



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

## ORAL ANTİDİYABETİKLERDE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

ESRA BARSBAY

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi A. Arzu SAYIN ŞAKUL

İSTANBUL- 2019

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca derslerimde yardımcı olan, değerli bilimsel tecrübelerinden ve bilgilerinden yararlandığım İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin başta Dekanı Prof. Dr. Z. Gül den OMURTAG'a,

Tezimin konusunun belirlenmesinde, araştırma aşamasında, yön tayininde ve tamamlanmasında yardımlarını hiç esirgemediği ve bana ayırdığı değerli zaman için tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi A. Arzu ŞAKUL'a ve Klinik Eczacılık AD Başkanı Prof. Dr. Barkın BERK olmak üzere tüm akademik personeline ve emeği geçen tüm idari personeline,

Son olarak, her zaman yanımda olup gösterdikleri sabır ve verdikleri her türlü destekten dolayı aileme ve dostlarıma en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Diabetes Mellitus (DM).....	5
4.1.1. Tanım.....	5
4.1.2. Epidemiyoloji.....	5
4.1.3. Etiyopatogenez.....	7
4.1.4. Tanı.....	7
4.1.5. Sınıflama.....	8
4.1.6. DM Tipleri ve Patogenezi.....	8
4.1.6.1. Tip 1 DM.....	8
4.1.6.2. Tip 2 DM.....	9
4.1.6.3. Spesifik Nedenlere Bağlı DM.....	10
4.1.6.4. Gestasyonel DM... ..	10
4.1.7. DM Tedavisi.....	11
4.1.7.1. Nonfarmakolojik Tedavi.....	11
4.1.7.1.1. Beslenme.....	11
4.1.7.1.2. Egzersiz.....	11
4.1.7.2. Farmakolojik tedavi.....	12
4.1.7.2.1. İnsülin.....	12
4.1.7.2.2. Oral Antidiabetikler.....	12
4.1.7.2.2.1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar.....	13
4.1.7.2.2.1.1. Sülfonilüreler.....	13
4.1.7.2.2.1.2. Glinidler (Meglitinidler).....	14

4.1.7.2.2.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar.....	15
4.1.7.2.2.2.1. Biguanidler.....	16
4.1.7.2.2.2.2. Tiazolidindionlar.....	16
4.1.7.2.2.3. Alfa Glikozidaz İnhibitörleri.....	17
4.1.7.2.2.4. İnsülinomimetik İlaçlar.....	18
4.1.7.2.2.4.1. Amilin Analogları.....	18
4.1.7.2.2.4.2. İncretin Benzeri (GLP-1A) .....	18
4.1.7.2.2.4.3. İncretin Mimetik İlaçlar.....	19
4.2. İlaç Etkileşimleri.....	20
4.2.1. Tanım.....	20
4.2.2. Sınıflandırma.....	20
4.2.2.1. Farmakodinamik etkileşimler.....	21
4.2.2.1.1. Kimyasal Antagonizmalar.....	21
4.2.2.1.2. Fizyolojik Antagonizmalar.....	22
4.2.2.1.3. Farmakolojik Antagonizmalar.....	22
4.2.2.2. Farmakokinetik Etkileşim.....	22
4.2.2.2.1. İlaç ile İlgili Özellikler.....	23
4.2.2.2.2. Hasta-Birey ile İlgili Özellikler.....	23
4.2.2.2.2.1 Absorpsiyon Düzeyinde Farmakokinetik Etkileşimler.....	23
4.2.2.2.2.2. Dağılım düzeyindeki farmakokinetik etkileşimler.....	24
4.2.2.2.2.3. Metabolizma (Biyotransformasyon) Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşimler.....	24
4.2.2.2.2.4. İtrah Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşimler.....	25
4.2.3. Spesifik İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	26
4.2.3.1. Diyabetik Hastalarda Ortak İlaç Kullanımı ile İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	27
4.2.3.1.1. Metformin.....	28
4.2.3.1.2. Sülfonilüreler.....	29
4.2.3.1.3. Tiyazolidindionlar.....	32
4.2.3.1.4. DPP-4 inhibitörleri.....	33
4.2.3.1.5. Glukagon benzeri peptid-1 analogları.....	34
5. MATERYAL VE METOD.....	35

6. BULGULAR.....	37
7. TARTIŞMA.....	43
8. SONUÇ.....	47
9. KAYNAKLAR.....	49
10. ETİK KURUL ONAYI.....	63
11. ÖZGEÇMİŞ.....	66



## KISALTMALAR LİSTESİ

ACE : Angiotensin Converting Enzyme

ADA: American Diabetes Association

Anti-GAD: Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz

APG : Açlık Plazma Glukozu

CCB : Calcium channel blocker

CD8 : Cluster Of Differentiation 8

CV: Cardio Vascular

CYP450 : Sitokrom P450

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diabet Mellitus

DPP-4 : Dipeptidil Peptidaz-4

FDA : Food and Drug Administration

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

HbA1c : Hemoglobin A1C

HHD : Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

HLA : Human Leucocyst Antigen

IAA: İnsülin Auto Antikoru

ICA : Adacık Hücresi Sitoplazmik Antikoru

IDF : International Diabetes Federation

IGT : Impaired Glucose Tolerance

INR : Uluslararası Normalleştirilmiş Oranı

KAH : Kronik Akciğer Hastalığı

KV : Kardiyovasküler

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults

MHC : Major Histocompatibility Complex

MODY : Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet Formları

NHANES – 111 : National Health and Nutrition Examination Survey - III

NO : Nitrik Oksit

NSAID : Steroidal Olmayan Antienflamatuar İlaçlarOATP1B1: Organik Anyon Taşıyıcı

OGTT : Oral Glikoz Tolerans Testi  
PAH : Pulmoner Arterial Hipertansiyon  
Pgp : P-Glikoproteinler  
PG : Plazma Glukozu  
PPAR- $\gamma$  : Peroksizom Proliferatör Uyarıcı Reseptör- $\Gamma$   
SGLT-2 : Sodyum-Glukoz Cotransporter-2  
SÜ : Sülfonilüreler  
SVH : Serebrovasküler Hastalık  
TZD : Tiazolidinedion  
TURDEP-1 : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması  
UDP: Uridin difosfat glukoz  
UGT : Glukuronosil transferaz

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. DM tanı ve kriterleri.....	7
Tablo 4.2. İnsülin salgılatıcı oral antidiyabetik ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük alınma miktar ve zamanları.....	15
Tablo 4.3. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük alınma miktarı ve zamanları.....	17
Tablo 4.4. Alfa glikozidaz inhibitör ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük alınma miktar ve zamanları.....	17
Tablo 4.5. İnsülinomimetik ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük doz miktarları ve alınma şekilleri.....	19
Tablo 4.6. Antidiyabetik ilaçlar ile klinik olarak en alakalı ilaç-ilaç etkileşimleri....	26
Tablo 5.1. İlaç etkileşimlerinin ciddiyeti.....	36



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 6.1. Hastaların cinsiyet dağılımı.....	37
Şekil 6.2. Yaş aralıklarına göre karşılaşılan etkileşim türü ve sayısı.....	38
Şekil 6.3. Hastaların yaş dağılımı.....	39
Şekil 6.4. İlaçların toplam sayısı.....	39
Şekil 6.5. Etkileşimlerin dağılım ve sayısı.....	40
Şekil 6.6. Antidiyabetiklerin vücudun diğer sistemlerine ait ilaçlarla arasındaki etkileşim oranları.....	41
Şekil 6.7. Antidiyabetik ve vücudun diğer sistemlerine ait ilaçlar arasındaki etkileşim sayısı.....	41
Şekil 6.8. Oral antidiyabetik ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşim.....	42

## 1. ÖZET

### ORAL ANTİDİYABETİKLERDE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Diyabetes mellitus yüksek prevalansı ve artan morbidite ve mortalite nedeniyle dünya çapında en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Mevcut tek-amaç yaklaşımı, hastalığın ve komplikasyonlarının tedavisi için ideal klinik sonuçlar sağlamamıştır ve tedavide birden fazla ilaç türü kullanılabilir. Bu durumda, bu hastaların tedavi için aldıkları diğer hastalıklara ve diğer ilaçlara maruz kaldıkları, ilaç etkileşimi riskinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. İlaç etkileşimi adı altında tanıdığımız bu istenmeyen durum sonucu, bir veya her iki ilaç diğerinin amaçlanan etkisini artırabilir veya azaltabilir veya herhangi bir ilacın tanı, önleyici veya terapötik aktivitesini değiştirebilmektedir. Diyabetli hastalarda ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkma oranı ve görülme sıklığı, yüksek tansiyon, peptik ülser, mantar enfeksiyonları, böbrek yetmezliği ve uzun süreli nörodejeneratif hastalıklar gibi hastalıkların ko-morbiditesinden muzdarip hastalarda çok daha yüksektir. Tedaviler ve ilaç etkileşimi riski, kişi çoklu tedaviler ile tedavi edildikçe artacaktır. Bu çalışmada Çiçek Eczanesine gelen 120 reçetede bazı yaygın kullanılan oral antidiyabetik ilaçların diğer ilaçlar arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleri ve yan etkileri ele alınmakta ve tartışılmaktadır. Bu etkileşimler; Medscape, Rx Media Pharma gibi bilimsel veri tabanlarından yararlanılarak ortaya çıkarılmıştır. Veriler SPSS (Statistical Program for Social Sciences) sürüm 20.0.0 paket programına aktarılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde çoklu karşılaştırmalar için one way ANOVA/Tukey testi kullanılırken, tekli karşılaştırmalarda kolon istatistiği uygulanmıştır.  $p < 0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuç olarak toplamda 821 ilaç etkileşimi bulunmuş ve bunların çoğunluğunun orta dereceli etkileşim olduğu belirlenmiştir. Etkileşimlerin en fazla oranı kardiyovasküler hastalığına ait ilaçlarla olduğu ve antidiyabetiklerin arasında en çok metforminin etkileşime girdiği tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes Mellitus, Oral Antidiyabetikler, İlaç Etkileşimleri

## **2. ABSTRACT**

### **DRUG INTERACTIONS IN ORAL ANTIDIABETICS**

Diabetes mellitus is recognized as one of the most important health problems worldwide due to its high prevalence and increased morbidity and mortality. The present single-goal approach did not provide ideal clinical outcomes for the treatment of the disease and its complications, and more than one type of drug could be used in the treatment. In this case, it was concluded that these patients were exposed to other diseases and other drugs they received for treatment and the risk of drug interaction was high. This undesirable condition, which we recognize under the name of the drug interaction, can increase or decrease the intended effect of one or both drugs or alter the diagnostic, preventive or therapeutic activity of any drug. The incidence and incidence of drug interactions in diabetic patients is much higher in patients suffering from the co-morbidity of diseases such as high blood pressure, peptic ulcers, fungal infections, renal failure and long-term neurodegenerative diseases. The risk of treatments and drug interaction will increase as they are treated with multiple therapies. In this study, pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of some commonly used oral antidiabetic drugs among other drugs are discussed by considering 120 prescription of oral antidiabetic aganes that ware collected from Cicek pharmacy. These interactions has been developed using scientific databases such as Rx Media Pharma and Medscape. Data were transferred to SPSS (Statistical Program for Social Sciences) version 20.0.0 package program. One way ANOVA / Tukey test was used for multiple comparisons in statistical evaluations, and column statistics were applied in single comparisons.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. As a result, a total of 821 drug interactions were found and the majority of them were found to be moderate. Significant statistical values were found that the highest rate of interactions was with cardiovascular disease drugs and among the antidiabetics, metformin interacts the most.

**Key Words:** Diabetes Mellitus, Oral Antidiabetics, Drug Interactions,

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Farmakovijilans, ilaçların istenmeyen ve beklenmeyen etkilerini tespit edip, değerlendirip ve önlenmesi faaliyetlerini içeren bir bilim dalı olarak tanınmaktadır. Farmakovijilansın asıl hedefi ise ilaçların güvenilir, sağlıklı ve akılcı kullanıma uygun olarak kullanımını yönlendirmektir (1). Farmakovijilansın temel taşı advers ilaç reaksiyonlarının kendiliğinden bildirilmesi oluşturmaktadır (2). En kapsamlı anlamda çoklu ilaç kullanımını anlatan polifarmasi, medikal tedavi süresince karşılaşılan sorunlar listesinin başında yer almaktadır (3). Yoğun bakım ünite hastaları, geriatric hastalar başta olmak üzere birden fazla tanısı olan hastalarda polifarmasi olasılığı oldukça yüksek tespit edilmektedir (4). Polifarmasinin yaratabileceği olası durumlar, ilaç ve besin etkileşimleri neticesinde tedavinin etkisinde azalma, istenmeyen durumlarda artış veya ilaç etkisinin istenilen ve beklenilenden daha fazla ortaya çıkması gibi olaylardan oluşmaktadır (5). Polifarmasi ile alakalı sorunlar tehlikeli ilaç-ilaç etkileşimleri, artan tedavi masrafları, uyumsuz ilaç tedavileri, artan hastane yatışları, tedavi hatalarıdır (6). Hastaların, klinik gereksinimlerine uygun ilaç ve tedavileri, ihtiyaçlarını cevaplayacak dozda, yeterli zaman diliminde, hastanın kendisine ve içinde bulunduğu ortama mümkün olan en düşük maliyeti olacak şekilde uygulamaları akılcı ilaç kullanımını tanımlamaktadır (7).

Tip 2 diyabetli hastalar sık sık çeşitli komorbiditelerden kaynaklanan çok faktörlü farmakolojik tedaviye gerek duyarlar. Aynı anda almaları gereken ilaç sayısının birden fazla olması, hastanın ilaç etkileşimlerine maruz kalma riskini arttırmaktadır. İlaç etkileşimleri, sitokrom (CYP) enzimlerini, ilaç/ların absorpsiyon özelliklerini, taşıyıcı aktivitelerini ve reseptör afinite özelliğine göre farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlere ayrılabilir. Ayrıca, hastanın beslenme düzeni, tükettiği bitkiler, yaşı ve cinsiyeti önemlidir. Anlatılan ilaç etkileşimleri çoğunlukla sülfonilüreler, tiazolidindionlar ve glinidlerle alakalıdır. İnkretin mimetikleri ve sodyum-glukoz cotransporter-2 (SGLT-2) çok düşük etkileşim potansiyelli inhibitörler, bu nedenle klinik-farmakolojik açıdan ideal bir tedavi kombinasyonu olarak verilmektedir (8).

İlaç-ilaç etkileşimi, bir ilaç kullanımında kendi farmakolojik etkisinin değişmesi veya birlikte kullandığı başka ilaçlardan etkilenmesi sonucu oluşan durum olarak tanımlanmaktadır. Bu etkileşim oluşum mekanizmasına göre 3 şekilde gerçekleşmektedir, bunlar farmakokinetik, farmakodinamik, farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimlerdir (9). Farmakokinetik etkileşim, ilacın kullanım amacı olan absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya atılımının yani biyoyararlanımının etkilenmesi, farmakodinamik etkileşim ise bir ilacın farmakolojik etkisinin diğer bir ilacın farmakolojik etkisi neticesinde değişikliğe uğramasıdır (9). Bu çalışmanın amacı oral antidiyabetik alan tip 2 diabetik hastaların aynı zamanlı olarak kullandıkları ilaçlarla etkileşimini göstermektir.



## **4. GENEL BİLGİLER**

### **4.1. Diabetes Mellitus (DM)**

#### **4.1.1. Tanım**

Diabetes mellitus, genetik ve immün yapının sebep olduğu bir dizi patolojik olaylar neticesinde, pankreasta bulunan  $\beta$ -hücrelerinin insülin hormonunun salgılanmasında, temelli ya da azalarak eksikliği veya etkisizliğine bağlı olarak yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmalarında bozukluklara neden olan, kronik hiperglisemi ile karakterize, nerdeyse bütün sistemlerde olumsuz olaylara yol açan, çoklu etiyolojiye sahip metabolik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (10, 12, 16, 17, 18, 19).

Bu klinik tablo, hastalığın karakteristik klinik belirtileri olan susama, poliüri, bulanık görme ve zayıflama şikayetleri ile başvurabileceği gibi DKA (Diyabetik Ketoasidoz) ve HHD (Hiperozmolar Hiperglisemik Durum) gibi tedavi edilmediğinde hayati fonksiyonları durdurma, koma ve hatta ölüme neden olabilecek akut komplikasyonlarla da tanımlanabilir. DM, ilerleme gösteren (progresif) bir hastalıktır, bu hastalığın en önemli getirisi olan kan şekeri yüksekliği kontrol altına alınmadığı sürece kronik spesifik komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Körlüğe sebep olan retinopati, böbrek yetmezliği olarak adı geçen nefropati, ayak ülserleri ve amputasyona ortam sağlayan periferik ve otonom nöropati gibi komplikasyonlar DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından sayılmaktadır. DM progresif ateroskleroza bağlı bilinen SVH (serebrovasküler hastalık), KAH (Kronik Akciğer Hastalığı) ve PAH (Pulmoner Arterial Hipertansiyon) gibi makrovasküler problemlere ve hatta bunların genç yaşlarda ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bunlara ilaveten metabolik sendrom, hipertansiyon (HT) ve lipid metabolizma bozuklukları da DM'yle sıkça beraber gözükmektedir. DM dünya genelinde endokrin bozuklukları arasında en fazla görülen hastalıktır ve belirtilen bu komplikasyonlarıyla hastaların yaşam kalite ve süresini düşüren çok tehlikeli bir hastalıktır (11,20).

#### **4.1.2. Epidemiyoloji**

IDF (International Diabetes Federation) Diyabet Atlasında 2010 yılı standardize DM prevalansının %6.4 olduğu, bu oranın 2030 yılında % 77'ye yükseleceği

bildirilmektedir. Bu bilgi daha somut ifade edilecek olursa, şimdilerde 285 milyona yakın olan DM hasta sayısının 2030' da 438 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (21).

DM'nin dünya genelindeki bu yaygınlığı, insanların ömürlerinin nispeten uzaması ve bunun sonucunda yaşlı nüfusun artması ve kentleşmenin sonucu yaşam tarzı değişimi neticesinde gelişen obezite oranındaki artış ve fiziksel aktivitedeki düşüş etkilemektedir (11, 12, 22).

Dünya üzerinde 15 yaş altı çocukların sayısı yaklaşık 2 milyara yakın ve bu sayının %0,025 tip 1 DM hastası olduğu tespit edilmiştir. Bu demektir ki 15 yaş altı çocukların yaklaşık 480 bininin tip I DM'li olduğu düşünülmektedir (21).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-1) ve Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması-III (NHANES – III) DM'li hastaların %30-50'sinin henüz tanı konulmamış vakalar olduğunu göstermektedir (11, 23, 24).

DM'nin hastalar üzerindeki olumsuz etkilerini minimuma indirmek amacıyla mümkün olan en erken zamanda teşhis koyulması ve uygun tedaviye başlatılması gerekir. 1997-1998 yıllarında 20 yaş ve üzerindeki 24.788 kişiden oluşan TURDEP-1 çalışmasına göre Türkiye'deki Tip II DM prevalansı %7,2. IGT prevalansı ise %6,7 olarak tespit edilmiştir (24, 25).

2010'de yapılan TURDEP-II sonuçlarına istinaden, DM prevalansı ülkemizdeki yetişkin popülasyonda %137'ye ulaşmıştır (26). TURDEP-II sonuçlarına göre ülkemizde DM sıklığı 1998 de yapılan TURDEP-I sonuçları ile kıyaslandığında yaklaşık %90 oranında bir artış gözlemlenmiştir. Bu çalışmaya göre DM oranı biraz daha yüksek bulunmasına karşın, TURDEP-II çalışmasına göre kentsel ve kırsal alandaki DM sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemektedir (24). Halihazır verilerdeki DM ve yeni elde edilen DM oranlarında oldukça yakınlık görülmektedir (%55 ve %45). DM sıklığı, kadınlarda az bir farkla yükseklik göstermiştir (26).

### 4.1.3. Etiyopatogenez

DM'nin bütün çeşitlerindeki temel ortak özellik hiperglisemidir ve buna yol açanın fizyopatolojik mekanizma bozukluğu olduğu görülmektedir. DM'in bazı tiplerinde neden, hayati insülin eksikliği, bozuk ya da verimsiz insülin salgısına neden olan genetik bozukluk ve insülin direncidir (10,27).

DM'nin Tip-1 ve Tip-2 olmak üzere iki temel tipi bulunmaktadır. Tip-1A DM'si, insülin yetersizliğine neden olan otoimmün  $\beta$ -hücre yıkımından oluşurken, Tip-1B DM insülin yetersizliği ile karakterizedir ama aynı zamanda ketoza yatkınlık daha yüksektir (18). Tip-2 DM'si ise, insülin direncinin etkili olduğu,  $\beta$ -hücresinin bu direnci ayarlamak için nispeten daha fazla insülin salgıladığı ve hastalığın gelişmesi sonucu salgılama fonksiyonunda bozuk olan  $\beta$ -hücresinin insülin salgılama potansiyeli daha da düşüp, hipergliseminin artarak kısır bir döngü yarattığı durumdur (10, 11, 25, 27).

### 4.1.4. Tanı

Genel olarak dünya üzerinde yaygın kullanılan DM tanı ölçütleri ADA (American Diabetes Association) tarafından detaylı olarak bildirilmiştir. Bu tanımlamalara göre DM'nin en basit tanısı açlık glikozunun venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl (7mmol/L) ve üzeri olmasıdır. Tanıda aynı zamanda, randomize venöz plazma glikoz seviyesinin 200 mg/dl (11.1 mmol/L) ve üzerinde olması, 75 gr glikozla yapılan standart oral glikoz tolerans testi (OGTT)'de 2. saat plazma glikozunun 200 mg/dl (11.1 mmol/L) ve üzerinde olması ya da standardize yöntemler ile ölçülmüş olan HbA1c değerinin  $\geq 6.5$  (48 mmol / L) ve üzerinde olması yollarından birinden yararlanılabilir ( Tablo 4.1.) (29).

**Tablo 4.1.** DM tanı ve kriterleri

HbA1c	$\geq 6.5$ (48mmol/mol)
APG (Açlık Plazma Glukozu)	$\geq 126$ mg.dl (7mmol.L) $\geq 8$ saat açlıkta
Rasgele PG (Plazma Glukozu)	$\geq 200$ mg.dl (11,1 mmol.L) (Diyabet semptomu var ise)
OGGT 2.saat PG (Plazma Glukozu)	$\geq 200$ mg.dl (11,1 mmol.L) (75gr glukoz)



#### 4.1.5. Sınıflama

ADA'ya göre DM aşağıdaki gibi 4 klinik gruba ayrılmıştır:

- 1- Tip 1 DM (Temelli insülin yetersizliğinden kaynaklanan beta  $\beta$ -yıkımına bağlı)
- 2- Tip 2 DM (Insülin direnci gösteren, progresif insülin salgılamasındaki bozukluklara bağlı)
- 3- Diğer DM Tipleri (ilaç ya da kimyasal maddelere bağlı olarak ortaya çıkan DM tipleri )
- 4- Gestasyonel DM (Gebelik esnasında tanısı konulan)

Bazı hastalar Tip 1 ve Tip 2 şeklinde net bir gruba girmezler. Her iki DM tipinin de klinik bulguları farklı şekillerde gözükabilir. Örneğin, Tip 1 DM'li bireyler otoimmün hastalık özellikleri gösterirler ancak bu proses geç başlangıçlı ve yavaş hızda olabilir (11, 25).

#### 4.1.6. DM Tipleri ve Patogenezi

##### 4.1.6.1. Tip 1 DM

Tip 1 DM, çocukluk dönemi diyabeti olarak da bilinir, 30 yaşından altı yaşlar ve 3 pik dönemi gözlenir. Bunlar;

1. Okul öncesi (6 yaş civarı),
2. Puberte (13 yaş civarı) ve
3. Geç adölesan (20 yaş civarı) dönemidir.

Klinik olarak yaygın kullanılan antikörler; insülin otoantikoru (IAA), sitoplazmik antikoru (ICA), anti-glutamik asit dekarboksilaz antikoru (Anti-GAD), anti-fogrin antikoru (IA-2B: insülinoma ile ilişkili 2 otoantikör ) anti tirozin fosfataz antikoru (ICA-512 veya IA-2A; insülinoma ile ilişkili otoantikörler), ve son zamanlarda tanımlanan çinko transporter antikörleridir (ZnT8A) (31).

Tip 1A diyabet, genetiğe yatkındır ancak çevresel etkenlerden de tetiklenir.  $\beta$ -hücre kitlesi insan doğumunda normaldir ve zamanla azalır ki bu süreçte hasta öglisemik ve asemptomdur.  $\beta$ -hücre yeterince hasar gördükten sonra henüz

semptomatik hiperglisemi gelişmeden insülin sentez yetersizliğini gösteren hassas metabolik olaylar görülebilir (32). Bu uzun asemptomluk süresi hastalığın belirmesi için çok sayıda  $\beta$ -hücresinin hasarının gerekli olduğunu yansıtır. Tip-1A DM'nin başlangıcından bir müddet sonra insülin ihtiyacının azaldığı ve nadir olarak da gerekmediği bir dönem oluşabilir. Otoimmün sürece bağlı  $\beta$ -hücre yıkımının devam etmesi koşuluyla bu dönem, kısa sürede ve daimî DM kliniği oluşturur (32).

Tip 1A oluşumunda birden fazla gen rol oynamaktadır (33). Tip 1 DM için esas şüpheli genler 6. kromozomun kısa kolundaki HLA (Human Leucocyst Antigen) lokusunda lokalize olup, bu bölgede yardımcı T lenfositlere antijen sunan ve böylelikle immün yanıtın başlamasını sağlayan sınıf 2 MHC moleküllerini kodlayan genler bulunmaktadır (34, 35).

Mikroskop altında incelendiğinde, pankreasın adacıkları lenfosit ile infiltre görülmektedir. Beta-hücrelerinin hepsi mahvolduktan sonra immünolojik olay yatıştır, adacıklar atrofiye uğrar ve immün semptomlar kaybolur ki bu süreç  $\beta$ -hücre ölümü adı almaktadır (36).

Tip 1 DM' un gelişimini etkileyebilecek pek fazla çevresel faktör olup bunlar içerisinde en önemlileri olarak virüsler, diyet ve toksinler yer almaktadır. Genetik faktörüne sahip Tip 1 DM'li hastaların kliniği yukarıda bahsedilen bu çevresel faktörlerden etkilenme sıklığı ve süresine bağlıdır (37).

#### **4.1.6.2. Tip 2 DM**

Bu DM tipi insüline bağlı olmayan diyabet ya da erişkin diyabeti olarak isimlendirilen ve en yaygın görülen tiptir. Dünya üzerinde tanısı konulan DM vakalarının %90'dan fazlasını kapsamaktadır (38).

Tip 2 DM fiziksel aktivitenin azalması ve obeziteyle doğru orantılı olarak görülmektedir. Tip 2 diyabetin asıl sebebi genetik yatkınlık olup, yaşam tarzına, beslenme düzenine ve tetiklenen insülin direnci ve zaman geçtikçe ortaya çıkan insülin

salgılamasındaki aksaklığa bağılı olarak görölme sıklığı artmaktadır. Genel olarak 30 yaş üzeri ortaya çıkar ve kilo artışı sonucu olarak özellikle son 15-20 sene içerisinde çocukluk ve adölesan dönemlerde görölme sıklığı artış göstermektedir. Hastalık genellikle başlangıçta sinsi olup pek semptom göstermez. Bazı hastalar ise el-ayakta uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, bulanık görme, iyileşmeyen yaralar gibi şikayetler sonucu doktora başvurulabilmektedir (39).

Tip 2 DM de patoloji; insülin direnci, daha az insülin salgılanması ve karaciğerde aşırı glikoz yapımı olarak sıralanabilir (40). Tip 2 DM'ye genellikle obezite eşlik etmektedir. İnsülin direnci neticesinde ortaya çıkan hiperinsülinemi ilerledikçe, pankreas bu duruma daha fazla dayanamaz ve glikoz tolerans bozukluğu görülür. İnsülin salgılanması sırasında giderek azalan ve periferik dokular tarafından glikoz kullanımının bozulması ve karaciğerden glikoz çıkışında artış, zamanla açlık hiperglisemisine ve aşıkâr diyabete yol açar (41).

#### **4.1.6.3. Spesifik Nedenlere Bağılı DM**

Spesifik nedenlere bağılı DM tipi, hastaların %1'inden azını oluşturur. MODY Tip DM (Maturity Onset Diabetes of the Young), erken yaşlarda başlayan erişkin tip DM olarak tanınmaktadır. 10-25 yaş arası başlar ve bütün formları otozomal dominant geçişlidir. (42).

#### **4.1.6.4. Gestasyonel DM**

İlk olarak gebelik döneminde belirginleşen DM tipidir. Etiyolojisi ve fizyopatolojisinde insülin direnci ve genetik faktörü etkili olup gebelerin %24'ünde gözükmektedir (38). Gebelik bittikten sonra genellikle ortadan kalkar, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrar ortaya çıkabilir. Bu olasılık oldukça fazladır. Geçmişlerinde Gestasyonel DM olan kadınlarda yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde Tip 2 DM ortaya çıkma riski %80'ler civarındadır (43).

#### **4.1.7. DM Tedavisi**

DM tedavisi, kronik ve akut komplikasyonların önlenmesi/geciktirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması ve semptomların giderilmesi amacıyla yapılmaktadır (44). DM tedavisi diyet, egzersiz, insülin ve oral antidiyabetikler gibi çeşitli basamaklardan oluşmaktadır (45).

Tip 1 DM'de önemli olan detay eksik olan insülini telafi etmek iken, Tip 2 DM'de yaşam stili değişiklikleri özellikle genç yaşta yapılan tedavinin temelini oluşturur (46).

#### **4.1.7.1. Nonfarmakolojik Tedavi**

##### **4.1.7.1.1. Beslenme**

- İdeal kiloya ulaşılmalı ve sabit kalınmalı,
- Öğün atlanmamalı, yapay şekerli tüm besinlerden,
- Koruyucu madde içeren, hazır ve konserve gıdalardan,
- Margarin ve tereyağdan uzak durulmalıdır (yerine sıvı yağ tercih edilmelidir).

##### **4.1.7.1.2. Egzersiz**

- Kilo kontrolü sağlama,
- Eklem hareketlerini ve kas gücünü artırma,
- Kendine güveni artırma, ruhsal durumu düzenleme, kişinin kendisini daha dinç ve iyi hissetmesini sağlama,
- Diyabetlilerde:
  - a. Kan glikoz düzeyini düşürme,
  - b. Vücutta azalmış olan insülinin etkisini artırma ve böylece oral antidiyabetiklere ve insüline olan ihtiyacı azaltma,
  - c. Kan yağlarını azaltma, yüksek tansiyonu düşürme etkilerine neden olur.

#### **4.1.7.2. Farmakolojik tedavi**

##### **4.1.7.2.1. İnsülin**

Tip 1 diyabet insülinin keşfedilmeden önce tedavisiz bir hastalık iken insülinin keşf edilmesi ile birlikte tedavi edilebilir ancak kronik hastalıklar listesi arasına girmiştir. İnsülin hormonu pankreas bezinin langerhans adacıklarındaki  $\beta$ - hücrelerinden salgılanır. Temel işi kan şekeri seviyesini düşürmektir. Sağlıklı, normal kilolu bireyde günlük insülin salınımı 40 ünite civarındadır. Normal metabolizmaya sahip bireyde, kan şekeri yükselmesine yanıt olarak insülin salınımı artar. Eğer kan şekerinde 10 mg/dl.lik hafif bir artış gözükürse, insülin salınımı uyarılır. Kan glikoz artışı haricinde keton cisimlerinin, amino asitlerin ve serbest yağ asitlerinin artışı da insülin salınımına neden olan etkenlerdendir.

İnsülinin etkileri:

- Glikozun yağ, karaciğer, kas hücrelerine girişini sağlar.
- Hücrelerde glikolizi (glikoz yıkımı) artırır.
- Glikozun glikojene dönüştürerek depolanmasını sağlar.
- Yağların yağ asitlerine dönüşmesini ve trigliserid olarak depolar.
- Protein sentezini arttırarak depolanmasını sağlar.

##### **4.1.7.2.2. Oral Antidiabetikler**

İnsülin, diyabet tedavisinde güçlü bir etkiye sahiptir ancak oral yoldan alınamaması önemli bir problem oluşturur. Bu sebeple ağız yolundan etki gösteren antidiyabetik ilaçların bulunup tedavide kullanılması için çalışmalar yapılmıştır. (56,57).

Oral antidiyabetik ilaçlar, tip2 diyabetlilerde ve eğer diyet düzeni ile kan şekeri kontrol altına alınamıyorsa kullanılır. Uzun süreli diyabetik hastaların kan glikozunu kontrol altına alabilmek için insülin ve oral antidiyabetik ilaçların kombine kullanılmaları önerilir. Oral antidiyabetik ilaçlar tip 1 diyabetin tedavisinde etki göstermediğinden kullanılmamaktadır (58).

Kan glikozunun kontrolünü sağlayan oral antidiyabetik ilaçlar genellikle insülin salgısını ve insüline duyarlılığı artırır veya karbohidrat absorpsiyonunu azaltır. İyi bir antidiyabetik ilaç plazma şekerini normal aralığa sokmalı, yan etkileri minimum derecede olmalı, makro ve mikrovasküler komplikasyonların de önüne geçmelidir. Ama maalesef bu faktörlerin hepsini içeren ideal bir ilaç henüz bulunmamaktadır; ama kan şekerini kontrolünü sağlayan fazla ve farklı gruplarda ilaçlar hali hazırda mevcuttur. Bu ajanların güçlü ve zayıf yanları göz önünde bulundurularak, tek başına veya kombinasyon yapılmasıyla, amaçlanan glisemi düzeyine varılması mümkündür (59).

Oral antidiyabetik ilaçlar etki mekanizmalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler:

- İnsülin salgılatıcı ilaçlar (sekretegoglar); Sülfonilüreler ve benzoik asit türevleri (glinidler)
- İnsüline duyarlılaştırıcı ilaçlar (insülin direncini azaltmaya yönelik) ilaçlar (sensitizerler); Biguanidler ve tiazolidindion türevleri
- Glikozun emilimini yavaşlatan ilaçlar; Alfa glikozidaz inhibitörleri
- İnkretin mimetik ilaçlar; Peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A), Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ)

#### **4.1.7.2.2.1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar**

Bu sınıfta pankreasın bezinin beta hücrelerinden insülin sekresyonunu arttıran glinidler ile sülfonilüreler yer almaktadır. İnsülin salgılatıcı oral antidiyabetik ilaç tipleri Tablo 4.2. de verilmiştir (60).

##### **4.1.7.2.2.1.1. Sülfonilüreler**

Sülfonilüreler insülin sekresyonunu arttıracak etki ederler. Ayrıca hepatik periferik glikoz kullanımını da artırıp glikoz üretimini azaltırlar (61).

- Birinci grup sülfonilüreler; klorpropamid, tolbutamid, tolazamid ve asetoheksamid

- İkinci grup sülfonilüreler; gliklazit, glibenklamit, glipizid, glyburid, glikidon ve glimepirid olarak belirlenmiştir.

Son zamanlarda, sülfonilürelerin yavaş salınımlı formları bulunmuştur. örnek olarak gliklazid, glipizid ve glimepirid verilebilir (62).

Pankreas bezinin beta-hücrelerinin membranında sülfonilüre reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması ile potasyum iyonu çıkışı azalır ve membran depolarizasyona uğrar. Bu depolarizasyon sonucu voltaja kalsiyum iyonu kanalları açılır ve bir beta hücresi içine kalsiyum girişi sağlanır. Kalsiyum artışı sonucu da insülin granülleri yüzeye doğru hareket eder ve insülin salgılanır. İnsülinin sekresyonu için glikoz ve aminoasitlerde, sülfonilürelerle aynı ATP duyarlı potasyum iyonu kanallarını kullanır. Tüm insülin salgılatıcılar, insülin sekresyonunu sitozolik kalsiyumu artırma işlemiyle yapmaktadırlar. (60, 63).

Tüm sülfonilüreler karaciğerde metabolizeye uğrarlar ve plazma albüminine yüksek oranda bağlanırlar. Aspirin, anabolik steroidler alkol, dikumarol, kloramfenikol, propranolol gibi ajanlarla da etkileşebilirler ve hipoglisemik etkiler yaratabilirler (62).

Tip 2 diyabet tedavisinde sülfonilüreler tek başına veya diğer bütün oral antidiyabetik ajanlar veya insülin ile kombine halinde alınabilmektedirler (64, 61).

#### **4.1.7.2.2.1.2. Glinid Grupları**

Nateglinid ve repaglinid ajanları sülfonilüreler gibi insülin salgısını arttırıcı ilaçlardır. Bu ajanlar 2000'li yıllarda tedaviye dahil olmuş ilaçlardır. Etkileri kısa sürer, hızlı emilirler, potasyum iyonu kanallarıyla etkilidirler ama kinetik ve mekanizmaları farklı çalışır. Sülfonilüre reseptörlerine etki ederler. Çok kısa yarılanma ömrüne sahipler. Bu ajanların diğer özelliği ise yemekten önce verilen kısa etkili insülinin etkisini taklit ederler. Özellikle egzersiz ve diyetle fazla kontrol edilemeyen tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaktadır. Metformin ile kombine halde de kullanılabilirler (65).

**Tablo 4.2.** İnsülin salgılatıcı oral antidiyabetik ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük alınma miktar ve zamanları

Jenerik Adı	Ticari Adı	Günlük Doz	Alınma Zamanı
<b>A.Sülfonil Üreler (II.Kuşaksülfonilüreler)</b>			
Glipizid	Minidiab 5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid (Kontrollü Salımlı Formu)	Glucotrol XL 2.5; 5; 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez kahvaltıda veya kahvaltıdan önce
Gliklazid	Diamicron,Betanorm, Oramikron, Glumikron, Glikron 80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez kahvaltıda 4(ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid (Modifiye Salımlı Formu)	Dismicron MR 30, 60mg, Betanorm MR, Efikas MR, Hipoglis 30mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez kahvaltıda veya kahvaltıdan önce
Glibenklamid	Gliben, Dianorm 5 mg, Diyaben 3, 5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	Amory, Diaglin, Diamepid, Glimax, Glirid, Sanpid 1, 2, 3, 4mg, Mepirik 1, 2, 3 mg, Tideca 6, 8 mg tb	1-9 mg	Günde 1-2 kez kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	Glutril 25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
<b>B. Glinid Grubu (Meglitinidler, Kısa Etkili Segretogoglar</b>			
Repaglinid	Diafree, Navanorm, Navada 0.5, 1, 2 mg tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez (yemeklerden hemen önce)
Nateglinid	Dialix, teglix 120 mg, İncuria, Starlix 120, 180mg Naglid 60, 120 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez (yemeklerden hemen önce)

#### 4.1.7.2.2.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar

Bu kategori tiazolidindion ve biguanid (glitazon, TZD) olmak üzere iki alt grup ilacı kapsamaktadır. Biguanidler karaciğer seviyesinde, tiazolidindionler ise daha çok



yağ dokusu seviyesinde insülin duyarlılığını artırır. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar Tablo 4.3. de belirtilmiştir (66).

#### **4.1.7.2.2.2.1. Biguanidler**

Biguanidler oral antidiyabetiklerin ikinci major grubudur. 1950'li yılların başında ortaya çıkmışlardır. Bu grupta olan metformin halihazırda yaygın olarak tüketilmektedir. Sülfonilüre grubundan farkı ise; normal glisemi seviyesini düşürücü, başka bir deyim ile hipoglisemi yaratıcı etkileri hemen hemen hiç yoktur (67). Biguanidler anaerobik glikolizi direkt uyarıp glukoz salınımını artırır ve glukozu kandaki dolaşımından çekerek, hepatik glukoneogeneziyi azaltır, ince barsaktan glukozun emilmesini azaltır ve plazma glukagon seviyesini düşürüp etki ederler. Bu yollarla insülinin reseptörlerine bağlanma afinitisini artırır, doğrudan etkilerini gösterirler. Fenformin ve metformin bu grup ajanlara örnek verilebilir (68).

#### **4.1.7.2.2.2.2. Tiazolidindionlar**

İnsülin direncini azaltmak yoluyla glisemik kontrolü yapan ilaçlara tiazolidindion ismi verilir. Bu maddeler bir tiazolidin-2-4-dion yapısından oluşurlar ve her biri farklı birer yan zincire sahiptir (69, 57). Bu grup ajanlar insülin salgısına etki etmezler ve periferik dokuda insülinin etkisini arttırırlar (70).

Tiazolidindionler reseptör- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )'e bağlanıp aktive ederler. PPAR- $\gamma$  daha az oranda kaslarda ve karaciğerde eksprese olur. TZD grubu içinde rosiglitazon en güçlü PPAR- $\gamma$  ligandına sahiptir (71, 72).

Tiazolidindion grubu ajanlar serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunu inhibe ederler. Aynı zamanda kaslar ve adipozitlerde glukoz ajanlarının translokasyonunu arttırırlar. (73). Tiazolidindion medikasyonu ile serum insülin ve serbest yağ asidi seviyelerinin düştüğü gözlemlenmiştir. Bu grup ilaçlara örnek olarak rosiglitazon ve pioglitazon verilebilir. (74, 75).

**Tablo 4.3.** İnsülin duyarlılaştırıcı ajanların ticari ve jenerik isimleri, günlük alınması gereken doz ve zamanları

Jenerik Adı	Ticari Adı	Günlük Doz	Alınma Zamanı
<b>A. Biguanidler</b>			
Metformin	Glucophage, Metfull eff 500, 850, 1000 mg; Glifor, Diaformin, Glange, Gluforce, Matofin 850, 1000 mg; Gluformin retard, Glukofen retard 850 mg; Glukofen 1000 mg	500-2550 mg	Günde 1-3 kez yemekte veya tok
Metformin Salımlı	Uzun Diaformin XR, Glifor SR, Matofin XR 500 mg; Glucophage XR*, Glumetza* 500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez yemekte veya tok tercihen akşam
<b>B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)</b>			
Pioglitazon	Actos 15, 30 mg; Dialic 15, 30, 45 mg Dropia, Glifix, Pioforce, Piogtan, Piondia 15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

\*Türkiye'de mevcut değildir.

#### 4.1.7.2.2.3. Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

Bu ajanlar bağırsaktan glukozun absorpsiyonunu geciktirirler ve tokluk hiperglisemi tedavisine etki ederler, ama gastrointestinal sistemde yarattıkları yan etkiler sebebiyle uzun süreli kullanımları tavsiye edilmemektedir.  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri başlığı altında yer alan ajanlardan, sadece akarboz ülkemizde mevcut durumdadır. Alfa-glikozidaz inhibitörleri, Tablo 4.4. de verilmiştir (76).

**Tablo 4.4.** Alfa glikozidaz inhibitör ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük alınma miktar ve zamanları

Jenerik Adı	Ticari Adı	Günlük Doz	Alınma
Akarboz	Acanis, Acnor, Arokan, Glucar, Glucobay, Glynose 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 3 kez ilk lokma ile birlikte
Miglitol	Glyset 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 1-3 kez yemeğin başlangıcında

Alfa glikozidaz inhibitörleri, ince bağırsaktaki alfa glikozidaz enziminin geri dönüşümlü inhibisyonu ile, kompleksli karbonhidratlara ait sindirimi geciktirip, insülin ve postprandiyal glikoz seviyesini aza indirirler. İlâveten karaciğer enzimlerinde orta düzeyde artış ve ender olarak demir yetmezliği anemisi, folik asit veya B12 vitamini yetersizliği anemi vakaları raporu verilmiştir (68).

#### **4.1.7.2.2.4. İnsülinomimetik İlaçlar**

Bu kategori inkretin mimetikler ve amilin agonistleri içerir. Genel anlamda endojen insülin salgısını arttırarak etki gösterirler. İnsülinomimetik ilaçlar Tablo 4.5. de verilmiştir (77).

##### **4.1.7.2.2.4.1. Amilin Analogları**

Amilinin bir beta hücre hormonudur ve pramlintid, insülin medikasyonuna destekleyici ajan olarak ABD’de kullanılmaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine etki eder, günde 3 kez subkutan enjekte edilmesi gerekir (57).

##### **4.1.7.2.2.4.2. İnkretin Benzeri**

Tip 2 DMde önemli rolü olan inkretin hormonların düzeyi ve/veya etkisinin düşmesi ve glukagon salgısını inhibe edememesidir. Glukoza bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmazlar. Sekretogoglar (glinid ve sülfonilüre) ve insüline ilâveten alındıklarında hipoglisemi gözükebilir. Bu nedenle en başta ilacın dozunu azaltmak gerekir (78).

Bu gruptaki diğer ajanlar eksenatid ve liraglutiddir ve endojen GLP-1’i taklid etmektedir. Bu ajanlar diğer antidiyabetik ajanların aksine, hipoglisemi olasılığın düşük olması ve aynı zamanda biraz kilo kaybı da yaşatması sebebiyle kullanım alanları bulunmaktadır (79).

#### 4.1.7.2.2.4.3. İnkretin mimetik

Bu ajanların GLP-1 ve GIP'in yıkımını inhibe edici etkileri vardır. Tip 2 DM bireylerde, karbonhidrat tüketiminden sonra normal olarak artması gereken insülin düzeyi azalır veya gecikir, glukagon salgısı artar ve sonuç olarak postprandiyal hiperglisemi yaşanmaktadır. Oral yolla glikoz alımından sonra yaşanan hiperglisemiye karşın, normalde insülinin düzeyi artar ve bu olay inkretin etkisi olarak belirlenmektedir. Tip 2 DM'lilerin çoğu kısmında inkretinlere direnç gösterilir. Pek çok tip 1 ve 2 DM'lilerde gastrointestinal boşalma hızı artar ve postprandiyal hiperglisemiye sebep vermektedir (80, 81).

DPP4-İ, glikoz düzeylerini tutmak amacıyla, ince bağırsaktan sekresyonlanan inkretin hormonlarını parçalayıp inaktif hale getiren DPP-4 enzimini inhibe eder ve GLP-1 ve GIP düzeylerini artmasına sebep olmakta ve bireylerde glikoz sonra da HbA1c düzeylerini ortalama olarak %0,5-1,1'a yakın azaltmaktadır (82). Hastalarda GLP-1 düzeylerinin artması pankreas beta hücrelerinde fonksiyon ve kütle ve somastatin salgısının artışı, midenin daha yavaşca boşalmasına ve tokluk hissinin oluşmasına sebebiyet vermektedirler (83).

**Tablo 4. 5.** İnsülinomimetik ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük doz miktarları ve alınma şekilleri

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma şekli
Amilin mimetik	Pramlintid*	Symlin flakon veya kartuş	Tip 1 diyabette günde 3 kez 15-60 µg (2.5-10 u)** Tip 2 diyabette günde 3 kez 60-120 µg (5-20 u)**	Günde 2-3 kez, ana yemeklerden önce, s.c. injeksiyon
İnkretin benzeri (GLP-1A)	Eksenatid,  Liraglutid*	Byetta 5, 10 µg kartuş  Victoza 0.6, 1.2, 1.8 mg kartuş	Günde 2 kez 5-10 µg  Günde 1 kez 1.2-1.8 mg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon  Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon

<b>İnkretin mimetik (DPP4-İ)</b>	Sitagliptin	Januvia 100 Mg tb	20-200mg	Günde 1 kez, kahvaltıda veya kahvaltıda önce Günde 1-2 kez yemekten bağımsız
	Vildagliptin	Galvus 50mg	20-100 mg	
	Saksagliptin	Onglayz 5 mg tb	2,5 - 5 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız
	Saksagliptin	Tradjenta 5mg		

\*Türkiye’de mevcut değildir. \*\* Bu ilaçlarda insülin dozları %50 azaltılıp, karbonhidrat miktarı artırılmalıdır.

Bu kategoride DPP4-İ ajanları (vildagliptin, sitagliptin, linagliptin saksagliptin,) oral verilmek suretiyle geliştirilmiştir. Türkiye’de vildagliptin, sitagliptin ve saksagliptin bulunmaktadır ve Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından onaylanmaktadır. Klinik araştırmalarda bu ilaçların önemli herhangi bir yan etkileri bildirilmemiştir (57). Ayrıca, eksenatid ve sitagliptin kullanımı ile pankreas kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Genel olarak inkretin bazlı tedaviler için ileri sürülen bu konu henüz aydınlığa kavuşmamıştır (85).

## 4.2. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

İlaç kullanımında en çok görülen problem ilaç yan etkileridir. İlaç yan etkileri Amerika'daki tüm ölümlerin yaklaşık %4,6 sına neden olmaktadır ve ilk 5 ölüm nedeni arasındadır (86).

### 4.2.1. Tanım

Olumsuz bir ilaç reaksiyonunu “gelecekteki uygulamadan tehlikeyi öngören tıbbi bir ürünün kullanımı ile ilgili bir müdahalenin sonucu ortaya çıkan ve zararlı ya da rahatsız edici bir reaksiyon” olarak tanımlıyoruz ve önleme ya da spesifik tedaviyi ya da dozaj rejiminin değiştirilmesini ya da geri çekilmesini garanti ediyor. Bu tür reaksiyonlar şu anda DSÖ'nün Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasının bir alt kümesi olacak Advers Reaksiyon Terminolojisi kullanılarak raporlanmaktadır. (87).

### 4.2.2. Sınıflandırma:

#### **4.2.2.1.Farmakodinamik etkileşimler**

Bir ilaç diğer bir ajanın etkisini plazma seviyelerini etkilemeden ve kimyasal olarak değiştirmiyorsa, bu ikisinin farmakodinamik düzeyde etkileşime girdiği söylenebilir. (87).

Farmakodinamik etkileşim, kombine alınan ilaçlar ortak reseptöre bağlanıp etki gösterdiğinde veya etkisi değiştiğinde ortaya çıkar. Etkileşim kalitesi sinerjik, katkı maddesi veya antagonistik olabilir veya advers olayların genel bir artışına neden olabilir.

Farmakodinamik ilaç etkileşimleri, Dmlı hastaları için faydalı veya zararlı olabilir. İstenilen bir farmakodinamik etkileşime örnek vermek gerekirse, kombine halde kullanılan antidiyabetiklerin kan glikozunu düşürme etkisidir (88). Maalesef ki, antidiyabetiklerin kombinasyon medikasyonu genel olarak farmakodinamik bir etkileşme olarak da görülebilecek hipoglisemi olasılığını arttırmaktadır. Risk, özellikle bir sülfonilüre antidiyabetiği medikasyonu bir parçası olduğunda, daha çok artmaktadır (89); En alakalı farmakodinamik etkileşimleri tiyazolidindionlar, sülfonilüre veya insülinler alındığında en sık görülen sıvı tutma, kilo alımı ve hipoglisemi olayıdır (91). Glikoz metabolizmasını etki eden ilaçlar alındığında, tip 2 DM'li bireylerde diğer ilaçlarla farmakodinamik etkileşimler klinik açıdan önemlidir (özellikle tiazidler,  $\beta$ -blokerler ile kombine verilirse) (92). Ayrıca, kan glikozu düzeylerinde artma veya düşmeye sebep olan ve sonuçta DMin kontrolünü aksatan birçok bitkisel ajanlar farmakodinamik etkileşimi tesbit edilmiştir (93,94,95).

##### **4.2.2.1.1 Kimyasal antagonizmalar**

İlacın başka bir ajan tarafından kimyasal yolla bağlanıp etkisiz hale gelmesidir. Heparin ve protamin sülfatın, metal iyonlarıyla şelatörlerin etkileşmesi örnek olarak verilebilir (87).

#### **4.2.2.1.2. Fizyolojik antagonizmalar**

İlacın etkisinin, karşı tarafta etki eden başka bir ilaç tarafından ayrı bir reseptör veya mekanizma tarafından azaltılması/tamamen ortadan kaldırılması olarak belirlenmektedir. Birbirlerinin etkilerini azaltmak için vazokonstriksiyon ve vazodilatör ilaçların farklı mekanizmaları fizyolojik antagonizma ile örneklenebilir. (87).

#### **4.2.2.1.3 Farmakolojik antagonizmalar**

Ortak reseptöre bağlanan iki ajan veya aynı endojen agonist ile bir ilaç arasındaki antagonizmaya verilen isimdir (87).

#### **4.2.2.2. Farmakokinetik etkileşim**

Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşmesi olayında, minimum bir ilacın birlikte alınan başka bir ilacın metabolik fonksiyonunu etkilediği söz konusudur. Bu etkileşim, ilaçlar ayrı ayrı alındığında bile plazma seviyeleriyle kıyaslandığında etkileşimli ajanlardan en az birinin veya hepsinin de plazmadizeylerinin artıp veya azalması ile sonuçlanmaktadır.

Farmakokinetik etkileşimlerin sık görülen bir mekanizması da bozuk karaciğer enzimlerinin inhibisyon veya indüklenmeye uğramasıdır (96). Her ne kadar da bu ilaçları metabolize eden enzimler, ilaç-ilaç etkileşiminin asıl nedeni olsa bile, CYP enzim sistemi etkileşimlerin çoğunu oksidatif metabolizmaya veya P-glikoprotein transportu ile etkileşime girmesine dayanmaktadır. (97-98). Bu konuda, genetiğe bağlı farklılıklar, CYP enzimleri tarafından metabolizmaya uğrayan ilaçlar, büyük ölçüde değişiklik gösterdiği için klinik role sahiptir (99,100). Daha fazlası, bu değişiklikler diabetes mellitus tedavisinde çok küçük klinik öneme sahip olsalar bile, farmakokinetik ve farmakodinamik alanında cinsiyete özgü farklılıklar vardır (101-103).

#### **4.2.2.2.1. ilaç ile ilgili özellikler:**

Tedavi indeksi dar olan diyabetik ajanlar etkileşime uğradıklarında, ilacın plazma seviyeleri ve dokudaki konsantrasyonunun artmış olması akut toksisiteye neden olabilir. Bu istenmeyen durumlarda, Tedavi indeksi dar ajan olarak digoksin, lityum varfarin önerilebilir. Etkileşime girdiği ilaçlarla rahatca zehirlenmeler gösterebilirler. Genel olarak doz-yanıt etkisi dik görülen tüm ajanların etki yerindeki konsantrasyonlarındaki ufak artışlar ve azalmalar etkide ciddi değişiklikler yaratabilmektedir (87)

#### **4.2.2.2.2.1 Absorpsiyon düzeyinde farmakokinetik etkileşimler:**

Bir ilaç başka ilacın absorpsiyon derecesini ve/veya hızını, genel olarak biyoyararlanımını farklı mekanizmalarla etkiler ve sonuçta ilacın etkisi değişebilir.

İlaç emilimi dediğimiz olay, ilacın uygulama yerinden kan dolaşımı boyunca hareketidir. Absorpsiyon etkileşimleri, bir ilacın aynı zamanda alınan içecek yiyecek veya ilaçların sebep olduğu fizyolojik değişikliklerdir.

Klasik deyimle, emilimi bir ilacın ağız yolundan alınmasını ve gastrointestinal sistemi boyunca emilmesi diye düşünürüz, halbuki enjeksiyon, topikal, inhalasyon, bukkal, subcutan ve sayire dahil olmak üzere bütün uygulama yollarını kapsamaktadır. İlaç-yemek etkileşimleri, emilen total ilaç miktarını ve dolayısıyla biyoyararlanım etkiler, ancak genelde sadece emilim hızını azaltır (104).

Absorpsiyon etkileşimleri farklı şekillerde gözükabilir. İlaçların temelde absorbe edildiği yer ince barsaktır. İlaçlar doğrudan veya mide pH'sı yoluyla değişiklikler yaratır. (87).

Mide pH'sını değiştiren bir başka ilacın çözünmesini ve dolayısıyla emilim hızını değiştirme yeteneğine sahiptir. Midedeki yüksek pH, çözünürlükte pH'dan etkilenen enterik kaplı tabletlerin dağılımını hızlandırabileceği için bu şekilde hazırlanmış ürünlerin emilimi değişebilir (87).



Gastrointestinal sistemdeki absorpsiyon epitelin yapısını veya mekanizmalarını aksatan ilaç diğer ajanların emilimini değiştirebilir. Birkaç ilacın ince bağırsaktan emilimini aktif taşıma ve kolaylaştırılmış difüzyon gibi mekanizmalar kullanıldığında; transfer için rekabet oluşup ve ilaçlardan biri diğerlerinin emiliminin azaltabilir. Örnek: Proteince zengin besinlerde aminoasit transferiyle emilen metildopa, bağırsaklardan emilimi azaltılarak verilebilir (87).

Günümüzde bitkisel kaynaklı besinlerin tedavi hedefli kullanımını yaygınlaştırmıştır. Droglar bilinen ve bilinmeyen birçok etkin madde içerebilmektedir. Bilinçsizce aşırı tüketimi zararlı olabilir hatta toksik etkilere geçirebilir. Bu droglarla Dml hastanın kullandığı ilaçlar etkileşebilmektedir (87-90).

#### **4.2.2.2.2. Dağılım düzeyindeki farmakokinetik etkileşimler**

Dağılım, absorblanan ilacın kandaki hareketi ve hücre dışı veya içindeki bölümler arasında hareket ettiği hedef bölgeye taşınmasıdır. Bazı ilaçlar, kandaki plazma proteinlerine (albümin gibi) daha fazla bağlanır ve sonra aktif şekilde aktif bölgeye dağılamaz ve etki etmek için sadece "serbest" ilaç kullanılabilir. Eğer bir bağ daha fazla güçlüyse plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerindeki başka bir ilacı yerinden kaldırabilir. Bu etkiye sebep olmak için mevcut serbest ilacın miktarını artırır.

Dağılım etkileşimleri, çok hızlı dağılıma, dar güvenlik indeksine sahip ve doğrusal olmayan kinetik maddelere sahip olan ilaçlar için önemlidir (105).

#### **4.2.2.2.2.3. Metabolizma Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşimler**

İlaç metabolizması, ilaçların modifikasyonu veya bozulmasıdır. Metabolizma ilaçları az çok toksik, aktif veya inaktif veya vücuttan daha kolay bir şekilde elimine edebilir.

Metabolizmada rol oynayan primer organ karaciğerdir, ancak metabolizma böbreklerde, akciğerlerde, gastrointestinal sistemde, kanda ve diğer dokularda

belgelenmiştir. Karaciğerde ve gastrointestinal kanalda bulunan en kapsamlı çalışılan izoenzimler ailesi sitokrom P450 (CYP) sistemidir. “Sitokrom P450” ismi izoenzimleri tanımlamak için kullanılan deneysel tekniklerden gelir ve klinik olarak anlamlı değildir. (87).

CYP sisteminin farklı alt gruplarını sınıflandırmak için kullanılan isimlendirmenin işlevsel bir etkisi yoktur, ancak klinik olarak metabolizma etkileşimlerini sınıflandırmamıza izin verir. İlaçlar metabolizmayı inhibe edebilir (azaltabilir), metabolizmayı indükleyebilir (arttırabilir) veya her CYP450 izoenzim alt kümesi üzerinde bir etkisi olmayabilir. Bu nedenle, metabolizmanın engellenmesi etkilenen ilacın sistemik konsantrasyonlarını arttıracaktır, oysa metabolizmanın uyarılması genellikle sistemik konsantrasyonları azaltır. Tüm izoenzimler indüklenebilir değildir ve sadece CYP2C9 ve CYP3A4 indüksiyonu, diyabet hastaları ile klinik olarak ilgilidir. Bir ilaç ayrıca, bu enzim altkümelerinin bir veya daha fazlası için (metabolize edilen) bir substrat olabilir ve klinik olarak, eğer bir inhibitör veya indüktör bu izoenzimi etkilerse, ilacın etkinliğini etkileyebilir (87-90).

#### **4.2.2.2.2.4. İtrah Düzeyindeki Farmakokinetik Etkileşimler**

İlaç eliminasyonu, bir ilacın vücuttan çıkarılmasıdır. Eliminasyonda rol oynayan ana organlar böbrekler ve karaciğerdir. Bununla birlikte tükürük, ter veya solunum sonu dışarı verilen hava gibi diğer vücut süreçleri de atılım yolları olabilir.

Karaciğer yoluyla eleme, esasen safradır. Safra eliminasyonu yoluyla birçok gerçek ilaç-ilaç etkileşimi, ancak aşağıda tarif edildiği gibi ilaç hastalığı etkileşimleri, safra eliminasyonu etkilendiğinde, ciddi biliyer veya karaciğer hastalığında olduğu gibi önemli olabilir. Renal ilaç-ilaç etkileşimleri, idrarın pH'sına ve ilacın pH'sına veya aynı eliminasyon yolu için rekabete bağlıdır. İdrar ve ilacın pH'sı aynı ise, renal reabsorpsiyon artar ve atılım düşer.

Ayrıca, iki ilaç tek bir yoldan atılmak için rekabet ettiğinde, bir ilaç diğerinin yok edilmesini rekabetçi bir şekilde engelleyebilir. Örneğin, metformin ve simetidin gibi iki katyonik (pozitif yüklü) ilaç, böbreklerden tübüler salgılanması ile elimine etmek için rekabet edebilir ve daha yüksek metformin ile sonuçlanabilir (87-90).

### 4.2.3. Spesifik ilaç-ilaç etkileşimleri

Antidiyabetik ilaçlar ile klinik olarak en alakalı ilaç-ilaç etkileşimleri, SU'lar, metformin ve TZD'lerle (pioglitazon, rosiglitazon) meydana gelir. İlgili etkileşimler ve müteakip yönetim, Tablo 6'de özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Antidiyabetik ilaçlar ile klinik ilaç-ilaç etkileşimleri

Antidiyabetik ilaç	Etkileşim riski olan ilaçlar	Mekanizma	Potansiyel klinik etki	Klinik yönetimi	Klinik anlamı
Sülfonilüre	Flukonazol, Mikonazol, Fibratlar, H2-Antagonistleri, Fenilbütazon, Sülfonamid, Kloramfenikol Klaritromisin, Verapamil	CYP2C9'un inhibisyonu	Yüksek hipoglisemi riski	Varsa doz azaltma, kan şekeri izleme	Orta
	Salisilik Asit, Fenilbutazon, Sulfonamid, Heparin ACE İnhibitörleri	P-glikoprotein ve CYP enzimlerinin inhibisyonu	Yüksek hipoglisemi riski	Mümkünse doz azaltma, kan şekeri izleme	Orta
		Plazma protein bağlanmasının yer değiştirmesi	Yüksek hipoglisemi riski	Kan şekeri izleme	Düşük
		Vazodilatasyon yoluyla yüksek doku insülin duyarlılığı	Yüksek hipoglisemi riski	Kan şekeri izleme	Düşük
	Etanol	Glukoneogenezi n inhibisyonu	Uzatılmış Hipoglisemi	Artan alkol tüketiminden kaçınma	Yüksek
	Magnezyum tuzları	Mide ph yükselmesi	Yüksek hipoglisemi riski	Antasit alımından en az 1 saat önce alın	Belirsiz
	DPP-4 inhibitörleri, GLP1 analogları	Sinerjik etkiler	Yüksek hipoglisemi riski	Doz azaltma	Orta
	Rifampicin	CYP2C9 ve P-glikoproteininin indüklenmesi	Etkinlik ↓, yüksek kan şekeri	Varsa doz artışı, kan şekeri izlemesi	Orta
	Kolestramin, Kolesevelam	Bozulmuş Gİ emilim	Etkinlik ↓, yüksek kan şekeri	SU alımı 2-4 saat önceden	Belirsiz
	Seçici olmayan beta Blokerleri	Blokağı Transaminazları n yükselmesi	Etkinlik ↓, yüksek kan şekeri	Kan şekeri izleme	Orta
	Bosentanın	Transaminazları n yükselmesi	Hepatotoksit e ↑	kontrendike	Yüksek

Metformin	Simetidin, Sefaleksim, Primetamin Antikolinergikler	Renal atılımın inhibisyonu	Plazma Değerleri ↑, AE Oranı ↑	Mümkünse doz azaltma, kan şekeri izleme	Düşük
		Değişmiş hareketlilik ile artmış gastrointestinal emilim	Plazma Değerleri ↑, AE Oranı ↑	Mümkünse doz azaltma, kan şekeri izleme	Düşük
	İyotlu kontrast madde	Kontrast madde kaynaklı nefropatinin artmış riski	Plazma Değerleri ↑, AE Oranı ↑	Kontrast madde uygulamasından 48 saat sonra kontrendikedir	Yüksek
Tiazolidindionlar	Ketokonazol, Gemfibrozil, Rifampisin, Fluvoksamin, Trimetoprim	CYP2C8 inhibisyonu	Plazma Değerleri ↑, AE Oranı ↑	Kombinasyonda n, sıkı kan şekeri ve AE izlemeden kaçının	Belirsiz
	İnsülin, NSAID, Sülfonilüre, Nitratlar	Bilinmeyen, potansiyel sinerjistik etki	Yüksek Kardiyovas- küler Risk	Varsa kombinasyondan kaçının, sıkı izleme önerilir	Yüksek
Dipeptidil Peptidaz-4 Inhibitörleri	Ketokonazol, Diltiazem, Atazanavir, Ritonavir, Klaritromisin Rifampisin	CYP3A4'ün inhibisyonu	Plazma değerleri ↑, AE Oranı ↑	Sıkı kan şekeri izleme ve AE izleme önerilir	Belirsiz
		CYP3A4 ve P- glikoproteininin indüklenmesi	Etkinlik ↓, Yüksek Kan Şekeri	Varsa doz artışı, kan şekeri izlemesi	Belirsiz

Yeni ilaçlar verildiğinde veya ilgili ilacın dozu ayarlandığında, ilaç-ilaç etkileşimleri özel bir endişe kaynağıdır. Bu genellikle klinik durumun geçici olarak anti-infektif tedavi gerektirdiği durumlarda geçerlidir. Bir örnek, bir SU ile tedavi gören hastalar geçici olarak etkili bir CYP3A4 ve P-glikoprotein inhibitörü olarak görev yapan klaritromisin ile tedavi edildiğinde yüksek hipoglisemi riskidir (107).

#### 4.2.3.1. Diyabetik hastalarda ortak ilaç kullanımı ile ilaç-ilaç etkileşimleri

Diyabetli ve KV riski yüksek olan birçok hasta, ağırlıklı olarak CYP3A4 (örneğin simvastatin, lovastatin, atorvastatin ve fluvastatin) tarafından metabolize edilen statinlerle tedavi edilir. Aynı anda glibenclamid (= gliburit) ile birlikte alındığında, statinler maksimum plazma konsantrasyonunu (C<sub>max</sub>) ve glibenclamid

eğrisi altındaki alanı % 20'ye kadar artırma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, bu etkileşimin klinik önemi belirsizliğini korumaktadır (108).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, insülin için doku duyarlılığını artırabilir ve bu nedenle, prensip olarak hipoglisemi riskini artırabilir. Bu etkileşim aynı zamanda şüpheli klinik alaka düzeyine de sahiptir (Tablo 2). T2DM hastalarına genellikle CV komorbiditesi nedeniyle warfarin gibi K vitamini antagonistleri gelir. Warfarin (ya da fenprokomon) bir SÜ ile birlikte alındığında, birkaç veritabanında belirlenmiş bir hipoglisemi riski belirtilmiştir. Bununla birlikte, literatürde önerilen etkileşim hakkında çok az şey bulunabilir. Sadece bir tek vaka raporu, glibenklamid tedavisi sırasında Uluslararası Normleştirilmiş Oranı (INR) yükselmiş olan warfarine bağlı bir hastada warfarin ve glibenklamid arasındaki etkileşimi açıklamaktadır (109). Dolayısıyla, önerilen etkileşimin mekanizması hala belirsizdir. Plazma proteini bağlanma bölgelerinden yer değiştirme, SÜ'ler ve üniversiteler arasında önerilen etkileşim için olası bir mekanizma olabilir. Klinik çalışmaların eksikliği nedeniyle, önerilen etkileşimin klinik alaka düzeyini sınıflandırmak zordur.

#### **4.2.3.1.1. Metformin**

Metformin, şu anda T2DM tedavisi için onaylanmış tek biguanittir. İyi klinik etkinlik ve advers olaylarının düşük olması nedeniyle birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (110). Metformin küçük miktarlarda kısmen emilir, zayıf plazma bağlanması gösterir ve hepatik metabolizmasız böbrek eliminasyonu ile atılır. İlacın yok edilme oranı, esas olarak, birkaç spesifik katyon taşıyıcısının yer aldığı böbrek fonksiyonuyla belirlenir (111). Bu nedenle, böbrek fonksiyonunu etkileyen tüm ilaçlar ayrıca metformin klirensini azaltabilir ve böylece metforminin advers olay oranını artırabilir.

Özellikle laktik asidoz gelişme riski, günümüzde metformin ile tedavi edilirken hala önemli bir husustur. Laktik asidoz, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği çeken hastalarda özellikle ve çok daha sık ortaya çıkan nadir ancak potansiyel olarak yaşamı

tehdit eden bir metformin olayıdır (112). Buna uygun olarak, ilave kontrast kaynaklı böbrek yetmezliği riski nedeniyle, iyotlu kontrast ajanların uygulanmasından 48 saat önce ve 48 saat sonra metformin kontrendikedir (ürün bilgisi). Bu önerilen mekanizma yoluyla provoke edilmiş laktat asidozu hakkında sınırlı veri mevcuttur, ancak metformin (OCT2, MATE1, MATE2K) tarafından kullanılan aynı taşıyıcıları içeren OCT2, MATE1, MATE2K veya bu taşıyıcıları inhibe eden ilaçların katıldığı tüm renal olarak ortadan kaldırılmış ilaçlar, metformin alındığında dikkatli kullanılmalıdır birlikte (113). Buna göre, hastalar eşzamanlı olarak simetidin, prokainid, trimetoprim, digoksin, amilorid, kinin, kinidin, ranitidin, vankomisin, sefaleksim veya pirimetamin ile tedavi edildiklerinde dikkatli olunmalıdır.

Ayrıca, metformin kullanımı, ince bağırsak hareketliliği ve dolayısıyla B12 vitamin emiliminin azalması üzerine metformin etkisine bağlı olabilecek anemi ve B12 vitamini emilim bozukluğu ile ilişkilidir (114). Önerilen erken belirteçler, B12 eksikliği için en eski laboratuvar parametresi olan aktif B12 olarak da bilinen aktif transkobalamin ve B12 depoları tükendiğinde artan fonksiyonel bir B12 marker olan metil malonik asittir (115).

#### **4.2.3.1.2 Sülfonilüreler**

SÜ'ler, pankreas beta hücrelerinin adenosin trifosfata bağlı potasyum kanallarının inhibe edilmesiyle kan glukoz seviyelerinden bağımsız olarak etki eder. Glibenclamid, glimepirid ve glipizid en sık kullanılan SU'lardır. Artmış kan şekeri seviyelerini bir SU ile tedavi etmek, glukozdan bağımsız etki şekli nedeniyle artan bir hipoglisemi riski anlamına gelir (112). SÜ'ler biyoyararlanıma sahiptir ve CYP2C9 tarafından ve daha az ölçüde CYP3A4 ve CYP2C9 tarafından metabolize edilirler (108). Moleküller büyük ölçüde plazma proteinlerine bağlanır (%95-99) ve böbreklerden elimine edilir. İlacın sadece küçük bir miktarı dışkı ile atılır. CYP enzimlerinin yüksek protein bağlanması ve hepatik metabolizması ayrıca SU'ların yüksek ilaç etkileşimi potansiyelini artırır. Üstelik, gaz-bağırsaktan emilim büyük ölçüde mide pH'sına bağlıdır ve hatta küçük mide pH değişiklikleri bile SÜ biyoyararlanımını önemli derecede etkiler (108, 116).

SÜ'ler da dahil olmak üzere klinik olarak kullanılan yaklaşık 100 ilaç, öncelikle CYP2C9 tarafından metabolize edilir (108). Karbamazidin, fenobarbital, rifampisin, ritonavir ve St John's wort gibi CYP2C9 indükleyicileri artmış bir eliminasyon oranına neden olur ve böylece SÜ'ler gibi CYP2C9 substratlarının plazma seviyelerinin azalmasına neden olur. Buna karşılık, amiodaron, simetidin, ranitidin, bosentan, trimetoprim, flukonazol, ketokonazol, vorikonazol, fluoksetin, fluvaxamin, fluvastatin, leflunomid, metronidazol ve nosapdayon gibi CYP2C9 inhibitörleri SÜ'lerin azalmasını uzatmaktadır (108).

Böylece, günlük SÜ dozu buna göre ayarlanmadığında, artan plazma seviyeleri ortaya çıkabilir ve klinik olarak tehlikeli hipoglisemi oluşabilir. Örneğin antimikrobiyal tedavi durumunda, ilaçlar geçici olarak kullanıldığında, bu daha da önemlidir. Birçok antibiyotik ilaç hepatik enzim aktivitesini etkiler ve bu nedenle SÜ ile hipoglisemik riski büyük ölçüde artırır ve yüksek morbidite ve artan maliyetlerle ilişkilidir (117). Bu nedenle, CYP2C9 inhibisyonuna bağlı etkileşimler, SÜ'lerin tedavisinde önemli bir rol oynar. Finlandiya'daki bir çalışma, SÜ'ler ile tedavi edilen T2DM hastalarının yaklaşık %20'sinde klinik olarak anlamlı bir etkileşimin olduğunu ortaya koymuştur; Tanımlanan etkileşimlerin %75'i trimetoprim, metronidazol veya ketokonazol ile birlikte yapılan tedaviden kaynaklanmıştır (118).

Ayrıca, gastrointestinal ilaç taşıyıcı P-glikoproteininin bir inhibisyonu, glibenclamidin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Bu, verapamil veya klaritromisin, SÜ'ler ile birlikte alındığında özellikle klinik önem taşır (108). Organik anyon taşıyan polipeptitler OATP1B1-3, hücrel ilaç girişi ile ilgili ilaç taşıyıcıları ve bu nedenle çoğu ilacın etki mekanizmasıdır (120). Son zamanlarda OATP1B3'ün ifadesinin, insan pankreasının Langerhans adacıklarında olduğu ve glibenclamidin hücrel girişini kolaylaştırdığı bulundu (119). Bu nedenle, OATP1B3 muhtemelen SU veya Meteglinidlerin etkinliğini etkileyen ilaç-ilaç etkileşimlerinden veya genetik varyantlardan etkilenir. Muhtemel etkileşimleri ve klinik uygunluklarını belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde belirtilen ve bunun altında yatan mekanizmanın tam olarak anlaşılmadığı SÜ'lerle daha fazla ilaç-ilaç etkileşimi vardır.

Örnekler: bosentan ile yüksek karaciğer enzimleri (121); eşlik eden kloramfenikol tedavisi ile artan hipoglisemik potansiyel (glibenclamid için ürün bilgisi); steroidal olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) veya salisilatlar SÜ'lerin hipoglisemik etkisini artırabilir (122); ve sitagliptin ve SÜ gibi dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri birlikte uygulandıklarında ilave hipoglisemik etkiler vardır (123).

SÜ ile bir başka önemli etkileşim, etanol ile olan ve bu yüzden alkol alımının SÜ kullanan hastalar için tehlikeli olduğudur. Etanol hepatik glukoneogenezi inhibe eder ve böylece SÜ tedavisi sırasında hipoglisemi gelişme riskini artırır ve disülfiram benzeri bir kızarma reaksiyonu oluşabilir (124). Hastalar alkol alımını önlemek için teşvik edilmelidir. Yine de alkol tüketiliyorsa, alım günde 1 ila en fazla 3 içeceği (10-45 g alkol) geçmemeli ve etanolün doğal hipoglisemik etkilerini en aza indirmek için daima gıda ile birlikte olmalıdır.

Çeşitli reçetesiz satılan ilaçların (antasitler) ortak bileşenleri olan magnezyum tuzları, SÜ'lerin bağırsak emilim oranını artırarak hipoglisemi riskini artırır. Bu nedenle, SÜ'ler antasit alımından en az 1 saat önce uygulanmalıdır. Kolesteramin, SÜ'ler ile birlikte alındığında, ters etki, azalmış bir intestinal emilim oranı beklenebilir (113).

Doğal eglinid ve repaglinid gibi glinidlerin etki mekanizması SÜ'lere benzer. Şimdiye kadar, uzun süreli sağkalım üzerindeki olumlu bir etki son nokta çalışmalarında kanıtlanmamıştır ve bu nedenle glinitler T2DM hastalarının tedavisi için küçük klinik öneme sahiptir (110). SÜ'lerin aksine, böbrek yetmezliği olan hastalara glinidler verilebilir. Daha yüksek emilim hızları ve daha kısa yarı ömürleri nedeniyle, glinidler, SÜ'lere göre daha düşük hipoglisemi riski taşırlar (112).

CYP2C8, CYP3A4, ididin difosfat glukoz (UDP) glukuronosiltransferaz (UGT) ve organik anyon taşıyıcı OATP1B1, repaglinid'in ortadan kaldırılmasında rol oynar. Repaglinid ile birlikte uygulanmaması gereken siklosporin ve gemfibrozil ile ilgili etkileşimler mevcuttur. Nateglinid ve SÜ'lerin her ikisi de CYP2C9 tarafından



metabolize edildiğinden, potansiyel ilaç etkileşimleri, nateglinid ve Sü'ler için benzerdir (108).

#### **4.2.3.1.3. Tiyazolidindionlar**

Glitazonlar olarak da adlandırılan TZD'ler, insülin duyarlılaştırıcıları olarak bilinmektedir. TZD'ler, pankreatik insülin salınımını etkilemeden monositlerde, adipositlerde ve hepatitlerde insülin duyarlılığını artırır. Bu sınıfın üyeleri rosiglitazon (yalnızca ABD'de onaylanmıştır), pioglitazon (Avrupa'da mevcut tek TZD) ve lobeglitazon (yalnızca Kore'de kullanılması onaylanmıştır ve bu nedenle bu makalede tartışılmamaktadır. Rosiglitazon ve pioglitazon kullanımı, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü riskinin artması ile ilişkili görünmektedir (125).

Amerikan Diyabet Birliği ve Avrupa Diyabet Konsensüs algoritması Çalışması Derneği, 2008'de genel risklerin faydalarını aştığı endişelerinden dolayı rosiglitazon kullanımına karşı tavsiye edildi. Avrupa İlaç Ajansı 2010 yılında rosiglitazon satışlarını askıya aldı. Sıvı ve tuz tutulması, bu ilaç sınıfının tüm üyeleri için KV mortalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye yol açan TZD'nin ortak yan etkileridir. Bu henüz randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmış olmasa bile, özellikle TZB'nin olumsuz / toksik etkisini artıran, insülin veya bir SÜ birlikte uygulandığında kalp yetmezliği belirti ve semptomlarının izlenmesi endikedir. Spesifik olarak, bu kombinasyonla sıvı tutulumu, kalp yetmezliği ve hipoglisemi riski artabilir. Aynı şekilde NSAID'lerle kombinasyon tedavisi için de geçerli olabilir. Rosiglitazonun aksine, nitratlar ve pioglitazon eşzamanlı olarak alındığında etkileşimin olmadığı görülmektedir (126). Ayrıca, TZD tedavisi alan hastalarda kırık riski artar ve ilaçla ilişkili advers olay gibi görünür. Pioglitazon, çalışmalarda artmış mesane kanseri riski ile ilişkilidir (112).

Pioglitazon, temel olarak CYP2C8 ve daha az ölçüde CYP3A4 ile metabolize edilir (127). Rosiglitazon baskın olarak CYP2C8 tarafından CYP2C9'un sadece küçük bir katkısı ile metabolize edilir [128]. Birlikte TZD'ler ve CYP indüktör rifampisin ile

tedavi edilen hastalarda, zayıflatılmış bir glukoz düşürücü etki göz önünde bulundurulmalıdır. Güçlü bir CYP2C8 ve OATP1B1 inhibitörü olan gemfibrozil birlikte uygulandığında, bozulmuş bir TZD metabolizması nedeniyle günlük bir TZD dozu yarıya indirilmelidir (108).

#### **4.2.3.1.4. DPP-4 inhibitörleri**

DPP-4 inhibitörleri, DPP-4 enziminin seçici inhibisyonu ile incretin seviyelerinin yükselmesine neden olur ve böylece insülin sekresyonunu artırır ve glikoz sekresyonunu inhibe eder. SU'larla karşılaştırıldığında DPP-4 inhibitörlerinde hipoglisemi insidansı anlamlı derecede düşüktür. Bu nedenle, özellikle yaşlı hastalarda kardiyak olayların görülme sıklığının daha düşük olduğu tahmin edilmektedir (129). Bu sınıfın onaylanmış üyeleri, sitagliptin, saksafliptin, linagliptin, vildagliptin, anagliptin (yalnızca Japonya), teneligliptin (yalnızca Japonya) ve alogliptin'dir (yalnızca ABD). Vildagliptin, Temmuz 2014'te federal ortak komite (GBA) tarafından yapılan olumsuz fayda riski analizi nedeniyle Almanya pazarından çekildi. Linagliptin, sadece küçük karaciğer metabolizması (düşük etkileşim potansiyeli) ve ihmal edilebilir renal eleme ile salgılanır, bu da onu orta veya ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım için terapötik olarak özellikle çekici kılar. DPP-4 inhibitörleri benzer glisemik etkinliğe sahip gibi görünmekte ve mütevazı glisemik edilmiş hemoglobin (HbA1c) 'nin yaklaşık %0.74 iyileşmesi ile sonuçlanmaktadır (84; 123). Uzun süreli güvenlik, ölüm, diyabetik komplikasyonlar veya sağlıkla ilgili yaşam kalitesi hakkında veri yoktur. Son zamanlarda, DPP-4 inhibitörleri şiddetli eklem ağrısı ile ilişkilendirilmiştir (130).

Tüm DPP-4 inhibitörlerinin etki mekanizması benzer olsa dahi, farklı moleküller ve biraz farklı farmakokinetik özellikler farklı etkileşim potansiyellerini hesaba katar. Tüm DPP-4 inhibitörleri için ortak olan, yalnızca SU kullanımıyla karşılaştırıldığında SU ile birlikte artan bir hipoglisemi insidansıdır (ürün bilgisi). Her iki ajanı alan hastalarda SU dozundaki düşüşleri göz önünde bulundurmak ve hipoglisemi gelişimini izlemek için tavsiye edilir. Bununla birlikte, CYP3A4 / 5 ile metabolize edilen sakagliptin dışında, klinik olarak anlamlı farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi, DPP4 inhibitörlerinin sınıfı ve T2DM hastalarında yaygın olarak kullanılan birlikte

kullanılan ilaçlar için bilinmemektedir. Bununla birlikte, bir ACE inhibitörü tarafından uygulanan anjiyoödem insidansı, hastaya bradikinin üzerindeki katkı etkisine bağlı olabilecek bir DPP-4 inhibitörü ile geldiğinde daha yüksek görünmektedir (131).

Saksagliptin, CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve bu nedenle ilgili CYP3A4 inhibitörleri (örneğin ketokonazol, diltiazem, atazanavir, ritonavir ve klaritromisin) veya CYP3A4 indüktörleriyle (örneğin, rifampisin) etkileşime sahiptir (129- 131). Diğer DPP-4 inhibitörleriyle ilgili herhangi bir CYP etkileşimi olmasa bile, bunlar P-glikoprotein ve organik anyon taşıyıcıların substratlarıdır ve bu nedenle birlikte alındıklarında digoxin plazma konsantrasyonlarını hafifçe artırma potansiyeline sahiptir (131). Önemli olarak, metforminli bir tedaviye benzer ve SU ve TDZ tedavisine güçlü bir kontrastta olan DPP-4 inhibitör tedavisi kilo alımına neden olmaz (112).

#### **4.2.3.1.5. Glukagon benzeri peptid-1 analogları**

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları, doğal olarak oluşan peptid GLP-1'i düzeltir ve glikoz bağımlı insülin sekresyonunun artırılması, yavaşlatılmış mide boşalması, postprandiyal glukagonun düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla glukoz kontrolünü etkiler (132). Eksenatid ve liraglutid şu anda GLP-1'in analogları olarak mevcuttur ve T2 DM'nin tedavisi için onaylanmıştır. GLP-1, bağırsak mukozasının L hücreleri tarafından salgılanan bağırsakların bir peptid hormonudur. Bu nedenle, bu ilaç sınıfı üyeleri ayrıca incretin mimetikleri olarak da bilinir. Eksenatid ve liraglutid deri altından uygulanır (112). Bu ilaç sınıfının ana terapötik avantajı, ilaca bağlı hipoglisemiyi önemli ölçüde azaltan glukozla bağlı etki mekanizmasıdır. Kan şekeri azaltma etkinliklerinin ötesinde, GLP-1 ek olarak sistolik ve diyastolik kan basıncının (diğer antidiyabetik ilaçlarla karşılaştırıldığında 1-5 mm Hg'ye kadar) azalmasına neden olur, bu da yaklaşık -3 kg'lık bir ağırlık azalması ile sonuçlanır (133-134). Şimdiye kadar, exenatide ya da liraglutide için klinik olarak ilaç-ilac etkileşimleri tanımlanmamıştır (135).

## 5. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma kapsamında Tokat ili Erbaa ilçesinde, sağlık kuruluşları çevresinde bulunan serbest iek eczanesine 01-02-2018/31-12-2017 tarihleri arasında başvuran oral antidiyabetik ilaçlar yazılmış olan reçeteler dahil edilmiştir.

Bu kesitsel çalışmada, eczane personeline çalışma hakkında bilgi verilmiş ve szlu onamları dikkatlice alınmıştır. Oral antidiyabetik ilaçların diğer reçeteli ilaçlar ve kullanılan kronik ilaçlarla etkileşimini incelemek amacıyla yapılan bu çalışmada reçete seçiminin tek kriteri oral antidiyabetik içermesi olarak belirlenmiş ve tüm yaştan hasta grubu hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Oral antidiyabetik ilaçların formülasyonlarından ve etken maddelerinden bağımsız olarak 120 hasta ve 120 reçete değerlendirilmiştir. Hastaların demografik bilgilerine ilaveten, komorbid hastalıklar ve bu hastalıklara uygun aldıkları ilaçlar da kaydedilmiştir. Birden fazla etken madde içeren antidiyabetikler ve ilaç etkileşimleri değerlendirilirken etken madde sayısı dikkate alınmıştır.

Reetedeki toplam ilaç sayısı ile hali hazırda tkutilmekte olan toplam ilaç sayısı göz önüne alınarak potansiyel ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi Medscape ismi verilen bir elektronik ortamda bir 'Interaction Checker' programı ile yapılmıştır. Bu programın uygun grlme sebebi etkileşimin ciddiyetinin, mekanizması ve takipe alınması gereken parametreler hakkında detaylı bilgi vermesidir. İlaç etkileşimleri; yüksek, orta, düşük etkileşimler olarak 5 ana başlık olarak gruplandırılmıştır.

Veriler SPSS (Statistical Program for Social Sciences) programına aktarılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde çoklu karşılaştırmalar için one way ANOVA/Tukey testi kullanılırken, tekli karşılaştırmalarda kolon istatistiği uygulanmıştır.  $p < 0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Araştırma başlamadan önce Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni alınmış, izin tarihi 17-01-2017 ve karar numarası 201724 olarak verilmiştir.

**Tablo 5.1. İlaç etkileşimlerinin ciddiyeti**

Etkileşim Düzeyi	Tanım
Ciddi Etkileşim	Bu ilaçlar arasındaki etkileşim hayatı tehdit edici olabilir veya kalıcı hasar bırakabilir. Bu ilaçlar genellikle beraber kullanılmazlar, medikal müdahale gerektirir. Alternatif olan bir ilaç kullanılmalıdır.
Anlamlı Etkileşim	Bu ilaç etkileşimi hastanın genel durumunda bozulmaya yol açabilir. Etkileşimin bulguları açısından hasta izlenmelidir. Medikal müdahale veya tedavi değişikliği gerekebilir.
Orta Derecede Etkileşim	Etkileşimin klinik etkileri sınırlıdır ancak tedirgin edici olabilir. Etkileşimin bulguları konusunda hasta izlenmelidir.
Kontrendike Etkileşim	Endikasyona ters etkiler oluşturur, kullanılmamalıdır.
Minor Etkileşim	Birlikte uygulanan ilaçların etki mekanizmalarına bağlı olarak etkileşim oluşabilir. Kombine edilen ilaçlara göre azalmış veya artmış etki konusunda dikkatli olunmalıdır.

Potansiyel ilaç etkileşimlerinin cinsiyet, yaş, komorbid hastalık durumu ve kullanılan ilaç grupları ile arasındaki görülme sıklıkları grafikler kullanılarak verilmiştir.

## 6. BULGULAR

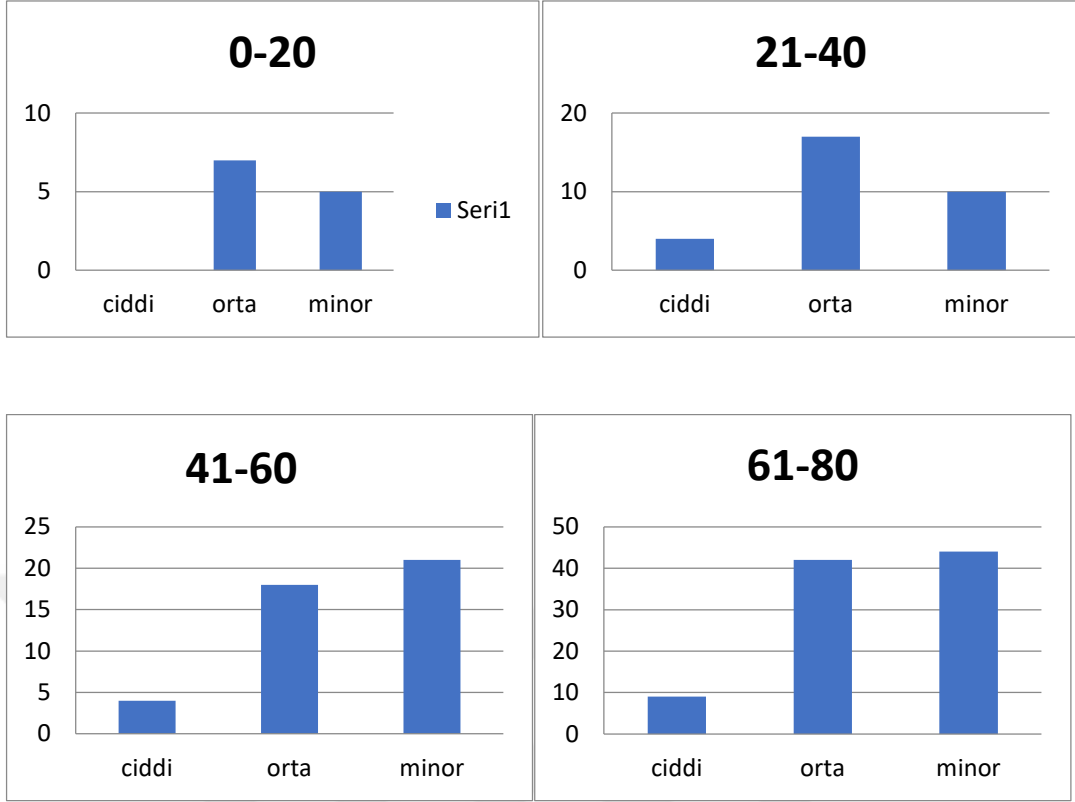
Çalışmaya reçeteleri oral antidiyabetik içeren 120 hasta alınmıştır. Hastalar cinsiyet, yaş, kullandıkları ilaçlar ve etkileşim türleri açısından analiz edilmiştir.



**Şekil 6.1.** Hastaların cinsiyet dağılımı

Değerlendirilen 120 hastanın 47'si erkek, 73'ü kadındır. Reçeteler araştırma için toplanırken, kadınlar ve erkekler arasında bir ayırım yapılmamıştır ve erkek / kadın sayıları birbirine yakın olduğundan cinsiyet durumunu değerlendirmemizde kolaylık sağlamıştır.

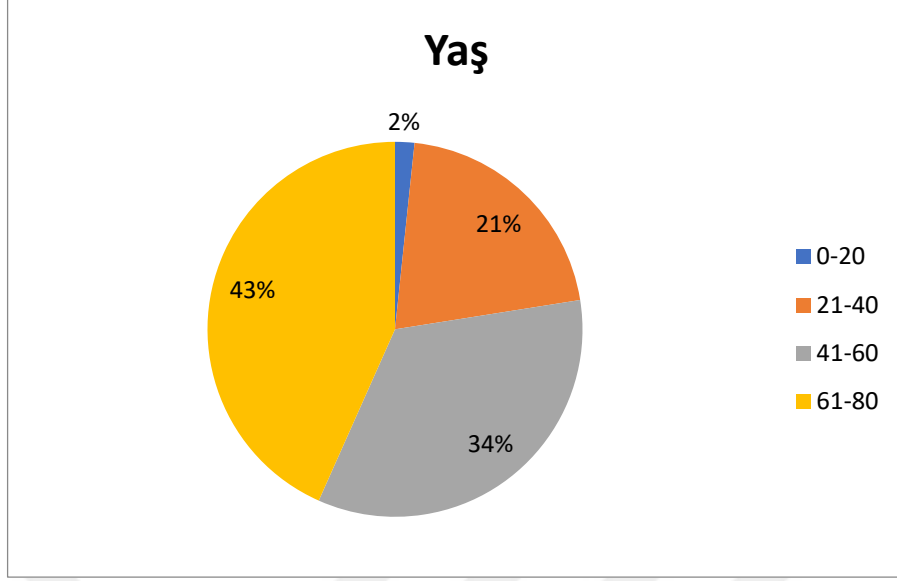
Hastalar yaşlarına göre 4 gruba ayrıldı. 0-20 yaş arası 2 kişi, 21-40 yaş arası 25 kişi, 41-60 yaş arası 41 kişi, 61-80 yaş arası 52 kişi yer almaktaydı. İlk iki grupta % olarak daha az hasta dahil olmasına rağmen, son iki gruptaki hasta sayısı birbirine yakın ve oldukça yüksekti.



**Şekil 6.2.** Yaş aralıklarına göre karşılaşılan etkileşim türü ve sayısı

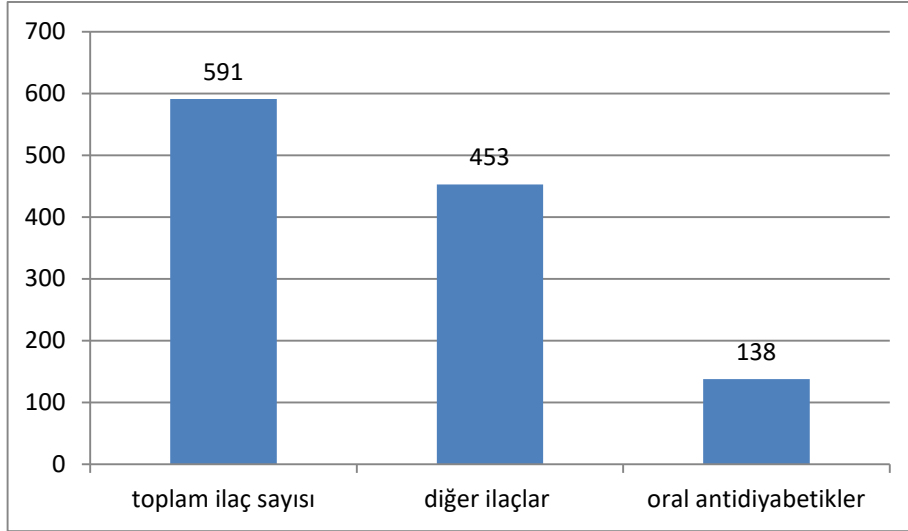
Çalışmada incelenen 120 hasta yaş aralıklarına göre ayrılmış ve etkileşim görülme sayısı araştırılmıştır. Yaş ilerledikçe artan kronik hastalıklar ve çok sayıda ilaç kullanımı (polifarmasi) ilaç-ilaç etkileşim riskini arttıran önemli faktörlerdir. Görüldüğü üzere etkileşimlerin en çok rastlanılan yaş aralığı 61-80 olarak tespit edilmiştir. Bu yaş aralığında toplam 95 etkileşime rastlanırken, 0-20 yaş aralığında 12, 21-40 yaş aralığında 43, 41-60 yaş aralığında ise 43 adet etkileşim görülmüştür.

Çalışmada incelenen 120 hasta, yaş aralıklarına göre ayrılıp ve etkileşim sayısı ve sıklığı araştırılmıştır. Kronik hastalıklar ve yaşlılarda artan ilaç kullanımı giderek artan bir şekilde ilaç-ilaç etkileşimi riskini arttırmaktadır (polifarmasi). Görüldüğü gibi, en yaygın yaş etkileşimi aralığı 61-80'dir. Bu yaş aralığında toplam 95 etkileşim gözlenmiş, 0-20 yaşları arasında 12, 21-40 yaşları arasında 43, 40-60 yaşları arasında 43 etkileşim gözlenmiştir.



**Şekil 6.3.** Hastaların yaş dağılımı

Çalışmaya dahil olan 120 reçeteye bakıldığında, toplam ilaç sayısı 591 olarak bulunmuştur. Bunlardan 138'ini oral antidiyabetik ilaçlar ve 453'ünü diğer ilaçlar oluşturmaktadır. Şekil değerlendirildiğinde, her bir reçete ortalama 5 ilaç, her reçete en az 1 (%20,3) ve 3 (%60,9) oral antidiyabetik ilaç içermektedir.

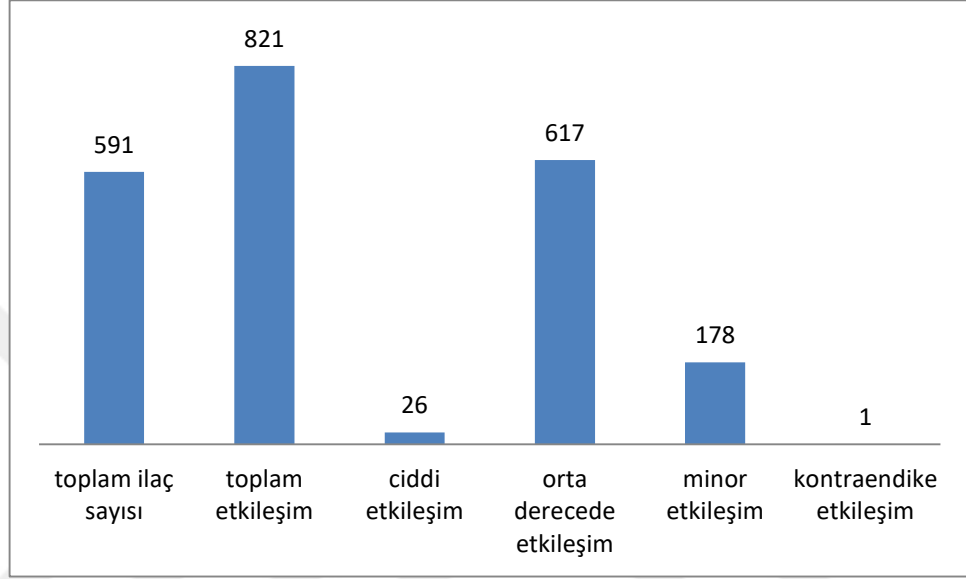


**Şekil 6.4.** İlaçların toplam sayısı

120 reçedeki total 591 ilacın etkileşim durumu incelendiğinde; toplam etkileşim 821 adet olup, ciddi etkileşimlerin (26) (%3,1) anlamlılık durumu 0,001 (\*\*\*) şeklinde

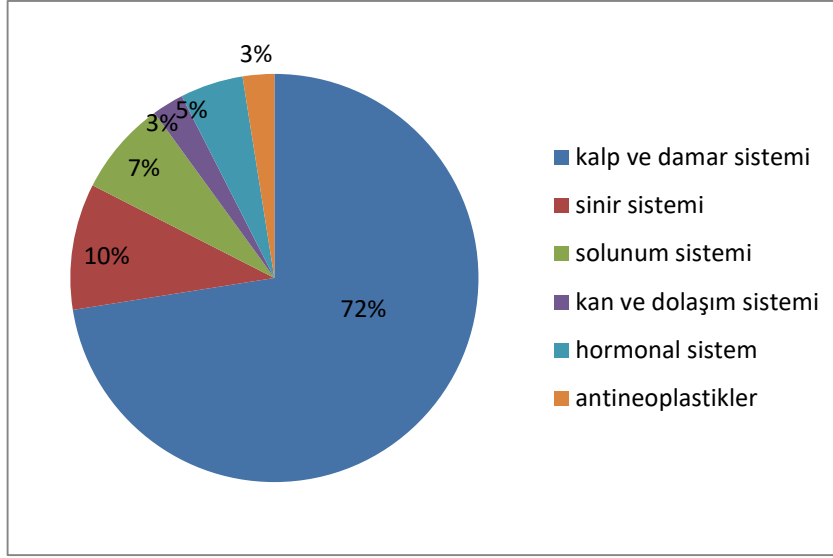


anlamli olarak bulunmuştur. Orta derecedeki etkileşimlere sayısı 617, %75,15 anlamlılık durumu ise 0,05(\*) olarak belirlenmiştir. Kontrendike türünde etkileşime sadece 1 reçetede rastlanmış olup anlamlılık durumu 0,001) ile anlamlı bulunmuştur. Minör etkileşimler 178 görülmüş olup oranı %21,6; anlamlılık durumu ise 0,001 (\*\*\*) şeklindedir.

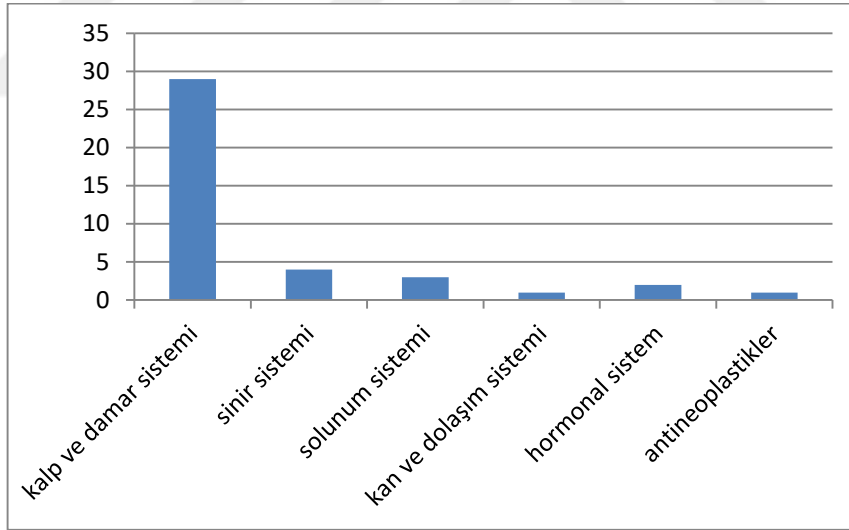


**Şekil 6.5.** Etkileşimlerin dağılım ve sayısı

Eczaneye gelen reçetelerin analizinde, oral andiyabetiklerin ve vücudun diğer sistemleri için kullanılan ilaçları arasında anlamlı oranlara rastlanmıştır. Bu analizler sonucunda oral antidiyabetiklerin toplam ilaç etkileşiminin (181) en fazlasını %72 oranıyla kalp ve damar sistemi, %10 unu sinir sistemi, %7'ini solunum sistemi, %5'ini hormonal sistemi, %3unu antineoplastik ve %3'unu kan ve dolaşım sisteminde kullanılan ilaçlar oluşturmuştur.



Şekil 6.6. Antidiyabetiklerin vücudun diğer sistemlerine ait ilaçlarla arasındaki etkileşim oranları

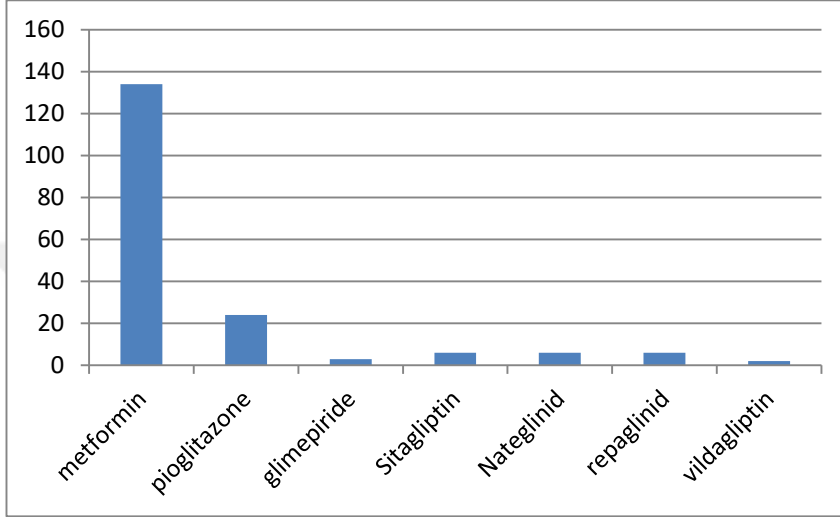


Şekil 6.7. Antidiyabetik ve vücudun diğer sistemlerine ait ilaçlar arasındaki etkileşim sayısı

Çalışma kapsamındaki reçetelerde en çok ilaç-ilaç etkileşimi guanidin grubundan metformin etken maddesine ait olduğu tespit edilmiştir. Metforminin diğer oral antidiyabetikler ilaçlar arasında 134 etkileşim sayısı ve %74 oranıyla vücudun diğer sistemleri için kullanılan ilaçlarla en fazla etkileşime girdiği gözlemlenmiştir. Oral

antidiyabetiklerin alfa glikozidaz inhibitörleri grubuna ait olan pioglitazon etken maddesi ise 24 (%13,2) sayıyla etkileşimler arasında ikinci sırada yer almaktadır.

Bunları takiben sırayla Sitagliptin 6 (%3.31), Nateglinid 6 (%3.31), repaglinid 6 (%3.31), glimepiride 3 (%1,65) ve vildagliptin 2 (%1,1) sayısıyla etkileşim grafiğinde yerlerini almaktadırlar.



**Şekil 6.8. Oral antidiyabetik ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşim**

## 7. TARTIŞMA

Potansiyel ilaç etkileşimleri, ilaçların bilinen farmakolojik özelliklerinden yola çıkarak tahmin edilebilen etkileşimlerdir. İlaç- ilaç etkileşimlerinin listesi çok uzundur ve en az 2500 ilaç çiftini içerir (136).

İlaç etkileşimleri ile birlikte ilaç kullanımı, çok tehlikeli advers reaksiyonlara neden olabilir. Bazen, özellikle geniş bir terapötik indeksi olan ilaçlar birlikte kullanıldığında, klinik olarak önemsiz veya teorik etkileşimler olabilir. Ayrıca, hastanın genel durumuna göre, güçlü bir ilaç etkileşimi hiç oluşmayabilir. Müdahale etmeyen ilaçlara alternatif yoksa uygun önlemler alınabilir ve hastanın takibi ile etkileşime giren ilaçlar güvenli bir şekilde birlikte verilebilir (137).

Günümüzde ulaşılan ilaç sayısı ve çeşitinin de etkisiyle kronik hastalıklara sahip hastalarda akut rahatsızlıkların da eklenmesiyle çok sayıda ilaç kullanma gerekliliği olması ilaç yan etkilerinin önemli bir bölümü olan ilaçlar arası etkileşimlerin kaynağını oluşturmaktadır. Anlamlı ve orta düzey etkileşimler özellikle yaşlı hastaların büyük kısmında görülmektedir. Çok sayıda ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşimler kaçınılmaz olup mortaliteye kadar giden sonuçlar doğurabilmektedir.

Günümüzde ulaşılan ilaçların sayısı ve çeşitliliğin fazla olması nedeniyle, kronik hastalıkları olan hastalarda akut hastalıkların eklenmesiyle birlikte çok sayıda ilaç kullanmanın gerekliliği, ilaç yan etkilerinin önemli bir parçası olan ilaçlar arasındaki etkileşimlerin kaynağıdır. Özellikle yaşlı hastalarda anlamlı ve orta düzeyde etkileşimler daha fazla görülür. Çok fazla ve sık ilaç alan hastalarda etkileşimler kaçınılmaz olup ve mortaliteye yol açabilen ilaç etkileşimleri kaçınılmazdır.

Bu bölümde, literatürde oral antidiyabetik kullanan hastalarda ortaya çıkan etkileşimleri araştırmak için yapılan araştırmanın bulguları tartışılmıştır. Demografik değişkenleri tespit etmek için yapılan testlerin sonuçları, araştırmaya göre yapılan analizlerden elde edilen bulgular, diğer araştırmaların bulguları ve karşılaştırmaları,

araştırmanın kısıtlamaları ve gelecekteki çalışmalar için öneriler bu son bölümde verilmiştir.

Diyabet teşhisi konulduktan sonra, uygun tedavi için çok sayıda ilaç gerekmektedir. Bunlara dislipidemi, hipertansiyon, antiplatelet tedavisi ve glisemik kontrol için ilaçlar dahildir.

Bu yüzden birçok ilaç ezici olabilir ve hastaların ilaç rejimleri hakkında kapsamlı bir şekilde eğitilmeleri şarttır (138,139). Hastaların reçetelemede hatalar, ilaçların maliyeti ve olası advers etkiler dahil olmak üzere birçok ilaç tedavisine başladığında birçok endişesi vardır.

Bu sebeple, hastalar ilaç rejimleri hakkında detaylı bir şekilde eğitilmelidir (138,139). Hastaların reçetelerinde yapılan hatalar, ilaçların olası yan etkileri ve maliyeti dahil olmak üzere birçok hasta tedavisine başladığında pek fazla endişesi vardır.

Belirgin bir şekilde, hastaların %58'i, ilaç etkileşimlerinin sağlıklarını olumsuz ve kötü yönde etkileyebilecek ilaçların verildiğinden endişe duymaktadırlar (140,141). İlaçlar, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda veya gelişme riski olan hastalarda mutad şekilde verilmemelidir. (142,143). Oral hipoglisemik ilaçların alınması bu ilaçlara göre ayarlanmalı ve manipüle edilmelidir; yoksa şiddetli hipoglisemiye neden olabilir.

İlaç yan etkilerinin yaklaşık %20- 30'unun ilaç etkileşimleriyle ilgili olduğu tespit edilmiştir. Klinik olarak incelendiğinde, anlamlı etkileşimler, tüm yaş gruplarındaki özellikle yaşlı hastaların %80'ini etkileme oranını arttırdığı bildirilmiştir (144). İlaç etkileşimleri; kombine ilaç tedavisi alan hastalarda morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olmakla birlikte ciddi oranda mortaliteye de sebep olabilmektedir (145).

Potansiyel ilaç etkileşimlerinin görülme sıklığı hasta popülasyonu ve değerlendirme yapılan yer ile bağlantılı olarak değişkenlik göstermektedir. Acil serviste ayakta tedavi gören hastalarda ilaç etkileşim oranı %16 iken, aile hekimliği merkezlerinde tedavi edilen hastalarda %70 oranında ve eczanelerde muadil ilaç verilmesi neticesinde ortaya çıkan oran %14 oranında potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır (146). İlaç etkileşimleri, birlikte kullanılan ilaç sayısı arttıkça doğru orantılı olarak artmaktadır. İki farklı ilaç kullanan hastada tahmini ilaç etkileşim insidansı %5,6 olarak belirlenmişken, beş farklı ilaç kullanan hastada %56' ya, yedi farklı ilaç kullanan hastada ise %100'e kadar çıkmaktadır (147).

Metformin oldukça düşük bir etkileşim potansiyeline sahiptir ancak böbrek fonksiyonunu etkileyen ilaçlarla birlikte tüketildiğinde dikkatli olunmalıdır. Saksagliptin dışında, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri de düşük bir etkileşim potansiyeline sahiptirler ancak ilaç taşıyıcı P-glikoproteini etkileyen bütün ilaçlar dikkatli alınmalıdır.

Goldberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada potansiyel ilaç etkileşimlerinin yaygınlığının iki ilaç aynı anda kullanan hastalarda %13 iken 7 ve üzeri ilaç alındığında bu prevalansın yaklaşık %80'in üstüne çıkabildiğini göstermiştir (148)

Cinsiyet arası etkileşim açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda toplam 120 reçetede 106 (%88,3) adet ilaç ilaç etkileşimi belirlenmiştir. Farklı araştırmalarda potansiyel ilaç-ilaç etkileşim oranları %19,3-88,3 arasında belirlenmektedir (149,150). Bizim araştırmamız belirtilen aralıkta olup üst sınıra çok yakınlık göstermektedir. (152).

Pediyatrik popülasyonda örneklem sayısı ve çalışmamızın sınırlılığı bulduğumuz sonucu etkilemektedir. Ek olarak, bu oranlar arasındaki fark, ilaç etkileşimleri alanındaki yaygınlık çalışmalarının zorlukları nedeniyle dikkat çekicidir (153). Çalışmamızda etkileşimlerin derecesini inceledik ve 120 reçetede total olarak 821 etkileşim tespit edilmiş olup bunlar, %3,1 yüksek etkileşim %75,15 orta etkileşim, %21,6 düşük etkileşim olarak belirlenmiştir.

Çalışmada incelenen 120 DM hastası yaş aralıklarına göre gruplandırılmış ve her grupta ayrıca etkileşim sayısı araştırılmıştır. Yaş arttıkça artan kronik hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı ilaç-ilaç etkileşim riskini arttıran önemli bir faktördür (polifarmasi). Görüldüğü gibi etkileşimlerin en sık rastlanılan yaş aralığı 61-80 olarak tespit edilmiştir. Bu yaş sınırında toplam 95 etkileşime görünmüş iken, 0-20 yaş aralığında 12, 21-40 yaş aralığında 43, 41-60 yaş aralığında ise 43 adet etkileşim tespit edilmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre etkileşim sayısına bakarak, reçete yazımı sırasında bu yönde değerlendirilme yapmaya daha fazla önem verilmesi gerektiği öne sürülmektedir. Ayrıca, doktorun, reçete yazarken hastanın kullandığı ilaçlar hakkında ayrıntılı veya yeterli bilgi edinemediği de düşünülebilir. Çalışmamızdaki etkileşimlerin çoğunluğu, etkileşimlerin farmakolojik veri tabanını değerlendiren programlar kullanarak önlenabilir.

Yaş ilerledikçe artan kronik hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı doğru antidiyabetik seçimini iyice zorlaştıran ve ilaç-ilaç etkileşim riskini arttıran önemli faktörlerdendir. Bunun neticesinde potansiyel ilaç-ilaç etkileşim oranlarının yükseldiği görülmüştür (154). Biz de yaptığımız çalışmada yaş ilerledikçe hem reçete edilen ortalama ilaç sayısında hem de oral antidiyabetikler (özellikle metformin) ile olan ilaç-ilaç etkileşiminde artış tespit ettik.

## 8. SONUÇ

Son zamanlarda yapılan düzenlemeler ile insanların sağlık hizmetlerine ve ilaca ulaşılması kolaylaşmıştır ve bunun neticesinde ilaç kullanım oranı artmaktadır. Aynı zamanda antidiyabetiklerin tüketiminde de bu duruma yakın oranda artış izlenmektedir. Bu durumda ilaçların yersiz kullanımında da artış ortaya çıkmaktadır. Çeşit ve adet olarak farklı sayıda antidiyabetiğe aynı zamanda maruz kalınan günümüzde, ilaç-ilaç etkileşimleri dikkat edilmesi gereken çok önemli konulardan biri haline gelmiştir.

Çalışmamıza Tokat ilindeki Çiçek eczanesinden oral antidiyabetik grubu ailaçlar içeren reçeteler dahil edilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan 120 hastanın 73'ü kadın, 47'si erkektir. Hastaların 2 tanesi 0-20 yaş aralığında, 25 tanesi 21-40 yaş aralığında, 41 tanesi 41-60 yaş aralığında, 52 tanesi 61-80 yaş aralığındadır. Belirlenen 120 reçete toplam 591 ilaç içermekte olup 821 ilaç etkileşimine neden olmuştur. Etkileşim çeşitlerine göre değerlendirildiğinde 26 ciddi etkileşim, 617 orta dereceli etkileşim, 178 minör etkileşim saptanmıştır. 821 ilaç etkileşiminin 181 tanesi oral antidiyabetik ilaçlardan kaynaklı iken, 640 tanesi vücudun diğer sistemleri için kullanılan ilaçlar arasında yaşanmıştır. Tüm hastalarda 1-3 arası kronik kullanılan oral antidiyabetik ilaç kullanılmıştır.

Yaş gruplarına göre incelendiğinde en fazla anlamlı ilaç etkileşimlerine rastlanmıştır. Hasta sayısı ve total etkileşim arasında kıyaslama yapıldığında 52 tane hasta içeren 61-80 yaş grubunda orantı olarak en fazla etkileşim meydana geldiği tespit edilmiştir. Yine toplam ilaç etkileşimi ile hasta sayısı incelendiğinde orantısal olarak en az etkileşim 2 hasta içeren ve 7 etkileşime rastlanan 0-20 yaş arası hasta grubu olarak saptanmıştır.

Yüksek oranda tespit edilen bu etkileşimler sonucu, oral antidiyabetiklerin kullanımında doktorların reçeteleme yaparken ilaç etkileşimleri ile ilgili daha dikkatli ve titiz olması gerektiği ve reçetelendikten sonra eczacının bu tür ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda farkındalığının daha yüksek olması ve reçeteleri bu bakış açısıyla da



değerlendirmeleri ve bir etkileşim riski tespit ettiği anda doktora gereken bildirim yapması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ek olarak, hastalar tarafından kullanılan ilaçlarla ilgili sorular, ilaç-ilaç etkileşiminin önlenmesinde etkili bir rol oynayabileceği akılda tutulmalıdır. Doğru anamnezin önemi burada yine dikkat çekmektedir.

Hekim ve eczacılar adına, farmakovijilansa dahil olmak, akılcı ilaç kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimlerine yönelik eğitimlerin düzenli ve periyodik olarak alınması ve/veya teşvik edilmesi hasta güvenliğini artırmada önemli bir yöntemdir. Sağlık yetkilileri özellikle bu konuda ana rol almalıdır. İlaç-ilaç etkileşimlerinin görüldüğü bölgeye göre bölgesel düzenli eğitim planları yapılması önerilmektedir.

Farmakoekonomi dalı açısından, ilaç-ilaç etkileşimleri ve muhtemel yan etkileri, sağlık maliyetini artırmaktadır. Ayrıca, akılcı ilaç kullanımına yönelik bölgesel ilaç kullanım klavuzlarının hazırlanmasının, doktor ve eczacıların eğitimlerine yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda metformin ile amlodipin ve hidroklorotiazid gibi kalp damar sisteminde etkili olan ilaçların etkileşimi dikkat çekmektedir. İlaç ve / veya ilaç gruplarına göre spesifik olan etkileşimler hakkında eğitimlerin ve belgelerin sağlanmasının bu etkileşimlerin önlenmesine etkili olabileceği öngörülmektedir.

Toplumda oral antidiyabetik kullanımının zararsız olduğu düşünce tarzını değiştirme amaçlı kamu spotları, özel ve kamu sağlık kurumları tarafından düzenlenen eğitim ve seminerler, serbest eczanelerde uygulanabilecek bilgilendirme pano ve afişler yararlı olabilecektir.

E-Reçete uygulaması ve gelişen yazılım teknolojisi ile bu tür etkileşimlerin bulunduğu ilaçların birlikte reçete edilmesinin engellenmesi ve/veya doktoru bilgilendiren uyarı sistemlerinin geliştirilmesi ile ilaç-ilaç etkileşimlerinin oranının gelecekte ciddi ölçüde azalacağı düşünülmektedir.

## 9. KAYNAKÇA

1. Xu H, Wang Y, Liu N. A hospital-based survey of healthcare professionals in the awareness of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(7):624-30.
2. Oreagba A, Ogunleye OJ, Olayemi SO. The knowledge, perceptions and practice of pharmacovigilance amongst community pharmacists in Lagos state, south west Nigeria. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2011; 20:30-35.
3. Geroproflaksi, E D. Geriatrik Hasta ve Sorunlar, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu Yayın, (9).2013
4. Rochon PA, Gruneir A, Bell CM, Savage R, Gill SS, Wu W, Giannakeas V, Stall NM, Seitz DP, Normand SL, Zhu L, Herrmann N, McCarthy L, Faulkner C, Gurwitz JH, Austin PC, Bronskill SE. Comparison of prescribing practices for older adults treated by female versus male physicians: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205524.
5. Ferner RE, Aronson JK. Communicating information about drug safety. *BMJ* 2006;333: 143-145.
6. Hanlon, J.T., Lindblad, C.I., Hajar, E.R, and McCarthy, T.C., Update on drug-related problems in the elderly. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*, 2003. 1(): p. 38-43.
7. The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. Geneva, World Health Organization, 1985. (25-29.12.1985).
8. Goldstein B, Muler-Wieland D. Tip2 Diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1997; 334:574.
9. Kayaalp, S. o. (Ed) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbı Farmakoloji (12), 1. Cilt Pelikan Yayıncılık Ankara, 2009: 101-109.
10. TEMD. Diabetes Mellitus ve Komplikasyon Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2015
11. Özbek EY. Serbest Eczanelerde Diyabet Eğitiminin Diyabette Farmasötik Bakım açısından Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2011.
12. Almutairi KM. Quality of Diabetes Management in Saudi Arabia: A Review of Existing Barriers. *Arch Iran Med.* 2015 Dec;18(12):816-21

13. Campbell RK. Role of the pharmacist in diabetes management. *Am J Health Syst Pharm*, 2002;59:18-21.
14. Campbell RK. Unravelling the mysteries of syndrome X. As the number of Americans with insulin resistance grows, pharmacists can help patients prevent the onset of type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *J Am Pharm Association*. 2003;43,1:32-33.
15. Brenda M, Joseph J, Eric J. Effect of pharmacist intervention and initiation of home blood pressure monitoring in patients with uncontrolled hypertension. *Pharmacotherapy*, 2012;20:1384-1389.
16. Rashed OA, Al Sabbah H, Younis MZ, Kisa A, and Parkash J. Diabetes education program for people with type 2 diabetes: An international perspective. *Evaluation and program planning*, 2016; 56: 64-68.
17. Yenigin M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus 2. Baskı. İstanbul, 2001.
18. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. İç hastalıkları Prensipleri. Çeviri Editörü: Prof.Dr. Yahya Sağlıker, Cilt 2, Nobel Kitabevleri, s 2109-2138, 2004.
19. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS. Diabetes prevalence and therapeutic targets in United States, 1999 to 2006. *AmJ Med* 122(5):443-53,2009.
20. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26(1): 5-20.
21. IDF (International Diabetes Federation). *Diabetes Atlas*, 4th Edition, Brussels, 2009.
22. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. *Principles of Diabetes Mellitus*. Ed: L Poretsky. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, pp 107-21, 2002.
23. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Diabetes Care*, 1998;21:518-524.

24. Satman I, Yilmaz MT, Şengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 2002;25:1551-6.
25. Şero M. Eczacı Tarafından Verilen Hasta Eğitiminin Tip 2 Diyabet Hastalarının İlaç Bilgi Düzeyine ve Tedavi Uyuncuna Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.
26. Satman I, TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, 13-17 Ekim, Antalya, 2010.
27. Jaevinen HY. Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. Pickup, J.C, Williams, G. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 1): M30-6.
28. Alper G. Diyabet. In Onat T. Emek K. Sözmén E, eds. *İnsan Biyokimyası* Ankara: Palme Yayıncılık, 280-7, 2006.
29. ADA (American Diabetes Association). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. Jan:33 Suppl 1:S11-61, 2010.
30. ADA (American Diabetes Association), Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. Jan:33 Suppl 1:S11-61, 2010.
31. McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med*, 1991; 9; 800-804.
32. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2011; 34 (1): 62.
33. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*, 1994;371(6493): 130-136.
34. Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell*, 1996;85(3):291-297.
35. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri*, 2007;5: 1-10.
36. Norris AW, Wolfsdorf JI. Diabetes Mellitus. Brook GDC, Clayton PE, Brown RS, Savage M.O (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th Edition. USA, Blackwell Publishing Ltd, 436-491, 2005.

37. WHO (World Health Organization). Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series, 727, Geneva, 1985.
38. Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The metabolic syndrome-from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008;37(3): 559- 579.
39. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003; 52(1): 102-110.
40. Gottlieb PA, Eisenbarth GS. Diagnosis and treatment of pre-insulin dependent diabetes. *Annu Rev Med*. 1998; 49: 391-405.
41. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2008; 29(3): 254-264, doi: 10.1210/er.2007-0024. Epub Apr 24.
42. WHO (World Health Organization). Prevention of diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health 17.Organization, (tech. rep. ser. no. 844), 1994.
43. Calmers KH. Medical nutrition therapy. In: Kahn CR, Weir GC, King GIL Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 611- 32, 2005.
44. Özer E. Diyabette tıbbi beslenme tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji* 2003; 1:198-201.
45. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu L. Diabetes Mellitusta tıbbi beslenme tedavisi. In: *Diabetes Mellitus 2000*, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 53-64, 2000.
46. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2006;9:1963-1972.
47. Standl E, Fuchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 1): M30-6.

48. Erdoğan G. Diabetes Mellitus'un tedavisi 1. Baskı Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 1997.
49. Robert MD (Ed.) The Merck Manuel of Diagnosis and Therapy, 2005.
50. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 2008; 352: 837-53.
51. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Windfeld K. Glimpiride, a new once- daily sulfonylurea: a double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimpiride Study Group. Diabetes Care, 1996;19: 1194-9.
52. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron A. PRESERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or lyburide plus metformin. Diabetes Care, 2005;28:2093-2099.
53. Stumvoll M, Haring HV, Matthaei S. Metformin, Textbook of Type 2 Diabetes, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon, 2003.
54. Bailey CJ, Ter GB. A review of history, pharmacodynamics and therapy. Diabetes Metab, 1983;9:148-65.
55. Gilmer TP, O'Connor PJ, Manning WG, Rush WA. The cost to health plans of poor glyceimic control. Diabetes care, 1997;20(12), 1847-1853.
56. Çubuk G, İnce S. Oral Antidiyabetik İlaçlar. Kocatepe Veteriner Dergisi, 2015;8(1), 95-102.
57. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Lippincott's illustrated reviews, 1998.
58. Longo R. Diabetes under control: understanding oral antidiabetic agents. AJN The American Journal of Nursing, 2010; 110(2), 49-52.
59. Aktunç E, Unalacak M, Demircan N. Tip II Diyabet'te Patofizyoloji ve Akılcı Tedavi Yaklaşımı. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 2002;11, 334-336.
60. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes care, 2011; 34(4), 916-922.

61. Vyas M, Galani VJ. In vivo and in vitro drug interactions study of glimepiride with atorvastatin and rosuvastatin. *Journal of Young Pharmacists*, 2010;2(2), 196-200.
62. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clinical therapeutics*, 2003;25(2), 472-484.
63. Ayyaz G, Kan UDE. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi. *Diyabet ve Obezite*, 2010.
64. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*, 2002; 287(3), 360-372.
65. Lily M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Canadian Family Physician*, 2009; 55(4), 363-369.
66. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2011; 34 (1): 62.
67. Satmaz İ. Biguanidler ve yeni geliştirilen hipoglisemik ajanlar. *Aktüel tıp dergisi*, 1996;8, 573-576.
68. Bailey CJ, Day, C. Antidiabetic drugs. *British journal of cardiology*, 2003;10, 128-136.
69. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. *Annual review of medicine*, 2001;52(1), 239-257.
70. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 2001; 109(Suppl 2), S135-S148.
71. Goldstein BJ. Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on efficacy. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2002; 18(S2), S16-S22.
72. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabetic Medicine*, 1999; 16(3), 179-192.
73. Fürnsinn C, Waldhäusl W. Thiazolidinediones: metabolic actions in vitro. *Diabetologia*, 2002;45(9), 1211-1223.

74. Brunner L, Suddarth D. Textbook of Medical Surgical Nursing, 10th edition, Tahrán, pp: 261-267. 2004.
75. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, Wolever TM. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, controlled clinical trial. *Annals of internal medicine*, 1994; 121(12), 928-935.
76. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P. & LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+ TZD). *Diabetes care*, 2009;32(7), 1224-1230.
77. Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, Marrero D, Florez JC, Bray GA. & Diabetes Prevention Program Research Group. The prevention of type 2 diabetes. *Nature Reviews Endocrinology*, 2008;4(7), 382.
78. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002;87(3), 1282-1290.
79. Mu J, Petrov A, Eiermann GJ, Woods J, Zhou YP, Li Z, Howard AD. Inhibition of DPP-4 with sitagliptin improves glycemic control and restores islet cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *European journal of pharmacology*, 2009;623(1-3), 148-154.
80. Halimi S. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients?. *Diabetes & metabolism*, 2008;34, S91-S95.
81. Zerilli T, Pyon EY. Sitagliptin phosphate: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical therapeutics*, 2007; 29(12), 2614-2634.
82. Green B, Flatt P, Bailey C. Gliptins: DPP-4 inhibitors to treat type 2 diabetes. *Future Prescriber*, 2007;8(3), 6-12.
83. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2007;298(2), 194-206.
84. Xu, L., Man, C. D., Charbosnnel, B., Meninger, G., Davies, M. J., Williams-Herman, D., ... & Stein, P. P. (2008). Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a model-based approach. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10(12), 1212-1220.
85. Gökçe-Kutsal, Y. Birinci Basamak İçin Temel Geriatri Sempozyum kitabı , 2012 : p . 715.



86. Campanelli, C.M., American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: the American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2012. 60(4): p. 616.
87. American Diabetes Association. (2013). Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes care*, 36(Supplement 1), S11-S66.
88. Bennett, W. L., Maruthur, N. M., Singh, S., Segal, J. B., Wilson, L. M., Chatterjee, R.; Nicholson, W. K. (2011). Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of internal medicine*, 154(9), 602-613.
89. Radeliff, S., Yue, J, Rocco, G., Aiello, S.E., Ickowicz, E, Hurd, Z., Samuel, M.J., and Beers, M.H., American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal Of The American Geriatrics Society*, 2015. 63(11): p. 2227-2246. 76
90. Freeman, J. S., & Gross, B. (2012). Potential drug interactions associated with treatments for type 2 diabetes and its comorbidities: a clinical pharmacology review. *Expert review of clinical pharmacology*, 5(1), 31-42.
91. Rodbard, H., Jellinger, P., Davidson, J., Einhorn, D., Garber, A., Grunberger, G., ... & Moghissi, E. (2009). Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocrine practice*, 15(6), 540-559.
92. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips R. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes care*, 2003;26(4), 1277-1294.
93. Patel DK, Prasad SK, Kumar R, Hemalatha S. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2012;2(4), 320-330.
94. Rehman SU, Choi MS, Choe K, Yoo HH. Interactions between herbs and antidiabetics: an overview of the mechanisms, evidence, importance, and management. *Archives of Pharmacal Research*, 2015),38(7), 1281-1298.
95. Dresser, GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clinical pharmacokinetics*, 2000;38(1), 41-57.

96. Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A. *Clinical pharmacokinetics*, 1999;37(6), 485-505.
97. Lin J.H, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics*, 2003;42(1), 59-98.
98. Holstein A, Beil W. Oral antidiabetic drug metabolism: pharmacogenomics and drug interactions. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 2009;5(3), 225-241.
99. Fleisher D, Li C, Zhou Y, Pao LH, Karim A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. *Clinical pharmacokinetics*, 1999;36(3), 233-254.
100. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical pharmacokinetics*, 1996;30(5), 359-371.
101. Franconi F, Brunelleschi S, Steard L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacological Research*, 2007;55(2), 81-95.
102. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clinical pharmacokinetics*, 2002;41(5), 329-342.
103. Wählin-Boll E, Melander A, Sartor G, Schersten B. Influence of food intake on the absorption and effect of glipizide in diabetics and in healthy subjects. *European journal of clinical pharmacology*, 1980;18(3), 279-283.
104. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2002;71(3), 115-121.
105. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*, 2011;128(6), 1053-1061.
106. Bussing R, Gende A. Severe hypoglycemia from clarithromycin-sulfonylurea drug interaction. *Diabetes Care*, 2002;25(9), 1659-1661.
107. Holstein A, Beil W, Kovacs P. CYP2C metabolism of oral antidiabetic drugs-impact on pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetic aspects. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 2012; 8(12), 1549-1563.
108. Armstrong G, Beg M, Scahill S. Warfarin potentiated by proguanil. *BMJ* 1991;303: 789.

109. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes care*, 2013;36(Supplement 1), S11-S66.
110. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium–glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015;75(1), 33-59.
111. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Drug absorption and distribution. Rang & Dale's pharmacology. 7th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 99-114. 2012.
112. Amin M, Suksomboon N. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: An update on drug–drug interactions. *Drug safety*, 2014;7;37(11), 903-919.
113. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PloS one*, 2014;9(6), e100379.
114. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2008;105(40), 680.
115. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends in pharmacological sciences*, 2012; 33(6), 312-322.
116. Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA internal medicine*, 2014;174(10), 1605-1612.
117. Tirkkonen T, Heikkilä P, Huupponen R, Laine K. Potential CYP2C9-mediated drug–drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide. *Journal of internal medicine*, 2010;268(4), 359-366.
118. zu Schwabedissen HEM, Boettcher K, Steiner T, Schwarz UI, Keiser M, Kroemer HK, Siegmund W. OATP1B3 is expressed in pancreatic  $\beta$ -islet cells and enhances the insulinotropic effect of the sulfonylurea derivative glibenclamide. *Diabetes*, 2014;63(2), 775-784.
119. Picard N, Yee SW, Woillard JB, Lebranchu Y, Le Meur Y, Giacomini KM, Marquet P. The role of organic anion–transporting polypeptides and their common genetic variants in mycophenolic acid pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2010;87(1), 100-108.

120. van Giersbergen PL, Treiber A, Clozel M, Bodin F, Dingemanse J. In vivo and in vitro studies exploring the pharmacokinetic interaction between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and glyburide. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2002;71(4), 253-262.
121. Kubacka, R. T., Antal, E. J., Juhl, R. P., & Welshman, I. R. (1996). Effects of aspirin and ibuprofen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy subjects. *Annals of Pharmacotherapy*, 30(1), 20-26.
122. Scheen, A. J., Charpentier, G., Östgren, C. J., Hellqvist, Å., & Gause-Nilsson, I. (2010). Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 26(7), 540-549.
123. Lao, B., Czyzyk, A., Szutowski, M., & Szczepanik, Z. (1994). Alcohol tolerance in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes treated with sulphonylurea derivatives. *Arzneimittel-Forschung*, 44(6), 727-734.
124. Kaul, S., Bolger, A. F., Herrington, D., Giugliano, R. P., & Eckel, R. H. (2010). Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks: a science advisory from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(17), 1885-1894.
125. Erdmann, E., Spanheimer, R., Charbonnel, B., & PROactive Study Investigators. (2010). Pioglitazone and the risk of cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes receiving concomitant treatment with nitrates, renin-angiotensin system blockers, or insulin: results from the PROactive study (PROactive 20). *Journal of diabetes*, 2(3), 212-220.
126. Jaakkola, T., Laitila, J., Neuvonen, P. J., & Backman, J. T. (2006). Pioglitazone is metabolised by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: potential for interactions with CYP2C8 inhibitors. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 99(1), 44-51.
127. Cox, P. J., Ryan, D. A., Hollis, F. J., Harris, A. M., Miller, A. K., Vousden, M., & Cowley, H. (2000). Absorption, disposition, and metabolism of

- rosiglitazone, a potent thiazolidinedione insulin sensitizer, in humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 28(7), 772-780.
128. Tella, S. H., & Rendell, M. S. (2015). DPP-4 inhibitors: focus on safety. *Expert opinion on drug safety*, 14(1), 127-140.
  129. Tarapués, M., Cereza, G., & Figueras, A. (2013). Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 22(10), 1115-1118.
  130. Filippatos, T. D., Athyros, V. G., & Elisaf, M. S. (2014). The pharmacokinetic considerations and adverse effects of DDP-4 inhibitors. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 10(6), 787-812.
  131. Koliaki, C., & Doupis, J. (2011). Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Therapy*, 2(2), 101-121.
  132. Wang, B., Zhong, J., Lin, H., Zhao, Z., Yan, Z., He, H., ... & Zhu, Z. (2013). Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(8), 737-749.
  133. Vilsbøll, T., Christensen, M., Junker, A. E., Knop, F. K., & Gluud, L. L. (2012). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj*, 344, d7771.
  134. Samardzic, I., & Bacic-Vrca, V. (2015). Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(6), 410-415.
  135. Chou, T. C. (2006). Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacological reviews*, 58(3), 621-681.
  136. Chou, T. C. (2006). Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacological reviews*, 58(3), 621-681.
  137. Kasichayanula, S., Liu, X., Griffen, S. C., Lacreata, F. P., & Boulton, D. W. (2013). Effects of rifampin and mefenamic acid on the pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of dapagliflozin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(3), 280-283.
138. Kasichayanula, S., Chang, M., Liu, X., Shyu, W. C., Griffen, S. C., LaCreta, F. P., & Boulton, D. W. (2012). Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. *Advances in therapy*, 29(2), 163-177.
  139. Huri, H. Z., & Ling, L. C. (2013). Drug-related problems in type 2 diabetes mellitus patients with dyslipidemia. *BMC Public Health*, 13(1), 1192.
  140. Wood, J. R., Miller, K. M., Maahs, D. M., Beck, R. W., DiMeglio, L. A., Libman, I. M., ... & T1D Exchange Clinic Network. (2013). Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes care*, 36(7), 2035-2037.
  141. Viktil, K. K., Blix, H. S., Moger, T. A., & Reikvam, A. (2007). Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British journal of clinical pharmacology*, 63(2), 187-195.
  142. Murad, M. H., Coto-Yglesias, F., Wang, A. T., Sheidaee, N., Mullan, R. J., Elamin, M. B., ... & Montori, V. M. (2009). Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(3), 741-745.
  143. 190. Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Boger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment relation to multiple drug use. *International journal of clinical pharmacology therapeutics*. 2000;38(1):504-13.
  144. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brors O, events: the paradox of drug treatment. *Journal of internal medicine* 2001;250(4):327-41 and gy and Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *Journal of internal medicine*. 2001;250(4):327-41.
  145. Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbafe S, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *Journal of pain and symptom management*. 2008;35(5):535-43

146. Karas S. Jr. The potential for drug interactions. *Annals of emergency medicine*. 1981;10(12):627-30
147. Karas S. Jr. The potential for drug interactions. *Annals of emergency medicine*. 1981;10(12):627-30
148. Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol* 2011, 51: 1043-1050.4
149. Straubhaar B, Krahenbuhl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf* 2006,29: 79-90.
150. G Sepehri et al. *Indian J Pharm Sci* 74 (1), 75-79, Jan-Feb 2012). Boston ortak ilaç takip programında 83000 ilaç tekil ilaç kullanımını incelenmiş ve ilaç ilaç etkileşimi 964,5 olarak bildirilmiştir (Boston Collaborative Drug Surveillance Program Adverse Drug interactions. *JAMA* 220, 1238-9)
151. BEHRMAN Kliegman Jenson Nelson, *Textbook of Pediatrics*.17, the Edition s265, 2003
152. Boston Collaborative Drug Surveillance Program Adverse Drug interactions. *JAMA* 220, 1238-9)
153. Boston Collaborative Drug Surveillance Program Adverse Drug interactions. *JAMA* 220, 1238-9)
154. Bodnar T, Starr K, Halter JB. Linezolid-associated hypoglycemia in a 64-year-old man with type 2 diabetes. *Am J Geriatr Pharmacother*. 9(1):88-92, 2011.

## 10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.50492  
Konu : Etik Kurulu Kararı

15/11/2018

**Sayın Esra BARSBAY**

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Oral Antidiyabetiklerde İlaç Etkileşimleri” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 15.11.2018 tarihinde e-imzalanmıştır.  
Evrağımızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 3C8B50DDXF kodu ile doğrulayabilirsiniz.

**İstanbul Medipol Üniversitesi**

Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz  
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU





<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Oral Antidiyabetiklerde İlaç Etkileşimleri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Esra BARSBAY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**  
**ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 655</b>		<b>Tarih: 14/11/2018</b>			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMIRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlnur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## 11. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Esra	Soyadı	Barsbay
Doğum Yeri	Bafra	Doğum Tarihi	01.01.1984
Uyruğu	T.C.	T.C. Kimlik No.	
E-mail	e_bars@hotmail.com	Tel	

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Yeditepe Üniversitesi	2013
Lise	Yılmaz Kayalar Anadolu Lisesi	2002

### İş deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl –Yıl)	
1.Eczacı	Çiçek eczanesi	2013-	
2.Eczacı	Yeditepe U. eczanesi		
3.Eczacı	Rebul eczanesi		
4.Eczacı	Polen eczanesi		
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	Orta	Orta

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

### Yabancı Dil Sınavı Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

Başarılımış birden fazla sınav varsa , tüm sonuçlar yazılmalıdır # KPDS : Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test; TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

ALES puanı	Sayısal	Eşit ağırlık	Sözel
60			

### Bilgisayar bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Windows	İyi
Office (Word, Excel, Power Point)	İyi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.