (Modkim, Türkiye)
- Su banyosu (Memmert, Germany)
- Buzdolabı (Arçelik)
- Mikropipetler ve pipet uçları (10/100/1000 µml)

3.2. Sarf Malzemeler

1- Antibiyotik Diskleri (Bioanalyse)

- Amoksisilin-klavulonik asit: AMC 30
- Sulbaktam-ampisilin: SAM 20
- Siprofloksasin: CIP 5
- Penisilin: P 10
- Klaritromisin: CLR 15
- Trimetoprim-sulfometaksazol: SXT 25
- Meropenem: MEM 10
- Kolistin: CT 10
- Tigesiklin: TGC 15
- Vankomisin: VA 30
- Levofloksasin: LEV 5
- Tetrasiklin: TE 30
- Seftriakson: CRO 30
- Sefazolin: CZ 30
- Sefuroksim: CXM 30
- Teikoplanin: TEC 30
- Linezolid: LNZ 30
- Gentamisin: CN 10

- Amikasin: AK 30
- Amfoterisin B: AMB 100
- Flukonazol: FLU 25
- İtrakonazol: ITR 10
- Boş Diskler (Blank Discs)

2- Petri kutuları

3- Mueller-Hinton Agar (Merck)

4- Mueller-Hinton Broth (LAB M Limited)

5- Sabouraud 4% Dextrose Agar (Merck)

6- Tryptic Soy Agar (Merck)

7- Cefoxitin

8- Azitromisin

9- Mikroorganizmalar

- *Staphylococcus aureus* ATCC29213
- *Enterococcus faecalis* ATCC29212
- *Escherichia coli* ATCC25922
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853
- *Candida albicans* ATCC10231
- *Acinetobacter baumannii* ATCC19606
- *Klebsiella pneumoniae* ATCC700603
- *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC43300

10- İlaçlar

- Asetil salisilik asit: Aspirin 100 mg tablet
- Amlodipin: Vazkor 5 mg tablet
- Atorvastatin: Ator 10 mg tablet
- Varfarin: Coumadin 5 mg tablet
- Metoprolol: Beloc 25 mg tablet
- Metformin: Glifor 500 mg tablet
- Klopidoğrel: Plavix 75 mg tablet

3.3. Besiyerlerinin Hazırlanması

3.3.1. Mueller Hinton Agar Hazırlanması

Mueller Hinton agar (MHA) dehidrate besiyeri (Merck, Almanya) 34 g tartılarak distile su ile 1000 ml'ye tamamlanmıştır. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edilmiş, 50°C'ye soğuduktan sonra petri plaklarına dökülmüş, buzdolabında muhafaza edilmiştir.

3.3.2. Sabouraud % 4 Dekstroz Agar Hazırlanması

Sabouraud Dekstroz Agar besiyeri (Merck, Almanya) 65 g tartılmış ve distile su ile 1000 ml'ye tamamlanmıştır. Otoklavda 121°C'de 15 dakika süreyle sterilize edilmiş, 50°C'ye soğuduktan sonra petri plaklarına dökülmüş, buzdolabında muhafaza edilmiştir. Candida türlerinin ekiminde kullanılmıştır.

3.3.3. Kanlı Agar Hazırlanması

Tryptic Soy Agar (Merck, Almanya) 40 gram tartılmış ve distile su ile 1000 ml'ye tamamlanmıştır. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edilmiş, 50°C'ye ılıdıktan içerisine kan eklenerek zenginleştirilmiş ve sonra petri plaklarına dökülmüş, buzdolabında muhafaza edilmiştir. 5 numaralı örneğimiz olan *Enterococcus faecalis* bu plaklara ekim yapılmıştır.

3.3.4. Mueller Hinton Broth Hazırlanması

Mueller Hinton Broth (MHB) sıvı besiyeri (Merck, Almanya) 34 g tartılmış ve distile su ile 1000 ml'ye tamamlanmıştır. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edilmiş, oda sıcaklığına gelince mikrodilüsyon yönteminde kullanılmak üzere buzdolabında saklanmıştır.

3.4. Mikroorganizmaların Eldesi

Malatya Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji ABD laboratuvarından *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* MRSA ATCC 43300, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *A. baumannii* ATCC 19606, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *C. albicans* ATCC 10231 suşları temin edilmiştir.

3. *S. aureus* ATCC 29213

5. *E. faecalis* ATCC 29212

6. *E. coli* ATCC 25922

7. *P. aeruginosa* ATCC 27853

8. *C. albicans* ATCC 10231

10. *A. baumannii* ATCC 19606

11. *K. pneumoniae* ATCC 700603

12. *S. aureus* MRSA ATCC 43300

3.5. Disklerin Hazırlanması

Çalışmamızda kullandığımız aspirin, varfarin, amlodipin, atorvastatin, metoprolol, metformin, klopidogrel ilaçlarının her biri porselen havan kullanılarak toz haline getirildi. Distile suda çözülerek steril boş kağıt disklerle emdirildi ve buzdolabında muhafazası yapıldı.

Ayrıca tüm ilaçların ikili kombinasyonları distile su ile çözeltileri hazırlanıp boş disklerle emdirildi. Ancak metformin hem DMSO hem de distile su ile yaptığımız denemelerde çözelti oluşturmayıp yoğun jel kıvamında kaldı. Metformin ile yaptığımız kombinasyonlarda çok fazla çözücü eklediğimiz için diğer ilaçların yoğunluğu azaldı ve disklerle emdirmek hayli zorlaştı. Bu yüzden metforminin diğer ilaçlarla kombinasyonundan kaçınıldı.

3.6. Disklerin Yerleştirilmesi

3, 5 ve 12. örneklerimiz g (+) bakterilere; 6, 7, 10, 11. örneklerimiz g (-) bakterilere; 8. örneğimiz *Candida albicans'* a aitti. Antibiyotik disklerini yerleştirirken antibiyotiklerin; g (+) bakterilere, g (-) bakterilere, her ikisine ve mantarlara etkili olmalarına göre gruplara ayırdık.

Mikroorganizmalar sıvı besiyerinde 2 saat süreyle 37°C'de inkübe edildi. McFarland 0.5 (10⁸ mikroorganizma/ml)'e göre ayarlanarak standart bir bulanıklık oluşturduk. Bu süspansiyondan steril bir eküvyon yardımıyla, önceden steril olarak hazırlanan MHA içeren petri kutularına yayma tekniği kullanılarak ekimler yaptık.

Toplamda bakterilerin her biri tüm antibiyotik diskleri kullanılarak, gerekli durumlarda defalarca ekim yapılarak, petrinin ortasında da ilgili ilaç/ilaçların emdirildiği disk olacak şekilde (steril bir pens yardımıyla agar yüzeyine) yerleştirildi. Daha sonra besiyerleri 18-24 saat süreyle etüve bırakılarak 35°C'de inkübe edildi ve oluşan inhibisyon zonları değerlendirildi.

3.7. Mikrodilüsyon Yönteminin Uygulanması

Hazırladığımız sıvı besiyeri, Mueller-Hinton Broth (MHB) kullanıldı. Test edilecek olan antibiyotiğimiz sefoksitin (FOX) ve azitromisinden (AZM) 0,150'şer g tartıldı ve 1,5ml distile suda vortekslenerek çözeltisi hazırlandı. Aynı zamanda

- 1 adet vazkor + 1 adet beloc tablet (VB)
- 1 adet aspirin + 1 adet beloc tablet (SB)
- 1 adet coumadin + 1 adet beloc tablet (BC)
- 1 adet coumadin + 1 adet aspirin tablet (SC)

porselen havanda tabletler ikili kombinasyonları halinde ezildi ve 2'şer ml suda çözdürüldü. Mikrodilüsyon plağının kuyucukların tamamına 100'er µl MHB eklendi. 4 kuyucuğun her birine hazırladığımız VB, SB, BC ve SC'nin çözeltilerinden 100'er µl alınarak 1. kuyucuktan itibaren iki kat azalan sulandırılmaları (12. kuyucuk hariç) yapıldı. Diğer 4 sıradan ikisine 100'er µl sefoksitin ve diğer ikisine azitromisin olacak şekilde eklenerek iki kat azalan sulandırılmaları yapıldı (12. kuyucuk kontrol grubu hariç). Antibiyotik eklediğimiz sıralardan (FOX ve AZM) her birine 10'ar µl VB, SB, SC ve CB'nin çözeltilerinden eklendi (12. kuyucuk olan kontrol grubu hariç). Son olarak *P. aeruginosa*'nın çeşitli dilüsyonlarını içeren çözeltileri hazırlanıp 2 saat süreyle 37°C'de inkübe edildi. 0,5 McFarland bulanıklıkta (1×10^8 CFU/ml) olan antimikrobiyal ajanı içeren MHB her bir kuyucuğa 100'er µl eklendi. Hazırlanan mikrodilüsyon plakları 35°C'de etüvde 24 saatlik inkübasyona bırakıldı. Ertesi gün MHA içeren petri kutuları 12 bölgeye ayrıldı. Mikrodilüsyon plağının her bir sırası bir petri kabına olacak şekilde kuyucuklardan halka öze ile örneklerden alınarak agar içerisine ekimler gerçekleştirildi. 24 saat inkübasyona bırakılarak değerlendirildi. Üremenin olmadığı en düşük ilaç konsantrasyonu, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) belirlendi.

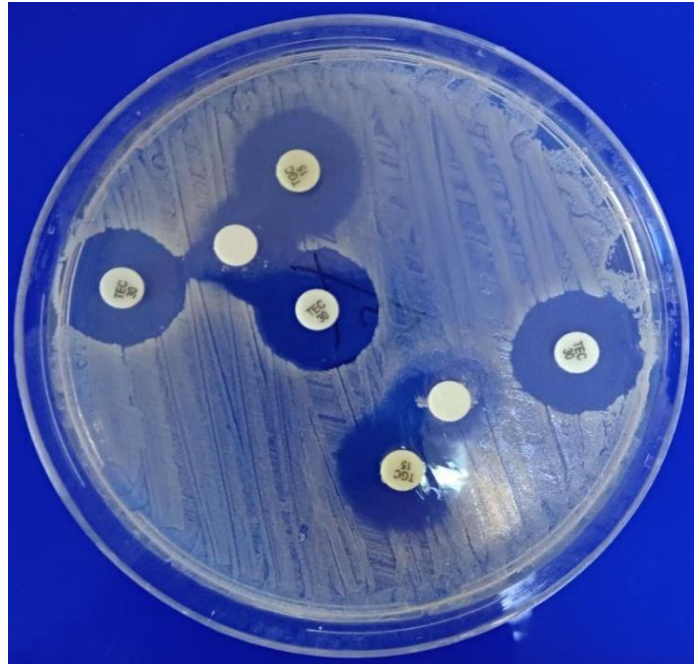
4. BULGULAR

4.1. İlaç ve Antibiyotik Etkileşimlerinin Disk Difüzyon Yöntemi Kullanılarak Değerlendirilmesi

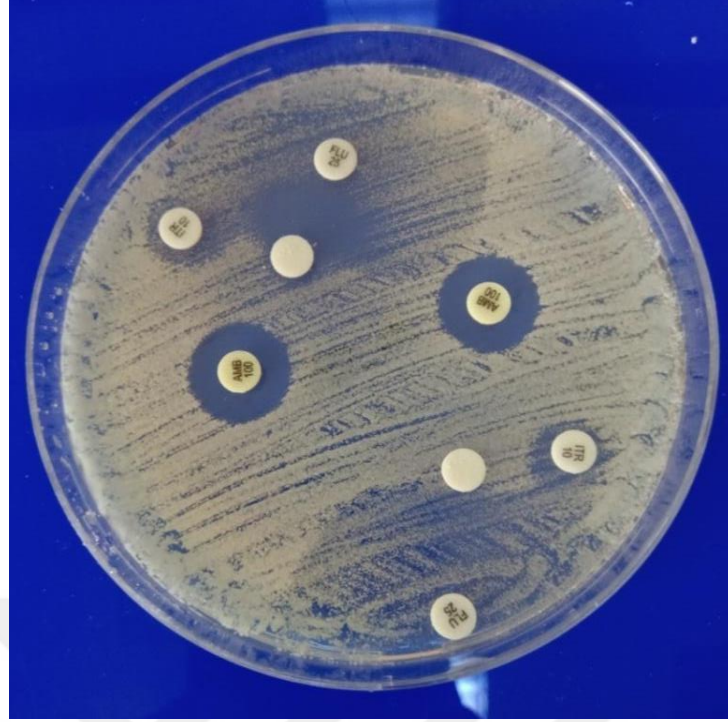
4.1.1. Asetilsalisilik Asit (S)

Tablo 4.1. Aspirin ile Etkileşimler

ASPIRİN	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	TEC, TGC
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	FLU, İTR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



Şekil 4. 1. Aspirin 3 ile TEC ve TGC sinerji

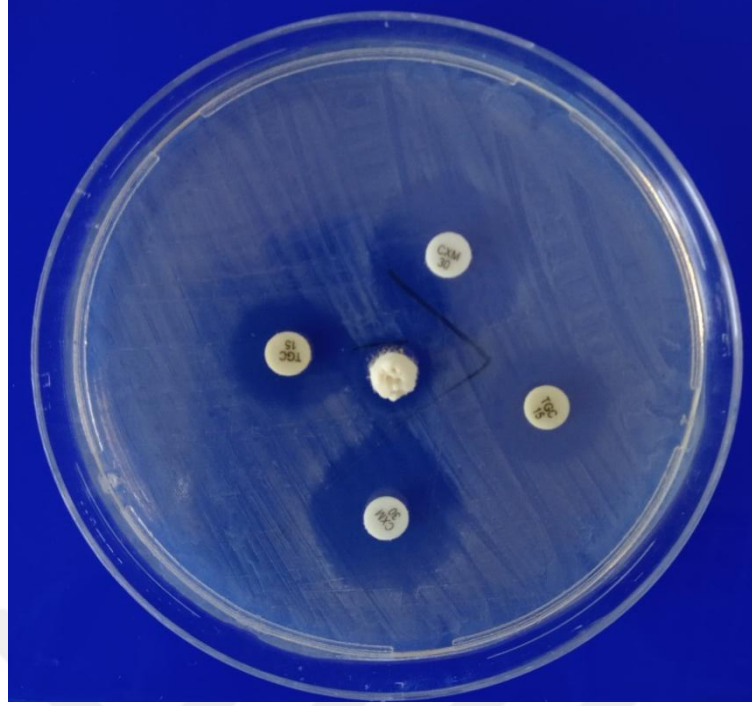


Şekil 4.2. Aspirin 8 ile FLU ve İTR sinerji

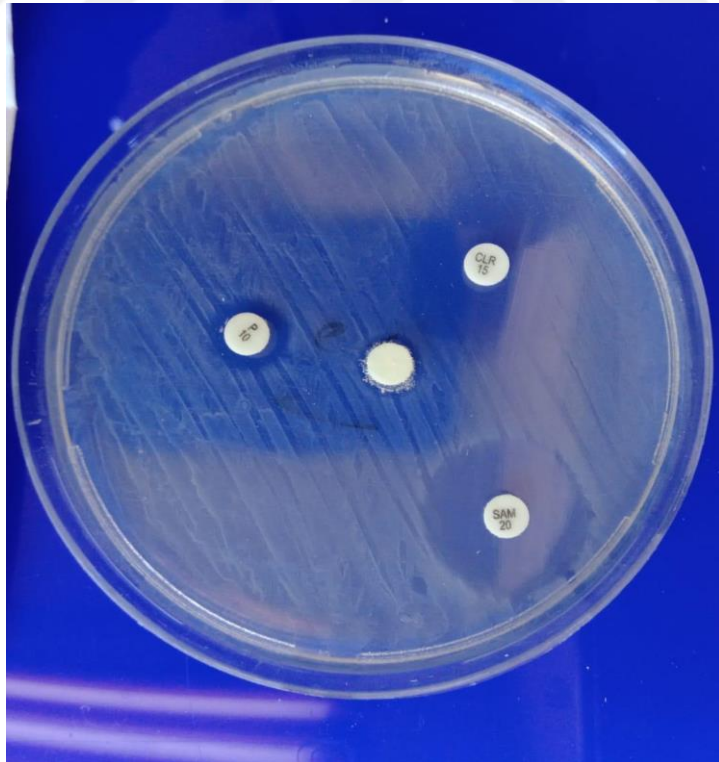
4.1.2. Amlodipin (V)

Tablo 4.2. Vazkor ile Etkileşimler

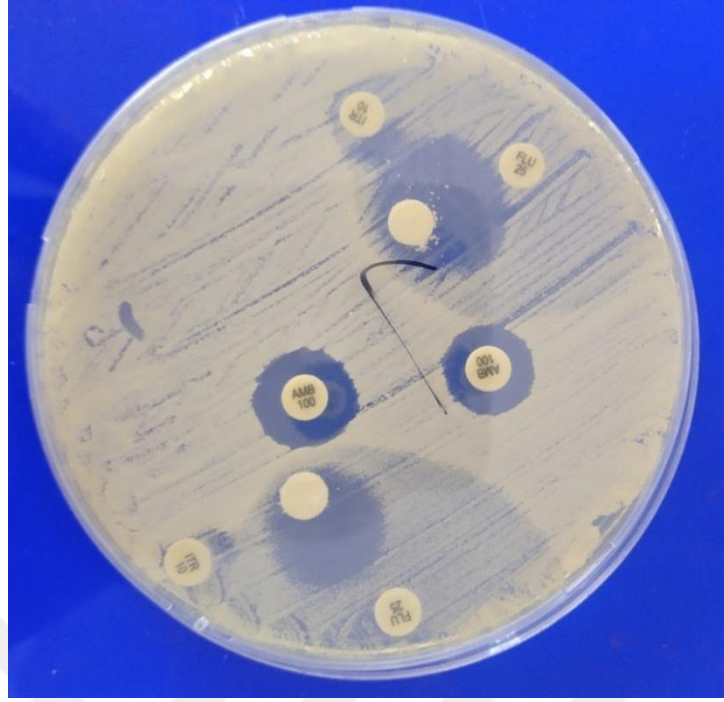
VAZKOR	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	CXM, TGC, CLR
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	FLU, İTR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	LEV
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



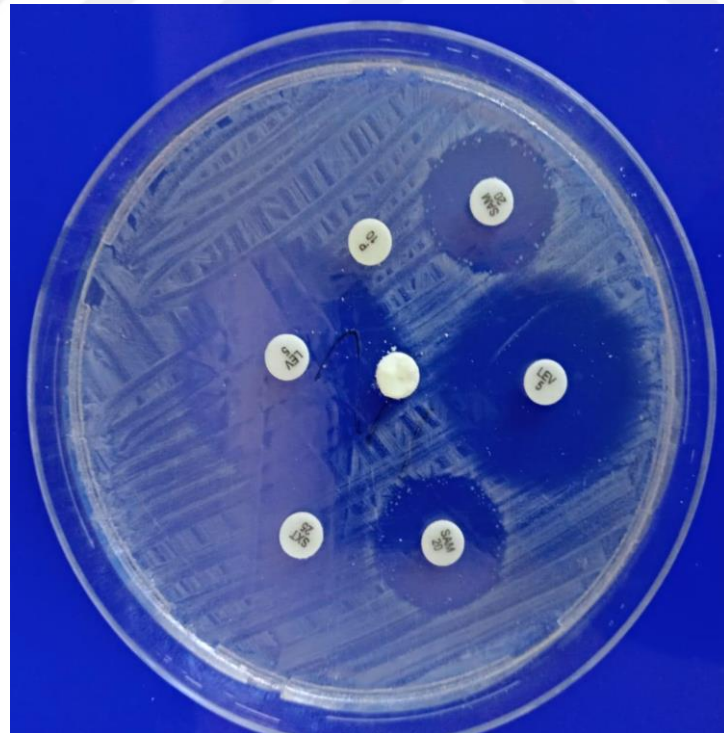
Şekil 4.3. Vazkor 6 ile CXM ve TGC sinerji



Şekil 4.4. Vazkor 6 ile CLR sinerji



Şekil 4.5. Vazkor 8 ile FLU ve ITR sinerji

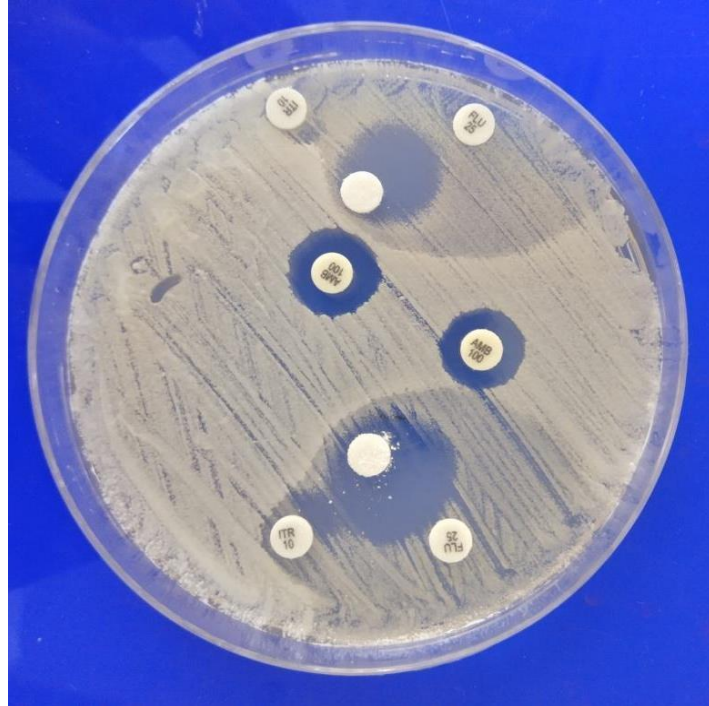


Şekil 4.6. Vazkor 11 ile LEV sinerji

4.1.3. Atorvastatin (A)

Tablo 4.3. Ator ile Etkileşimler

ATOR	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	FLU, İTR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X

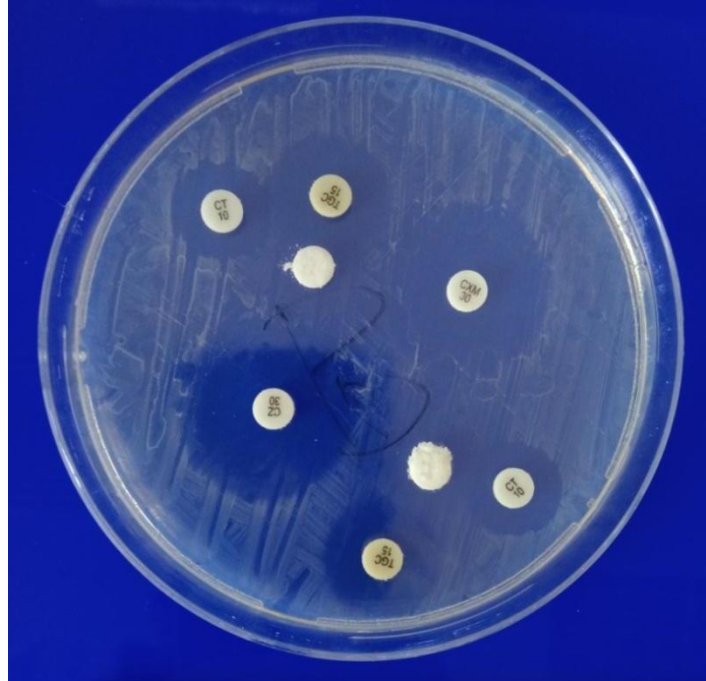


Şekil 4.7. Ator 8 A ile FLU ve İTR sinerji

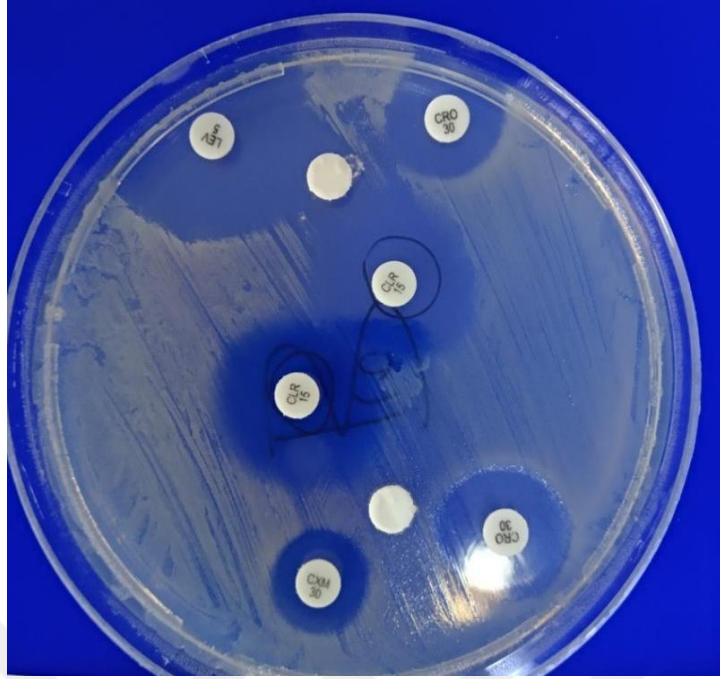
4.1.4. Metoprolol (B)

Tablo 4.4. Beloc ile Etkileşimler

BELOC	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	CT
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	X
10. <i>A. baumannii</i>	CLR
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



Şekil 4.8. Beloc 6 ile CT sinerji

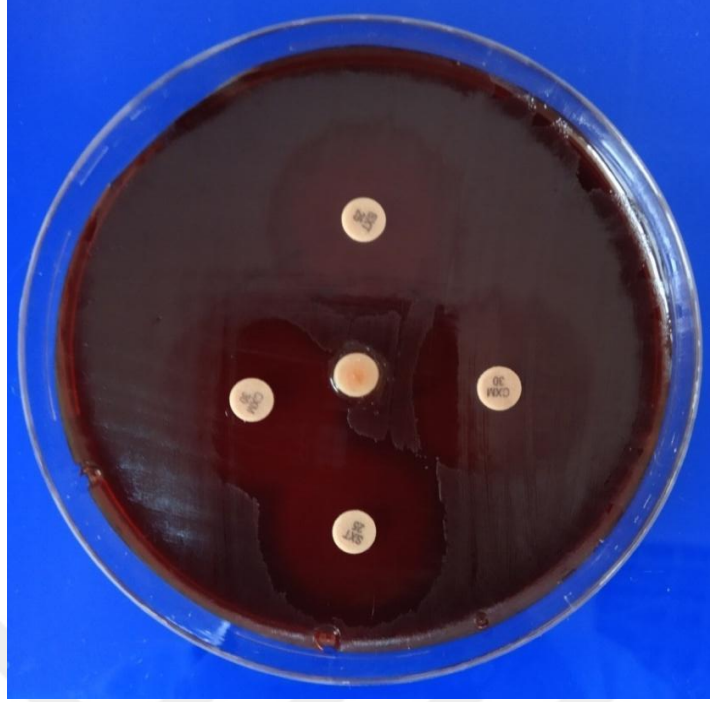


Şekil 4.9. Beloc 10 ile CLR sinerji

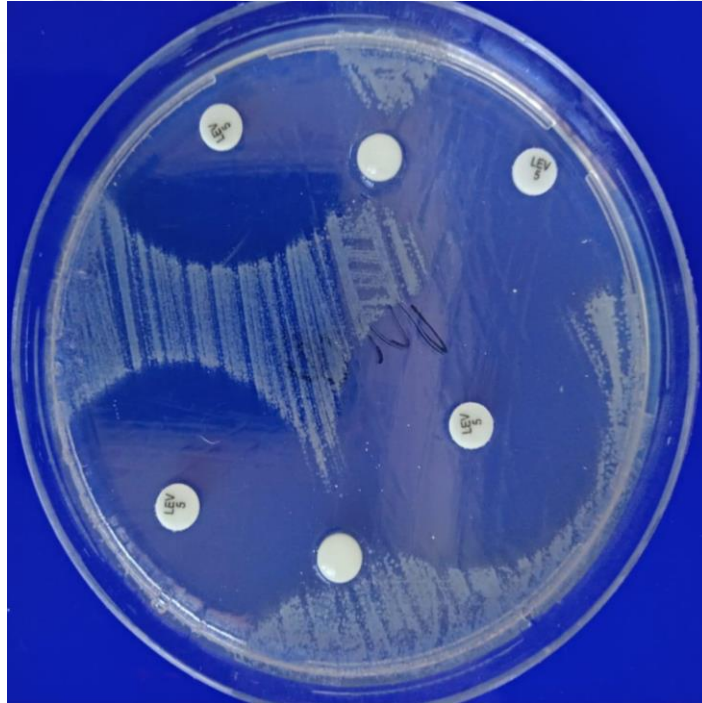
4.1.5. Metformin (M)

Tablo 4.5. Glifor ile Etkileşimler

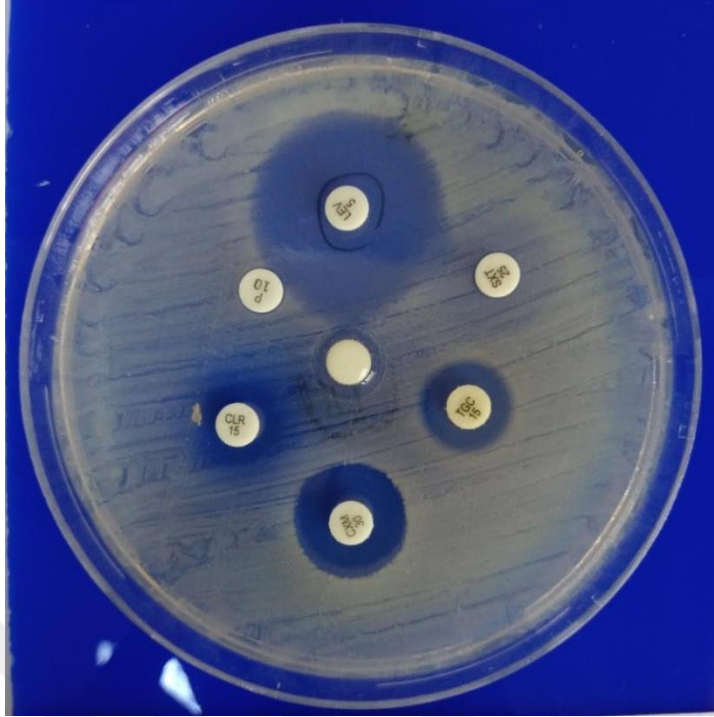
GLİFOR	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	CXM
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	X
10. <i>A. baumannii</i>	LEV
11. <i>K. pneumoniae</i>	LEV
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



Şekil 4.10. Metformin 5 ile CXM sinerji



Şekil 4.11. Metformin 10 ile LEV sinerji

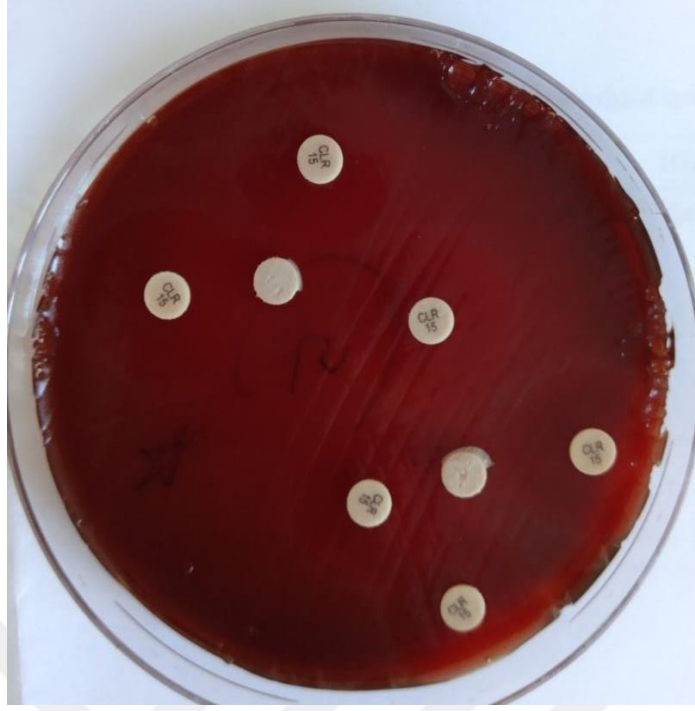


Şekil 4.12. Metformin 11 ile LEV sinerji

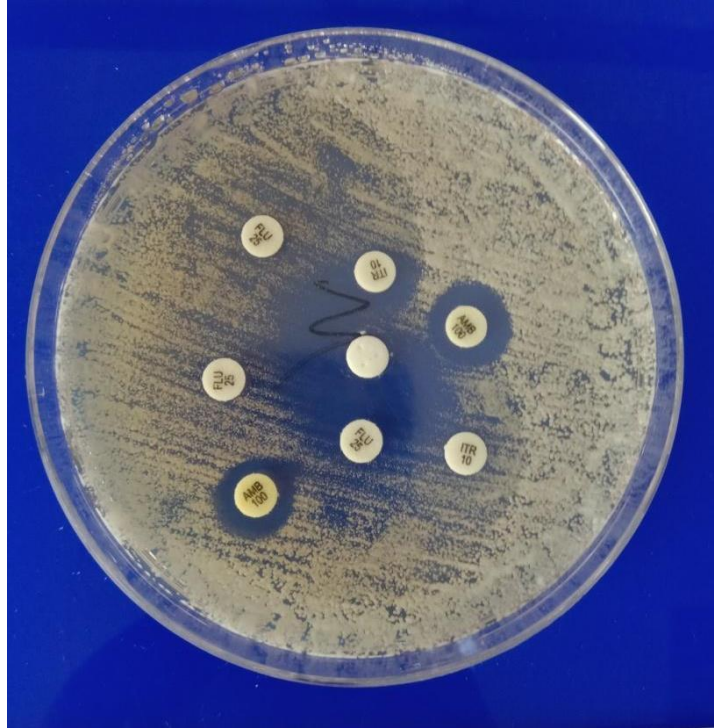
4.1.6. Varfarin (C)

Tablo 4.6. Coumadin ile Etkileşimler

COUMADİN	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	CLR
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	FLU, İTR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



Şekil 4.13. Coumadin 5 ile CLR sinerji



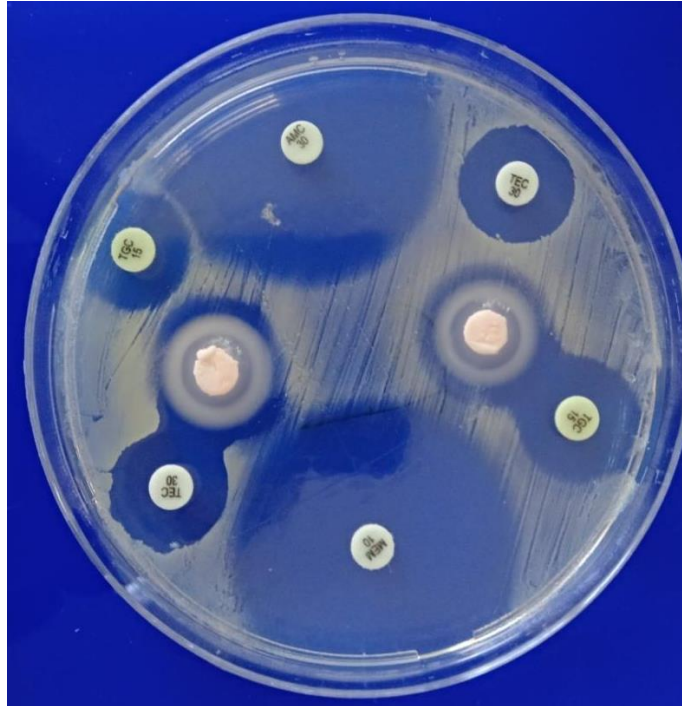
Şekil 4.14. Coumadin 8 ile FLU ve ITR sinerji

4.1.7. Klopidoğrel (P)

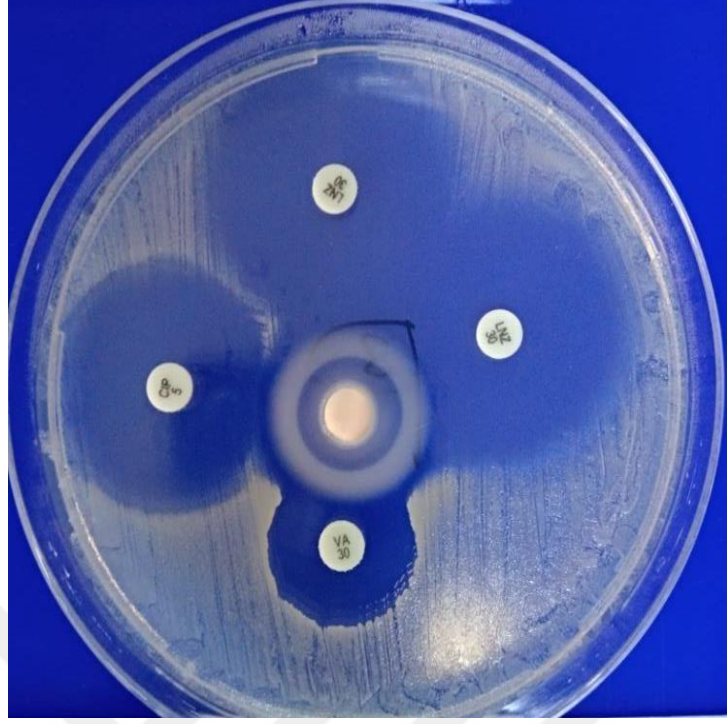
Tablo 4.7. Plavix ile Etkileşimler

PLAVİX	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	TEC, TGC, CIP, CLR
5. <i>E. faecalis</i>	MEM, VA, TGC, P, CLR
6. <i>E. coli</i>	CXM, TGC
7. <i>P. aeruginosa</i>	TGC, AK
8. <i>C. albicans</i>	FLU, İTR
10. <i>A. baumannii</i>	AMC, TGC, CLR
11. <i>K. pneumoniae</i>	TE, CT, LEV
12. <i>S. aureus</i> MRSA	TEC, CXM

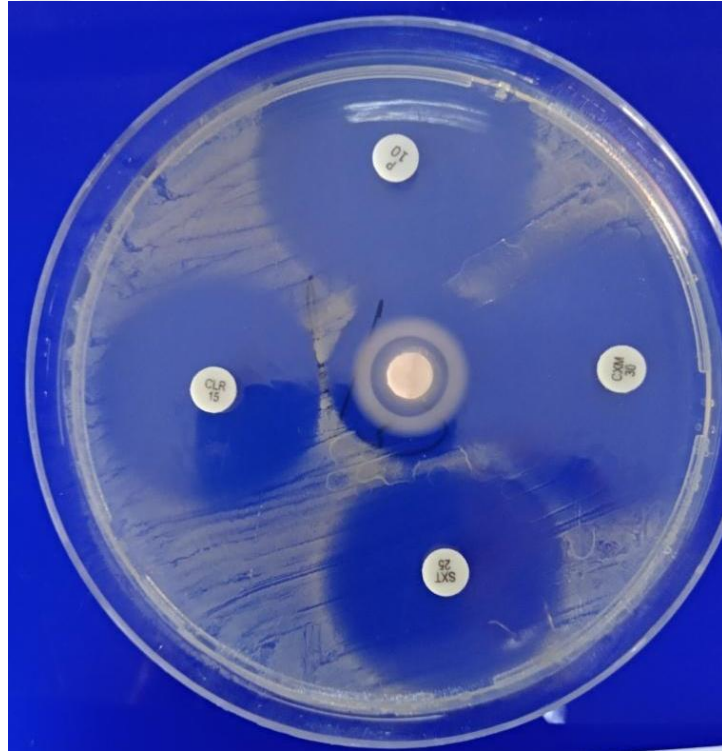
Not: Tabloda kırmızı ile gösterilen antibiyotikler, antagonistik etkileşimlere aittir.



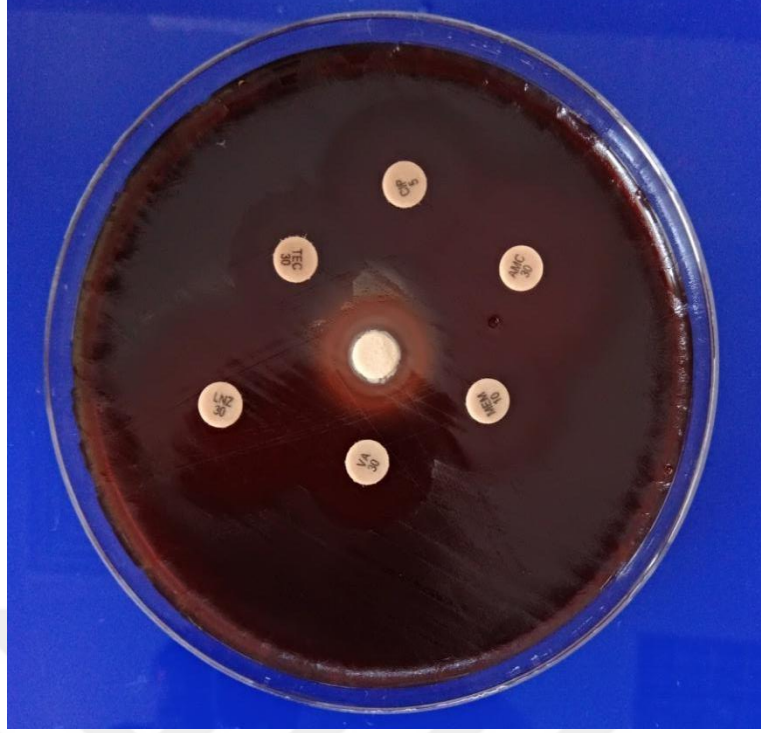
Şekil 4.15. Plavix 3 ile TEC ve TGC sinerji



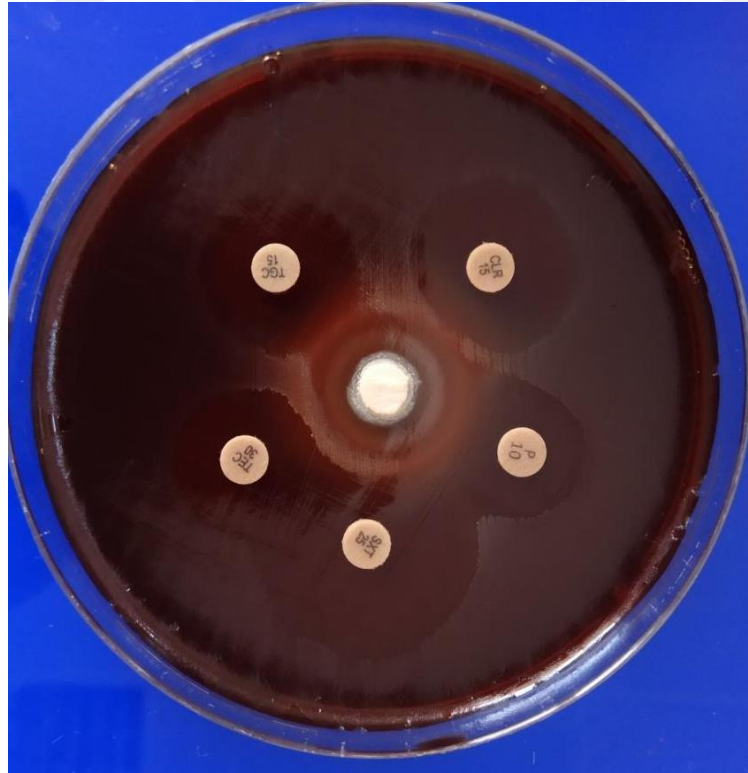
Şekil 4.16. Plavix 3 ile CIP arasında antagonizma



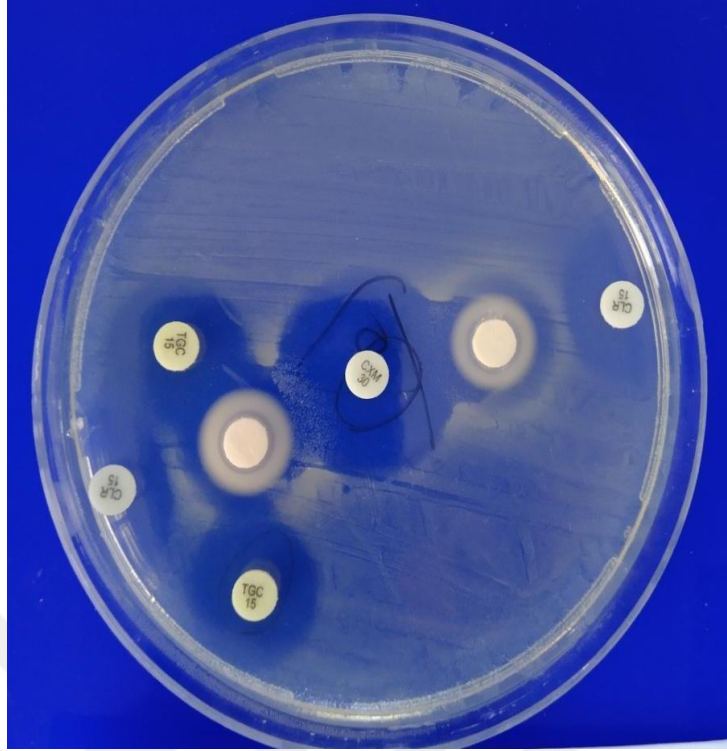
Şekil 4.17. Plavix 3 ile CLR arasında antagonizma



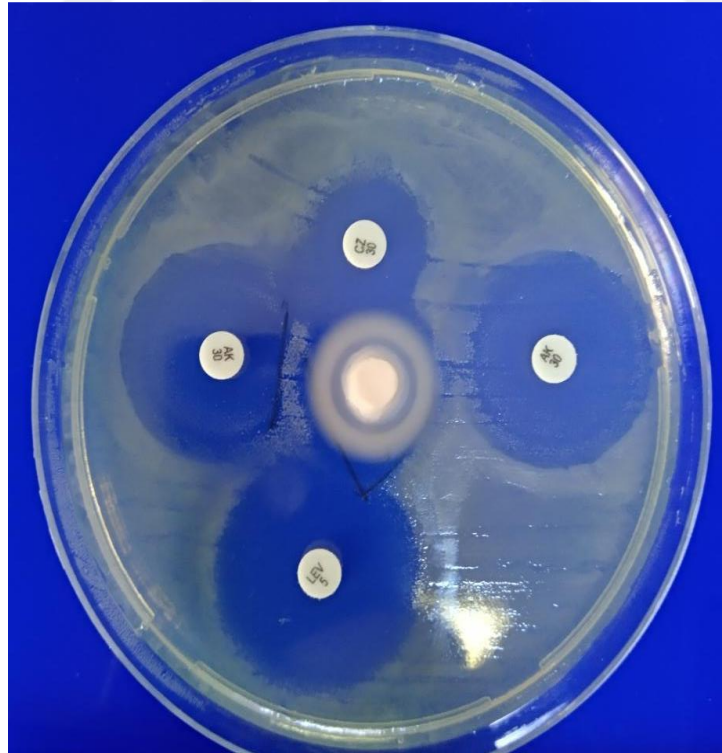
Şekil 4.18. Plavix 5 ile MEM ve VA sinerji



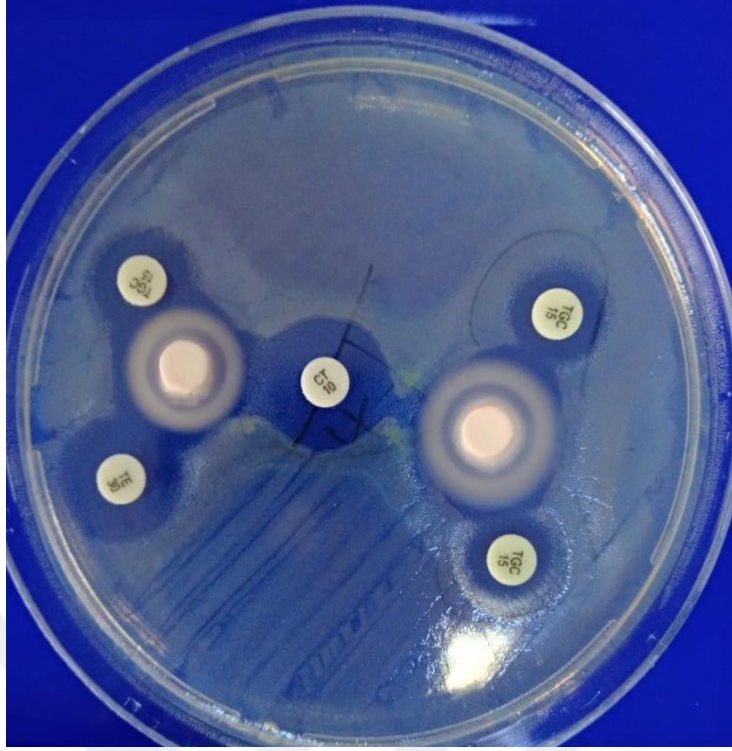
Şekil 4.19. Plavix 5 ile TGC ve P sinerji, CLR ile antagonizma



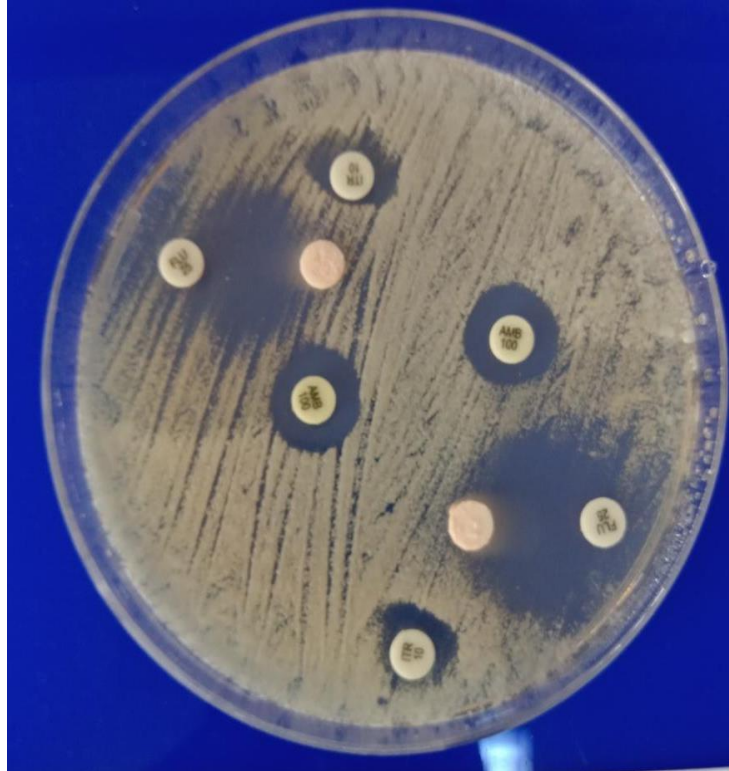
Şekil 4.20. Plavix 6 ile CXM ve TGC sinerji



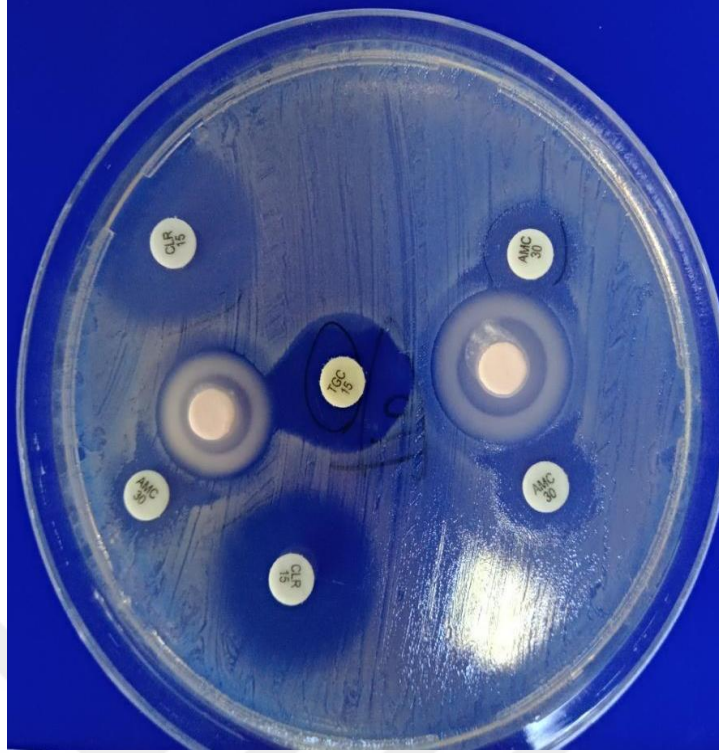
Şekil 4.21. Plavix 7 ile AK antagonizma



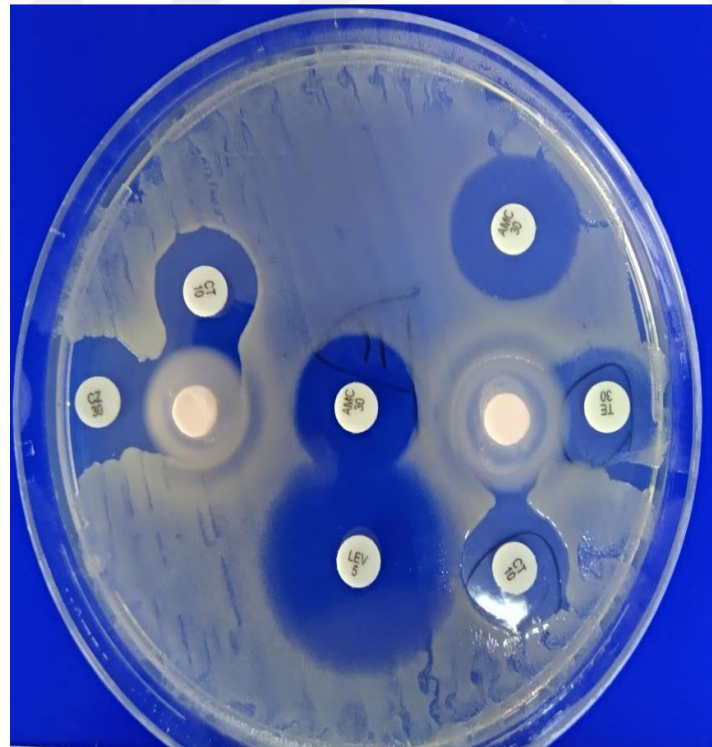
Şekil 4.22. Plavix 7 ile TGC sinerji



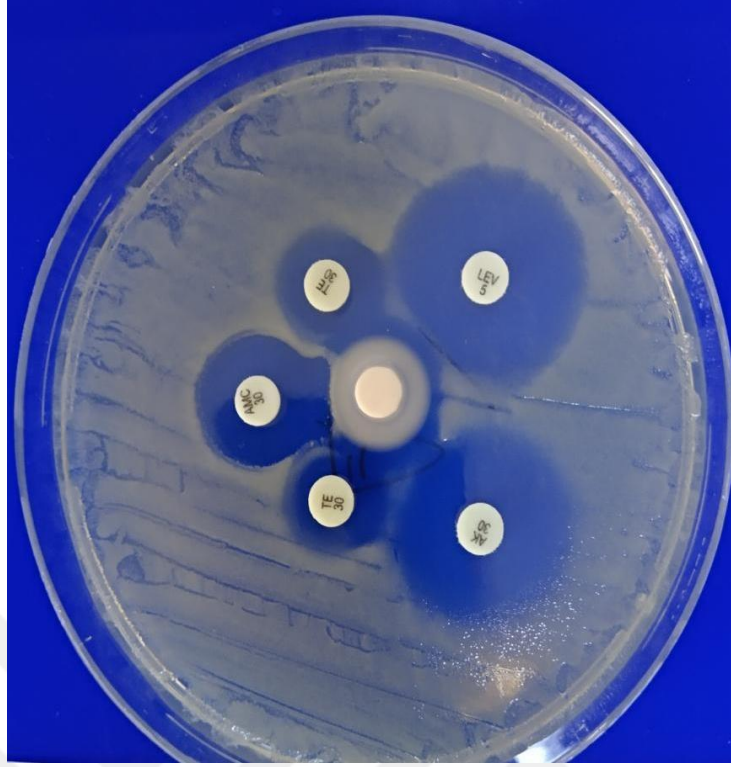
Şekil 4.23. Plavix 8 ile FLU ve ITR sinerji



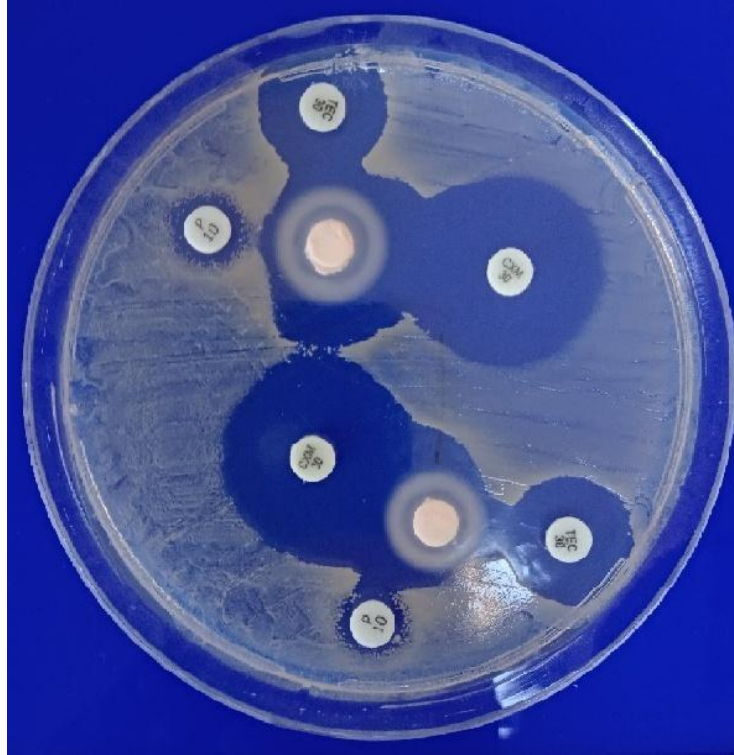
Şekil 4.24. Plavix 10 ile TGC ve AMC sinerji, CLR antagonizma



Şekil 4.25. Plavix 11 TE ve CT sinerji



Şekil 4.26. Plavix 11 TE sinerji, LEV antagonizma



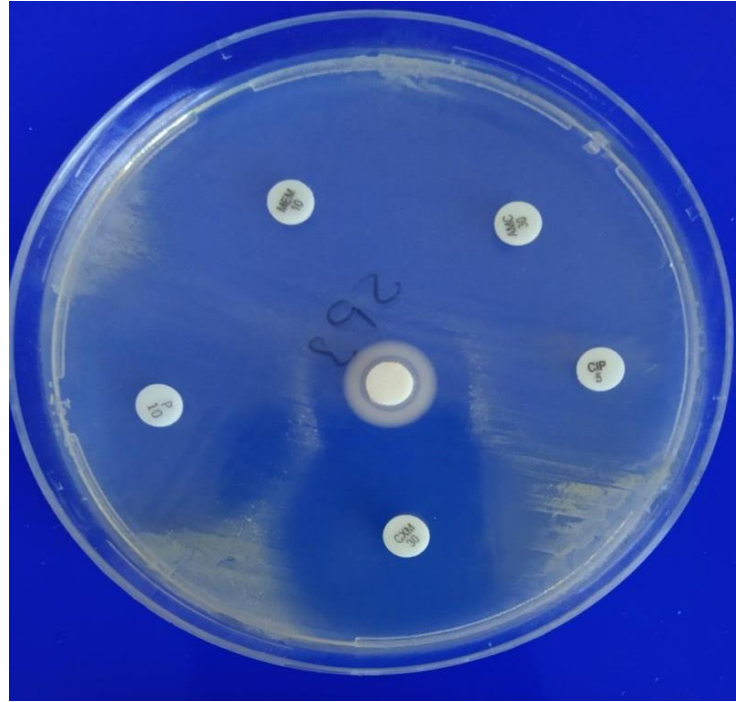
Şekil 4.27. Plavix 12 ile TEC ve CXM sinerji

4.2. İkili İlaç Kombinasyonları ve Antibiyotik Etkileşimlerinin Disk Difüzyon Yöntemi Kullanılarak Değerlendirilmesi

4.2.1. Asetilsalisilik Asit ve Klopidoğrel

Tablo 4.8. Aspirin ve Plavix ile Etkileşimler

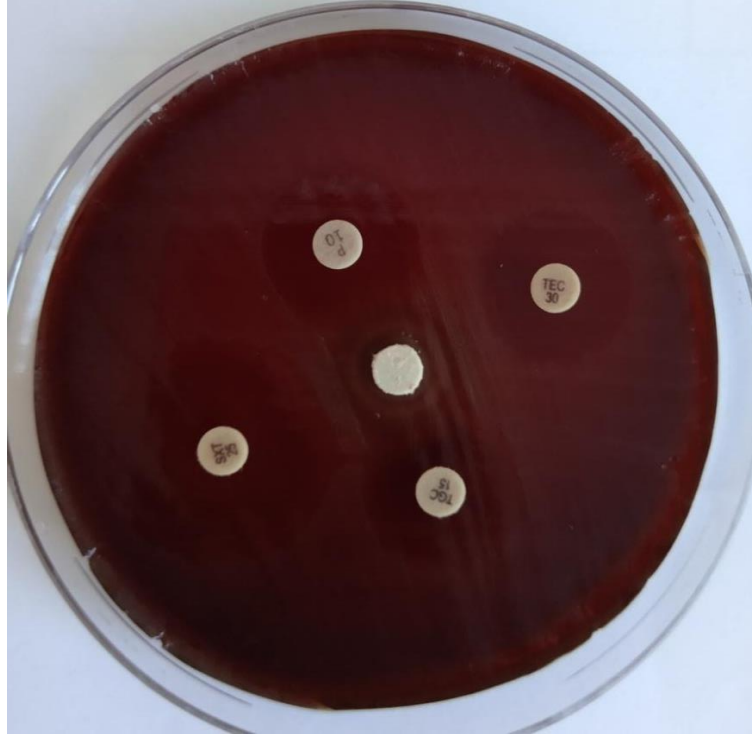
SP (ASPIRİN+PLAVİX)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	CXM
5. <i>E. faecalis</i>	TGC, P, SXT
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	CT
8. <i>C. albicans</i>	FLU, İTR
10. <i>A. baumannii</i>	CT, AK, TGC, CLR
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



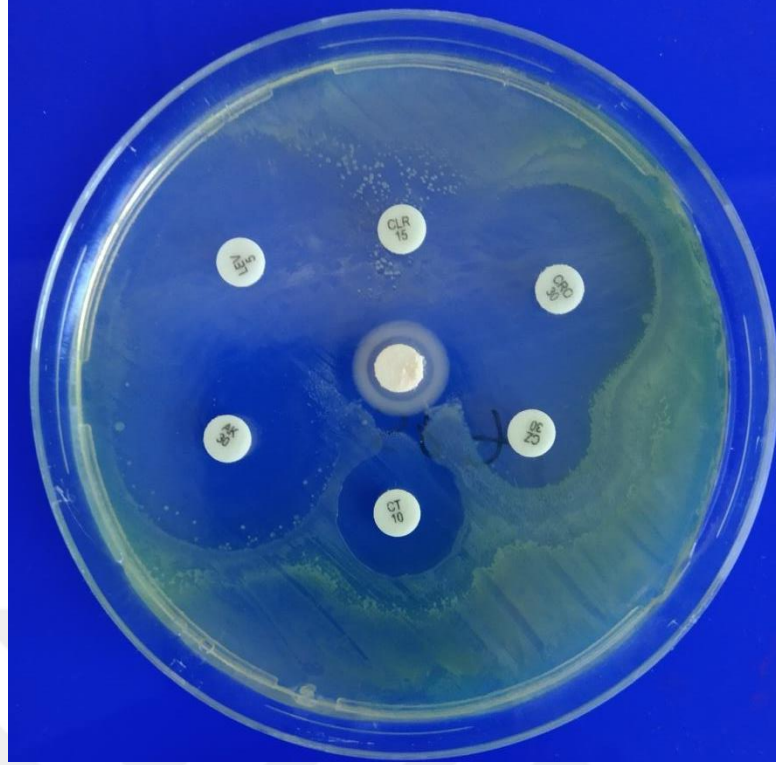
Şekil 4.28. SP 3 ile CXM sinerji



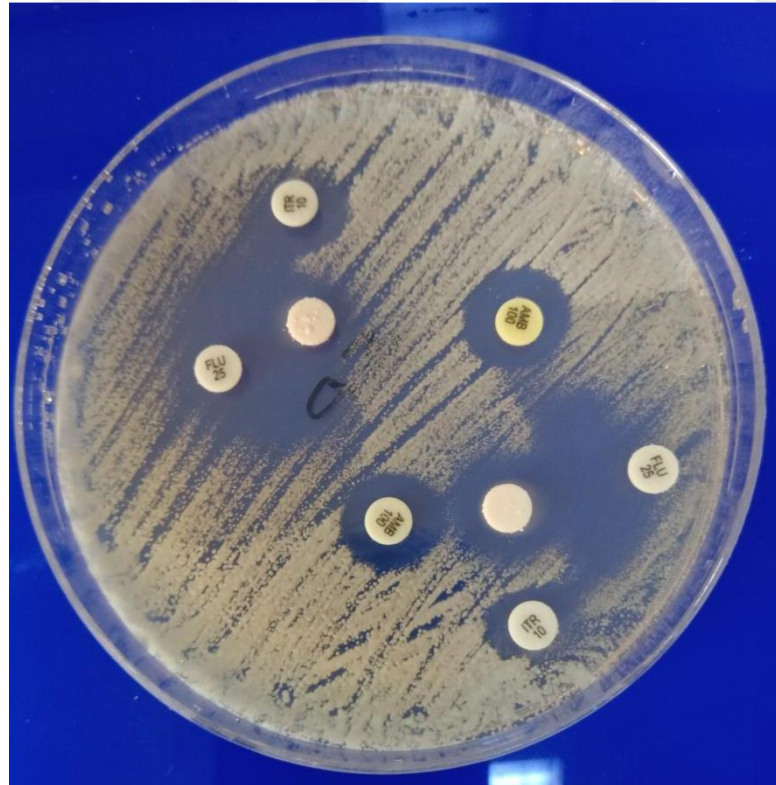
Şekil 4.29. SP 5 ile TGC ve P sinerji



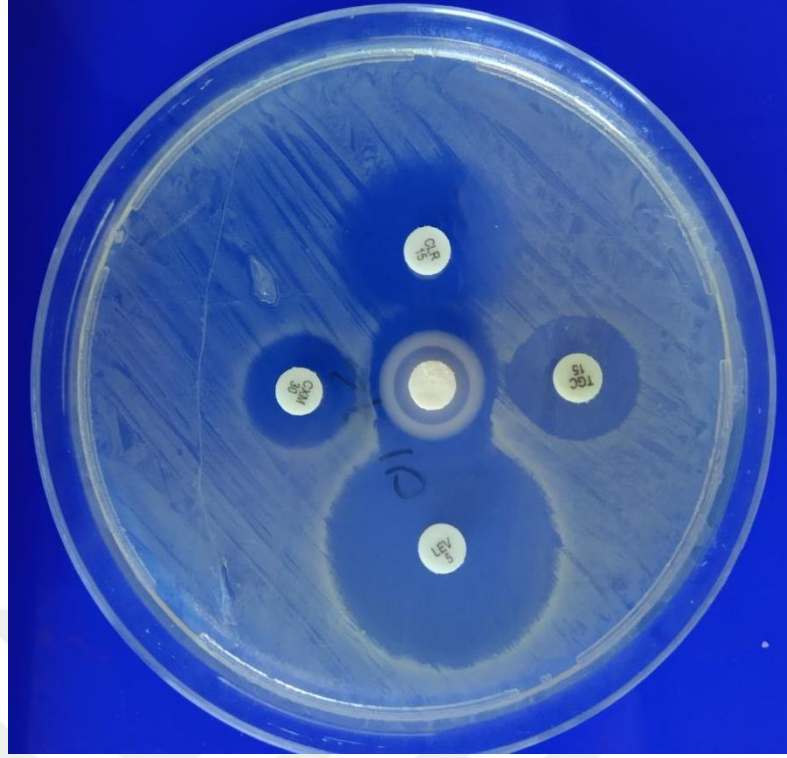
Şekil 4.30. SP 5 ile TGC ve P sinerji, SXT antagonizma



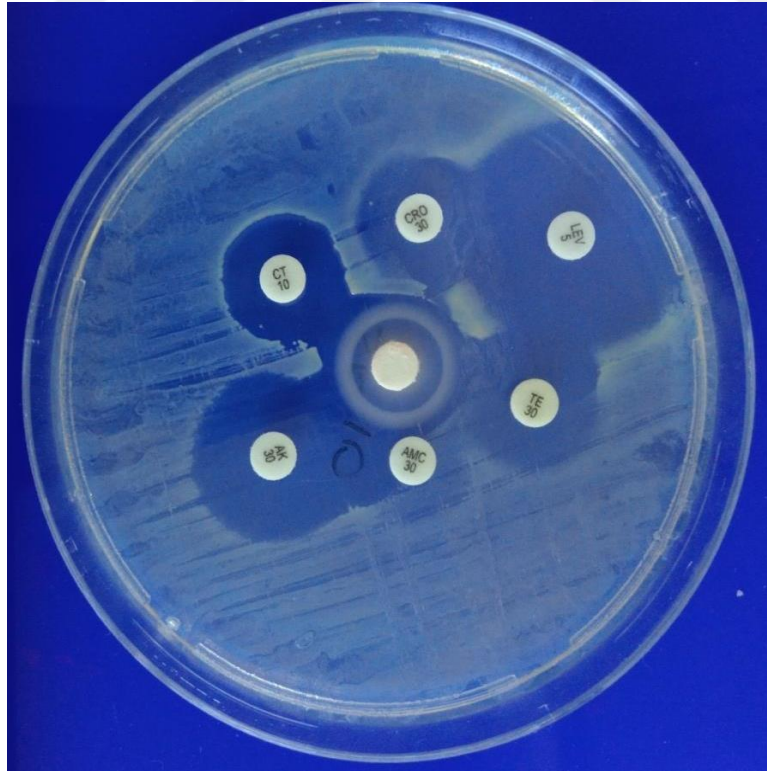
Şekil 4.31. SP 7 ile CT sinerji



Şekil 4.32. SP 8 ile FLU ve ITR sinerji



Şekil 4.33. SP 10 ile TGC sinerji, CLR antagonizma

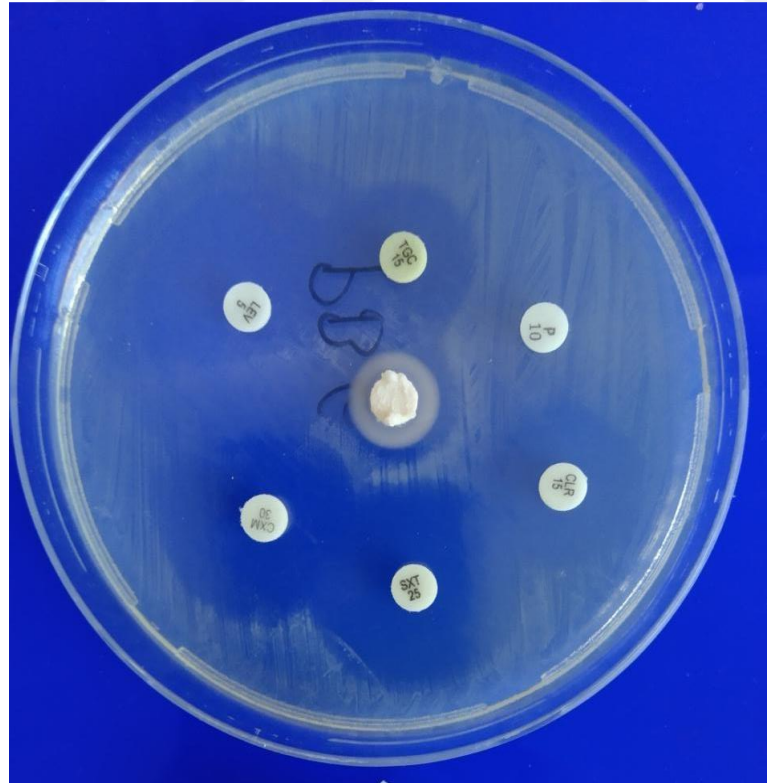


Şekil 4.34. SP 10 ile CT ve AK sinerji

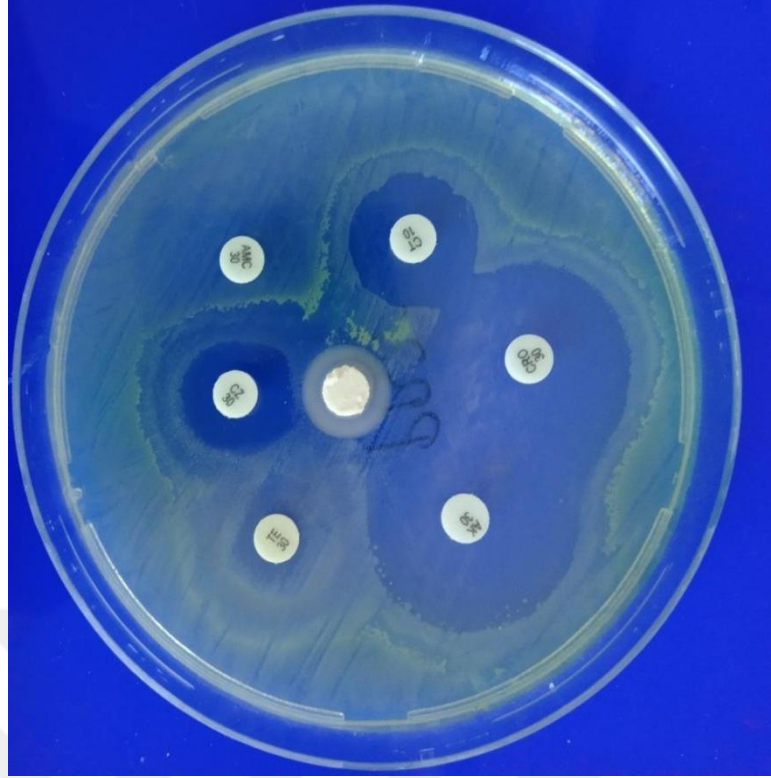
4.2.2. Klopidoğrel ve Metoprolol

Tablo 4.9. Plavix ve Beloc ile Etkileşimler

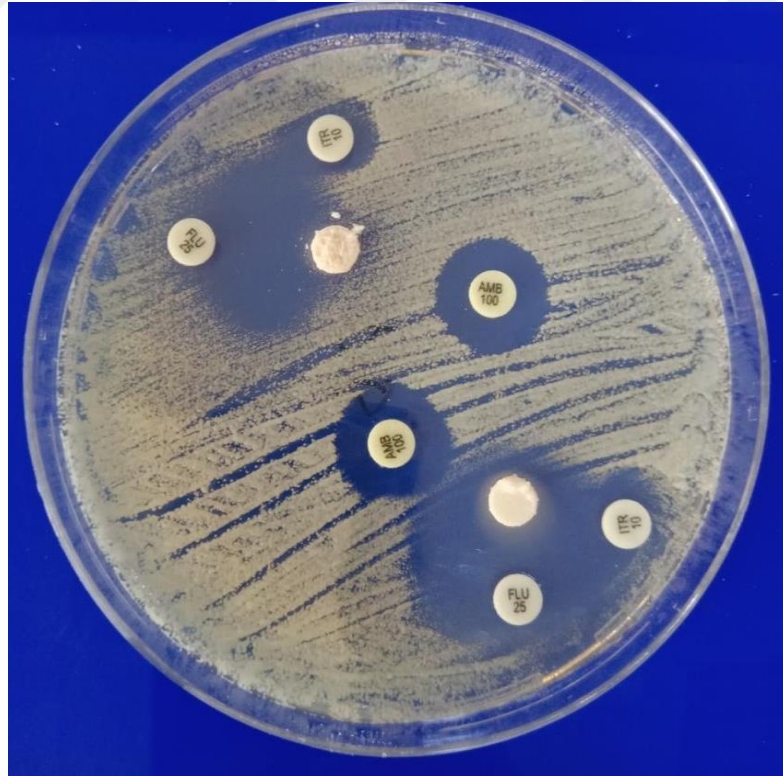
PB (PLAVIX+BELOC)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	CXM, TGC
7. <i>P. aeruginosa</i>	CZ
8. <i>C. albicans</i>	FLU, İTR, AMB
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	CXM



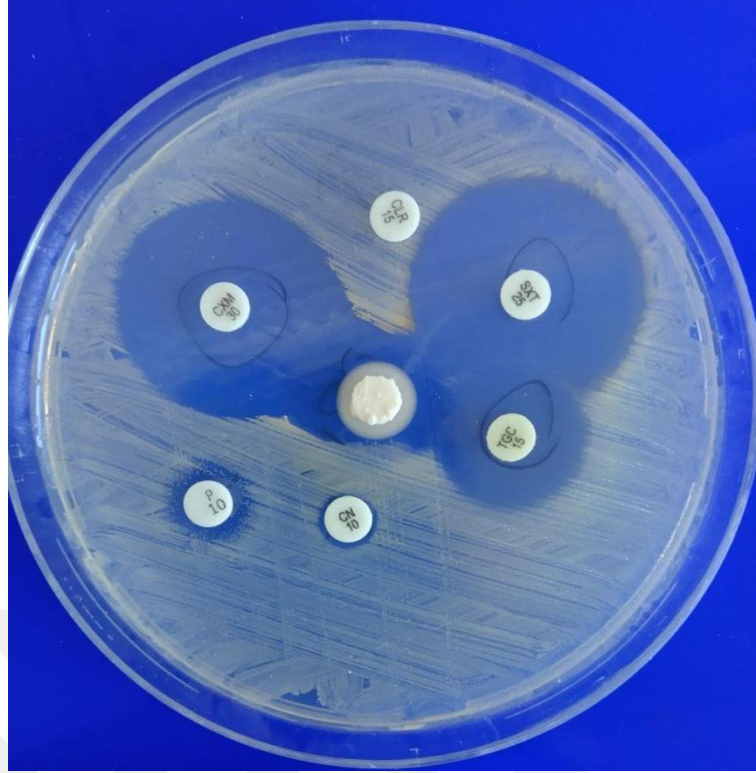
Şekil 4.35. PB 6 ile CXM ve TGC sinerji



Şekil 4.36. PB 7 ile CZ sinerji



Şekil 4.37. PB 8 ile FLU, İTR ve AMB sinerji

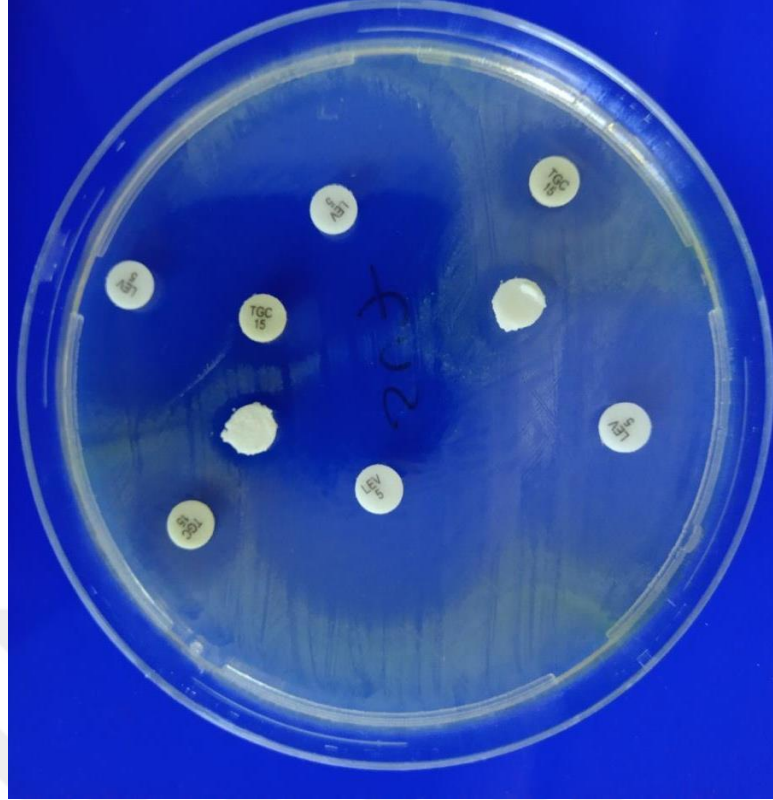


Şekil 4.38. PB 12 ile CXM sinerji

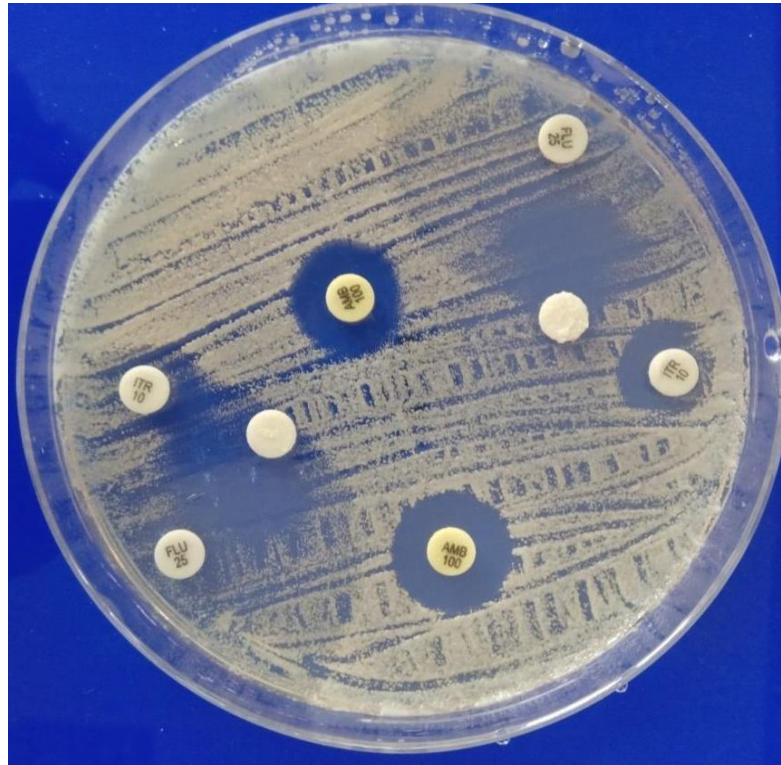
4.2.3. Asetilsalisilik Asit ve Amlodipin

Tablo 4.10. Aspirin ve Vazkor ile Etkileşimler

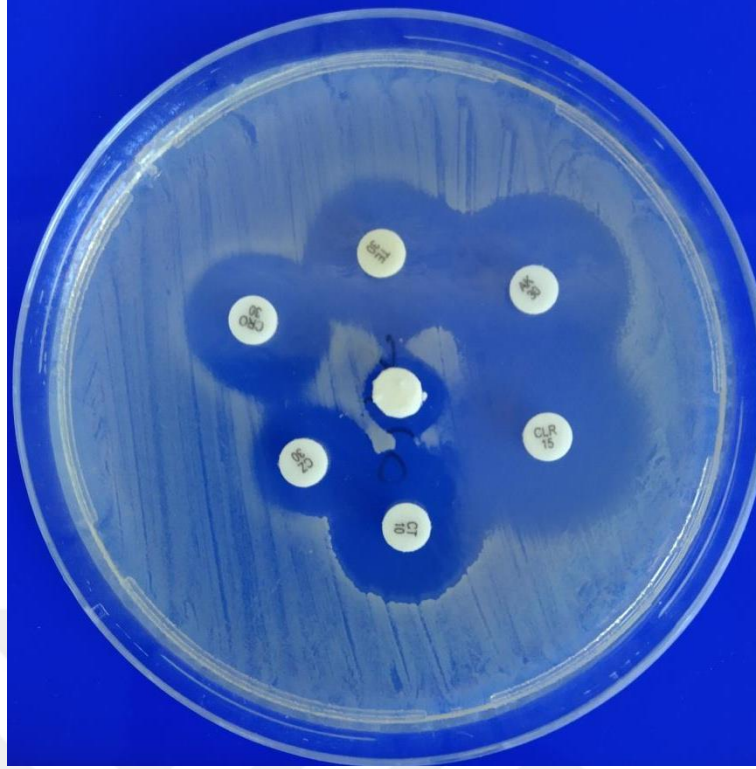
SV (ASPIRİN+VAZKOR)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	TGC
8. <i>C. albicans</i>	FLU, İTR
10. <i>A. baumannii</i>	TE, CT, CLR
11. <i>K. pneumoniae</i>	TE, CZ
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



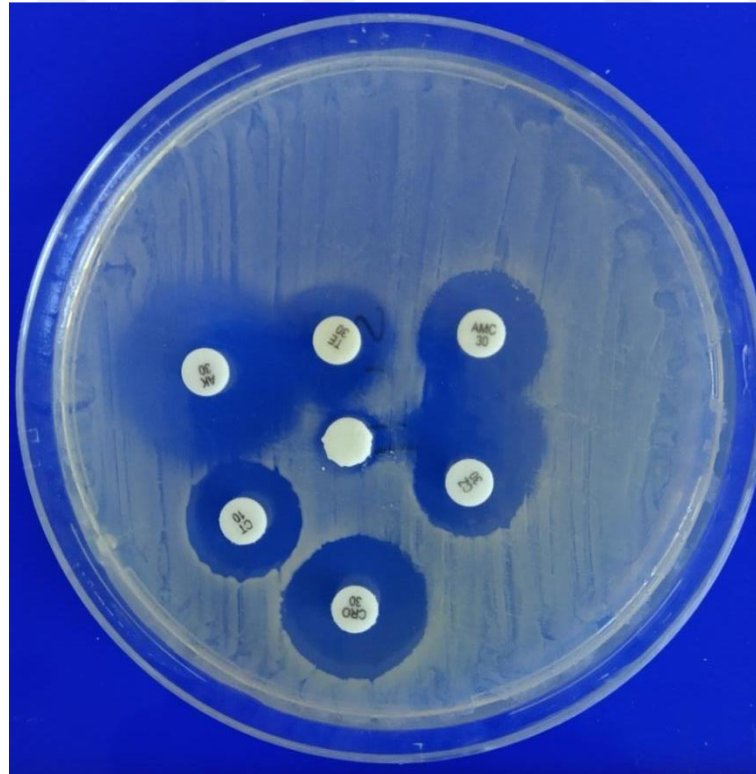
Şekil 4.39. SV 7 ile TGC arasında antagonizma



Şekil 4.40. SV 8 ile FLU ve İTR sinerji



Şekil 4.41. SV 10 ile TE, CT ve CLR sinerji

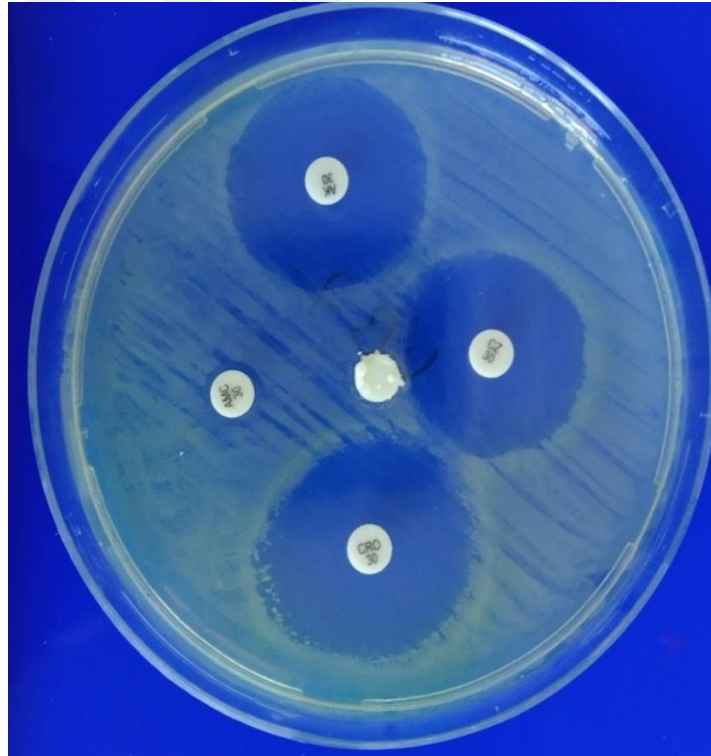


Şekil 4.42. SV 11 ile TE ve CZ sinerji

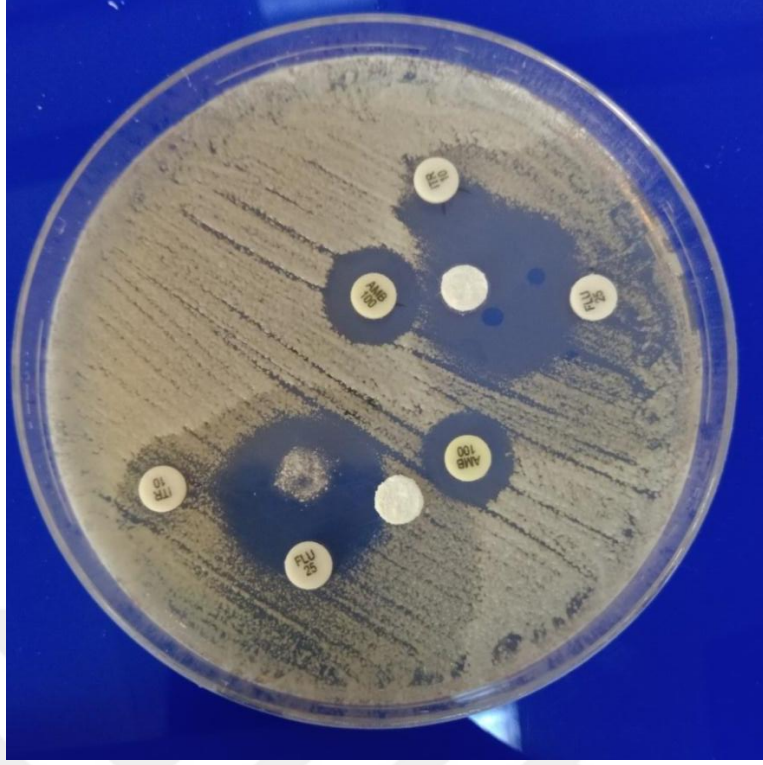
4.2.4. Amlodipin ve Metoprolol

Tablo 4.11. Vazkor ve Beloc ile Etkileşimler

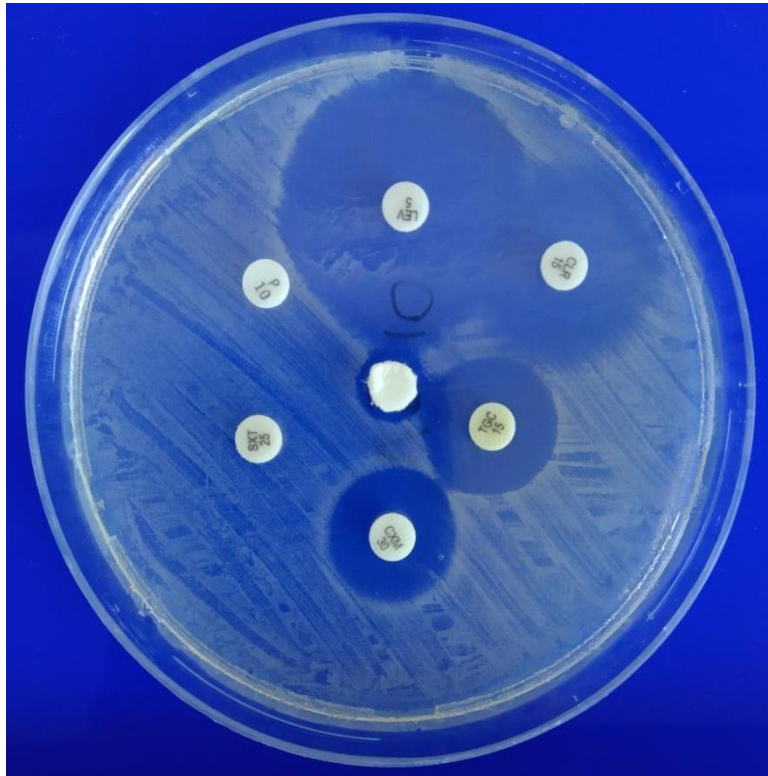
VB (VAZKOR+BELOC)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	CZ
8. <i>C. albicans</i>	FLU, İTR
10. <i>A. baumannii</i>	TGC, LEV, TE
11. <i>K. pneumoniae</i>	TE, CRO
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



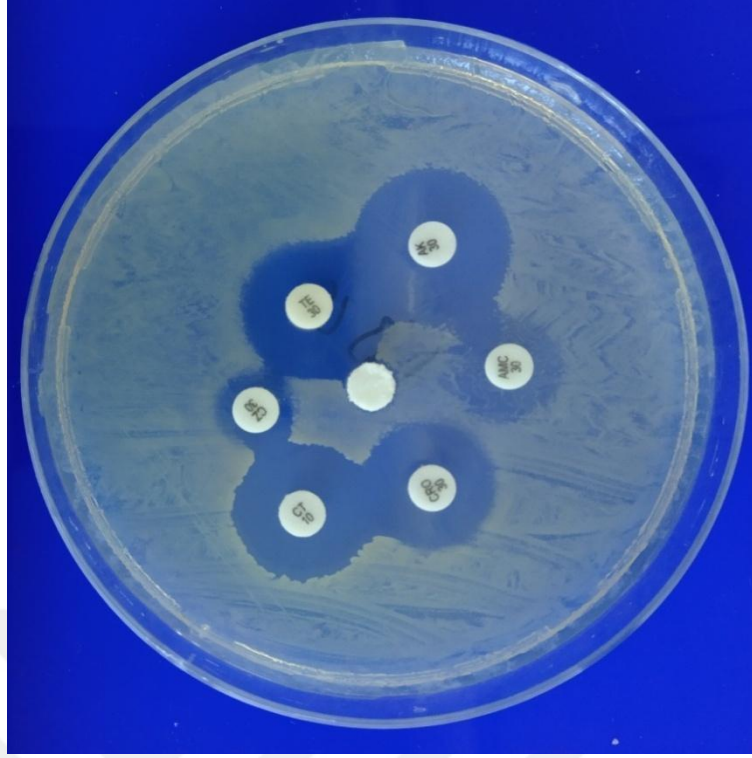
Şekil 4.43. VB 7 ile CZ antagonizma



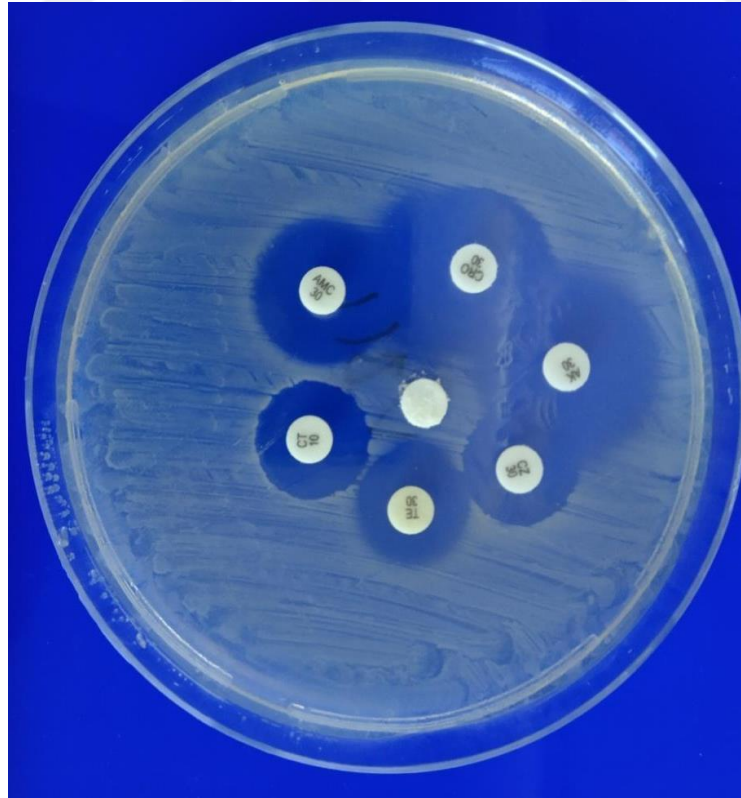
Şekil 4.44. VB 8 ile FLU ve ITR sinerji



Şekil 4.45. VB 10 ile TGC ve LEV sinerji



Şekil 4.46. VB 10 ile TE sinerji

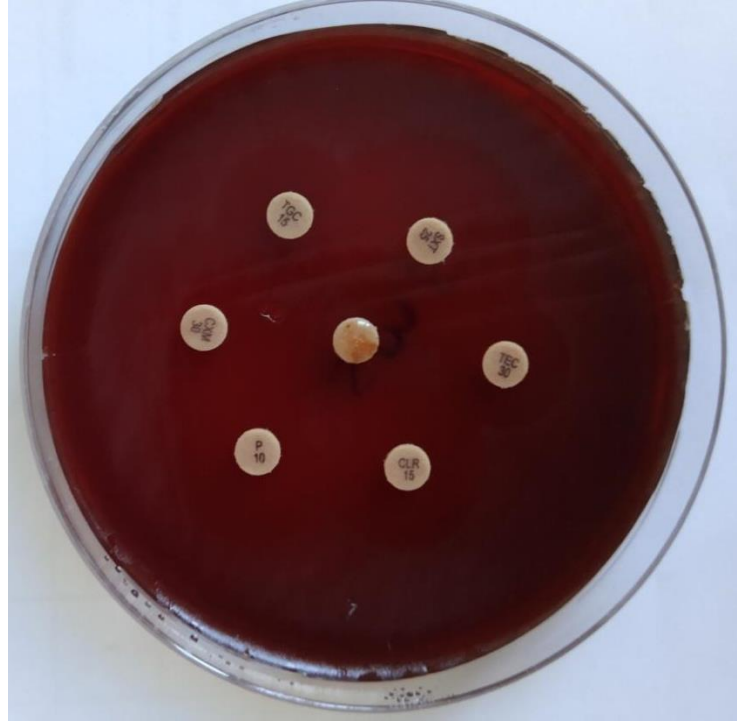


Şekil 4.47. VB 11 ile TE ve CRO sinerji

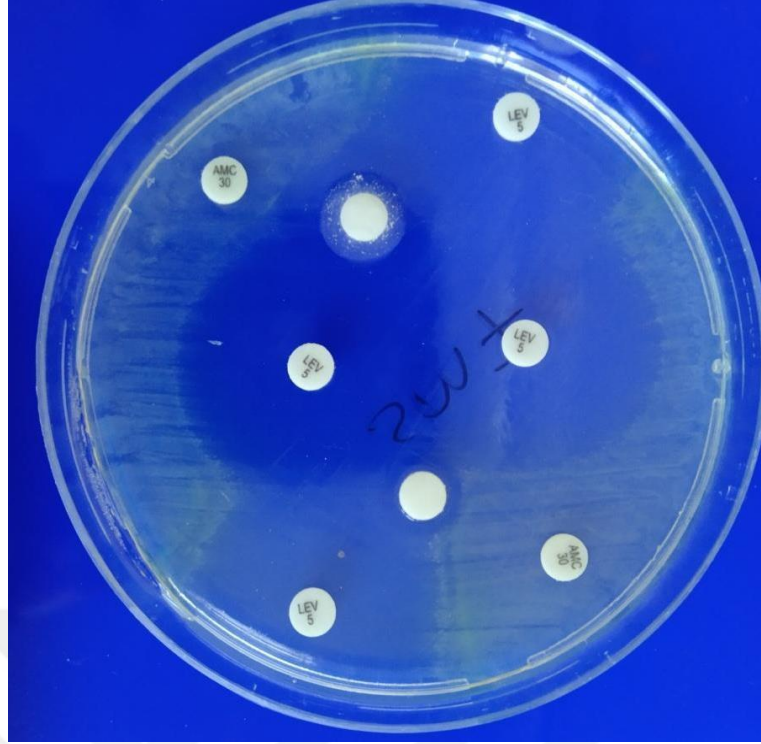
4.2.5. Asetilsalisilik Asit ve Metformin

Tablo 4.12. Aspirin ve Glifor ile Etkileşimler

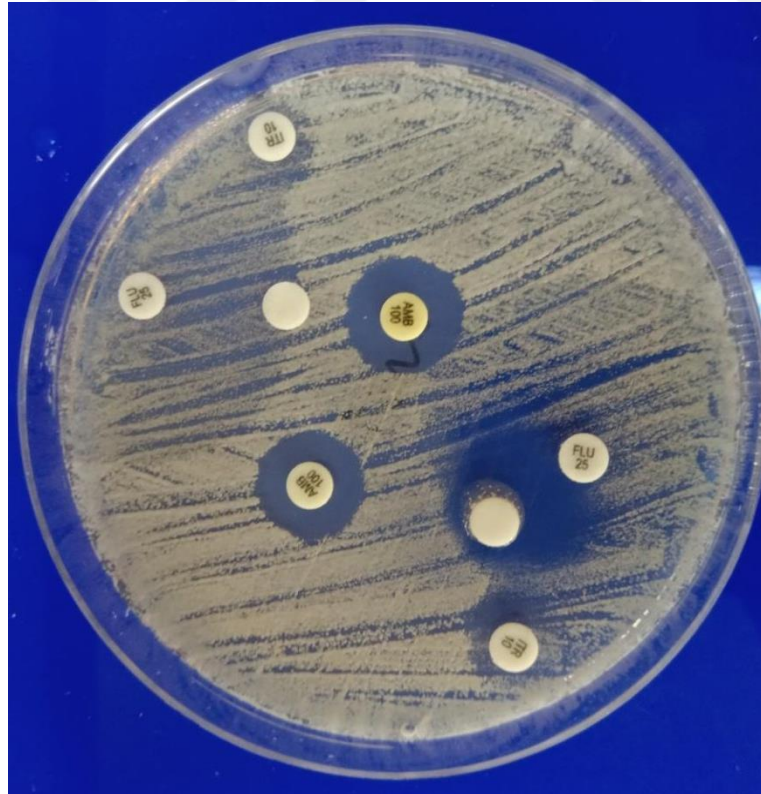
SM (ASPIRİN+GLİFOR)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	SXT, LNZ
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	LEV
8. <i>C. albicans</i>	FLU, İTR
10. <i>A. baumannii</i>	TGC
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



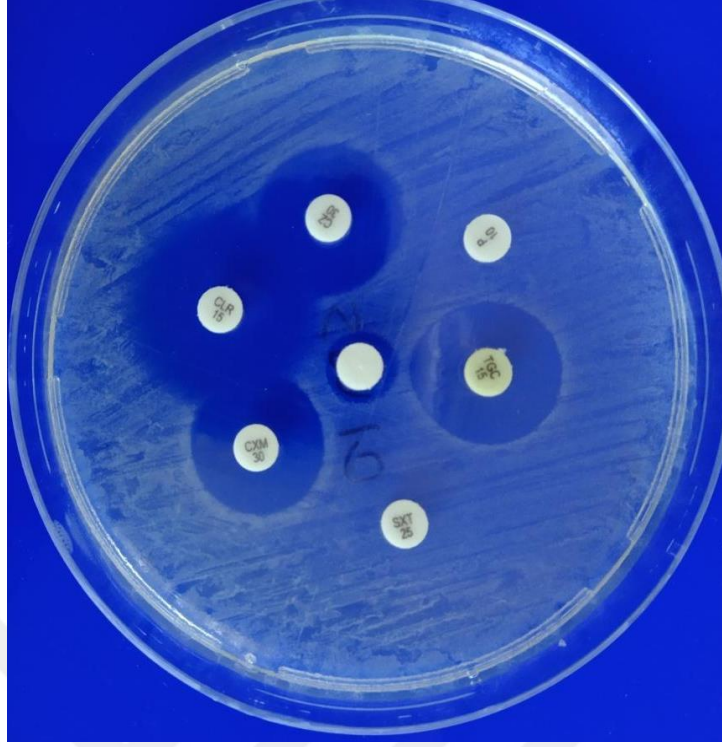
Şekil 4.48. SM 5 ile SXT antagonizma, LNZ sinerji



Şekil 4.49. SM 7 ile LEV sinerji



Şekil 4.50. SM 8 ile FLU ve ITR sinerji

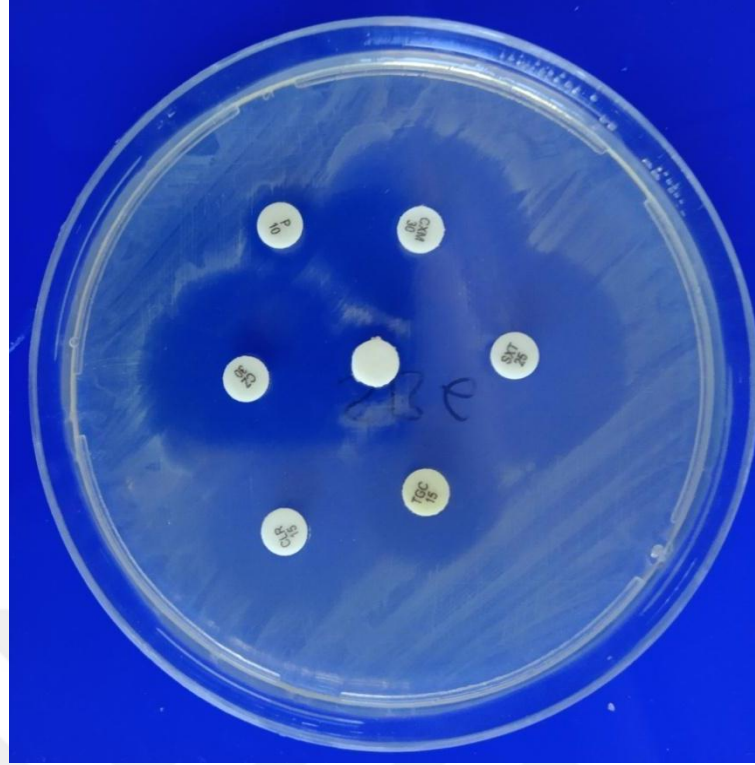


Şekil 4.51. SM 10 ile TGC sinerji

4.2.6. Asetilsalisilik Asit ve Metoprolol

Tablo 4.13. Aspirin ve Beloc ile Etkileşimler

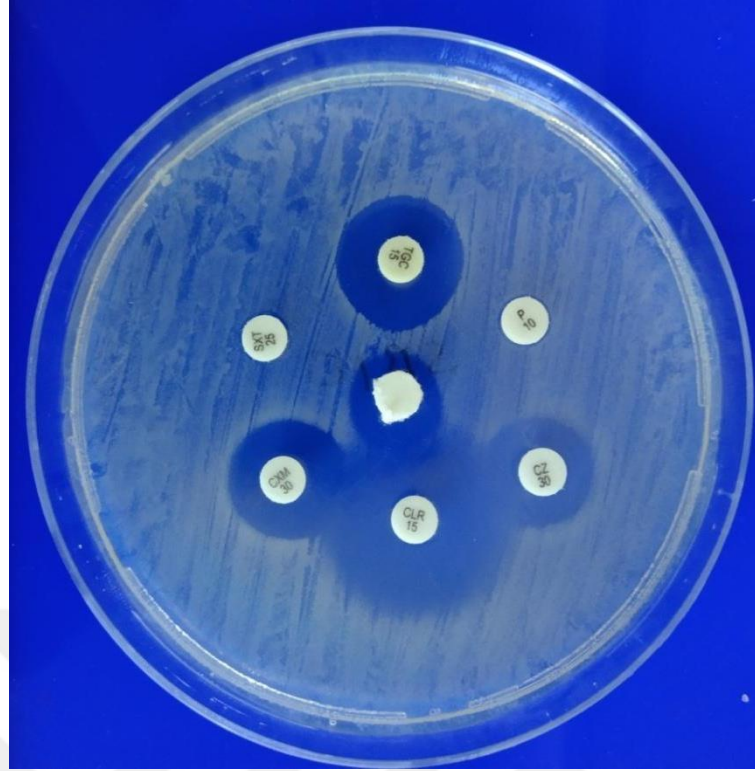
SB (ASPIRİN+BELOC)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	CZ
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	FLU, İTR
10. <i>A. baumannii</i>	TGC
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



Şekil 4.52. SB 6 ile CZ sinerji



Şekil 4.53. SB 8 ile FLU ve ITR sinerji

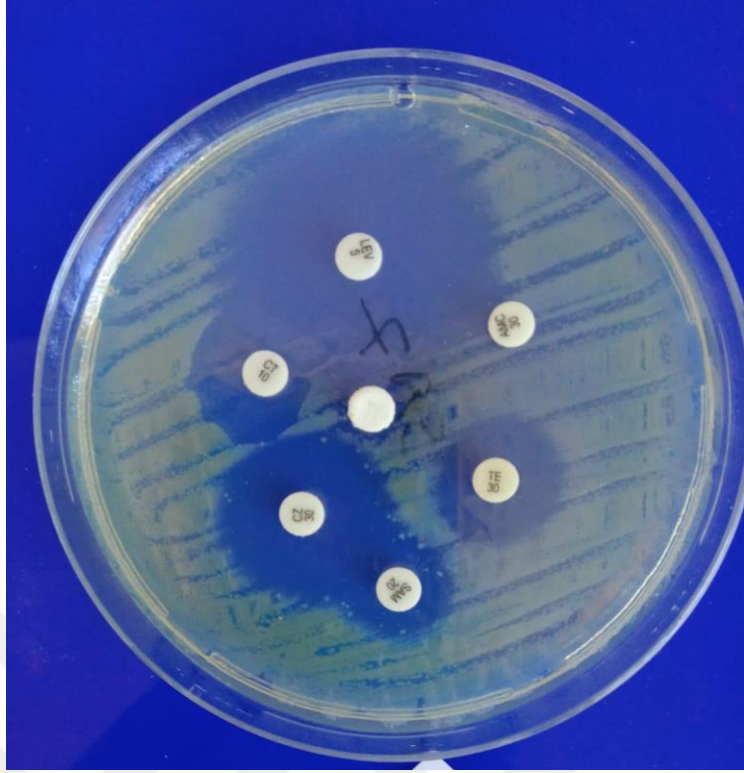


Şekil 4.54. SB 10 ile TGC sinerji

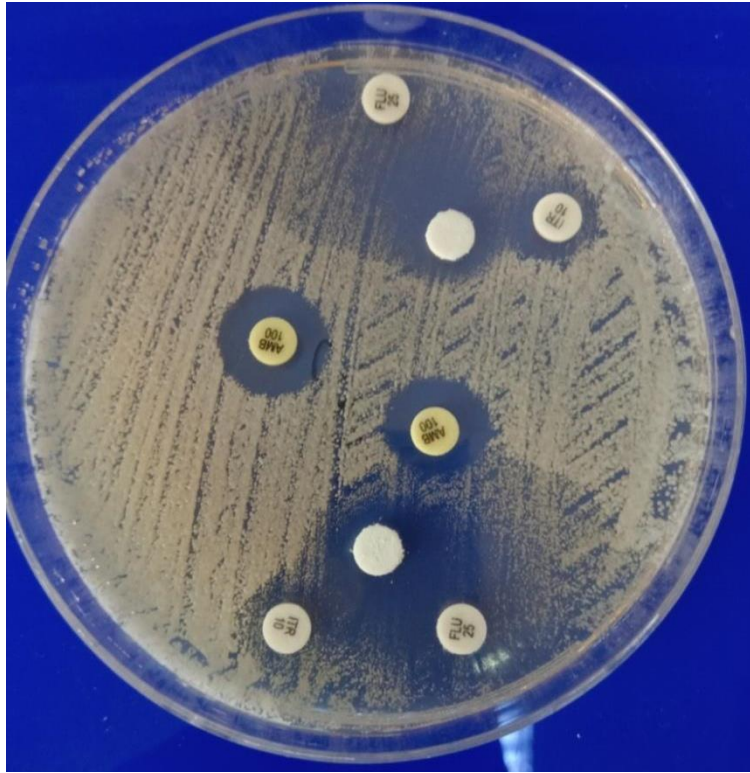
4.2.7. Asetilsalisilik Asit ve Atorvastatin

Tablo 4.14. Aspirin ve Ator ile Etkileşimler

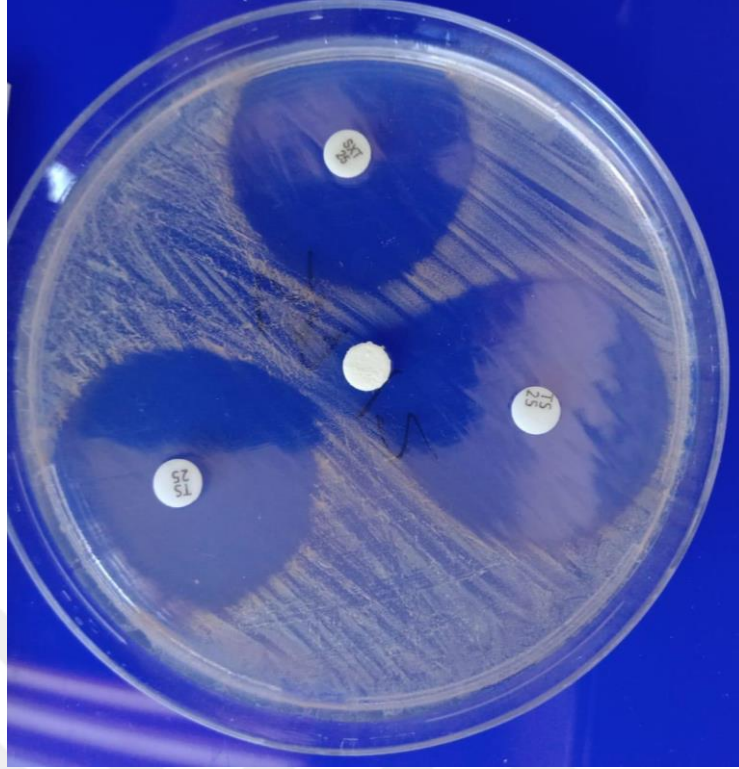
SA (ASPIRİN+ATOR)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	LEV
8. <i>C. albicans</i>	FLU, ITR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	SXT



Şekil 4.55. SA 7 ile LEV sinerji



Şekil 4.56. SA 8 ile FLU ve ITR sinerji

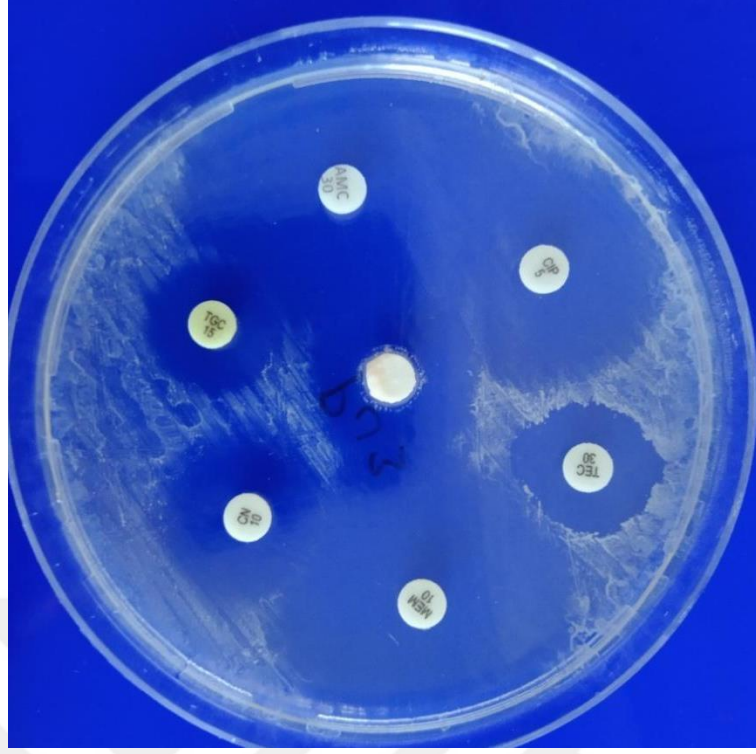


Şekil 4.57. SA 12 ile SXT sinerji

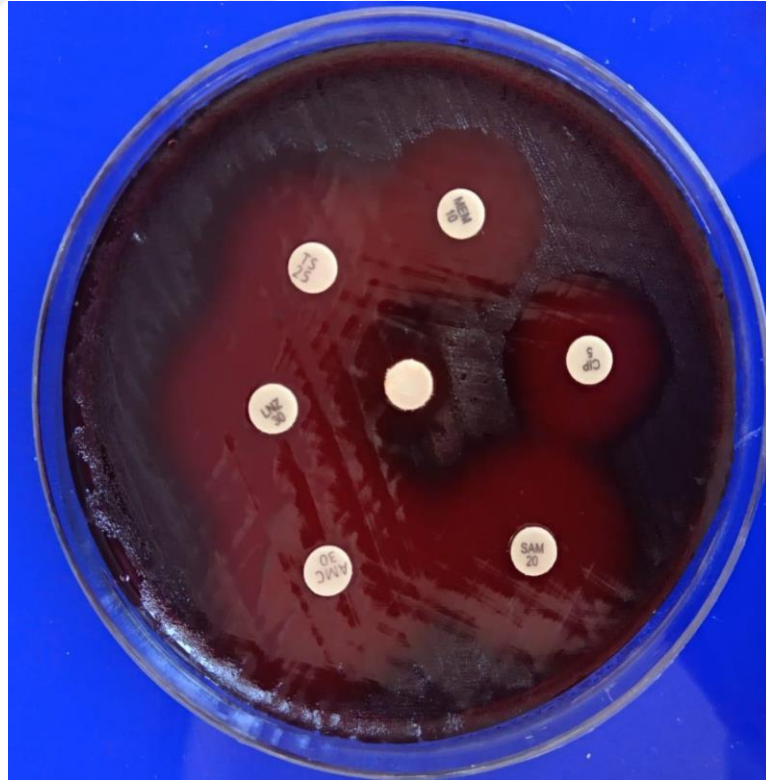
4.2.8. Klopidoğrel ve Amlodipin

Tablo 4.15. Plavix ve Vazkor ile Etkileşimler

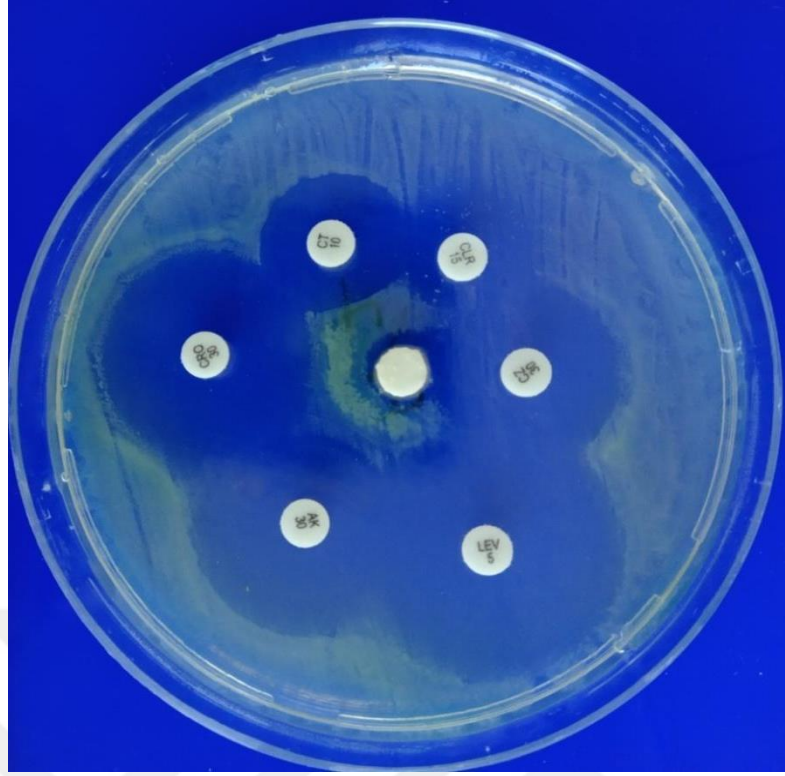
PV (PLAVIX, VAZKOR)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	MEM, AMC
5. <i>E. faecalis</i>	AMC, LNZ
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	CZ
8. <i>C. albicans</i>	FLU, ITR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	CT
12. <i>S. aureus</i> MRSA	CIP, MEM



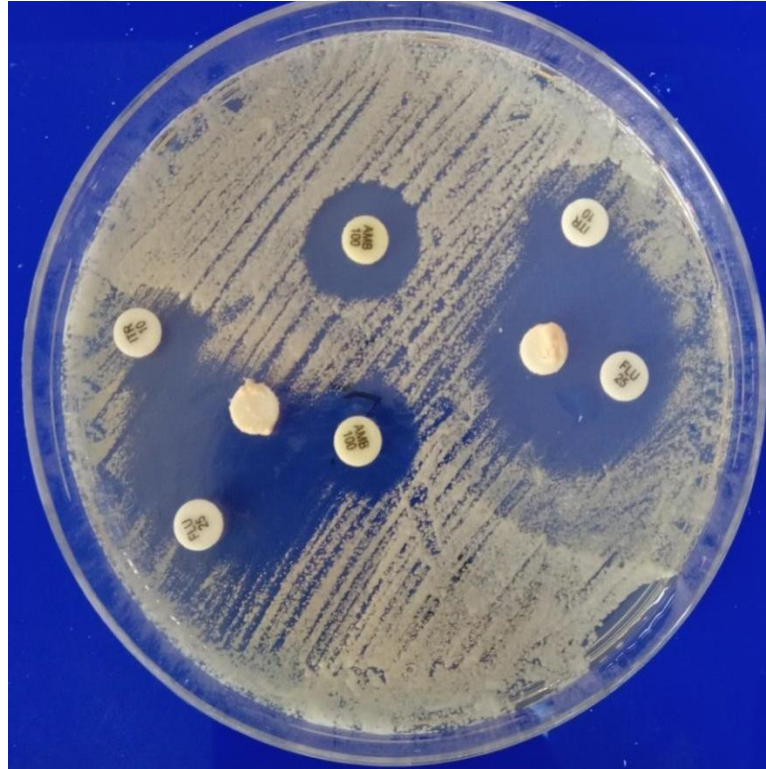
Şekil 4.58. PV 3 ile MEM ve AMC sinerji



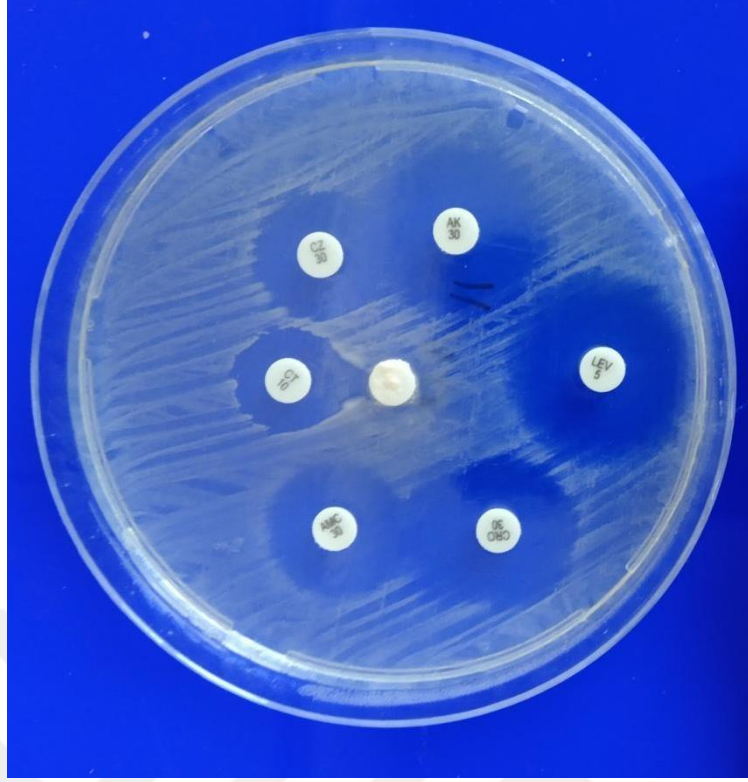
Şekil 4.59. PV 5 ile AMC ve LNZ sinerji



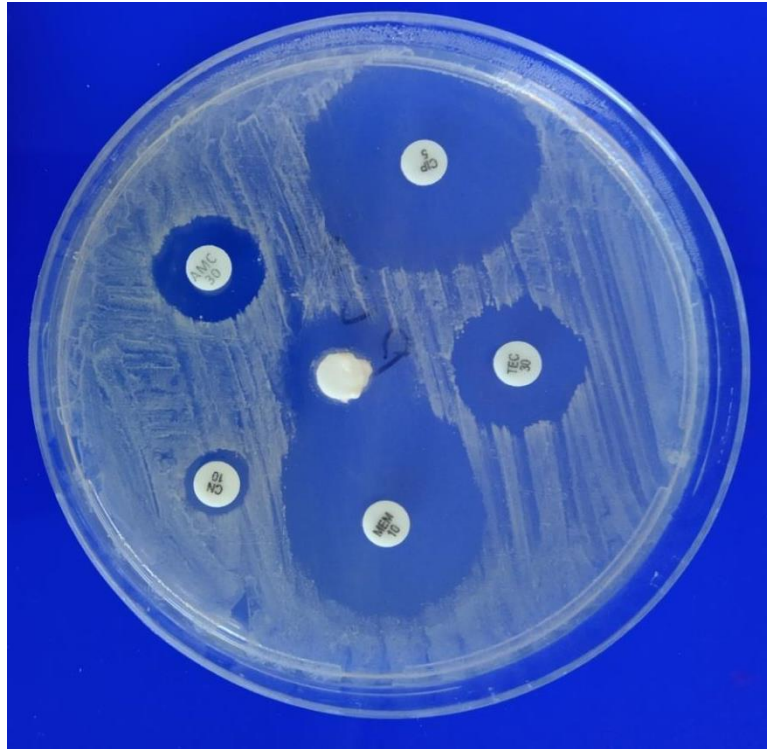
Şekil 4.60. PV 7 ile CZ sinerji



Şekil 4.61. PV 8 ile FLU ve ITR sinerji



Şekil 4.62. PV 11 ile CT sinerji

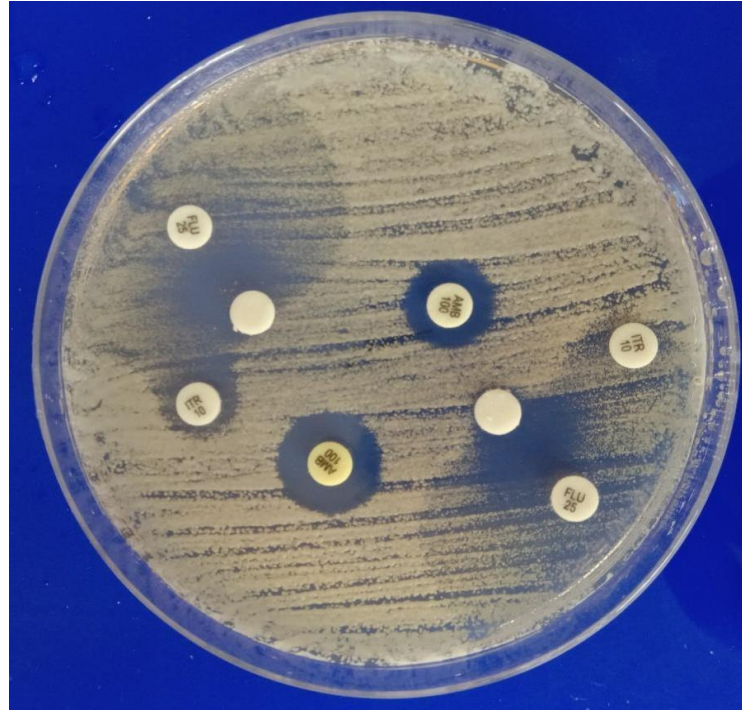


Şekil 4.63. PV 12 ile CIP ve MEM sinerji

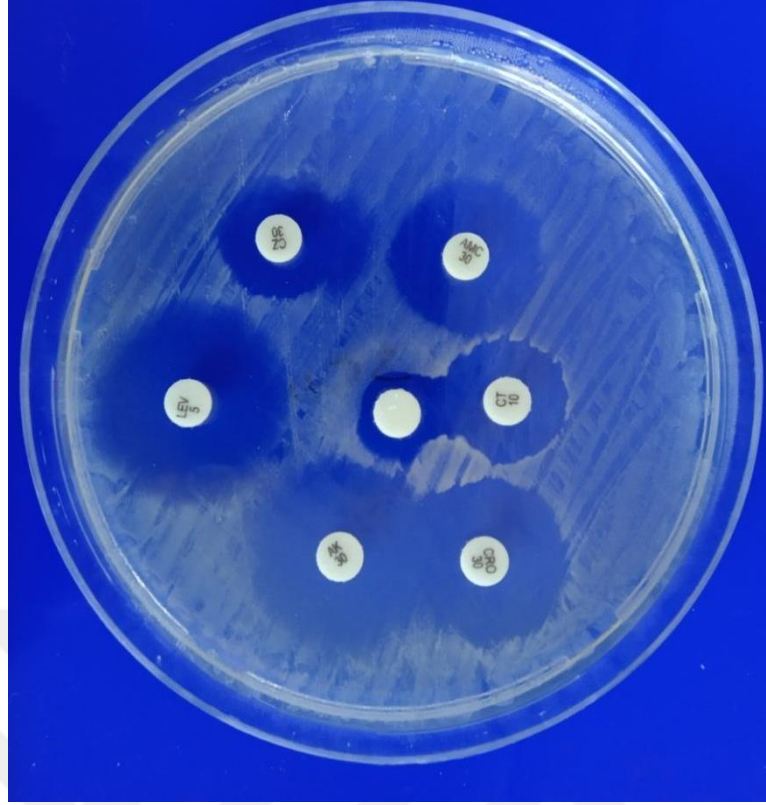
4.2.9. Asetilsalisilik Asit ve Varfarin

Tablo 4.16. Aspirin ve Coumadin ile Etkileşimler

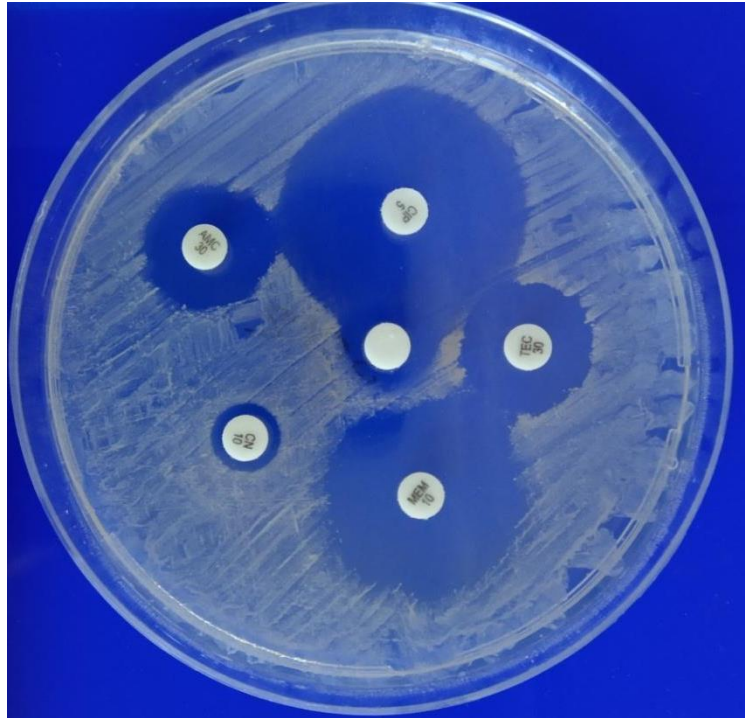
SC (ASPIRİN+COUMADİN)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	CT
8. <i>C. albicans</i>	FLU, ITR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	CT
12. <i>S. aureus</i> MRSA	CIP



Şekil 4.64. SC 8 ile FLU ve ITR sinerji



Şekil 4.65. SC 11 ile CT sinerji

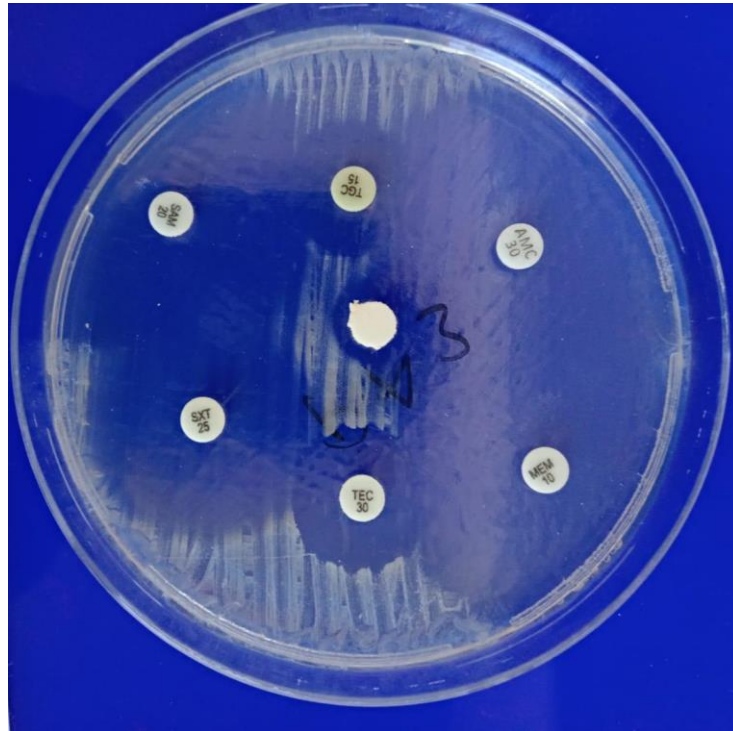


Şekil 4.66. SC 12 ile CIP sinerji

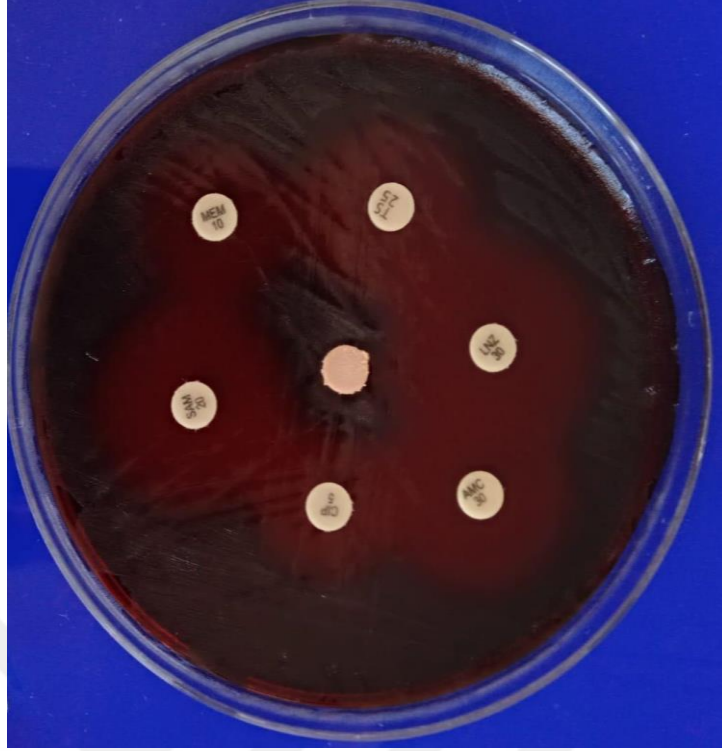
4.2.10. Klopidoğrel ve Atorvastatin

Tablo 4.17. Plavix ve Ator ile Etkileşimler

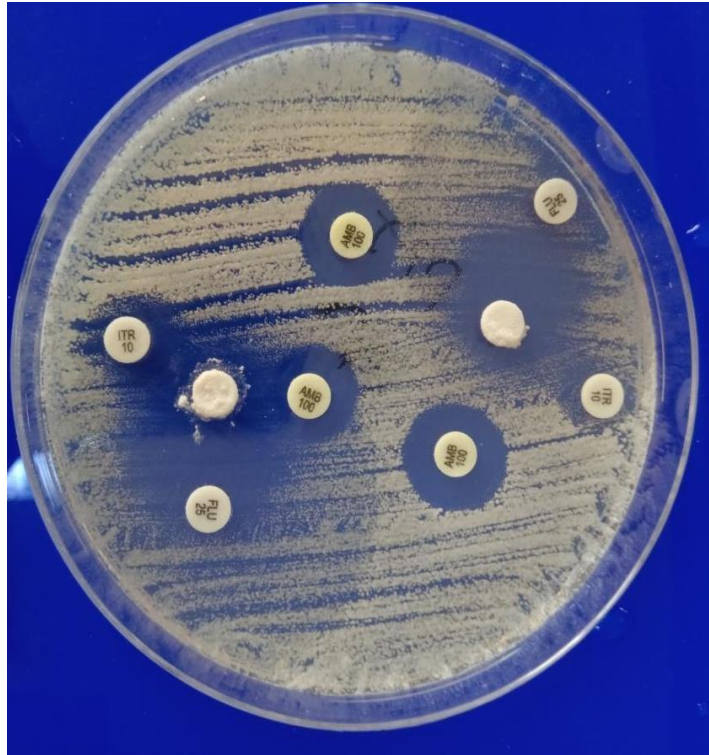
PA (PLAVİX+ATOR)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	AMC
5. <i>E. faecalis</i>	AMC, LNZ
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	FLU, ITR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



Şekil 4.67. PA 3 ile AMC sinerji



Şekil 4.68. PA 5 ile AMC ve LNZ sinerji

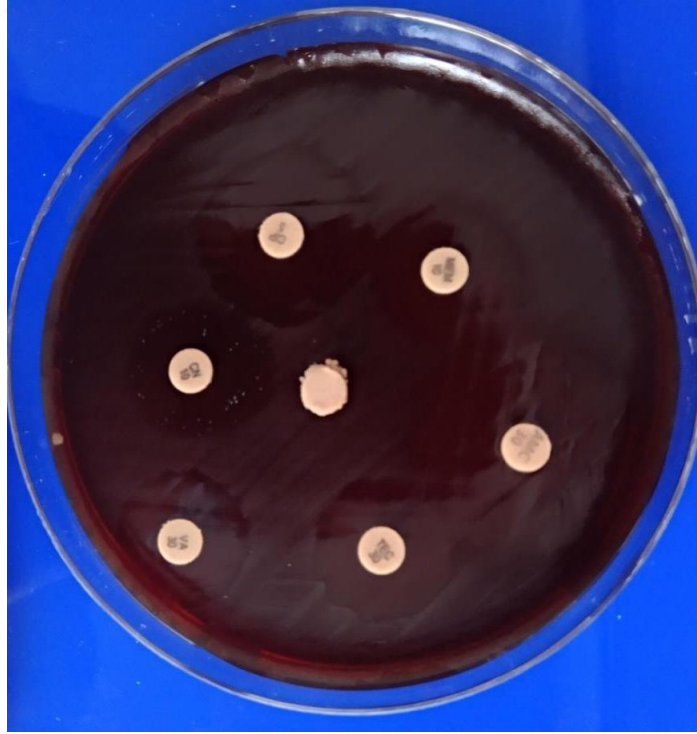


Şekil 4.69. PA 8 ile FLU ve ITR sinerji

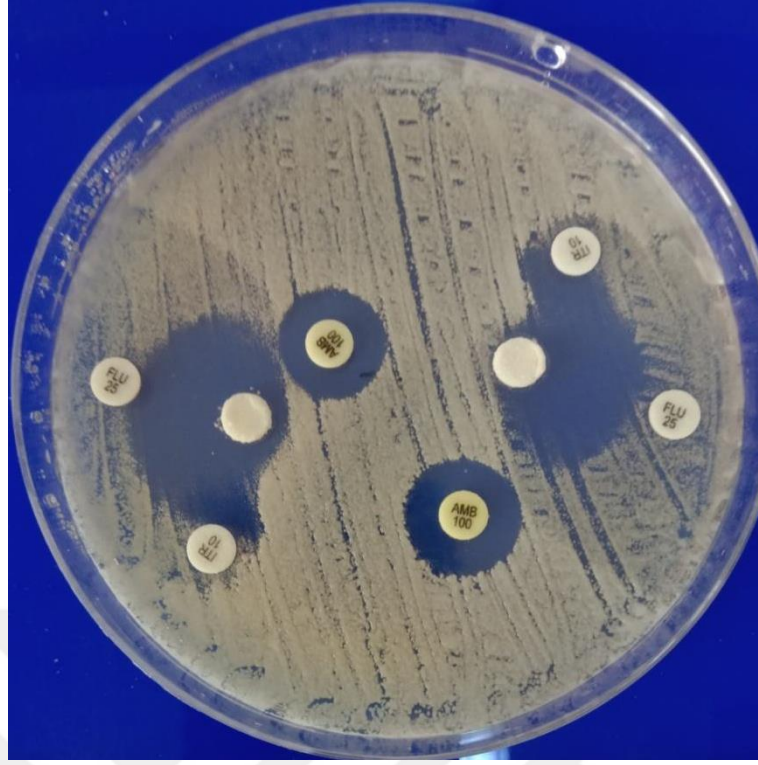
4.2.11. Amlodipin ve Varfarin

Tablo 4.18. Vazkor ve Coumadin ile Etkileşimler

VC (VAZKOR+COUMADİN)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	X
5. <i>E. faecalis</i>	CN
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	FLU, ITR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



Şekil 4.70. VC 5 ile CN sinerji

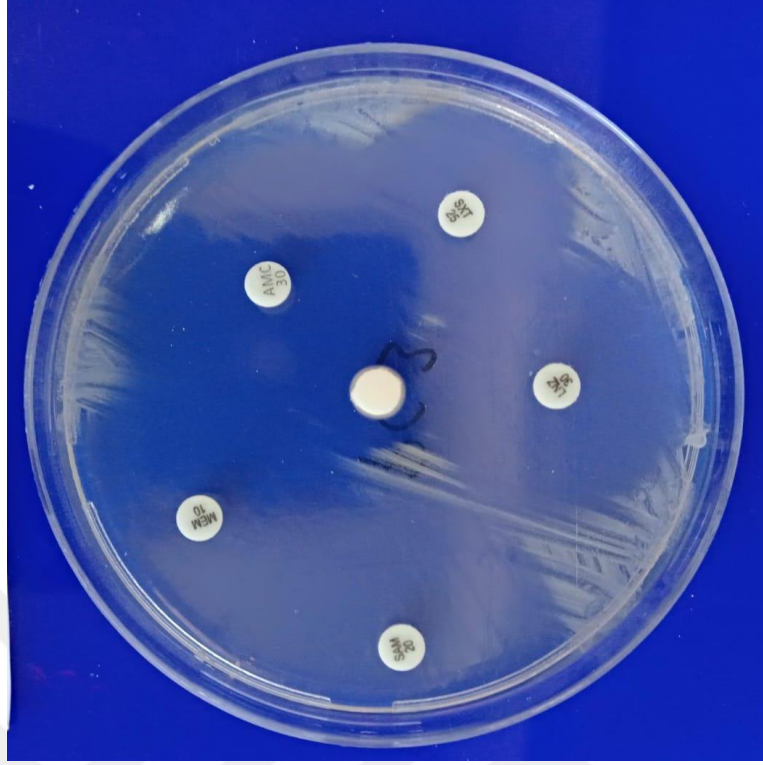


Şekil 4.71. VC 8 ile FLU ve ITR sinerji

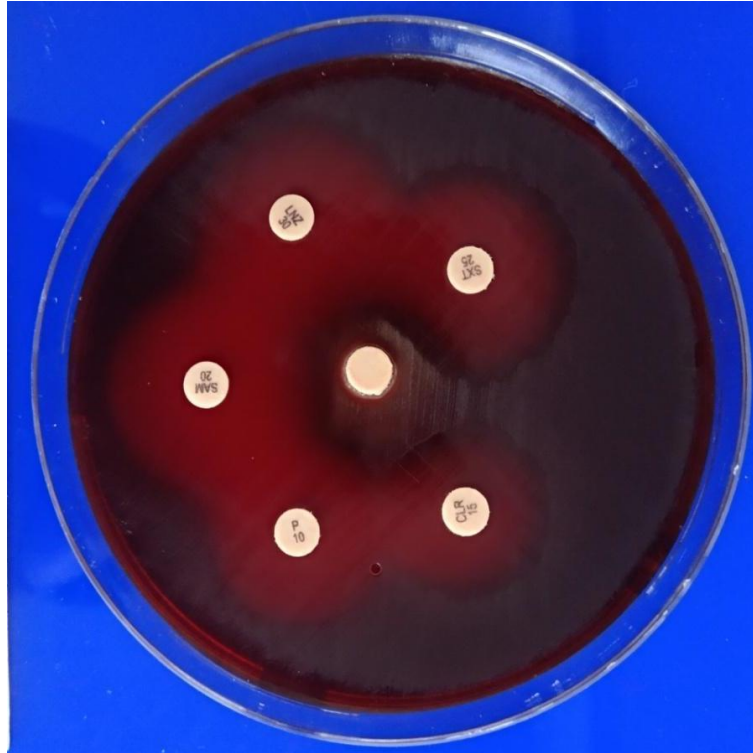
4.2.12. Klopidoğrel ve Varfarin

Tablo 4.19. Plavix ve Coumadin ile Etkileşimler

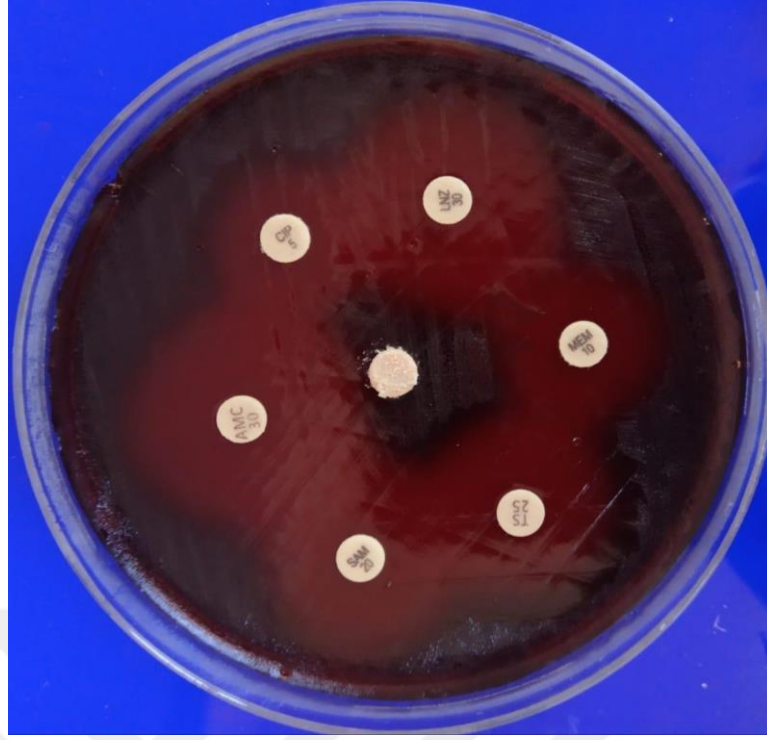
PC (PLAVİX+COUMADİN)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	AMC, LNZ
5. <i>E. faecalis</i>	AMC, SXT
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	FLU, ITR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



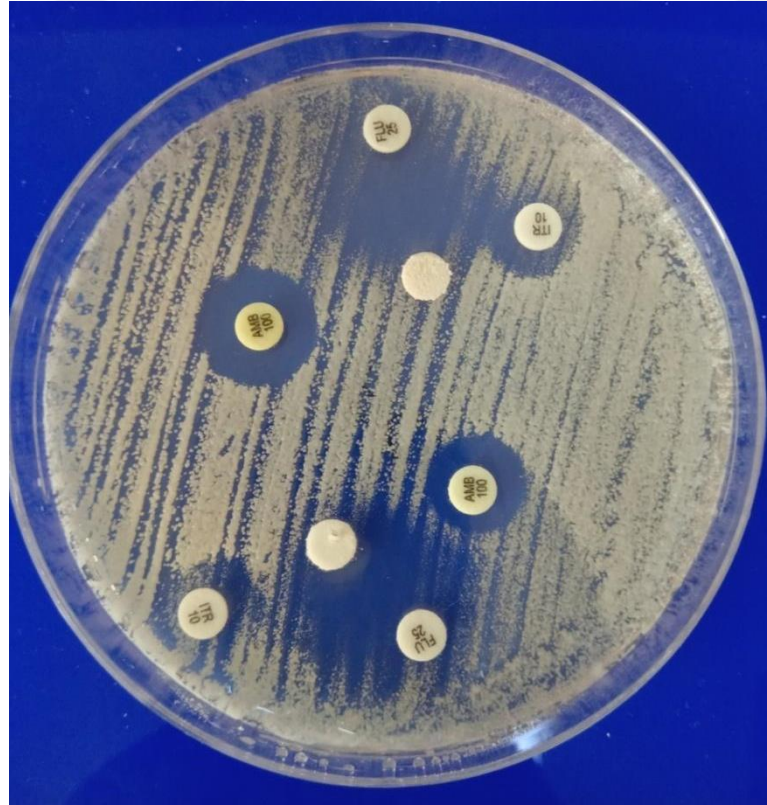
Şekil 4.72. PC 3 ile AMC ve LNZ sinerji



Şekil 4.73. PC 5 ile SXT antagonizma



Şekil 4.74. PC 5 ile AMC sinerji

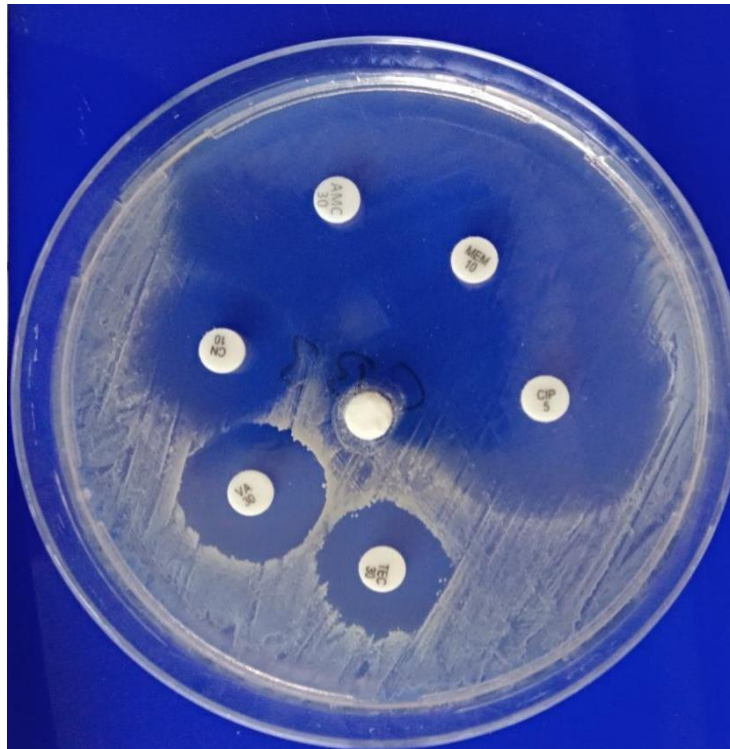


Şekil 4.75. PC 8 ile FLU ve ITR sinerji

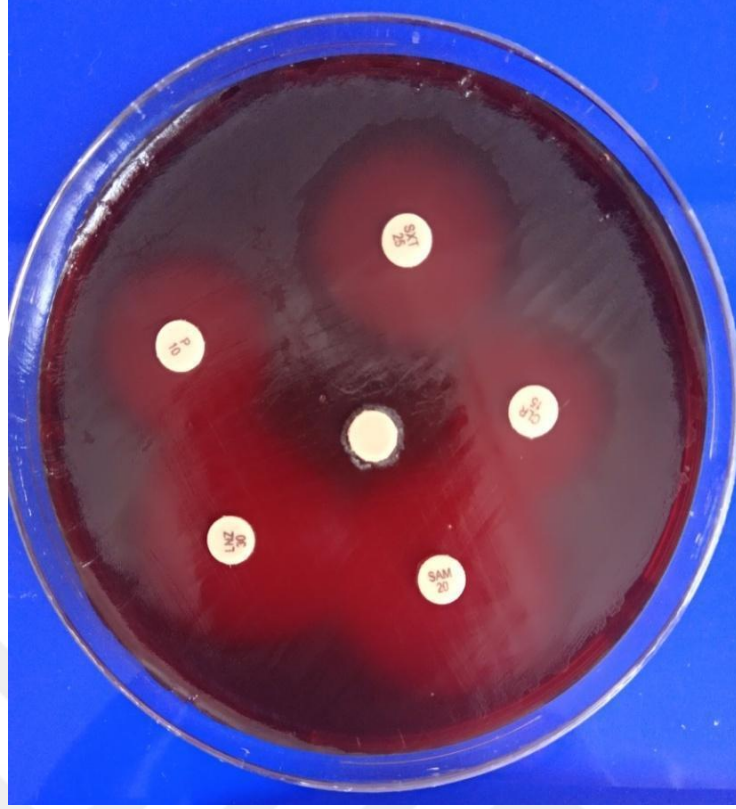
4.2.13. Varfarin ve Metoprolol

Tablo 4.20. Coumadin ve Beloc ile Etkileşimler

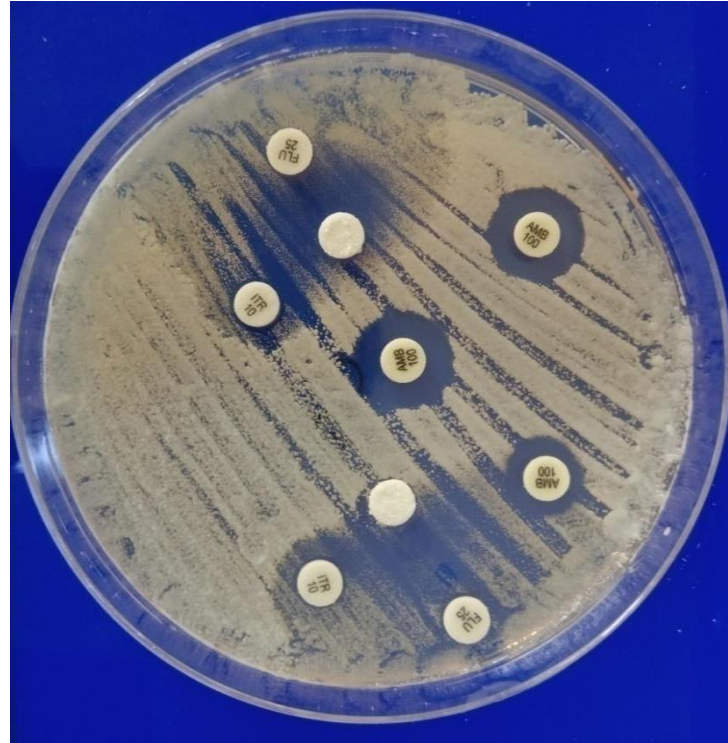
CB (COUMADİN+BELOC)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	CIP, CN
5. <i>E. faecalis</i>	LNZ, SAM
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	FLU, ITR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	LNZ



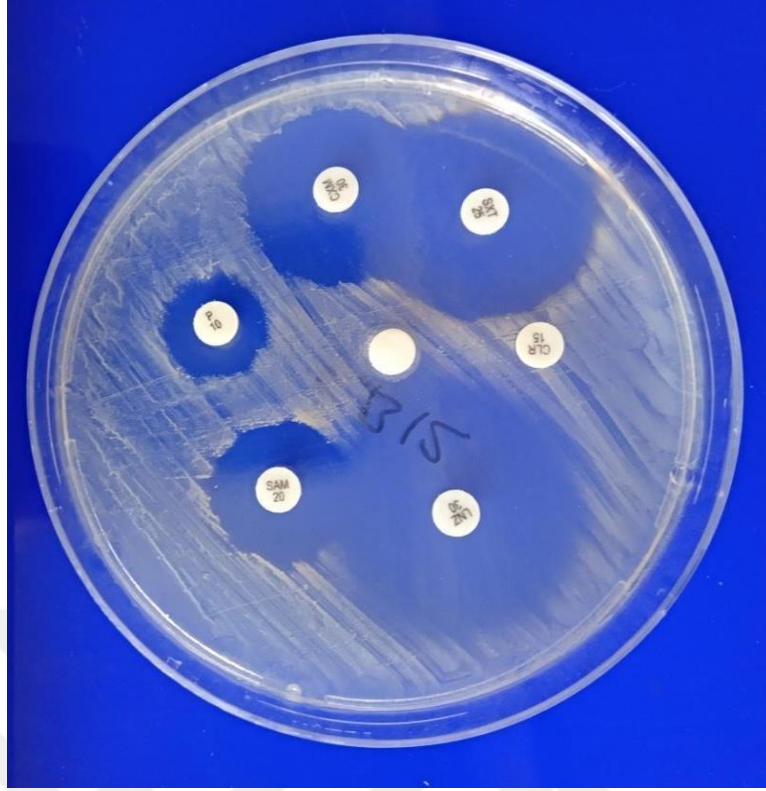
Şekil 4.76. CB 3 ile CIP ve CN sinerji



Şekil 4.77. CB 5 ile LNZ ve SAM sinerji



Şekil 4.78. CB 8 ile FLU ve ITR sinerji

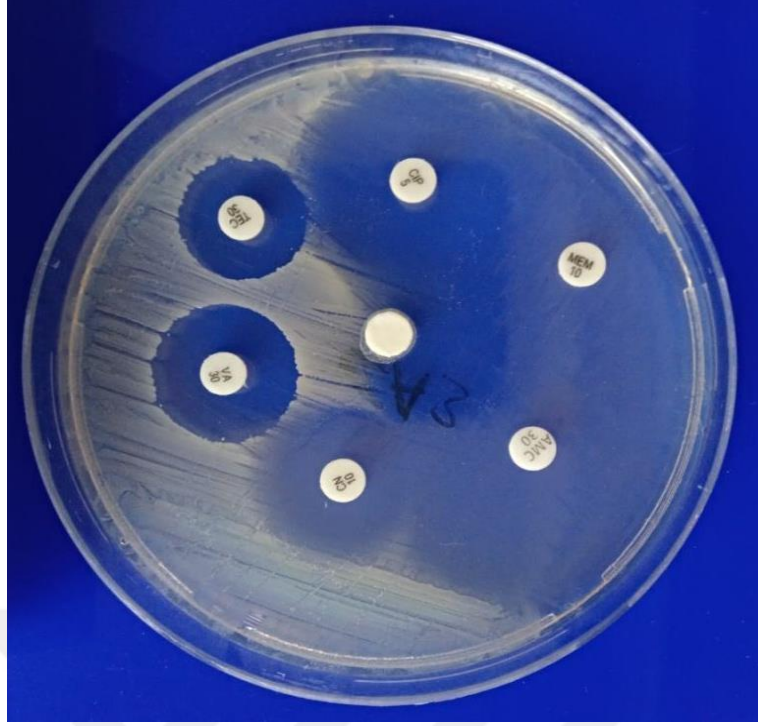


Şekil 4.79. CB 12 ile LNZ sinerji

4.2.14. Varfarin ve Atorvastatin

Tablo 4.21. Coumadin ve Ator ile Etkileşimler

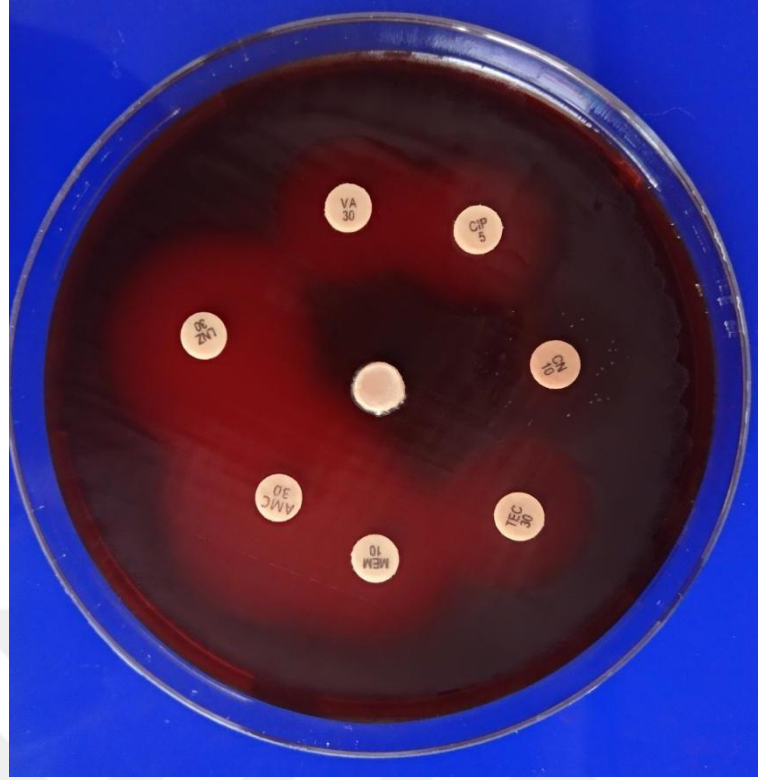
CA (COUMADİN+ATOR)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	AMC
5. <i>E. faecalis</i>	AMC
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	FLU, ITR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



Şekil 4.80. CA 3 ile AMC sinerji



Şekil 4.81. CA 5 ile AMC sinerji

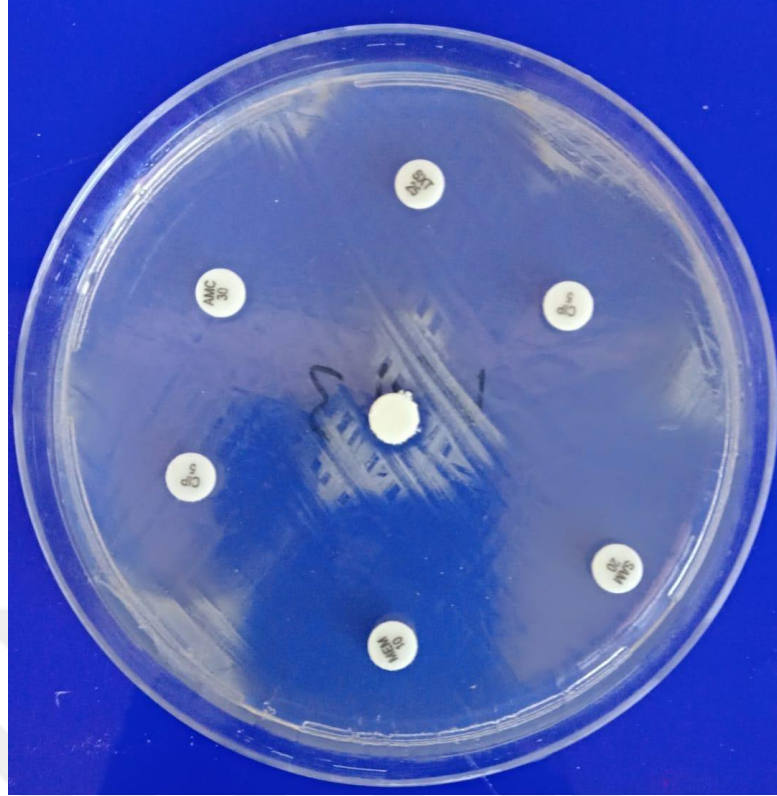


Şekil 4.82. CA 8 ile FLU ve ITR sinerji

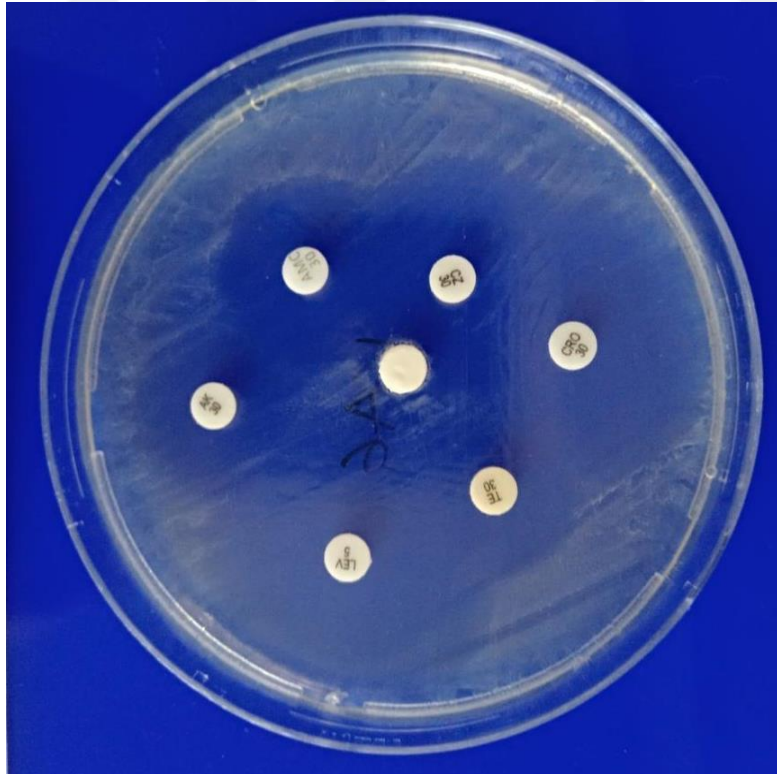
4.2.15. Amlodipin ve Atorvastatin

Tablo 4.22. Vazkor ve Ator ile Etkileşimler

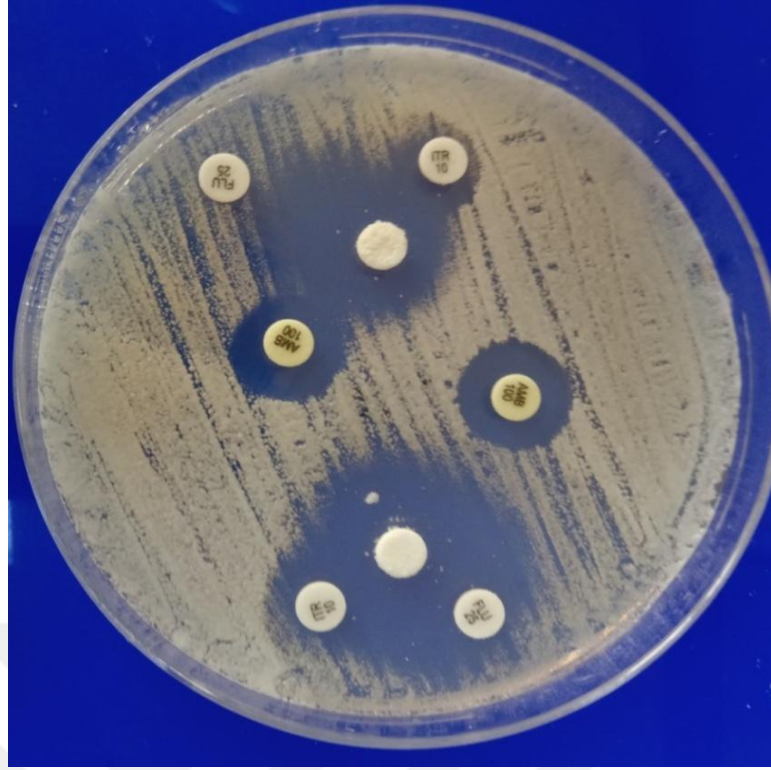
VA (VAZKOR+ATOR)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	AMC
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	CRO, LEV, AMC
7. <i>P. aeruginosa</i>	X
8. <i>C. albicans</i>	FLU, ITR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	LNZ, SXT, MEM



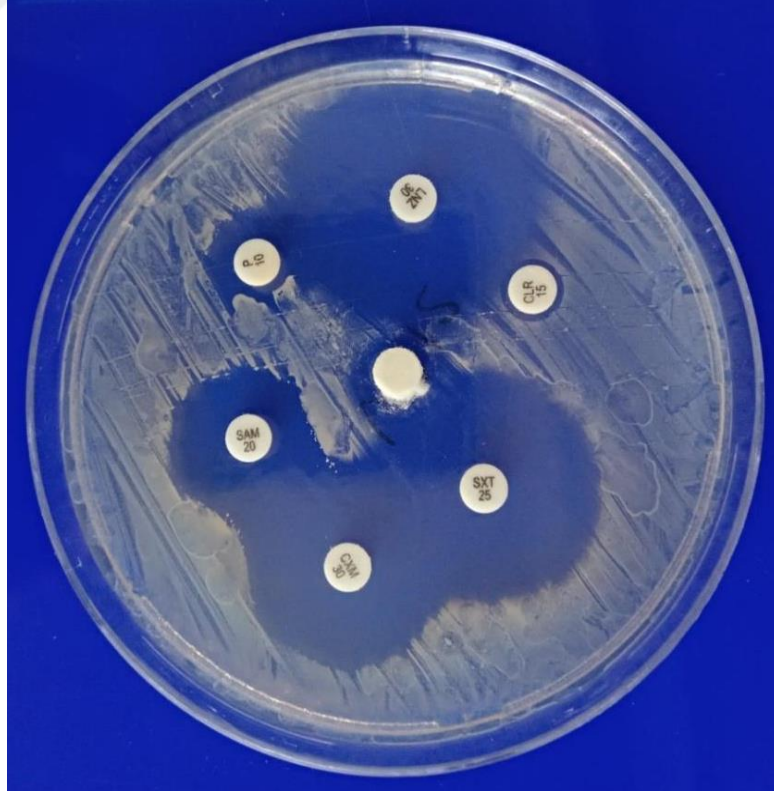
Şekil 4.83. VA 3 ile AMC sinerji



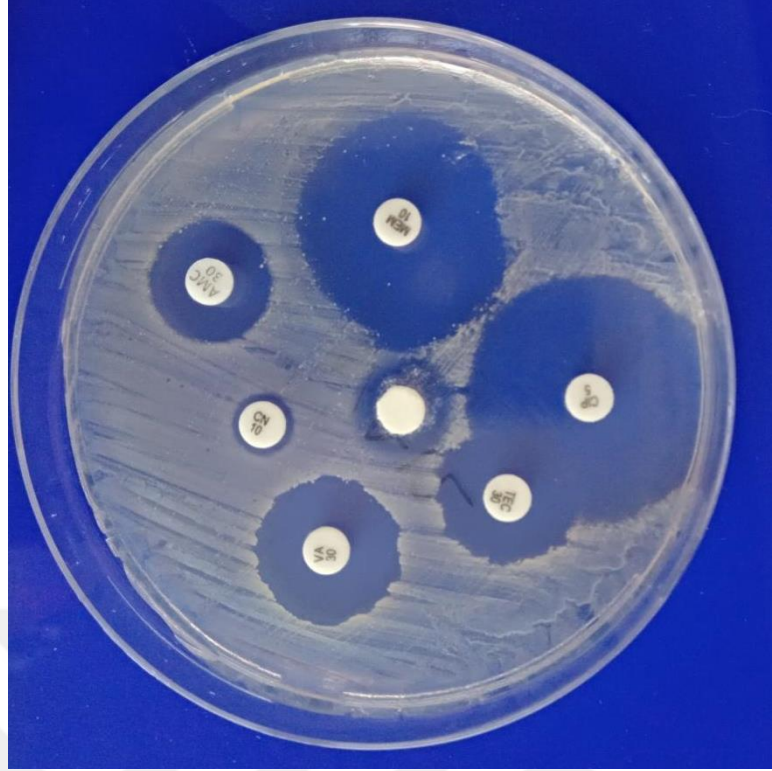
Şekil 4.84. VA 6 ile CRO, LEV VE AMC sinerji



Şekil 4.85. VA 8 ile FLU ve ITR sinerji



Şekil 4.86. VA 12 ile LNZ ve SXT sinerji

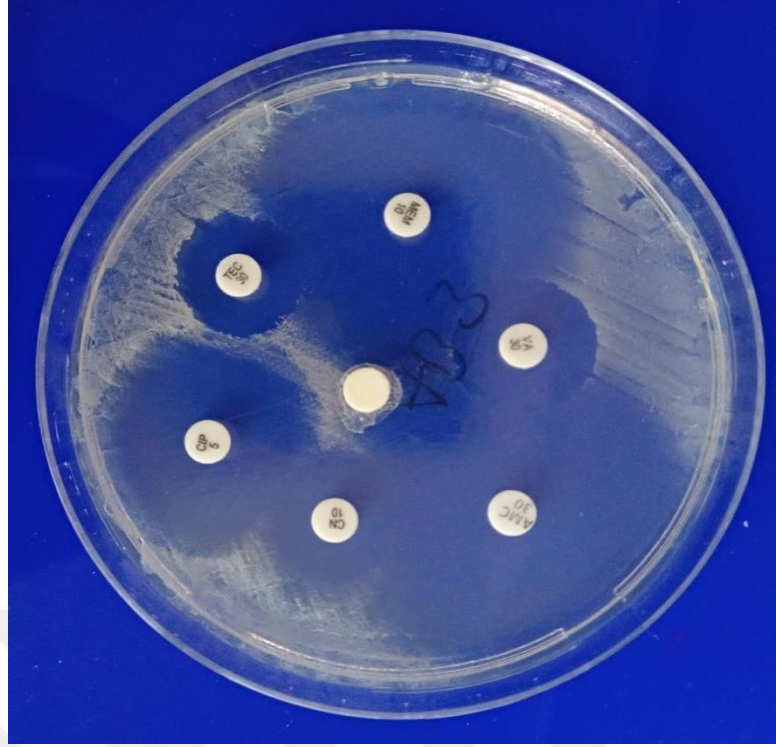


Şekil 4.87. VA 12 ile MEM sinerji

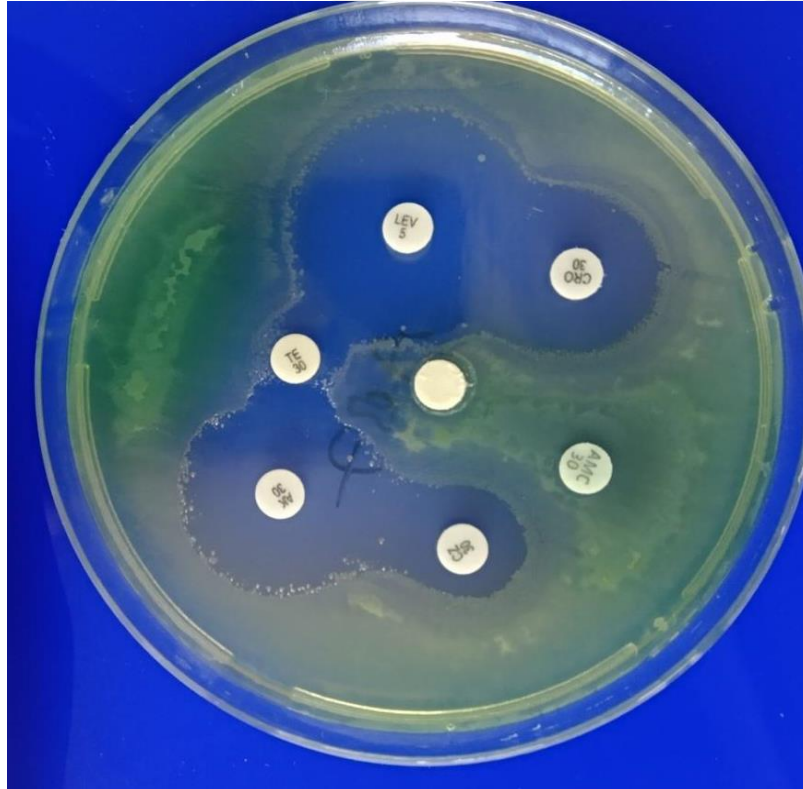
4.2.16. Atorvastatin ve Metoprolol

Tablo 4.23. Ator ve Beloc ile Etkileşimler

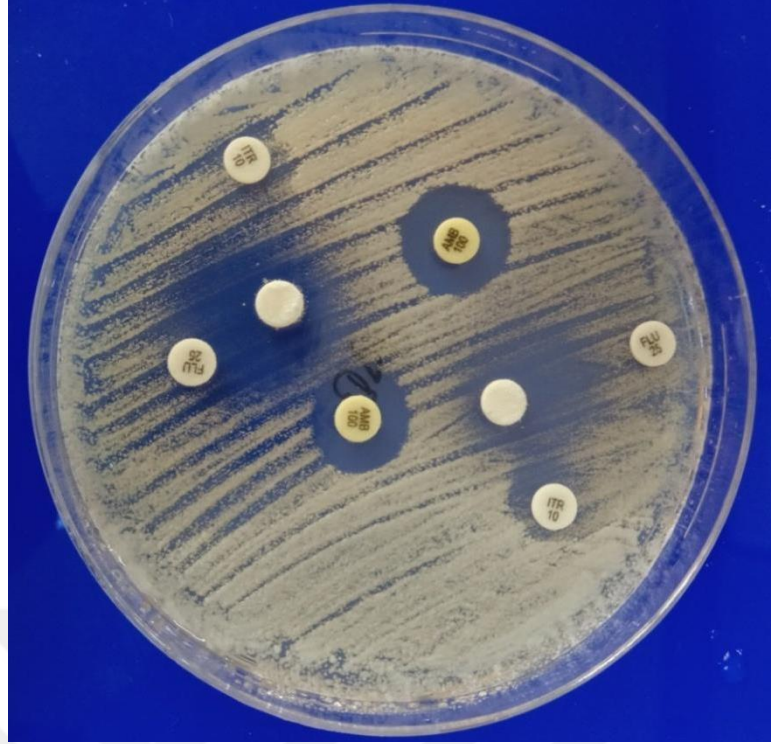
AB (ATOR+BELOC)	ETKİLEŞİMLER
3. <i>S. aureus</i>	AMC
5. <i>E. faecalis</i>	X
6. <i>E. coli</i>	X
7. <i>P. aeruginosa</i>	LEV
8. <i>C. albicans</i>	FLU, ITR
10. <i>A. baumannii</i>	X
11. <i>K. pneumoniae</i>	X
12. <i>S. aureus</i> MRSA	X



Şekil 4.88. AB 3 ile AMC sinerji



Şekil 4.89. AB 7 ile LEV sinerji



Şekil 4.90. AB 8 ile FLU ve ITR sinerji

Tablo 4.24. Tüm etkileşimler

	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>K. pneumoniae</i>	MRSA
aspirin	TEC, TGC				FLU, İTR			
vazkor			CXM, TGC, CLR		FLU, İTR		LEV	
ator					FLU, İTR			
beloc			CT			CLR		
metformin		CXM				LEV	LEV	
varfarin		CLR			FLU, İTR			
plavix	TEC, TGC, CIP, CLR	MEM, VA, TGC, P, CLR	CXM, TGC	TGC, AK	FLU, İTR	AMC, TGC, CLR	TE, CT, LEV	TEC, CXM
vazkor+aspirin				TGC	FLU, İTR	TE, CT, CLR	TE, CZ	
ator+aspirin				LEV	FLU, İTR			SXT
beloc+aspirin			CZ		FLU, İTR	TGC		
metformin+aspirin		SXT, LNZ		LEV	FLU, İTR	TGC		
varfarin+aspirin				CT	FLU, İTR		CT	CIP
plavix+aspirin	CXM	TGC, P, SXT		CT	FLU, İTR	CT, AK, TGC, CLR		
ator+vazkor	AMC		CRO, LEV, AMC		FLU, İTR			LNZ, SXT, MEM
beloc+vazkor				CZ	FLU, İTR	TGC, LEV, TE	TE, CRO	
varfarin+vazkor		CN			FLU, İTR			
plavix+vazkor	MEM, AMC	LNZ, AMC		CZ	FLU, İTR		CT	CIP, MEM
beloc+ator	AMC			LEV	FLU, İTR			
varfarin+ator	AMC	AMC			FLU, İTR			
plavix+ator	AMC	AMC, LNZ			FLU, İTR			
varfarin+beloc	CIP, CN	LNZ, SAM			FLU, İTR			LNZ
plavix+beloc			CXM, TGC	CZ	FLU, İTR, AMB			CXM
plavix+varfarin	AMC, LNZ	AMC, SXT			FLU, İTR			

4.3. Mikrodilüsyon Yöntemi Uygulanması

4.3.1. Sefoksitin ile VB (Vazkor ve Beloc)



Şekil 4.91. VB'nin azaltma ile eklenmesi



Şekil 4.92. Sefoksitin azaltma + VB eklenmesi



Şekil 4.93. Sefoksitin azaltma

4.3.2. Sefoksitin ve Azitromisin ile SB (Aspirin+Beloc)



Şekil 4.94. SB'nin azaltma ile eklenmesi



Şekil 4.95. Sefoksitin azaltma + SB eklenmesi



Şekil 4.96. Azitromisin azaltma + SB eklenmesi

4.3.3. Sefoksitin ve Azitromisin ile BC (Beloc+Coumadin)



Şekil 4.97. BC'nin azaltma ile eklenmesi

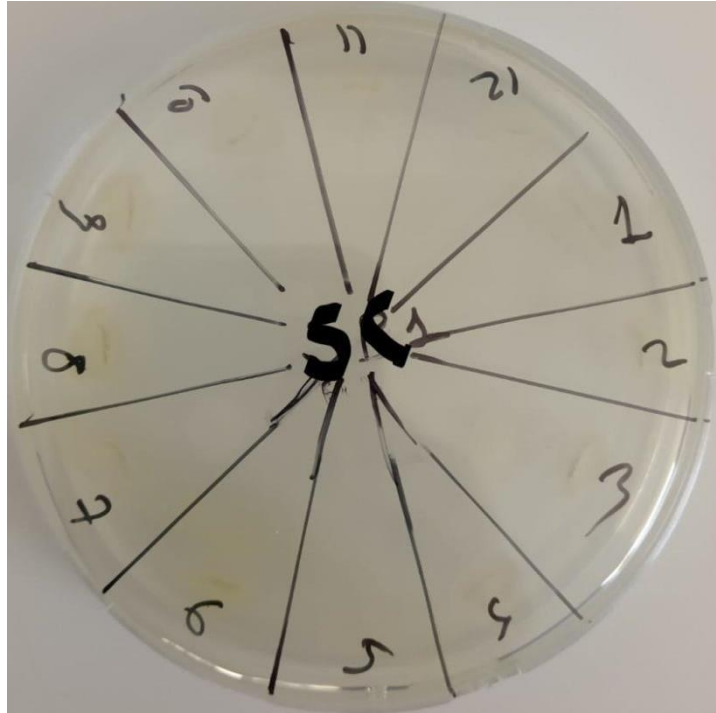


Şekil 4.98. Sefoksitin azaltma + BC eklenmesi



Şekil 4.99. Azitromisin azaltma + BC eklenmesi

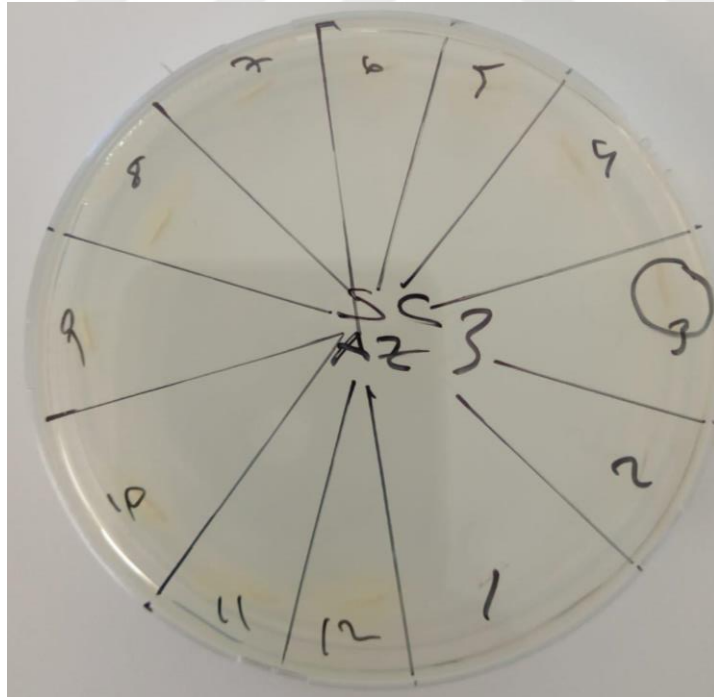
4.3.4. Sefoksitin ve Azitromisin ile SC (Aspirin+Coumadin)



Şekil 4.100. SC'nin azaltma ile eklenmesi



Şekil 4.101. Sefoksitin azaltma + SC eklenmesi



Şekil 4.102. Azitromisin azaltma + SC eklenmesi

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en çok mortalite ve morbiditeye yol açan, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve sağlık harcamalarında en büyük payı alan en önemli halk sağlığı sorunu kronik hastalıklardır. BOH'dan kaynaklı ölümlerin yaklaşık yarısı kalp ve damar hastalıkları, kanser, kronik hava yolu hastalıklarına bağlı olup görülme sıklığı yönünden toplumun büyük bir kısmını etkileyen bu hastalıkların ve risk faktörlerinin ilk görülme yaşının azalması son derece ilgi çekicidir. Kronik hastalıklar arasında, kalp ve damar hastalıkları tüm ölüm nedenleri içinde ilk sırayı teşkil etmekte, özellikle iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar ise ilk iki ölüm sebebini oluşturmaktadır (5).

Toplum sağlığı açısından geçmişte olduğu gibi günümüzde de en önemli hastalık grubu enfeksiyonlardır. Doğru ve erken tanı konulması ayrıca uygun antimikrobiyal tedavinin başlanması halinde hem hasta hem de toplum sağlığı açısından gereken AİK sağlanmış olacaktır. Ancak en yaygın akılcı olmayan ilaç kullanımı antibiyotiklerde görülmektedir. Bunun sonucu olarak komplikasyonlar gelişip, hastalıklar kronikleşmekte, mortalite riski giderek artmakta ve antibiyotiklere karşı direnç gelişmektedir. Gelişen antibiyotik direnci hem hasta hem de toplum sağlığı açısından son derece büyük bir tehdit haline gelmiştir.

İlaç tedavilerinin amacı hastalıkların gerilemesi ve sağlıklı kalabilmektir. İlaçların gerekli ya da gereksiz kullanılmaları farklı sorunları da beraberinde getirmektedir. Polifarmasiye zemin hazırlayan nedenler arasında; multipl komorbiditelerin varlığı ve buna bağlı farklı ve çok sayıda reçete düzenlenmesi, ilaç yan etkileri ve ilaç ilaç etkileşimi konusunda bilgi yetersizliği yer almaktadır. İlaç ilaç etkileşimleri, ilaç uyumsuzluğu, artan hastane yatışları, fonksiyonellikte azalma, kilo kaybı, kognitif fonksiyonlarda kötüleşme, malnütrisyon, düşmeler ve düşmeden bağımsız kalça kırığı riskinde artış polifarmasinin neden olduğu sorunlardan bazılarıdır.

AOİK yaygın görülen bir halk sağlığı problemidir. DSÖ verilerine göre dünya genelinde tüm ilaçların %50'den fazlasının uygunsuz reçete edildiği, sağlandığı veya uygunsuz olarak satıldığı bilinmektedir. Ayrıca hastaların %50'si de ilaçlarını doğru kullanmamaktadır. Bunun yanında dünya nüfusunun üçte biri de temel ilaçlara ne yazık ki erişememektedir. Dünya genelinde yaşlı nüfusundaki artışa bağlı olarak özellikle kronik hastalıkların tedavilerindeki çoklu ilaç kullanımları hem halk sağlığı açısından hem de sağlık giderlerindeki artış nedeniyle önemli bir ekonomik sorun haline gelmektedir (22).

İnsanlar yaşlandıkça beyin ve vücutta gerçekleşmekte olan reaksiyonlar, iletimler, ilgili dokuların işlevini yitirmesinden kaynaklı aksaklıklara uğramaktadır. İnsanın yaşlanması sonucu, ilaçların farmakokinetiğini ve hastalıkların ilerleyişini etkileyen en önemli faktörlerden olan homeostasi mekanizmasının işlevi azalır ve reseptörlerin ilgili kimyasallara olan duyarlılığı değişir. Artan yaş ve reçete edilen ilaç miktarı ile olası ilaç ilaç etkileşimlerinin sıklığı arasındaki kuvvetli ilişkiden dolayı özellikle geriatric hastalar bu duruma daha hassastır. İlaçlar piyasaya çıkmadan önce yapılan klinik çalışmalarda genellikle geriatric hasta grupları dahil edilmemekte ve doz düzenleme yapılmamaktadır. Geriatric hastalarda özellikle karaciğerde metabolizasyona uğrayan veya böbreklerden atılan tüm ilaçlarda doz düzenlenmesi gereklidir. İlaç ilaç etkileşiminin nasıl gerçekleştiği ve bu etkileşimlerin nasıl yönetileceğinin bilinmesi, klinisyenlerin görevidir. En başta hekimler ve eczacılar, yaşlı hastalarda en başarılı tedaviyi sağlamak için sorumlu taraflardır (89).

Disk difüzyon yöntemi, antimikrobiyal duyarlılık testinde en eski yaklaşımlardan ve rutin klinik laboratuvarlarında sıklıkla kullanılan antimikrobiyal duyarlılık test yöntemlerindedir. Güç üreyen fakat sık rastlanan bakteriler de dahil bakteriyel patojenlerin çoğunu test etmede oldukça kullanışlıdır. İlave olarak pek çok antimikrobiyal ilacın aynı zamanda test edilmesi sağlanır ve özel bir ekipmana ihtiyaç duyulmaz. Disk difüzyon yönteminden güvenilir, etkin, verimli sonuçlar elde edilebilmesi, doğru ve standart laboratuvar uygulamaları yapılarak gerçekleştirilebilir (90).

Polifarmasi kullanımında potansiyel istenmeyen etkiler ile karşılaşılması hah sık gerçekleşir. Özellikle yaşlı hastalarda kullanılması gereken ilaçlar en kısa süre ve olabilecek en düşük dozlarda uygulanmalıdır. Biz bu çalışmamızda hekimler tarafından kronik ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde sıklıkla reçete edilen ilaçları tercih ettik. İn vitro ortamda enfeksiyon etkenimizle antibiyotiğimizi ve kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilacı bir araya getirerek birbirlerinin etkilerini nasıl değiştirebileceklerini görmek istedik. İlaçla zehir arasındaki tek farkın doz olduğundan hareketle mikrodilüsyon yöntemi ile kombine ilaç kullanımlarının MİK üzerinde ne gibi değişikliklere yol açtığını belirledik.

Yirminci yüzyılda ulaşılabilir tek modern ilaç olan aspirinin keşfiyle farmakoterapi alanında büyük bir ilerleme sağlanmıştır. Halen tüm dünyada en yaygın kullanılan ve üzerine en fazla çalışma yapılan ilaçtır. Çalışmamızda aspirin; tek başına sıklıkla antibakteriyel etkinlik gösterirken, *S. aureus*'un ekimini gerçekleştirdiğimiz plakta ise teikoplanin ve tigesiklin içeren antibiyotik diskleri ile sinerjistik etkileşime girdi. *Candidaalbicans*'ın ekimini gerçekleştirdiğimiz plakta ise (disk difüzyon yöntemi) tek başına antifungal etki göstermedi. Flukonazol ve itrakonazole dirençli olan *Candida albicans* üzerine potansiyalizasyon

sinerjizmi gösterdi. Yani her bir ilacın etkileri tek başlarına yokken bir araya gelince antifungal etki göstermeye başladılar.

Yine yaygın kullanılan, Ca kanal blokeri olan amlodipin ile yaptığımız çalışmada ilacın tek başına antimikrobiyal etkinlik göstermediği saptandı. Ancak *E. coli* ekimini yapmış olduğumuz plaklara vazkor emdirdiğimiz diskleri yerleştirdiğimizde CXM (sefuroksim), TGC (tigesiklin) ve CLR (klaritromisin) ile sinerjistik etkileşim oluştu. Vazkor, *Candida albicans* ekili plaklarda FLU ve ITR ile potansiyalizasyon sinerjizmi gösterdi. *K. pneumoniae* ekili plaklarda ise LEV (levofloksasin) ile amlodipin sinerjistik etkileşime girdi.

Antihiperlipidemik olarak sıklıkla kullanılan atorvastatin ile yaptığımız çalışmada atorun tek başına antimikrobiyal etkinliğinin olmadığını ancak *Candida albicans* ekimleri üzerinde FLU ve ITR ile potansiyalizasyon sinerjizmi oluşturduğunu gözlemledik.

β 1-adrenerjik reseptör blokeri olan ve yaygın kullanılan bir diğer ilacımız metoprololdü. Disk difüzyon yöntemi uyguladığımız farklı örneklerimizde tek başına antibakteriyel ve antifungal etkinlik göstermedi. Beloc emdirdiğimiz diskler; *E. coli* ekimini yaptığımız plaklarda kolistin (CT) ile, *A. baumannii*'nin ekili olduğu plaklarda ise CLR (klaritromisin) ile sinerjizma oluşturdu.

Diabetes mellitus tedavisinde ilk olarak tercih edilen ilacımız metformin diğer tabletlerden oldukça büyük (500 mg) yapıdaydı. Metformini hem suda hem DMSO'da çözmeye çalıştık ve çok fazla çözücü kullandık. Jölemsi bir yapı oluştu, disklere emdirme yapmaya çalıştık ancak sağlıklı sonuç vermeyeceğinden metformin ile diğer ilaçlarımızın ikili kombinasyonlarından kaçındık. Metformin emdirdiğimiz diskler; *E. faecalis* ekili plaklarda CXM (sefuroksim) ile, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* ekili besiyerlerinde ise levofloksasin (LEV) ile sinerjistik olarak etkileşti. Metformin etken maddesinin yalnızca çok düşük miktarlarda emdirilebildiği disklerde bile bu etkileşimlerin görülmesi in vivo ortamda ilaç ilaç etkileşimlerinin çok daha fazla sayıda ilaç ile gerçekleşebileceğine işaret etmektedir.

Antikoagülan bir ilaç olan varfarin dar bir terapötik aralığa sahip olması ile öne çıkar. INR takibi ile kullanılır. Biz çalışmamızda coumadin emdirilmiş diskler, *E. faecalis* ekili plaklarda CLR (klaritromisin) ile ve *Candida albicans* ekimleri üzerinde de FLU ve ITR ile sinerjizma gösterdi.

Kullandığımız 7 ilaç içerisinde en fazla etkileşimi klopidogrel etken maddeli plavix gösterdi. Plavix *S. aureus* ekili besiyerlerinde teikoplanin (TEC) ve tigesiklin (TGC) ile, *E. faecalis* ekili plaklarda meropenem (MEM), vankomisin (VA), tigesiklin (TGC), penisilin (P) ile, *E. coli* ekili besiyerlerinde sefuroksim (CXM) ve TGC ile, *P. aeruginosa* ekili plaklarda TGC ile, *Candidaalbicans* ekili plaklarımızda FLU ve ITR ile, *A. baumannii* ekili

besiyerlerinde amikasin (AMC) ve TGC ile, *K. pneumoniae* ekili besiyerlerinde tetrasiklin (TE) ve CT ile, *S. aureus* MRSA ekili plaklarımızda ise TEC, CXM ile sinerjizma gösterdi. *S. aureus* ekili plağımızda CIP ve CLR ile, *E. faecalis* ekili besiyerlerinde CLR ile, *P. aeruginosa* ekili plaklarda AK ile, *A. baumannii* ekili besiyerlerinde CLR ile, *K. pneumoniae* ekili besiyerlerinde ise LEV ile antagonizma oluşturdu.

Kombine kullanımları göz önüne alarak oluşturduğumuz ikili gruplarda çeşitli etkileşimler oluştu. Aspirin ve plavixi ezip distile suda çözdürerek emdirdiğimiz diskler 3. örneğimiz olan *S. aureus*'un ekili olduğu plaklarda CXM ile, 5 numaralı bakterimiz olan *E. faecalis* ekili besiyerlerinde TGC ve P ile, *P. aeruginosa* ekili plaklarda CT ile, *Candidaalbicans* ekili plaklarda FLU ve ITR ile, *A. baumannii*'nin ekili olduğu plaklarda CT, AK, TGC ile sinerjizma, *E. faecalis* ekili plaklarda ise SXT ile antagonizma oluşturdu.

Plavix ve beloc kombinasyonunda ise *E. coli* ekili plağımızda CXM ve TGC ile, *P. aeruginosa* ekili besiyerlerinde CZ ile, *C. albicans* ekili plaklarda FLU, İTR ve AMB ile, 12. örneğimiz olan MRSA'nın ekili olduğu plaklarda ise CXM ile sinerjizma oluşturdu.

Aspirin ve vazkor birlikteliği ise 8 numaralı ekimimiz olan *Candida albicans* plaklarında FLU ve ITR ile, *A. baumannii* ekili plaklarda TE, CT ve CLR ile, *K. pneumoniae* ekili plağımızda TE ve CZ arasında sinerjizma oluştu. 7. örneğimiz olan *P. aeruginosa*'nın ekili olduğu plaklarda ise TGC ile aralarında antagonizma kaydedildi.

Vazkor ve beloc kombine kullanımında 7 numaralı ekimimiz olan *P. aeruginosa* CZ ile antagonizma oluşurken; *Candida albicans* ekili plaklar FLU ve ITR ile, *A. baumannii* ekili plaklar TGC, LEV ve TE ile, *K. pneumoniae* ekili plaklar ise TE ve CRO ile sinerjizma gösterdi.

Metformini kombine kullandığımız tek grup SM idi. ASA ile yaptığımız bu kombinasyon sonucu 5. örneğimiz olan *E. faecalis* ekili plaklar SXT ile antagonizma oluşturdu. *E. faecalis* ekili plaklar LNZ ile, *P. aeruginosa*'nnekili olduğu plaklar LEV ile, *Candida albicans* ekili plaklar FLU ve ITR ile, *A. baumannii* ekili plaklar ise TGC ile sinerjizma gösterdi.

Aspirin ve beloc kombinasyonunda 6 numaralı örneğimiz *E. coli*'ye ait ekimler CZ ile, *C. albicans* ekili plaklar FLU ve ITR ile, *A. baumannii*'nin ekili olduğu plaklar ise TGC ile sinerjizma oluşturdu.

Aspirin ve ator birlikteliğinde ise 7. örneğimiz olan *P. aeruginosa* ekili plaklarda LEV ile, *Candidaalbicans*'a ait ekimlerde FLU ve ITR ile, MRSA ekili plaklarda ise SXT ile sinerjizma kaydedildi.

Plavix ve vazkor kombinasyonu emdirdiğimiz disklerimiz *S. aureus* ekimlerinde MEM ve AMC ile, *E. faecalis* ekimlerinde AMC ve LNZ ile, 7 numaralı ekimlerimiz olan *P. aeruginosa* plaklarında CZ ile, *C. albicans* ekimlerinde FLU ve ITR ile, *K. pneumoniae* ekili plaklarda CT ile, MRSA'nın ekili olduğu plaklarda ise CIP ve MEM ile sinerjistik etkileşime girdi.

Aspirin ve coumadin birlikteliğinde ise *Pseudomonas* ekili olduğu plaklar CT ile, *C. albicans* ekimlerinde FLU ve ITR ile, *Klebsiella* ekimlerinde CT ile ve MRSA'nın ekili olduğu plaklarda ise CIP ile sinerjistik etkileşim oluşturdu.

Plavix ve ator ikilisinin kombinasyonunda *S. aureus* ekimlerimiz AMC ile, 5 numaralı ekimlerimiz olan *E. faecalis* AMC ve LNZ ile, *C. albicans* ekimlerimizde ise FLU ve ITR ile sinerjizma oluşturdu.

Vazkor ve coumadin birlikteliğinde ise *E. faecalis*'in ekili olduğu plaklarımızın CN ile ve *Candida albicans*'ın ekili olduğu plaklarımızın ise yine FLU ve ITR ile sinerjizma oluşturduğu kaydedildi.

Plavix ve coumadin kombinasyonunun emdirildiği diskler, ekimleri yaptığımız plaklara yerleştirildiğinde ise *S. aureus* ekimlerinde AMC ve LNZ ile, *E. faecalis* ekimlerimiz AMC ile, *C. albicans* ekimlerimiz ise FLU ve ITR ile sinerjizma oluşturdu. *E. faecalis* ekili plaklarımızda ise aynı zamanda SXT ile antagonizma olduğu gözlemlendi.

Coumadin ve beloc ikili kombinasyonu emdirilmiş disklerimiz 3 numaralı ekimimiz *S. aureus* ekimlerinde CIP ve CN ile, *E. faecalis* ekili plaklarımızda LNZ ve SAM ile, *C. albicans*'ın ekili olduğu plaklarda ise FLU ve ITR ile, MRSA ekili plaklarda ise LNZ ile sinerjistik olarak etkileşti.

Coumadin ve beloc kombinasyonunda 3. (*S. aureus*) ve 5. (*E. faecalis*)örneğimiz AMC ile *Candida albicans* ekimlerimiz ise yine FLU ve ITR ile sinerjizma oluşturdu.

Vazkor ve ator ikilisinde ise 3. örneğimiz olan *S. aureus* ekimleri AMC ile, *E. coli* ekimlerimiz CRO, LEV ve AMC ile, *C. albicans*'ın ekili olduğu plaklar ise yine FLU ve ITR ile, MRSA ekili plaklarımız ise LNZ, SXT ve MEM ile sinerjistik etkileşime girdi.

Son kombinasyon çalışmamız olan ator ve beloc birlikteliğinde ise 3. örneğimiz olan *S. aureus* ekili plaklar AMC ile, *P. aeruginosa* ekimlerini yaptığımız plaklar LEV ile, *Candida albicans*'ın ekili olduğu plaklar ise FLU ve ITR ile sinerjistik etkileşim gösterdi.

Mikrodilüsyon çalışmamızda öncelikle öncelikle tüm kuyucuklara MHB 100'er µl olacak şekilde eklendi. Birer tablet amlodipin ve metoprololün (VB) 2 ml suda çözülerek hazırlanan çözeltisinden 100 µl 1. kuyucuğa eklenerek azaltma yöntemi ile 11 kuyucuk boyunca devam edildi. Yine tüm kuyucuklara 0,5 MacFarland bulanıklıkta hazırladığımız 7

numaralı örneğimiz olan *P. aeruginosa*'ya ait sıvı besiyerleri eklendi. 24 saat sonra kuyucuklardan alınan örneklerden katı besiyerinde bölmeler oluşturularak ekimler gerçekleştirildi. Etüvde 24 saat inkübe edildi. Ancak VB ilavesi hiçbir konsantrasyonda tek başına antibakteriyel etkinlik göstermedi. Yine aynı şekilde her birinden birer tableti 2 ml suda çözürek hazırladığımız SB (aspirin ve beloc), BC (beloc ve coumadin) ve SC (aspirin ve coumadin) çözeltilerinin 100'er µl azaltma yöntemi ile antibiyotik olmaksızın ilavelerinde tüm ekimlerimizde bakteri üremesi kaydedildi. İlaç kombinasyonlarımızın tamamı eklediğimiz konsantrasyonlarda tek başlarına antibakteriyel etkinlik göstermedi.

Kombine ilaçlarımızın uygulandığı deney grubunda 1. sıraya sefoksitin, MİK değeri belirlenmek üzere 1. kuyucuktan itibaren içinde MHB olan kuyucuklara azaltma yöntemi ile ilave edildi. Yine tüm kuyucuklara 0,5 MacFarland bulanıklıkta hazırladığımız 7 numaralı örneğimiz olan *P. aeruginosa*'ya ait sıvı besiyerleri eklendi. 24 saat sonra FOX antibiyotiği içeren kuyucuklardan alınan örneklerden katı besiyerinde bölmeler oluşturularak ekimler gerçekleştirildi. Etüvde 24 saat inkübe edildi. 4. ekimden itibaren üreme olduğu gözlemlendi. FOX ile birlikte her bir kuyucuğa 10'ar µl VB eklediğimizde üreme artık 6. kuyucuğun ekimini yaptığımız bölgede oluştu. Sadece VB eklenmesi ise antibiyotik olmadan antimikrobiyal etkinlik göstermedi. Yani FOX ve VB'nin üçlü kullanımı antibiyotiğimizin MİK değerinin azalmasına neden oldu. Sefoksitinden azaltma ile ilave edip ardından ikili kombinasyonları eklediğimizde SB 3., BC 2. ve SC ise 5. bölgede üreme gerçekleştirdi. Yani SC sefoksitin MİK değerini düşürürken, SB ve BC MİK değerini yükseltti. 7 numaralı örneğimiz olan *P. aeruginosa*'nın ekili olduğu sıvı besiyerlerinde ikili ilaç kombinasyonlarından SB ve BC antagonizma gösterdi.

2. mikrodilüsyon denememizde azitromisini (AZM) kullandık. AZM aynı şekilde içinde MHB olan kuyucuklara azaltma tekniği ile eklendi ve arkasından her bir kuyucuğa ikili kombinasyonumuz olan ilaç çözeltilerinden (SB, BC, SC) 10'ar µl ilave edildi. Son olarak tüm kuyucuklara 0,5 MacFarland bulanıklıkta hazırladığımız 7 numaralı örneğimiz olan *P. aeruginosa*'ya ait sıvı besiyerleri eklendi. Ertesi gün AZM antibiyotiği içeren kuyucuklardan alınan örneklerden katı besiyerinde bölmeler oluşturularak batırma tekniği ile ekimler gerçekleştirildi. Etüvde 24 saat inkübe edildi. Buna göre sadece SB, BC veya SC eklenmesi antibiyotik olmaksızın antimikrobiyal etkinlik göstermedi. Aynı şekilde AZM ile yaptığımız ekimlerde SB 6., BC 6., SC de ise 3. bölgede üreme gerçekleştirdi. Yani AZM ve ikili kombinasyonlarımızı içeren üçlü ilaç kullanımlarından yalnızca SC ilave ettiğimiz grup antibiyotiğimizin MİK değerinin azalmasına neden oldu. SB ve BC'nin ilavesi ile AZM'nin MİK değeri değişmedi.

Çok ilaca dirençli patojenler küresel bir tehdit oluşturmaktadır. 2050 yılında dünya genelinde on milyon ölümün antimikrobiyal direnç kaynaklı olacağı tahmin edilmektedir (91). Nonantibiyotik ilaçların, halihazırda klinik kullanımda olan antimikrobiyal maddelerle kombinasyonlarının araştırılması son zamanlarda yeniden ilgi gören, birçok avantaja sahip umut verici bir yaklaşımdır. Nonantibiyotiklerin Federal İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilaçlar olarak, prelinik ve klinik çalışmalarda farmakolojik özellikleri (hem güvenlik hem de farmakokinetik) hakkındaki bilgiler yaygın olarak mevcuttur. Bu nedenle, bu ilaçların bakteriyel ve fungal enfeksiyonların tedavisi gibi diğer terapötik uygulamalar için yeniden konumlandırılmasıyla ilişkili zaman kaybı ve ekonomik maliyetler en aza indirilecektir (92, 93).

Yeni antimikrobiyal ilaçların bulunmasının giderek zorlaştığı bir dönemde, nonantibiyotik ilaçların antimikrobiyal etkileri ve bunların potansiyel klinik sonuçlarını anlamak son derece önemlidir. Özellikle antipiretik ilaçların 30 yılı aşkın süredir doğrudan ve dolaylı antimikrobiyal etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında en sık kullanılan aspirin (ASA) ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça fazladır. ASA in vivo ortamda hızla salisilik asite (SAL) dönüştüğünden çalışmaların çoğunda SAL kullanılmıştır. Pek çok mikroorganizmaya karşı SAL'ın MİK değerleri belirlenmiştir (94).

Aspirinin bazı *E.coli* suşlarında kinolonlara karşı efluks aracılı direnci indüklediği gösterilmiştir (95). Yüksek konsantrasyonlarda SAL'ın, *E. coli*'de bir virülans faktörü olan motiliteden sorumlu flagellin üretimini azalttığı ve 144'den fazla genin ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (96).

Rosner aspirin ve salisilik asitin *Escherichia coli*'nin ampisilin, sefalosporin, kloramfenikol, fluorokinolonlar, nalidiksik asit ve tetrasiklin antibiyotiklerine olan duyarlılığını azalttığını göstermiştir (97). Aumercier ve arkadaşları ise *E. coli*'nin aminoglikozitlere karşı duyarlılığının salisilat ile arttığını göstermiş (98). Laudy ve ark. ise aspirin varlığında *E.coli*'nin farklı 48 klinik suşu ile yaptığı çalışmada sadece iki *E.coli* suşuna karşı ofloksasinin MİK'inde 4 kat artış olduğunu göstermiş (95).

Pseudomonas aeruginosa, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı ve hastane kaynaklı enfeksiyon nedenidir. Yüksek oranda antibiyotik direnci ve biyofilm oluşumu ile ilişkilidir. *P. aeruginosa* ile yapılan çalışmalarda; SAL ve ASA kullanımının 331'den daha fazla genin ekspresyonunu değiştirdiği, hemolizin, elastaz, proteaz ve piyosiyanın üretimini yaklaşık %55 oranında azalttığı, önemli bir virülans faktörü olan quorum sensingi, motiliteyi, biyofilm ve toksin oluşumunu etkin şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (39, 43).

Andrei Bazyleu ve Ayush Kumar çalışmalarında salisilatın porin ve eflüks pompalarının ekspresyonlarını düzenleyerek, *Acinetobacter baumannii*'de seftriakson, siprofloksasin, gentamisin ve imipenem antibiyotiklerine karşı duyarlılığı MİK değerlerini karşılaştırmak suretiyle artırdığını göstermiştir (40).

Domenico ve ark. *Klebsiella pneumoniae* ile yaptıkları çalışmada salisilatın aztreonam, sefazolin, sefoperazon, ceftizoksime, klindamisin, doksisisiklin, norfloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol antibiyotiklerine duyarlılığını azalttığını; amikasin, gentamisin ve tobramisin duyarlılığını ise artırdığını belirlemişlerdir (99).

Sumita ve ark. *Pseudomonas aeruginosa* ile agar dilüsyon metodu kullanarak yaptıkları bir çalışmada salisilat varlığının, dış membran proteinlerinin sentezini inhibe ederek karbonemlerden imipenem, panipenem, biapenem ile gentamisin ve kloramfenikolün antipseudomonal aktivitesini azalttığını; piperasilin ve karbenisilin aktivitesini artırdığını; meropenemin ise aktivitesini aynen sürdürdüğünü göstermişlerdir (100).

Chan ve ark. ise aspirinin tek başına yaygın kullanılan antibiyotikler kadar etkin olmadığını, ancak sefuroksim ve kloramfenikol ile kombine kullanımının sinerjistik etkileşime girerek MRSA'ya karşı daha etkili mücadele edilebileceğini göstermişler (42). Gustafson ve ark. Avustralya'da *S. aureus* ile yaptıkları çalışmada salisilat ve asetilsalisilatın stafilokokkal enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ve bir florokinolon olan siprofloksasinin direncini artırdığını göstermişlerdir. Çalışmaya göre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Pseudomonas cepacia* dasalisilat varlığında kinolonlara karşı direnç artışına neden olan bakterilerden bazılarıdır (101).

Candida türleri ile yapılan farklı çalışmalarda aspirinin tek başına veya amfoterisin B ve azollerle tedavide kombine kullanımlarının antibiofilm özellik göstererek biofilm ilişkili enfeksiyonlara karşı aktiviteyi artırdığını tespit etmişlerdir (19, 45, 46).

Bu çalışmaların hepsinde mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak MİK değerleri belirlenmek suretiyle etkileşimler gösterilmiştir. Yapılan literatür çalışmalarında Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılan ve nonantibiyotik olan ilaçların disklere emdirildiği bir yöntemle rastlanmamıştır. Yaptığımız mikrodilüsyon çalışmalarının çoğunda aspirini bir başka ilaç ile kombine ederek kullandık. Bu şekilde kombine kullanımların değerlendirildiği bir başka çalışmaya da rastlanmamıştır. Yaptığımız disk difüzyon yönteminde aspirin *Candida* ekili plaklarda (Zhou ve arkadaşlarının daha önce tespit ettiği gibi) azollerden olan flukonazol ve itrakonazolün etkinliklerini artırmıştır. Aspirin kullandığımız 19 antibiyotik ile 7 bakteriyi karşılaştırdığımız çalışmamızda sadece *S. aureus* teikoplanin ve tigesiklin ile sinerjistik

etkileşime girdi. Bu etkileşimlerin az olması çalışmamızda aspirin kullanmamızdan kaynaklanmış olabilir (46).

Kalsiyum kanal blokerlerinden sinnarizin, verapamil, nifedipin, nimodipin ve *Candida albicans* ile yapılan bir çalışmada da ilaçların tek ve ketokonazol ile kombine kullanımlarının yüksek konsantrasyonlarda antifungal etkinlik sergilediği; verapamilin tek başına etkisinin diğerlerinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (102).

Liu ve ark. yaptıkları çalışmada kalsiyum kanal blokerleri ile flukonazolun kombine kullanımlarının *Candida* üzerine etkilerini araştırmışlar. Amlodipinin flukonazol ile kombine kullanımının bazı genlerde down regülasyona yol açarak dirençli *Candida albicans*'a karşı sinerjistik etkileştiğini göstermişlerdir (103).

Chao Hu ve arkadaşları nozokomiyal enfeksiyonların yaygın etkenlerinden *A. baumannii* ile yaptıkları *in vitro* çalışmada amlodipin ve imipenem kombine tedavisinin *Acinetobacter*'in 64 suşuna karşı, efluks pompalarına ait bazı genleri inhibe ederek sinerjistik antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmişler (104).

Yine *Acinetobacterbaumannii* ile yapılan başka çalışmada Yu jun Li ve arkadaşları tedavide sıklıkla tercih edilen imipenem ile amlodipini kombine kullanarak, kombine kullanımının 52 suşda ilacın tek başına gösterdiği etkinliğe göre karbepemin antibiyotik aktivitesini artırdığını göstermişler (105).

Amlodipin ile yaptığımız çalışmalarda *E. coli*'ye karşı CXM, TGC ve CLR; *K. pneumoniae*'ye karşı LEV; *Candida albicans*'a karşı FLU ve ITR amlodipin ile sinerjistik etkileşim gösterdi. Bizim çalışmamızda da Liu ve arkadaşlarınıninkine benzer şekilde *Candida*'ya karşı sinerjizma etkileşimi belirlendi. Ancak yöntemimizin, etkenlerimizin farklı olması ve denediğimiz antibiyotiklerin fazla sayıda oluşu daha fazla sinerjizma belirlememize yol açmış olabilir.

Statinler tarafından uygulanan etkilerin çoğu, hedef enzim HMG-CoA redüktazın inhibisyonuna bağlıdır. Bu enzimin inhibisyonu, kolesterol sentetik yolunda bazı metabolitlerinin tükenmesine yol açar. Statinlerin birçoğu, lipit metabolizmasında ve iltihabın düzenlenmesinde önemli fonksiyonlara sahiptir. HMG-CoA redüktaz yaygın olarak eksprese edildiğinden ve farklı canlı organizmalarda önemli fonksiyonlara sahip olduğundan, statinlerin doğrudan antimikrobiyal etkilere sahip olabileceği öne sürülmüştür.

Fungal patojenlerin yol açtığı enfeksiyonlar dünya genelinde milyonlarca bireyi etkileyen klinik bir problemdir. Mantar enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan ilaç sınıfı, mantar hücre duvarının kilit bir bileşeni olan ergosterol için sentetik yolu tıkayan azollerdir. Özellikle azollere karşı direnç gelişmiştir. Alternatif ilaçlar pahalı, daha toksik ve

ulařılabilirliđi dūřuktur. Yeni, daha etkili maddelerin ve/veya kullanılmakta olan antifungal maddelerin etkinliđini artıracak kombinasyonların geliřtirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Kombinasyonlar, istenilen antifungal etkinliđi sađlayabilirler. Birçok mantar tūru normal fizyoloji ve hūcre duvarı sentezini sūrdūrebilmek için fonksiyonel bir HMGCoA redūktaza ihtiyaç duyduđundan, bu enzimi mantar enfeksiyonlarına karřı önleyici veya terapötik bir strateji olarak statinler ile inhibe etmek caziptir. Aslında, insan ve fungal HMG-CoA redūktazı % 76 ile homologdur ve birçok önemli fonksiyon ve bađlayıcı özelliđi paylařır (106).

Mantarlar, karyotik hūcreler olup insan hūcreleri ile benzer yollara sahiptir. Bu yūzden aslında antifungal olmayan ilaçların antifungal etkinliđe sahip olma ihtimalleri yūksektir. Literatūr taramalarında özellikle statinlerin daha çok antifungal özellikleri ile ilgili çalıřmaların yođun olduđunu mūshade ettik.

Statinlerin ayrıca *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* gibi klinik öneme sahip bakterilere karşı, statin tedavisi sırasında normal serum konsantrasyon dūzeylerini ařan dozlarda *in vitro* yapılan çalışmalarda bakteriyostatik etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir (107).

Cryptococcus gattii'nin neden olduđu kriptokokoz, pnömoni ve meningoensefalite yol açan özellikle immūn yetmezlikli hastalarda önemli bir fırsatçı mantar enfeksiyonudur. Mevcut tedavinin yetersizliđi ve ilaç direncinin artması nedeniyle dūnya çapında yūkseک lūm oranına sahip bir hastalıktır. Ribeiro ve arkadařları yaptıkları çalıřmada, atorvastatin ve flukonazol ile tedavi edilen kriptokokozla enfekte olmuř farelerde sađkalım artıřı, klinik durumun iyileřmesi ve akciđerlerde ve beyinde mantar yūkūnū azaldıđını göstermiřtir. Hūcre zarındaki ergosterol içeriđinin azaltılması ve polisakarit kapsūlūnūn özelliklerinin deđiřmesi; makrofajlarla ROS üretiminde artıř; mantar fagositozunun ve hūcre içi proliferasyon oranının azaltılması tedaviye atorvastatin ilavesi sonucu gözlenmiřtir. Sonuçlar atorvastatinin kriptokokoz tedavisi için önemli bir adjuvan olabileceđini göstermektedir (108).

Skerry ve ark. tūberkūloz etkeni *M. tuberculosis* ile enfekte makrofajlar ile yaptıkları *in vivo* alıřmada tedavi protokolūne simvastatin ilavesinin additif aktivite ile antibakteriyal etkinliđi artırdıđını göstermiřler (109).

Yine tūberkūloz ūzerine yapılan diđer bir çalıřmada Parihar ve arkadařları statin tedavisinin insan makrofajlarında tūberkūloz basil yūkūnū azalttıđı, tūberkūloz indūklū fagozomal matūrasyonū inhibe ettiđi ve konak indūklū otofajiyi yūkselttiđini göstermiřlerdir (110).

Biz atorvastatin ile gerçekleřtirdiđimiz çalıřmamızda sadece *Candida albicans*'a karřı azollerden flukonazol ve itrakonazol ile sinerjizma etkileřimi olduđunu belirledik. Literatūr

taramalarında statin ile yapılan çalışmalar ile karşılaştırdığımızda farklı doz ve yöntemler kullanıldığı için farklı sonuçlar elde edilmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Wang ve ark. metoprololün koksaki virüs B3 ile indüklenmiş viral miyokarditte antiviral ve antiinflamatuvar etkinliğe sahip olduğunu göstermişler (111). Yaptığımız literatür taramalarında metoprololün antibakteriyel ya da antifungal etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise beloc emdirdiğimiz diskler; 6. örneğimiz olan *E. coli* plağında kolistin (CT) ile, 10. bakterimiz olan *A. baumannii* plağında CLR (klaritromisin) ile sinerjizma oluşturdu.

Shuying Xu ve arkadaşları nozokomiyal enfeksiyonların yaygın sebebi olan *Candida glabrata* ile çalışmışlar. Diyabet tedavisinde kullanılan biguanid metforminin, direkt antifungal terapötik potansiyeli olduğunu antifungal ilaçlarla kombinasyonlarında ise dirençli *C. glabrata* izolatlarına karşı ilaçların antifungal etkilerini artırdığını, MİK değerlerindeki değişimleri kıyaslayarak göstermişler (112).

Metformin emdirdiğimiz diskler; 5. örneğimiz olan *E. faecalis* ile CXM (sefuroksim) arasında 10 ve 11. örneklerimiz olan *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* ile levofloksasin (LEV) arasında sinerjistik olarak etkileşti. Çalışmamızda metforminin antifungal etkinliği gözlemlenmedi. Yine yöntem farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

Varfarin terapötik indeksi dar olan antikoagülan etkili bir ilaçtır. İNR takibiyle kullanılmakta kanama riskini artırmaktadır. Besin, ilaç etkileşimleri ve bireysel farklılıklar vb. etkenler tedaviye yanıtı değiştirmektedir. Varfarinin antibakteriyel etkinliği ile yapılan çalışmalara rastlanmamıştır.

Kruszewska ve arkadaşları 2008 yılında *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* ile yaptıkları çalışmalarında klopidogrelin *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkinliğe sahip olduğu göstermişler (113). Yaptığımız çalışmada ise en fazla antibakteriyel etkinliği gösteren ilaç klopidogrel olmuştur. Bu kadar çeşitli antibiyotiğin kullanıldığı başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Tüm bu etkileşimler değerlendirildiğinde ilaç ilaç etkileşimlerinin asla göz ardı edilemeyeceğini görüyoruz. Özellikle çalışmamız; daha hassas olan, fazla ilaç kullanması gereken komorbid yaşlı hastalarda, immümsupresif tedavi alan hastalarda vb. enfeksiyon kaynaklı morbidite ve mortalite yüksekliğinin önemli bir sebebinin de kombine kullanımlardan kaynaklanabilecek antagonizmalar ya da sinerjizmalar olabileceğini göstermektedir. İstenmeyen olası ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkmasını önlemek doktorların ve eczacıların görevidir. Bu görevin yerine getirilmesi için doktorların ve eczacıların bu konuda kendini iyi yetiştirmesi ve sürekli olarak güncel bilgileri takip etmesi gerekmektedir. Arzu

edilen bu etkileşmelerin ortaya çıkmadan önlenmesidir. Bu da bu konudaki bilgi birikimimizi artırmamız ve bu bilgilerimizi güncel tutmamız ile ilgilidir. Bu hususta yapılacak ileri çalışmalara duyulan ihtiyaç artarak devam etmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. İlaç tedavilerinin amacı hastalıkların gerilemesi ve sağlıklı kalabilmektir. İlaç ilaç etkileşimlerinin oluşumu ve nasıl yönetilmesi gerektiğinin bilinmesi, klinisyenlerin görevidir. En başta hekimler ve eczacılar, hastalarda en başarılı tedavi sonucunu almak için sorumlu taraflardır.
2. Antibiyotik duyarlılık yöntemleri, en başta klinik tedavide sıklıkla kullanılan antibiyotiklere dirençli olduğu bilinen türler için uygulanmalıdır. Duyarlılık testlerinin sonuçları tedavi seçiminde oldukça önemlidir.
3. Polifarmasi kullanımında olası istenmeyen etkileşimler ile karşılaşılması kaçınılmazdır. Özellikle yaşlı hastalarda kullanılması gereken ilaç kombinasyonları en kısa süre ve olabilecek en düşük dozlarda uygulanmalıdır. Eczacılar bu konuda gerekli desteği hastalarına vermelidir.
4. İstenmeyen olası ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkmasını önlemek doktorların ve eczacıların görevidir. Bu görevin yerine getirilmesi için doktorların ve eczacıların bu konuda kendini iyi yetiştirmesi ve sürekli olarak güncel bilgileri takip etmesi gerekmektedir. Arzu edilen bu etkileşimlerin ortaya çıkmadan önlenmesidir. Bu da bu konudaki bilgi birikimimizi artırmamız ve bu bilgilerimizi güncel tutmamız ile ilgilidir. Bu hususta yapılacak ileri çalışmalara duyulan ihtiyaç artarak devam etmektedir.
5. Yeni antimikrobiyal ilaçların bulunmasının giderek zorlaştığı bir dönemde, nonantibiyotik ilaçların antimikrobiyal etkileri ve bunların potansiyel klinik sonuçlarını anlamak son derece önemlidir. Bu konuda eczacılara büyük görev düşmektedir.
6. En yaygın akılcı olmayan ilaç kullanımı antibiyotiklerde görülmektedir. Bunun sonucu olarak komplikasyonlar gelişip, hastalıklar kronikleşmekte, mortalite riski giderek artmakta ve antibiyotiklere karşı direnç gelişmektedir. Gelişen antibiyotik direnci hem hasta hem de toplum sağlığı açısından son derece büyük bir tehdit haline gelmiştir. Direnç gelişimini önlemede eczacılar sorumlu olduklarını unutmamalı ve antibiyotiklerin doğru kullanımı için hastaya gerekli bilgilendirmeler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Major NCDs and their risk factors 2018. <https://www.who.int/ncds/introduction/en/> 23 Mart 2019.
2. World Health Organization. Noncommunicable diseases 2018. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> 24 Mart 2019.
3. World Health Organization. Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri 2017. https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/WHO_Turkey_Risk_Factors_A4_TR_19.06.2018.pdf 24 Mart 2019.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Yaşlılarda İlaç Kullanımında Güncel Sorunlar ve Çözüm Önerileri Çalıştayı Ankara 2015. <http://www.akilciilac.gov.tr/wp-content/uploads/2015/12/Geriatri-Rapor-Son.pdf> 24 Mart 2019.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2015. <https://www.tkd.org.tr/TKDDData/Uploads/files/Turkiye-kalp-ve-damar-hastaliklari-onleme-ve-kontrol-programi.pdf> 23 Mart 2019.
6. World Health Organization. Türkiye Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Çok Paydaşlı Eylem Planı 2017-2025. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/%C3%A7ok%20payda%C5%9Fl%C4%B1%20eylem.pdf> 24 Mart 2019.
7. Türkiye İstatistik Kurumu. Yaş Grubuna Göre Nüfus ve Cinsiyet Oranı 2018. http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1068 26 Mart 2019.
8. Yeşil Y, Cankurtaran M, Kuyumcu ME. Polifarmasi. *Klinik Gelişim* 2012, 25: 18-23.
9. Snyder BD, Polasek TM, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. *Australian prescriber* 2012, 35: 85-8.
10. Mehta KC, Dargad RR, Borade DM, Swami OC. Burden of antibiotic resistance in common infectious diseases: role of antibiotic combination therapy. *JCDR* 2014, 8: ME05-08.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı Ankara 2016. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/13183,sy2016turkcepdf.pdf> 24 Mart 2019.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması 2013. <https://sbu.saglik.gov.tr/ekutuphane/kitaplar/khrfat.pdf> 24 Mart 2019.
13. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi. Ulusal Hastalık Yükü Çalışması Sonuçları ve Çözüm Önerileri 2017. http://www.tip.hacettepe.edu.tr/ekler/pdf/ulusal_program.pdf 23 Mart 2019

14. Akalın E, Tanrıöver MD, Sayran F. Sürdürülebilir Sağlık Sistemi için Kronik Hastalık Yönetiminde Elektronik Sağlık Kayıtlarının Rolü İstanbul: TÜSiAD-T/2012-06/529; 2012. <https://tusiad.org/tr/yayinlar/raporlar/item/6010-surdurulebilir-saglik-sistemi-icin-kronik-hastalik-yonetiminde-elektronik-saglik-kayitlarinin-rolu> 23 Mart 2019.
15. Yıldırım A, Kılınç A. Yaşlı hastalarda polifarmasi ve ilaç etkileşimi. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017, 45: 17-21.
16. Davies EA, O'mahony MS. Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *Br J Clin pharmacol* 2015, 80: 796-807.
17. Castilho ECD, Reis AMM, Borges TL, Siqueira LDC, Miasso AI. Potential drug–drug interactions and polypharmacy in institutionalized elderly patients in a public hospital in Brazil. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2018, 25: 3-13.
18. Pea F. Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability. *Curr Opin pharmacol* 2015, 24: 18-22.
19. Stepanović S, Vuković D, Ješić M, Ranin L. Influence of acetylsalicylic acid (aspirin) on biofilm production by *Candida* species. *J Chemother* 2004, 16: 134-8.
20. İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü. Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı 2014. <http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/ecz/belge/Istanbul-Akilci-Ilac-Kullanimi-ve-Farkindalik-Sempozyumu-Kitapciği.pdf> 24 Mart 2019.
21. 12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri. Olgularla Toplum Kökenli Enfeksiyonlarda Direnç ve Tedavi Yaklaşımları 2016. http://www.tmconline.org/userfiles/file/12_AKG_Program_ve_Bildiri_Ozeti_Kitabi.pdf 23 Mart 2019.
22. Beggi B. Aile Hekimliğinde Akılcı İlaç Kullanımı ve Polifarmasiye Yaklaşım. Antalya Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Aile Hekimliği Kliniği. Doktora tezi, Antalya: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2018.
23. Bradley SF. Principles of antimicrobial therapy in older adults. *Clin Geriatr Med* 2016, 32: 443-57.
24. Pea F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018, 14: 1087-100.
25. Khan MS, Roberts MS. Challenges and innovations of drug delivery in older age. *Adv Drug Deliv Rev* 2018, 135: 3-38.
26. T. C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Aktif ve Sağlıklı Yaşlanma Zirvesi 2017. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/e-kutuphane.pdf> 23 Mart 2019.

27. Kanıta Dayalı Tıp Derneği. Sağlıklı Yaşlanma ve Kronik Hastalıklar Farkındalık Projesi Ankara 2013. <http://saglikliturkiye.org/modules/yayinlar/datafiles/saglikliyaslanmavekronikhastalıklar farkındalıkprojesi-2016-06-23.pdf> 23 Mart 2019.
28. Mahdi JG. Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin discovery. *J Saudi Chem Soc* 2010, 14: 317–22.
29. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story – from willow to wonder drug. *Br J Haematol* 2017, 177: 674-83.
30. Miner J, Hoffhines A. The Discovery of Aspirin’s Antithrombotic Effects. *Tex Heart Inst J* 2007, 34: 179-86.
31. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots–A concise summary. *Vascul Pharmacol* 2019, 113: 1-8.
32. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003, 110: 255-8.
33. Kayaalp O. *Akılcul Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13. Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012.
34. Thomas MR, Storey RF. Impact of Aspirin Dosing on the Effects of P2Y12 Inhibition in Patients with Acute Coronary Syndromes. *J Cardiovasc Transl Res* 2014, 7: 19-28.
35. Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. *Katzung ve Trevor Farmakoloji Sınav ve Gözden Geçirme*, 8. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2010.
36. Türk Eczacıları Birliği. Coraspin 100mg 30 tablet 2010. http://www.tebrp.com/tebrp_plus/uygulama?operation=urun_detay&u=MTI3NjU= 24 Mart 2019.
37. Zimmermann P, Curtis N. The effect of aspirin on antibiotic susceptibility. *Expert Opin Ther Targets* 2018, 22: 967-72.
38. Vila J, Soto SM. Salicylate increases the expression of marA and reduces in vitro biofilm formation in uropathogenic Escherichia coli by decreasing type 1 fimbriae expression. *Virulence* 2012, 3: 280-5.
39. El-Mowafy SA, Abd El Galil KH, El-Messery SM, Shaaban MI. Aspirin is an efficient inhibitor of quorum sensing, virulence and toxins in Pseudomonas aeruginosa. *Microb pathog* 2014, 74: 25-32.
40. Bazyleu A, Kumar A. Incubation temperature, osmolarity, and salicylate affect the expression of resistance–nodulation–division efflux pumps and outer membrane porins in Acinetobacter baumannii ATCC19606T. *FEMS Microbiol Lett* 2014, 357: 136-43.
41. Yin Z, Wang Y, Whittell LR, Jergic S, Liu M, Harry E, et al. DNA replication is the target for the antibacterial effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Chem Biol* 2014, 21: 481-7.

42. Chan EWL, Yee ZY, Raja I, Yap JKY. Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on antibacterial activity of cefuroxime and chloramphenicol against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist* 2017, 10: 70-4.
43. Bandara M, Sankaridurg P, Zhu H, Hume E, Willcox M. Effect of salicylic acid on the membrane proteome and virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016, 57: 1213-20.
44. Ashraf A, Yousri F, Taha N, El-Waly OA, Ramadan AEK, Ismail E, et al. Effect of some non steroidal anti-inflammatory drugs on growth, adherence and mature biofilms of *Candida* spp. *Am J Microbiol Res* 2015, 3: 1-7.
45. Alem MA, Douglas LJ. Effects of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on biofilms and planktonic cells of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48: 41-7.
46. Zhou Y, Wang G, Li Y, Liu Y, Song Y, Zheng W, et al. In vitro interactions between aspirin and amphotericin B against planktonic cells and biofilm cells of *Candida albicans* and *C. parapsilosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56: 3250-60.
47. Flynn JT, Pasko DA. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000, 15: 302-16.
48. Kodalak F. Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Metabolizma Düzeyindeki İlaç Etkileşmeleri ve CYP3A4 İzoenziminin Önemi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2006.
49. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005, 4: 977.
50. Karp I, Behloul H, LeLorier J, Pilote L. Statins and cancer risk. *Am J Med* 2008, 121: 302-9.
51. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001,7: 687.
52. Matsubara A, Oda S, Akai S, Tsuneyama K, Yokoi T. Establishment of a drug-induced rhabdomyolysis mouse model by co-administration of ciprofloxacin and atorvastatin. *Toxicol Lett* 2018, 291: 184-93.
53. Pauchard LA, Blot M, Bruyere R, Barbar SD, Croisier D, Piroth L, et al. Linezolid and atorvastatin impact on pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* in rabbits with or without mechanical ventilation. *PLoS One* 2017, 12: 1-15.

54. Ezad S, Cheema H, Collins N. Statin-induced rhabdomyolysis: a complication of a commonly overlooked drug interaction. *Oxf Med Case Reports* 2017, 2017: 86-8.
55. İrat AM, Işık AC. HMG-KOA redüktaz inhibitörlerinin pleiotropik etkileri. *Ankara Ecz Fak Derg* 2006, 35: 197-209.
56. Chin NX, Weitzman I, Della-Latta P. In vitro activity of fluvastatin, a cholesterol-lowering agent, and synergy with fluconazole and itraconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41: 850-2.
57. Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs* 1986, 31: 376-429.
58. Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013, 5: 6.
59. Fujita Y, Inagaki N. Metformin: New Preparations and Nonglycemic Benefits. *Curr Diab Rep* 2017, 17: 5.
60. Süzer Ö. *Süzer Farmakoloji*, 3. Baskı. Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2005: 329.
61. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000, 348: 607-14.
62. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001, 108: 1167-74.
63. Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature* 2013, 494: 256-60.
64. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014, 510: 542-6.
65. Abbas HA, Elsherbini AM, Shaldam MA. Repurposing metformin as a quorum sensing inhibitor in *Pseudomonas aeruginosa*. *Afr Health Sci* 2017, 17: 808-19.
66. Powers A, Loesch EB, Weiland A, Fioravanti N, Lucius D. Preemptive warfarin dose reduction after initiation of sulfamethoxazole-trimethoprim or metronidazole. *J Thromb Thrombolysis* 2017, 44: 88-93.
67. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation Drug Therapy: A Review. *West J Emerg Med* 2015, 16: 11-7.

68. Ha NB, Yang K, Hanigan S, Kurtz B, Dorsch MP, Mak H, et al. Impact of a Guideline for the Management of Antimicrobial/Warfarin Interactions in the Inpatient Setting and Across Transition of Care. *Ann Pharmacother* 2016, 50: 734–40
69. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious Bleeding Events due to Warfarin and Antibiotic Co-prescription in a Cohort of Veterans. *Am J Med* 2014, 127: 657-63.
70. Onysko M, Holcomb N, Hornecker J. Antibiotic interactions: Answers to 4 common questions. *J Fam Pract* 2016, 65: 442-8.
71. G Yilmaz, S Atalar, U Kostakoglu. Akilci Antibiyotik Kullanimi; Antibiyotik Tedavi Suresi Ne Kadar Kisaltılabilir?/Rational Antibiotic Use: How Much Can Duration of Antibiotic Therapy Be Shortened? *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2018, 7: 18.
72. T. C. Sağlık Bakanlığı İzmir İl Sağlık Müdürlüğü. Türkiye’de Toplum Kökenli Enfeksiyon Hastalıklarında Neredeyiz? http://file.atuder.org.tr/_atuder.org/fileUpload/3jR3ERclwNhU.pdf 26 Mart 2019.
73. Goossens H, Sprenger MJ. Community acquired infections and bacterial resistance. *Bmj* 1998, 317: 654-7.
74. Rivera AM, Boucher HW, editors. Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin-resistant staphylococcus aureus, penicillin-resistant pneumococci, and vancomycin-resistant enterococci. *Mayo Clin Proc* 2011, 86: 1230-43.
75. Ertek M. Hastane enfeksiyonları: Türkiye verileri. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri* 2008, 60: 9-14.
76. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007, 14: 69-73.
77. A Öncül, S Koçulu, K Elevli. Bir devlet hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde kazanılan hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni* 2012, 46: 60-6.
78. Gözütok F, Sarıgüzel FM, Aydın B, Güzel DK, Kılıç İ, Gençaslan S, et al. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde 2013 Yılında Gelişen Hastane Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 2014, 28: 86-93.
79. Yüksek A, Turan BC, Güneş H, Turan F, Sarıkaya HG, Doğan M, et al. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Etkenler ve Antibiyotik Direnç Paternleri. *IJBCM* 2013, 1: 1-6.
80. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan Kültürlerinde İzole Edilerek Tanımlanan Mikroorganizmaların ve Antibiyotik Direnç Oranlarının Belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2015, 45: 48-54.

81. Özkaya E, Tümer S, Kirişçi Ö, Çalışkan A, Erdoğan P. Son iki yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2015, 72: 115.
82. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti*. 12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Sempozyum Kitabı. Pehlivanoğlu F. Dirençli Bakteri Enfeksiyonlarında Yeni Yaklaşımlar Yeni Antibiyotikler. 2016: 54-6.
83. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti*. 12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Sempozyum Kitabı. Ördekçi S. Olgularla Toplum Kökenli Enfeksiyonlarda Direnç ve Tedavi Yaklaşımları. 2016: 27.
84. Özmen E, MF G, Uluğ M, MK Ç, Hoşoğlu S, Ayaz C. Yatan Hastalardan İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Dirençlerinin Değerlendirilmesi. *Düzce Med J* 2010, 12: 32-9.
85. Stanley C. Bacteria Gram Stains: Gram Positive vs Gram Negative 2015. <http://stanleyillustration.com/latest-work/2015/2/8/ngoo8tdfmqo4tyh0vksu37vqroxnvs>. 26 Mart 2019.
86. Kuş C, Alp M. Sistemik Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Yeni Hedefler ve Yeni Bileşikler: New Targets and New Compounds For The Treatment Of Systemic Fungal Infections. *Ankara Ecz. Fak. Derg* 2002, 31: 91-131.
87. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012, 125: 3-13.
88. Aydemir Ş, Çöplü N, Gülay Z, Gür D, Hasdemir U, Karahan ZC, et al. Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar. Disk Difüzyon Testi *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016, 46: 2-10.
89. Köroğlu AL. Geriatrik Hasta Reçetelerindeki İlaç Etkileşimleri ve Doz Aşımalarının İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Medipol Üniversitesi, 2018.
90. T. C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS) Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi (CLSI Standartları kullananlar için). https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/rehberler/UMS_LabTaniRehberi_Cilt_2.pdf 26 Mart 2019.
91. O'Neill J, Davies S, Rex J, White LJ, Murray R. Review on antimicrobial resistance, tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf 30 Mart 2019.

92. Miró-Canturri A, Ayerbe-Algaba R, Smani Y. Drug repurposing for the treatment of bacterial and fungal infections. *Front Microbiol* 2019, 10: 41.
93. Younis W, Thangamani S, MN S. Repurposing non-antimicrobial drugs and clinical molecules to treat bacterial infections. *Curr Pharm Des* 2015, 21: 4106-11.
94. Zimmermann P, Curtis N. Antimicrobial effects of antipyretics. *Antimicrob Agents Chemother* 2017, 61: 1-12.
95. Laudy AE, Mrowka A, Krajewska J, Tyski S. The influence of efflux pump inhibitors on the activity of non-antibiotic NSAIDS against gram-negative rods. *PloS One* 2016, 11: 1-16.
96. Repaske DR, Adler J. Change in intracellular pH of Escherichia coli mediates the chemotactic response to certain attractants and repellents. *J Bacteriol* 1981, 145: 1196-208.
97. Rosner JL. Nonheritable resistance to chloramphenicol and other antibiotics induced by salicylates and other chemotactic repellents in Escherichia coli K-12. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985, 82: 8771-4.
98. Aumercier M, Murray DM, Rosner JL. Potentiation of susceptibility to aminoglycosides by salicylate in Escherichia coli. *Antimicrob Agents Chemother* 1990, 34: 786-91.
99. Domenico P, Hopkins T, Cunha BA. The effect of sodium salicylate on antibiotic susceptibility and synergy in Klebsiella pneumoniae. *J Antimicrob Chemother* 1990, 26: 343-51.
100. Sumita Y, Fukasawa M. Transient carbapenem resistance induced by salicylate in Pseudomonas aeruginosa associated with suppression of outer membrane protein D2 synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993, 37: 2743-6.
101. Gustafson JE, Candelaria PV, Fisher SA, Goodridge JP, Lichocik TM, McWilliams TM, et al. Growth in the presence of salicylate increases fluoroquinolone resistance in Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43: 990-2.
102. Krajewska-Kułak E, Niczyporuk W. Effects of the combination of ketoconazole and calcium channel antagonists against Candida albicans in vitro. *Arzneimittel-Forschung* 1993, 43: 782-3.
103. Liu S, Yue L, Gu W, Li X, Zhang L, Sun S. Synergistic effect of fluconazole and calcium channel blockers against resistant Candida albicans. *PLoS One* 2016, 11: 1-12.
104. Hu C, Li Y, Zhao Z, Wei S, Zhao Z, Chen H, et al. In vitro synergistic effect of amlodipine and imipenem on the expression of the AdeABC efflux pump in multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. *PloS One* 2018, 13: 1-11.

105. Li Yj, Pan Cz, Zhao Zw, Zhao Zx, Chen Hl, Lu Wb. Effects of a combination of amlodipine and imipenem on 42 clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* obtained from a teaching hospital in Guangzhou, China. *BMC Infect Dis* 2013, 13: 1-9.
106. Bergman PW, Björkhem-Bergman L. Is there a role for statins in fungal infections? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013, 11: 1391-400.
107. Hennessy E, Mooij MJ, Legendre C, Reen FJ, O'Callaghan J, Adams C, et al. Statins inhibit in vitro virulence phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antibiot (Tokyo)* 2013, 66: 99-101.
108. Ribeiro NQ, Costa MC, Magalhães TFF, Carneiro HCS, Oliveira LV, Fontes ACL, et al. Atorvastatin as a promising anticryptococcal agent. *Int J Antimicrob Agents* 2017, 49: 695-702.
109. Skerry C, Pinn ML, Bruiners N, Pine R, Gennaro ML, Karakousis PC. Simvastatin increases the in vivo activity of the first-line tuberculosis regimen. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69: 2453-7.
110. Parihar SP, Guler R, Khutlang R, Lang DM, Hurdayal R, Mhlanga MM, et al. Statin therapy reduces the mycobacterium tuberculosis burden in human macrophages and in mice by enhancing autophagy and phagosome maturation. *J Infect Dis* 2013, 209: 754-63.
111. Wang D, Chen Y, Jiang J, Zhou A, Pan L, Chen Q, et al. Carvedilol has stronger anti-inflammation and anti-virus effects than metoprolol in murine model with coxsackievirus B3-induced viral myocarditis. *Gene* 2014, 547: 195-201.
112. Xu S, Feliu M, Lord AK, Lukason DP, Negoro PE, Khan NS, et al. Biguanides enhance antifungal activity against *Candida glabrata*. *Virulence* 2018, 9: 1150-62.
113. Kruszewska H, Zareba T, Tyski S. Examination of antibacterial and antifungal activity of selected non-antibiotic products. *Act Pol Pharm Drug Res* 2008, 65: 779-82.

EKLER

EK 1: ÖZGEÇMİŞ

1984 Eskişehir doğumluyum. 2002 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni kazandım. 2006 yılında mezun oldum. 2012-2015 yılları arasında Malatya İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimimi tamamladım. 2015 yılında Malatya İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nda doktora eğitimime başladım.

Malatya Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi'nde çalışmaktayım. Evli ve üç çocuk annesiyim.

EK 2: ETİK KURUL ONAYI ALINMASINA GEREK OLMADIĞINA DAİR BELGE



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĐÜ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı



Sayı : 27358995-100
Konu : Eğitim - Öğretim İşleri (Genel)

TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Danışmanlığını yapmakta olduğum Doktora öğrencimiz Esra Erdoğan'ın "Kronik hastalıklarda kullanılan ilaçlar ile antibiyotiklerin in vitro etkileşimleri" başlıklı tez çalışması İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesinin 5.maddesi a-1 bendinde belirtilen konular dışında kaldığından etik kurul onayı alınmasına gerek olmadığı görülmüştür. Gereğini bilgilerinize arz ederim.

e-imzalıdır
Doç.Dr. Selami GÜNAL
Öğretim Üyesi