

GÜVENLİ İLAÇ KULLANIMI

İlaç etkisi SEÇİCİ ve GEÇİCİ olmalıdır. Kullanışı ile ilgili yapıları ve biyolojik olayları etkilemeli, diğer yapıları etkilememelidir.

İlaç etkisi DOZA BAĞIMLI olmalıdır. İlaç aşırı dozda yarar yerine zarar verir.

İlaç etkisini vücut ağırlığı dağılım hacmi, yaş eliminasyon organ hastalıkları, cinsiyet, veriliş yolu-zamanı, çevresel faktörler, diyet, genetik hastalıklar, varolan hastalıklar halleri, diğer ilaçları v.b. gibi pek çok faktör değiştirebilir.

İSTENMEYEN ETKİ: DSÖ'e göre ilacın amacına uygun biçimde profilaksi, tanı ya da tedavi amacıyla kullanıldığı dozlarda ortaya çıkan zararlı etkilerdir.

FDA'a göre de istenmeyen etki bir ilacın kullanımı ile ortaya çıkan ilaca bağlı olduğu düşünülün düşünülmesin her türlü yan etki, toksik etki, aşırı duyarlı reaksiyonu veya beklenen farmakolojik etkinin görülmemesidir.

En fazla görülen istenmeyen etkiler öngörülebilir ve doza bağlı ilacın farmakolojik etkilerini abartılı bir şekilde ortaya çıkardığı YALIN TOKSİK ETKİLERDİR. Doz azaltılınca genellikle azalan ve ortadan kalkan etkilerdir.

Diğer bir istenmeyen etki şekli de doza bağımlı olmayan, öngörülemeyen, görülme sıklığı düşük ancak genellikle şiddetli seyreden etkilerdir. Bu etkiler tedavinin başında saptanamazlar, doz azaltılınca gerilemezler. Genetik farklılıklara bağlı olarak gelişen reaksiyonlardır.

İstenmeyen etkilerin bir ilaca bağlı olduğunu belirlemek için ilacın kullanım süresi, dozu, ilacın daha önceki kullanışlarda ortaya çıkan sonuçlar, ilacın kullanımına

son verildiğinde ortaya çıkan veya kaybolan etkiler, ilacın diğere hastalarda oluşturduğu etkiler bilinmelidir.

İstenmeyen ilaç etkilerini bazı laboratuvar testleri, klinik belirtilerle saptamak olasıdır. Ancak her zaman kolay değildir.

İlaç etkisini değıştiren pekçok faktör belirtileri tek bir ilaca bağlamayı zorlaştırmaktadır. İlaç tedavi için pazara girmeden önce bir dizi deneylerden geçer. Ancak bu deneyler ile ilaçların istenmeyen tüm etkilerini saptamak olası değildir. Bazı etkilerin görülme sıklığı çok düşüktür. Oysa klinik deneyler genellikle 100-200 hasta ile sınırlı kalmaktadır. Özellikle doza bağılı olmayan istenmeyen etkiler yaygın kullanım ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle ilaç pazara verildikten sonra izlenmesi gerekir.

İstenmeyen etki sıklığı yaşlılarda ve çocuklarda daha fazladır. Bu etkilere neden olan ilaçların başında antibiyotikler ve SSS ilaçları gelir.

İLAÇLARIN İSTENMEYEN ETKİLERİNİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER

İLACA BAĞLI FAKTÖRLER
BİREYE BAĞLI FAKTÖRLER
DIŞ ETKENLER

İLACA BAĞLI ETKENLER

**İlacın fiziksel - kimyasal özellikleri,
Formülasyon özellikleri** (katı maddeleri saklama süre ve koşulları)

Dozu

Kullanım yolu-sıklığı-süresi

İlacın veriliş yerinden Absorpsiyon hız ve derecesi farklı olduğundan doz veriliş yoluna göre ayarlanmalıdır. Veriliş zamanı da önemlidir. Vücutta çeşitli olaylar ve ilaç metabolize eden enzim aktivitesi gün-içi ritm gösterir ve bazı ilaçların eliminasyon yarılanma ömürleri ilacın gün içinde uygulandığı saate göre önemli değişme gösterir. İlacın etki süresi ve şiddeti değişir.

BİREYE BAĞLI FAKTÖRLER

YAŞ: Yaş ile vücut cüssesi, fizyolojik koşullar (özellikle yeni doğan - bebek ve yaşlılarda daha belirgin olarak ilacın eliminasyon hızı) değiştiğinden ilaçların farmakodinamik ve farmakolojik özellikleri değişebilir.

CİNSİYET : (kesin olmamakla birlikte bazı ilaçların yan etki insidansı sekse göre değişiklik gösterir.)

GEBELİK : (Gebelikte karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında ilaç kinetiği ile ilgili parametreler değişebilir.

YETERSİZ BESLENME

PATOLOJİK OLAYLAR (ELİMİNASYON ORGANLARININ HASTALIKLARI) : İlaç kullanıldığında var olan veya ortaya çıkan, özellikle karaciğer, böbrek gibi eliminasyon organlarının hastalıkları ilaçların karaciğerdeki metabolizmalarını, böbreklerden ve karaciğerden itrahi değiştirir, ilacın tüm vücut sıvılarında ve etki yerinde konsantrasyonu, etki şiddeti ve süresi değişebilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları yetersiz kimselerde ilaç mutad doz ve aralıkla verilirse birikir; plazma ilaç düzeyi normalde erişilenin çok üzerine çıkar. Zehirlenmeler görülür. Karaciğer ve böbrek gibi eliminasyon organları dışında

diğer organ hastalıkları da ilaçların etkisini değiştirebilir. Bazı ilaçların etkileri normal kişilerde ve belirli bir hastalığı olanlardan nitelik ve / veya nicelik yönünden farklı olabilir.

TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR : Normal kişide sedasyon, ruhsal depresyonlu kişide psişik eksitasyon yaparlar.

Alyuvarlarında Hb metabolizması ile ilgili glukoz - 6 - fosfat - dehidrogenaz eksikliği olanlarda veya anormal Hb'leri bulunan kimselerde PRİMAKİN, MEPAKİN gibi sıtma ilaçları, AMİNOPIRİN, ANTİPIRİN, FENASETİN gibi analjezik antipiretikler, SULFONAMİDLER, NİTROFURANLAR, KLORAMFENİKOL, NALİDİKSİK ASİT gibi ilaçlar akut hemoliz oluştururlar.

Bazı hastalık hallerinde hücrelerde reseptör sıklığının azalması veya çoğalması, vücutta reseptörlere karşı otoantikör oluşması, ilaç etkisini değiştirebilir.

(Hipotiroidizm'de kalpteki B - Adrenerjik reseptörlerin sayısı artmış, Hipertiroidizm'de ise azalmıştır. KATEKOLAMİNLER (Adrenalin gibi) miyokard iskemisi olanlarda kalpte ritm bozuklukları oluşturur. Zira iskemik bölgede miyokard hücrelerinin B - Adrenerjik reseptör sayısı ve katekolaminlere duyarlılık artmıştır.) Atopili kişilerde ilaçlara bağlı tip I alerjik reaksiyonlar daha sık görölür. Bunların plazmalarında 1 g E tipi antikörler sık bulunur.

GENETİK YATKINLIK: Genetik yapıdaki değişiklikler nedeniyle bazı protein tipleri ve enzimlerin yapısı bozulabilir. Bunun sonucunda kişilerde ilaçların eliminasyon hızı veya ilaç reseptörlerinin, hedef hücrelerindeki diğer yapıların niteliği ve niceliği değişebilir. İlaç etkisi bireyler arası farklılık gösterir.

BİYOLOJİK DEĞİŞKENLİK : Aynı cinsten, aynı ağırlıkta, aynı çevresel koşullarda insan popülasyonların belirli bir dozda ilaç verildiğinde etki derecesi tüm bireylerde aynı olmaz. Bireyler arası farklılıklar vardır.

DİĞER ETKENLER :

UYUNÇ : Hastanın reçetede yazılan ilaçlar hakkında hekim tarafından kendisine yapılan tavsiyelere uyma derecesidir. Hastanın ruhsal durumu, zihinsel yetenekleri, kültürel durumu, hastalığına gösterdiği titizlik, çevresinde hastalığı ile ilgilenen bir yakınının bulunup bulunmadığı, kullandığı ilaç sayısı, hekime güveni, ilacın alınış sıklığı ve zamanı, hastanın yaşı gibi pek çok faktör uyuncu etkiler.

Tedavinin başarısız olması halinde uyunç eksikliğinin olup olmadığı belirlenmelidir.

İSTİFÇİLİK: Hastalar genellikle ilaçları tamamen tüketmeden tedaviye son vermektedir. Özellikle antibiyotiklerin ancak yarısı kullanılıp tedaviye kişi tarafından son verilmektedir. Evlerde ilaç birikmekte, hasta eski ve yeni ilacı karıştırmakta, başkasına vermektedir. İlaçlar zamanla bozulabilir, etkileri kaybolabilir ve hatta toksik ürünlere dönüşebilir.

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ: Bireyin kullandığı diğer ilaçlar (polifarmasi) istenmeyen ilaç etkileşmelerine yol açar. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça istenmeyen etki görülme sıklığı ve şiddeti artar. Alkol, sigara ve çevre kirliliğine neden olan maddeler ve sigara dumanında bulunan bazı maddeler enzimleri etkileyerek ilaç etkisini değiştirebilir.

Tedavinin gereğinden uzun tutulması, ilaç endüstrisinin aşırı promosyonu istenmeyen etki olasılığını artırır.

Tedavide genellikle ilaçlara karşı reaksiyon riski kaçınılmazdır. Ancak bazı önlemler alınmalıdır.

* Risk gruplarında (Çocuk-yaşlı-gebe) tedbirli ilaç kullanılmalıdır.

* Hastanın daha önce allerjik idiyosenkrazik reaksiyon gösterip göstermediği kontrol edilmelidir.

* Hastanın kullandığı diğer ilaçlar göz önüne alınarak tedavi yapılmalıdır.

* İlaç verirken hastanın yaşı, hepatik-renal fonksiyonları, farmakogenetik faktörler dikkate alınmalıdır.

* Olabildiğince az ilaç verilmeli ve kullanımları açık olarak belirtilmelidir.

* İlacın bilinen istenmeyen etkilerine karşı hasta uyarılmalı, istenmeyen yeni etkiler resmi sağlık kurumlarına bildirilmelidir.

* Uzun süreli tedavilerde özellikle oral antikoagülan, oral antidiyabetik, kortikosteroid kullananlar bir tedavi kartı taşınmalıdır.

* İlaç her zaman yarar / zarar oranına göre değerlendirilmelidir.

ÇOCUKLARDA İLAÇ KULLANIMI

Çocuğun yaşına göre 3 dönem gözlenir.

YENİDOĞAN : Doğumdan sonraki ilk 4 hafta

BEBEK : 5. haftadan 52. haftanın sonuna kadar olan dönem

ÇOCUK : 1. yaştan 16. yaşın sonuna kadar (12-16 yaş = Adolesan)

Yeni doğan ve bebeklerde eliminasyon yeterli olgunluğa ulaşmamıştır. Yeni doğanda pek çok enzim henüz yeterli miktarda oluşmamıştır. Bu nedenle biyotransformasyon yeterli değildir. Pedyatrik hastalara ilaç verirken absorpsiyon, dağılım gibi plazmadaki ve etki yerindeki ilaç konsantrasyonu ve etkiyi değiştiren olaylar göz önüne alınmalıdır.

ABSORPSİYON: Yeni doğan ve bebeklerde ilaçların oral absorpsiyonlarında yetişkine göre belirgin farklılıklar vardır.

*Mide asit salgısı yenidoğanda yetersizdir. Mide pH'sı daha yüksektir. (Nötraldir). Mide asiditesi 2-3. yaşta erişkinlerdeki değere ulaşır. Mide asiditesinin azlığı nedeniyle aside dayanıksız oral penisilinlerin sistemik biyoyararlanımı yüksektir. Yenidoğanda oral asetaminofen, fenitoin, nalidiksik asit absorpsiyonu geç olur. Fenobarbital absorpsiyonu da ilk iki haftalık dönemde yavaş ve azdır. Ancak büyük bebeklerde ve çocuklarda antiepileptik ilaçların (Valproik asit, klonazepam, fenobarbital) absorpsiyonu artmıştır. Uzun aralıklarla vermek gerekir.

*Yenidoğanda mide boşalma süresi yavaştır. 6. ve 12. aylara kadar mide boşalma süresi uzamış durumdadır. Barsak peristaltizmi neonatal dönemde yavaş ve düzensizdir.

*Yenidoğanda bazı hastalıklar nedeniyle ilaçların absorpsiyonu değişebilir. Örneğin pilor stenozu, konjestif kalp yetmezliği, protein kalori malnutrisyonu gibi hastalıklar gastrik boşalmanın uzamasına neden olurlar. Kolestatik karaciğer hastalığı ve ekstrahepatik safra tıkanıklığı safra tuzları itrahını azaltır. Tiroid, diyare, protein kalori malnütrisyonu intestinal geçiş zamanını etkiler. Çocukluk çağındakilerde ilaç oral absorpsiyonu açısından önemli bir fark yoktur.

*** İNTRAMUSKÜLER ABSORPSİYON :** İlaç absorpsiyonu azalmış ve düzensiz olabilir. Kaslardaki kan akımı yaş ile arttığından im uygulama çok ağrı verici olabilir.

*** TOPIK :** Cildin inceliği nedeniyle yenidoğan ve bebekte cilde sürülen ilaçların absorpsiyon hızı ve derecesi erişkinden daha fazladır. Lokal uygulamalarda sistemik intoksikasyon olasılığı fazladır.

***REKTAL** : Absorpsiyon hızlı olduğundan kusma, kasılma nöbeti gibi durumlarda kullanılabilir.

DAĞILIM : Yenidoğan ve bebekte ilaçların dağılımı erişkinlerden farklıdır.

***Erişkinlere göre total vücut sıvısı, ekstraselüler sıvı ve kan hacmi daha fazladır.**
(Total vücut sıvısı yenidoğanda ve bebekte %80, yetişkinde %75, hücre dışı sıvısı yenidoğanda %45, bebekte %30, çocukta %25, yetişkinde %20)

***Ciltaltı yağ dokusu, iskelet kası gibi bazı ilaçları bağlayabilen dokuların nisbi kitlesi düşüktür.**

***Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür, serbest ilaç konsantrasyonu fazla olur.** Yetişkin ve kordon albumin ve globulin bağlanma özellikleri farklıdır. Yenidoğanda globulinlerle etkileşme sonucu albuminin bağlanma özellikleri azalmıştır. Albuminin bilirubine bağlanma afinitesi yenidoğanda azdır, kernikterus hassasiyeti artar. Yenidoğan ve bebekte salisilat, penisilinler, fenitoin, fenobarbital ve imipramin'in plazma proteinine bağlanma oranı düşüktür. Bu düşüklük bebeklik dönemi sonucu ortadan kalkar. Ancak diazepam'ın ve digoksin'in bağlanma oranı bebeklerde erişkindeki kadardır.

*Kalp debisi ve kan akım hızı vücut yüzeyi ile orantılı olarak çocuklarda cüseye göre daha yüksektir. İlaçların dağılım hızı çocuklarda yüksektir.

*Yenidoğanda kan beyin engeli henüz olgunlaşmamıştır. Bu nedenle SSS'ni etkileyen ilaçlara aşırı duyarlılık vardır.

METABOLİZMA : Yenidoğanda karaciğerin birim kitlesi başına ilaçları metabolize etme kapasitesi düşüktür. Bu düşüklük bebeklikte de devam eder. 1-9 yaşları arasında belirgin bir artış gösterir.

Yenidoğanda karaciğer kitlesi büyük olduğu halde (vücut kitlesinin %40'ı) metabolizmada büyük rol oynayan sitokrom p-450, sitokrom C redüktaz gibi mikrozomal oksidazlar, glukuronil transferazlar ve glukuronik asit sentezini yapan enzimler yetersizdir.

Diazepam, digoksin, asetaminofen, aspirin, indometazin, nalidiksik asit, eliminasyon yarılanma ömürleri yenidoğanda çocuklara ve yetişkine göre uzundur. Bu ilaçlar yenidoğan ve bebekte birikip akut zehirlenmelere neden olabilirler. Doz uygun aralıklarla verilmelidir.

Kloramfenikol glukuronik asit konjugasyonu ile metabolize edilir. Bu enzim yenidoğan ve prematürelde yetersiz olduğundan ilaç erişkin dozuna uyan dozlarda verildiğinde solunum güçlüğü ve dolaşım kolapsı gibi belirtilerle kendini gösteren GRİ BEBEK sendromuna neden olur.

TEOFİLİN : Apne ile doğan bebekler solunumu stimüle etmek için verilir. Yenidoğanda yarılanma ömrü 20 saat civarındadır, oysa çocuk ve yetişkinde 3-4 saattir. Ancak fenitoin dışında birçok antikonvülzan ilacın metabolizması büyük bebeklerde erişkinlerden hızlıdır.

Anne gebeliğinde fenobarbital gibi bir enzim indükleyici ilaç almışsa yenidoğanda bazı ilaçların eliminasyon yarılanma ömrü kısalmış olabilir. Fenitoin veya karbamazepin gibi ilaçları alan epilepsili annenin yenidoğanında bu ilaçların ve diğer bazı ilaçların yarılanma ömürleri kısalmıştır.

ITRAH : Yenidoğan ve bebekte öncelikle ilk 8 ayda dozun ve doz aralıklarının iyi ayarlanması gerekir. Yeterli ilaç atılımı olmadığından ilaçların vücutta birikmesi ve toksik etkilerin ortaya çıkması söz konusudur.

Yenidoğanda ve bebeklerde böbrek glomeruler filtrasyon hızı yetişkinin %30-40'ı kadardır. (Prematürelde hız daha da azdır). Tubüler salgılama hızı ise yetişkinden %20-30 daha düşüktür. Bu düşüklük 6.-12. aylar arasında kaybolur ve hız erişkin düzeyine yaklaşır. Böbreklerde ilaç yarılanma ömrü daha uzun olabilir, daha sonra artabilir.

Böbrekler ile elimine edilen tüm ilaçlar hayatın ilk haftalarında vücuttan çok yavaş atılırlar. Yenidoğan ve bebeklerde primer ve sekonder hastalık olarak bakteriyel sepsis, pnömoni, menenjit, enterekolit gibi hastalıkların tedavisinde antibiyotikler sık kullanılır. Ancak penisilinler ve aminoglikozidler gibi böbreklerden değişmeden ıtrah edilen bu ilaçların eliminasyon yarılanma ömürlerinin uzadığı unutulmamalı, doz ve doz aralıkları ayarlanmalıdır. Aspirin, sulfonamid, indometazin ve asetaminofen'in de ıtrah hızı azdır. Hasta bebekte de böbrek fonksiyonları hayatın ilk hafta ve aylarında beklenen ölçüde gelişmeyebilir, uygun doz ayarlamaları zorlaşır. Doz ayarlamaları tedavi boyunca belli aralıklarla alınan kan örneklerinde ilaç konsantrasyonuna göre yapılır.

Çocuklarda ilaç tedavisinde doz çok önemlidir. Doz erişkin dozundan hesaplanmaz. Yenidoğan, bebek ve çocuklarda dozun hesaplanması yaşa göre, cüseye yada yüzey alanı esas alınarak yapılır ve genellikle doz mg/kg olarak hesaplanır. Dozlama beslenme alışkanlıkları, uyku zamanı, okul v.s. gibi yaşam tarzına uygun yapılmalıdır. Asla erişkin dozu verilmemelidir.

Çocuklarda ilaçların çoğu eliksir ve suspansiyon şeklindedir. Sıvı ilaç veriminde suspansiyonların iyi çalkalanması, ölçütlere uyulması gerekir. Yemek içinde karıştırılmamalı. İlaç tatlı bile olsa "şeker" diye verilmemeli. Önerilen zaman ve aralık ile verilmelidir. Aile bilgilendirilmelidir.

GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

Plasenta, ilaçların fetusa geçmesi için bir engel değildir. Çok sayıda ilaç ve kimyasal madde pasif difüzyonla plasentadan fetusa geçerler. Ufak molekülü, lipid/su partiyon katsayısı yüksek bileşikler kolaylıkla plasentayı aşarlar ancak plasentayı geçen tüm ilaçlar teratojenik etki göstermezler.

Az sayıda bazı ilaçlar ve bazı kimyasal maddeler gebelerde fetal dolaşıma geçerek fetusa malformasyonlara neden olurlar. Ayrıca X ışınları, atomik patlama sonucu oluşan ışınlar ve travma gibi fiziksel etkenler, kızamıkçık virüsü ile liposakkarid salgılayan bazı bakteriler gibi enfeksiyon etkenleri fütusta malformasyonlara neden olur.

Gebelik uzun süren geçici bir fizyolojik durumdur. Gebelikte dolaşım böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında önemli değişiklikler gözlenir.

* Mide suyu bileşimi değişmiş, mide boşalma süresi uzamış, mide-barsak kanalı molitesi azalmıştır. İlaçların absorpsiyonu azalabilir.

* Karaciğer biyotransformasyon enzimlerinin etkinliği artar. Karaciğerde metabolize edilen bazı ilaçların hepatik klerensi artar. Bazı ilaçların mutad dozu ile yeterli etki oluşmayabilir.

* Böbrek fonksiyonları da değişir. Bazı ilaçların renal klerensi artar.

* Plazma protein konsantrasyonları azalır. Dolaşan kan ve interstiev sıvı hacmi artar. İlaçların proteine bağlanma oranı düşer. Sanal dağılım hacmi artar.

* Genellikle ilaçların belirli dozlarıyla plazmada oluşan konsantrasyonları gebe olmayanlara göre azdır.

Gebelikte en dikkatli olunması gereken dönem ilk 3 ay (birinci trimestre). İlk 3 ay embrio toksik etkenlere

ve ilaçlara çok duyarlılık gösterir, bu dönemde bazı ilaçlar ve kimyasal maddeler, radyasyon, enfeksiyon ve travma gibi etkenler fetusda düşüklere, büyüme geriliğine ve daha da önemli malformasyonlara neden olabilir.

Malformasyonlu bebek doğumlarının sıklığı %5'in altındadır. Bunun % 70'i bilinmeyen nedenlere, %25'i genetik faktörlere ve ancak %3'ü teratojen ajanlara bağlanmaktadır. Olasılık ne kadar düşük olursa olsun malformasyonlu bebek doğumuna yol açacak ilaçlardan ve kimyasallardan kaçınılmalıdır.

Gebeliğin sonraki dönemlerinde duyarlılık azalır. Teratojen etkenler fetusta önemli bir malformasyon oluşturmayabilirler. Ancak genel gelişim geriliği veya bir organ gelişiminde gerilik ya da davranış bozukluğuna neden olurlar. Bazı ilaçlar gebeliğin geç dönemlerinde kullanıldıklarında doğum eylemini uzatıp güçleştirir, yenidoğanda bazı fonksiyonel bozukluklara yol açar. Barbituratlar, genel anestezipler ve morfin gibi santral sinir sistemini deprese eden ilaçlar plasentayı kolayca aşarlar. Doğum esnasında bu ilaçların gebeye uygulanmaları sonucu bebek solunum depresyonu içinde doğabilir.

****Gebelikte ilaç kullanımına dikkat edilmelidir.** Teratojen etkiye en duyarlı gebelik döneminin gebeliğin farkına varılmadığı dönem olması nedeniyle tüm doğurganlık çağındaki kadınlar olası teratojen etkiye karşı dikkatli olmalıdır.

FDA gebelikte kullanıldığında fötusa olası etkilerine göre ilaçları ve kimyasal maddeleri 5 kategoride sınıflamıştır. Buna göre:

A KATEGORİSİ: Gebe kadınlarla yapılan çalışmalarda fetusa risk oluşturmayan maddeleri içerir. Gebelerde güvenle kullanılabilen ilaçları kapsar.

B KATEGORİSİ: İnsanlarda yapılan çalışmalarda risk görülmediği ancak çalışmaların yetersiz olduğu belirtilir. Gerekliğinde kullanılan ilaçlardır.

C KATEGORİSİ: Risk gözardı edilemez. İnsan çalışmaları yeterli değildir. Hayvan çalışmaları ya yeterli değil veya pozitifdir. Gebe için yararı fetus için muhtemel zarara üstünse kullanılan ilaçlardır.

D KATEGORİSİ: Araştırmalar fetusa zararlı olduğunu göstermiştir. Zorunlu hallerde ve hekim kontrolünde kullanılabilir.

X KATEGORİSİ: Gebelerde kesinlikle kullanılmamalıdır.

Yapılan çalışmalarda gebelikte kullanıldıklarında

KESİN TERATOJEN etki gösteren bileşikler:

- * Alkol
- * Difenilhidantion
- * Folik.asit antagonistleri
- * Lityum
- * Vitamin A gibi retinoidler
- * Dietilstilbesteron steroidler
- * Streptomisin
- * Tetrasiklinler
- * Talidomid
- * Tioüre bileşikleri
- * Trimethadion
- * Varfarin

MUHTEMEL TERATOJEN ETKİLER:

- * Alkilleyici ajanlar
- * Diazepam
- * Klorobifeniler
- * Kanamisin

KESİN İLİŞKİ GÖSTERMEYENLER:

- * Amfetaminler
- * Klordiazepoksit

- * Difenhidramin
- * Ganodotropinler
- * Metronidazol penisilamin
- * Haloperidol
- * Meproamat
- * Oral hipoglisemik ajanlar
- * LSD
- * Fenotiazinler
- * Kinin
- * Sigara

İLİŞKİ GÖSTERMEYENLER

- * Kortikosteroidler
- * Heparin
- * Genel anesteziklerin kısa teması
- * İzoniasid
- * Meklizin
- * Penisilin
- * Sulfonamidler
- * Spermidler

Genellikle kullanılan bazı ilaçlar olası istenmeyen etkiler :

PARASETAMOL : Kısa süreli terapötik dozlarda kullanım için uygundur. Ancak yüksek dozda kullanım sonucu annede anemi yenidoğanda fetal böbrek yetmezliğine neden olabilir. Aşırı dozda bebekte ve annede karaciğer hasarı yapabilir. Risk faktörünün "B" olduğu kabul edilmekte ve gerektiğinde analjezik ve antipiretik olarak kullanılabilceği bildirilmektedir.

SALİSİLATLAR : İnsanlarda malformasyon riskini, özellikle kalp ve damar sistemi defektlerini artırabilirler. Hayvan deneylerinde salisilatların omurilik kusurları, yarı damak ve yarı dudak, göz defektleri

iç organ ve iskelet anomilerine neden olduğu bildirilmiştir. Ancak verilerin kesin olmadığıda iddia edilmektedir. Aspirin ve salisilatlar "C" kategorisinde yer alırlar. Gebe için yararı fetustaki zararından üstünse kullanılmalıdır. Kronik kullanımda yada yüksek dozda aralıklı kullanımında gelişim geriliği ve teratojen etki yaptığı, annede ve yenidoğanda kanama riskini, ölü doğumları, neonatal mortaliteyi artırdığı unutulmamalıdır. Gebeliğin son dönemlerinde, son 15 gün içinde yada doğumda aspirin alımı doğum eylemini uzatır, doğum kanamasını artırır. Bebeğe pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği ve kanamalara yol açabilir.

GEBELİKTE ANTİBİYOTİK KULLANIMI:

Antibiyotikler sadece ilacın annedeki beklenen yararının fetusta oluşturacağı risklere ağır bastığında kullanılmalıdır. Hamileliğin erken dönemlerinde veya hamile olduğundan şüphelenilen kadınlarda antibiyotikler dikkatle kullanılmalıdır.

GEBELERDE KULLANILMAMASI GEREKEN ANTİBİYOTİKLER

KLORAMFENİKOL : Anne gebeliğin ileri döneminde kloramfenikol almışsa, fetus karaciğerinde iyi metabolize edilemediğinden neonatal kolapsta **GRİ BEBEK** sendromuna neden olabilir.

Streptomisin, gentamisin, amikasin fetusta ototoksitiye neden olur.

TETRASİKLİNLER : Diş ve kemiklerdeki kalsiyuma bağlanırlar ve bu dokularda toplanarak dişlerde renk bozukluğuna neden olurlar. Ayrıca kemik gelişimini de bozarlar.

SULFONOMİDLER : Gebeliğin son 3 ayında kerniktesura yol açabilen hiperbilirunemiye neden olabilirler.

KİNOLONLAR : Enoksazin norfloksazin, oflaksazin, siprofloksazin hayvanlarda artropatiye neden olurlar. Gebe kadınlarda kullanımları istenmez. Gebelik risk sınıflamasına göre "C" grubundadır.

NALİDİKSİT ASİT'in gebelerde kullanımı daha güvenli görülmektedir. Konjenitaldeformitelere neden olduğuna dair veri yoktur. Gerektiğinde gebelerde güvenle kullanılabilir.

KOTRİMAKSOZOL (TRİMETORPİN - SULFOMETAKSAZOL) Plasentayı gerçek flik asit metabolizmasıyla etkileşebilir. Spina bfida riskini artırabilir.

PENİSİLİN GRUBU ANTİBİYOTİKLER (PENİSİLİN, AMPİSİLİN, AMOKSİLİN) Gebelikte yaygın olarak kullanılmışlardır. Annenin alerjik olmaması durumunda gebeliğin herhangi bir döneminde kullanımı zararlı gibi gözükmemektedir.

SEFALOSPORİNLER : Güvenli gözükmemektedir.

Sefalosporin ve penisilin alerjisi olan anneye dikkatli bir şekilde ve 14 günü geçmemek kaydıyla eritromisin verilebilir.

TÜBERKÜLOZ İLAÇLARI : Gebelikte görülen tüberkülozun tedavisi şarttır. Zira tedavi edilmemiş tüberküloz gebe ve fetusta daha ciddi sonuçlara yol açar. Fetus ve yeni doğumda ölüm riski söz konusudur. Tercih edilen en güvenli ilaçlar **izomiazid ve etambutol**'dur. Hastalık ağır olduğu hallerde 1. trimesterden sonra tedaviye rifampin eklenebilir.

GEBELİKTE ANTIEMETİK KULLANIMI : Gebelikte hormonal, norolojik, metabolik, toksik ve psikosomatik pek çok faktöre bağılı olarak sıklıkla bulantı ve kusma görülür. Gebelikte "hiperemesis gravidarum" diye adlandırılan aşırı kusma, anne ve fetus için tehlikeli olabilir. Hastanın hastaneye kaldırılması ve sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ve antiemetik tedavisi gerekir. Elektrolit dengesizliği dehidratasyon sonucunda anne ve nörolojik, renal retinal ve hepatik hasar oluşur. Çoğu kez diyetteki değişiklikler ile hafif vakalar kontrol altına alınabilir. Demir içeren tabletler bulantı sıklığını arttırdığından bu dönemlerde kullanılması önerilmez. Diyetle ilgili düzenlemeler yeterli olmadığında antiemetik verilmelidir. Gebelikte antiemetik olarak en sık kullanılan ilaçlar antihistaminikler ve B6 vitamindir. **MEKLİZİN ve DİMENHİDRATI** teratojenite riski oldukça düşük olduğundan tercih edilen ilaçlardır.

GEBELİKTE ANTİEPİLEPTİK KULLANIMI:
HİDANTOİN ve FENOBARBİTALİN gebelerde antikonvülsan olarak kullanımları fetusta "hidantoin sendromu" diye adlandırılan kraniofasiyel ve digital anomalilere neden olabilir. Ancak tedavi edilmeyen nöbetler de fetusu daha fazla riske sokar. Bu nedenle uygun ilaç kan düzeyi göz önüne alınarak nöbetlerin önlenmesi gerekir.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Etkileşme sonucunda bir ilaç diğer bir ilacın etkisini nicel veya nitel olarak değiştirebilir. Bazen bir ilacın yan etkilerini azaltmak, ilacın terapötik etkisini artırmak için etkileşme kasten oluşturulmuş.

Bazen de yeni ilaçlara bağlı öngörülmeyen etkileşmeler ortaya çıkabilir. Zira ilaçların piyasaya çıkartılmasından önce yapılan klinik deneylerde etkileşmelerin ortaya çıkma olasılığı genelde düşüktür. En sık karşılaşılan **etkileşmeler ilaçların bilgisizce kullanılması sonucu veya hastada bir ilaçla tedaviye başlarken aldığı diğer ilaçların araştırılmaması sonucu ortaya çıkar. İlaçların kullanılmasında ortaya çıkan yan etkilerin hastanın aynı anda aldığı diğer ilaçlarla ve hatta besinlerle oluşabilecek etkileşmelere bağlı olabileceği unutulmamalıdır.**

Etkileşmeler mekanizmalarına göre **farmakodinamik ve farmakokinetik** diye 2 grupta incelenir.

FARMAKODİNAMİK ETKİLEŞMELER

Bir ilaç diğer bir ilacın etkisini ona zıt veya aynı yönde bir etki oluşturarak onunla kimyasal olarak birleşerek, onunla etki yeri veya çevresinde etkileşerek değiştirebilir. İlacın vücut sıvılarındaki konsantrasyonu 2. ilaç tarafından değiştirilemez. Bu grup etkileşmelerde **Antagonizma ve Sinerjizma** diye tanımlanan iki durum ayırt edilir.

ANTOGONİZMA da bir ilaç diğer bir ilacın etkisini önler veya etkisini azaltır yada ortadan kaldırır. Etkisi azalan veya ortadan kalkan vücutta normal olarak bulunan hormonlar, Otakoidlerveya nöromediyatörler de olabilir.

İlaç veya vucuttaki aktif madde (agonist) ilaçla kimyasal birleşerek etkisiz hale getirilir. **PİRALİDOKSİM** (piridin-2-aldoksin) organik fosforlu insetisitlerin antidotudur.

Kolinesteras enzimine kovalent bağla bağlanmış organik fosfat moleküllerinin kendine bağlı enzimin serbest çalışabilir hale getirir. **Heparin ve Protamin** vücut sıvılarında bir araya geldiklerinde birbirleriyle kimyasal olarak etkileşir ve sonuçta heparinin antikoagulan etkisi antogonize edilir.

İlacın etkisi ayrı bir reseptör veya mekanizma aracılığı ile zıt yönde etki yapan diğer bir ilaç tarafından azaltılır yada ortadan kaldırılır. Barbitüratlar ve narkotik analjeziklerin solunum merkezine yaptıkları hafif depresan etki **doksapram, kafein** gibi analeptikler ile antagonize edilir.

Vücutta aktif maddelerin sentez ve salverilmesini bozan ilaçlar bu maddeler aracılığı ile etki yapan ilaçların antagonistidir. **Asprin, indometazin ve benzeri nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar** dokularda prostaglandin sentezini inhibe ederek **furosemid ve propranolol**'un anti-hipertansif etkilerini azaltırlar.

Estrojenler ve estrojen içeren oral kontraseptif preparatlar karaciğerde protrombin ve bazı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini artırarak oral antikoagulanların kan pıhtılaşmasını inhibe edici etkilerini azaltırlar.

SİNERJİZMA : Bir ilaç tarafından diğer bir ilacın etkisinin artırılmasıdır.

Barbituratlar ve diğer uyku ilaçları, benzodiazepinler, antihistaminikler alkolün etkisini artırır ve birlikte alındıklarında SSS'de aşırı depresyona neden olurlur.

Aminoglikozidler diğer nefrotoksit antibiyotikler ve etakrinit asid,furosemid gibi güçlü diüretikler ile birlikte belirgin nefrotoksik etki oluştururlar.

Kortikosteroidler ile diüretiklerin çoğu hipokalemi yaparlar. Diüretiklerin çoğu kalp glikozidleri ve antiaritmikler ile birlikte kalpte ritm bozukluklarında artmaya neden olurlar. Aspirin ve benzeri antiinflamatuar ilaçlar, kinin, kinidin, anabolik steroidler ve klofibrat oral antikoagulan-lar ile verildiğinde kanamalara yol açarlar.

FARMOKİNETİK ETKİLEŞMELER

Bir ilaç diğer bir ilacın farmakinetiğini yani absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itirahını değiştirebilir. Bu etkileşmeler sonucu ilacın vücut sıvılarındaki ve etki yerindeki konsantrasyonu değişir sonuçta etki artar yada azalır.

ABSORPSİYON DÜZEYİNDE FARMOKİNETİK ETKİLEŞMELER : Bir ilaç diğerinin uygulandığı yerden absorpsiyonunu azaltarak onun vücut sıvılarındaki ve etki yerindeki konsantrasyonunu azaltır veya tersinide yapabilir. En sık oral yol ile ilaç verildiğinden gastrointestinal kanal düzeyinde meydana gelen etkileşmelere daha fazla rastanır.

Mide ve barsak motilitesinin değiştirilmesine bağlı etkileşmeler gözlenebilir. Barsakatan yavaş ve kısmen absorbe edilen, barsağın kısıtlı bölümünden taşıyıcı aracılığı ile absorbe edilen ilaçlar bu tip etkileşmelerden en fazla etkilenir. Antikolinerjik veya ganglion bloke edici ajanlar barsak molitesini azaltarak diğer ilaçların barsak içinden geçiş sürelerini uzatıp, daha fazla oranda absorbe olmalarını sağlarlar (ancak mide-barsak molitesinin azalması disintegrasyon ve dissolusyon olaylarını geciktirebilir.) Antikolinerjik ilaçlar, antikolinerjik etkili trisiklik antidepressanlar, morfin ve diğer opioidler mide boşalma süresini uzatırlar ve birlikte alınan diğer ilaçların plazma doruğa erişme sürelerini ve etkilerinin başlama sürelerini uzatırlar.

Mide boşalma süresinin uzaması ilacın mide asit ortamında daha fazla kalmasına neden olur. Mide asit ortamında parçalanan ilaçların absorpsiyonları azalır. Laksatif ve pürgatifler de barsaktan geçişi hızlandırarak ilaçların ve besinlerin absorpsiyonunu azaltabilirler.

MİDE pH'SININ DEĞİŞTİRİLMESİNE BAĞLI ETKİLEŞMELER :Asit yapıdaki ilaçların (aspirin, oral antikoagulanlar, barbituratlar, bazı sulfonamidler) asit ortamda yani mide pH'sının yüksek olduğu durumlarda mideden absorpsiyonları artar. Ancak ilacın iyonize şeklinin suda daha kolay çözünür olduğu unutulmamalıdır. Antasid ilaçlar ile barsak kaplamalı aspirin tabletleri birlikte alındığında mide pH'sının artması sonucu midede açılır ve absorpsiyonları artar.

MİDE-BARSAK KANALI İÇİNDE KİMYASAL VEYA FİZİKSEL KOMPLEKS OLUŞTURMAYA BAĞLI ETKİLEŞMELER: Tetrasiklinler gibi şelatör ilaçlar bazı inorganik metal bileşikleriyle alındıklarında suda çözülmeyen ve absorbe olmayan kompleksler oluştururlar. Tetrasiklinlerin absorpsiyonları azalır. Hiperlipidemide kullanılan kolestiramin barsak lümeninde oral antikoagulanları, digital glikozidleri ve tiroid hormonları bağlar ve bu ilaçların etkilerini azaltır. (İlaçlar arasında en az 4 saat ara verilmelidir.) Kaolin ve pektin içeren ilaçlar linkomisin ve digoksin'in absorpsiyonunu bunlarla fiziksel kompleks yaparak azaltır.

İLAÇLARIN MİDE-BARSAK KANALI EPİLETİNDE ABSORPSİYON İLE İLGİLİ MEKANİZMALARINI BOZMALARINA BAĞLI ETKİLEŞMELER: Aynı taşıyıcı ile taşınan 2 farklı ilaç yarışma sonucu birbirlerinin absorpsiyonlarını azaltabilir.

Kolşisin barsaktan B12 Vitamininin absorpsiyonunu bozarak insanda megaloblastik anemi yapar. Ayrıca kolşisin ince barsak villuslarını zedeleyerek Karoten, Protein ve bazı besin öğelerinin de absorpsiyonlarını bozar.

BARSAK FLORASINI BOZARAK ETKİLEŞME :Tetrasiklin gibi geniş spektrumlu bazı antibiyotikler barsak florasını bozarlar ve barsak florası tarafından sentez edilip absorbe edilen K vitamini miktarını azaltırlar. Bu durumda oral antikoagölan ilaçların etkisi artar ve kanamalar gözlenir.

Tetrasiklin ve ampisilin tedavisi sırasında oral kontraseptiflerin de etkilerinin azaldığı ve istenmeyen gebeliklerin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bunun nedeni safra içinde barsaklara gelen estrojenik ve projesteron benzeri steroidlerin glukuronat ve sulfat konjugatlarının mikroflora azalması sonucu yeterince hidroliz edilememesi ve barsaktan reabsorpsiyonlarının azalması ve atımlarının artmasıdır.

DAĞILIM DÜZEYİNDEKİ FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER : Plazma albumin molekülü üzerinde aynı yere bağlanan ilaçlar arasında yarışma vardır. Afinitesi fazla olan düşük afiniteli ilacı bağlanma yerinden kovarak onun yerine geçer. Kovulan ilacın serbest ilaç fraksiyonunu artar, ilacın etki yerindeki konsantrasyonu ve etki şiddeti artar. Toksikitesi fazlalaşır. Plazma albuminine fazla bağlanan ve sanal dağılım hacmi küçük olan ilaçlar bu tip etkileşmelere daha duyarlıdır. Bishidrosikumarin yaklaşık %99.6 oranında plazma albumine bağlanır ve insanda sanal dağılım hacmi ufaktır.

Bağlanma yerine daha fazla afinite gösteren 2. ilaç varlığında dikumarol'un bağlanma oranında ufak bir düşüş serbest ilaç kontrasyonunu 5-6 misli artırabilir sonuçta antikoagulan etkide belirgin artma gözlenir. Fenilbutazon, sulfipirazon, oksifenbutazon gibi pirazolon türevi ilaçlar, aspirin, ketoprofen, naproksen, piroksikam ve mefenamik asid gibi diğer analjezikler klorpropamit ve tolbutamid gibi sülfonilüre türevi oral antidiabetikler varfarin'in antikoagulan etkisini artırır, protrombin sentezi inhibe olur, kanamalar oluşur.

METABOLİZMA DÜZEYİNDEKİ FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER : Bir ilaç diğer bir ilacın biyotransformasyonunu yapan enzimleri etkileyerek onun vücut sıvılarında ve etki yerindeki konsantrasyonunu değiştirir. Klinikte en yaygın görülen etkileşme tipidir. İlaç biyotransformasyon ile ilgili enzimleri indükler, sentezini artırır. Bu durumda diğer ilacın etkisini azaltılmış olur.

Hastada ilaç dozu artırılmadığı takdirde tedavi yetersiz kalır. İlacın dozu onu yıkan enzimi indükleyen ile birlikte verildiğinde yapılır ve daha sonra indükleyen ilaç kesilirse ilk ilacın etkisi artar, zehirlenmeler olabilir. Güvenlik aralığı dar olan ve plazma düzeyi izlenmesi gereken oral antikoagulanlar ve fenitoin gibi ilaçlar için önemlidir.

Barbitüratlar ve glutetimid gibi uyku ilaçları mikrozomal enzim indüksiyonu yaparlar. Oral antikoagulan ilaç alan hastalara uyku ilacı olarak nitrazepam ve flurazepam gibi enzim indüksiyonu yapmayan benzodiazepinler tavsiye edilir. Rifampin de karaciğerde mikrozomal enzimleri indükler. Barbituratlar, kinidin, izonid, dijitosin, oral kontraseptifler, oral antikoagulanlar, talbutamid gibi ilaçların yıkımını artırarak etkilerini azaltır.

Barbituratlar, kloralhidrat, metakolon gibi uyku ilaçları, rifampin ve griseofulvin gibi antibiyotikler fenitoin, primidon, fenilbutazon gibi ilaçlar enzim indüksiyonu yaparlar. Aynı anda oral kontraseptif alan kadınlarda estrojenik ilaçların yıkımının artması sonucu istenmeyen gebelikler oluşur.