T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Gözde AKTÜRK

KARDİYOLOJİ HASTALARINDA QT İNTERVALİ UZATICI İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ PREVALANSI, ÖZELLİKLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

MUHAMMED SEVİNDİK

EDİRNE-2026

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Gözde AKTÜRK

KARDİYOLOJİ HASTALARINDA QT İNTERVALİ UZATICI İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ PREVALANSI, ÖZELLİKLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

MUHAMMED SEVİNDİK

EDİRNE-2026

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI ..... **i**
ETİK BEYAN ..... **ii**
İTHAF ..... **iii**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
SİMGE VE KISALTMALAR ..... **v**
ÖZET ..... **vi**
ABSTRACT ..... **viii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Uzun QT Sendromu **3**
2.1.1. Konjenital Uzun QT Sendromu **4**
2.1.2. Edinsel Uzun QT Sendromu **4**
2.2. İlaç-İlaç Etkileşimleri **7**
2.2.1. Polifarmasi ve İlaç-İlaç Etkileşimleri Epidemiyolojisi **8**
2.2.2. İlaç-İlaç Etkileşim Mekanizmaları **9**
2.3. Kardiyoloji Ünitelerinde İlaç-İlaç Etkileşimleri **19**
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **21**
3.1. Araştırmanın Tipi **21**
3.2. Çalışma Popülasyonu **21**
3.2.1. Dışlama Kriterleri **21**
3.3. Veri Kaynakları ve Toplanan Değişkenler **21**
3.4. QT Uzatıcı İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi: **22**
3.5. İstatistiksel Analiz **24**
4. BULGULAR **26**
4.1. Demografik Yapı ve Klinik Özellikler **26**
4.2. Uzun QT İntervali Risk Faktörlerinin Prevalansı **27**
4.3. QT İntervali Uzaması Açısından Demografik ve Klinik Özellikler **29**
4.4. QT İntervali Uzatıcı İlaçlar ve Torsades de Pointes Risk Kategorileri **31**
4.5. QT Uzatıcı İlaç-İlaç Etkileşimleri **32**
4.6. QT İntervali Uzaması ile QT Uzatıcı İlaç-İlaç Etkileşimi İlişkisi **35**
5. TARTIŞMA **39**

KAYNAKLAR **44**
EKLER ..... **I**
EK 1: Etik kurul onayı ..... **I**
ÖZGEÇMİŞ ..... **II**
BENZERLİK RAPORU ..... **III**

ONAY SAYFASI

ETİK BEYAN

“Kardiyoloji Hastalarında QT İntervali Uzatıcı İlaç-İlaç Etkileşimleri Prevalansı, Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi” adlı bana ait olan tez çalışmamın bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bütün verileri ve bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, verilerde ve sonuçlarda herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezimin yazımında yapay zeka yazılımları kullanmadığımı, diğer kaynaklardan elde ettiğim bilgi ve yorumlara tezimde uygun şekilde kaynak gösterdiğimi ve kaynaklar bölümünde yer verdiğimi, patent ve telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Muhammed SEVİNDİK

İmza

İTHAF

"Atatürk ve Cumhuriyete" ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgi, destek ve anlayışıyla yanımda olan, büyük bir sabır ve güler yüzle bana her zaman yol gösteren değerli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Gözde Aktürk'e; kıymetli katkıları ve yönlendirmeleri için Prof. Dr. Çetin Hakan Karadağ'a, Prof. Dr. Ahmet Ulugöl'e, Prof. Dr. Özgür Gündüz'e, Doç. Dr. Ruhan Deniz Topuz'a ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nın özverili asistanları ile çalışanlarına; bilimsel katkılarıyla tezime değer katan Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Cihan Öztürk'e ve Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Selçuk Korkmaz'a; Kardiyoloji Anabilim Dalı asistanı Dr. Gizem Ayyıldız Olgun'a ve bölüm arkadaşım Enes Özdoğan'a; ayrıca nöbet ve çalışma listelerimde sağladıkları kolaylıklar için Lüleburgaz Devlet Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nin tüm çalışanlarına ve sorumlu hemşiresi Yeliz Filiz'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

SİMGE VE KISALTMALAR

KYB: Kardiyak yoğun bakım

AF: Atriyal Fibrilasyon

ATC: Anatomik Terapötik Kimyasal

CR: Koşullu Risk

CYP: Sitokrom P450

DM: Diyabetes Mellitus

EKG: Elektrokardiyografi

HT: Hipertansiyon

IKr: Gecikmiş doğrultucu potasyum akımının hızlı komponenti

İİ-QTU: İlaçların indüklediği-QT interval uzaması

İİE: İlaç-ilaç etkileşimi

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KR: Bilinen Risk

P-gp: P-glikoprotein

PPİ: Proton pompa inhibitörü

PR: Olası Risk

QT-İİE: QT uzatıcı ilaç ilaç etkileşimleri

QT_c: Düzeltilmiş QT intervali

SR: Özel Risk

TdP: Torsades de pointes

UQTS: Uzun QT Sendromu

ÖZET

"Kardiyoloji Hastalarında QT İntervali Uzatıcı İlaç-İlaç Etkileşimleri Prevalansı, Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi", Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Edirne, 2026.

Giriş ve Amaç: QT intervali kalbin elektriksel aktivitesini yansıtan kritik bir parametre olup, bu intervalin ilaçlar veya genetik faktörlerle uzaması yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilere yol açabilmektedir. Kardiyak ve kardiyak-olmayan pek çok ilaç sınıfı QT intervalini uzatabilmekte ve bu ilaçlar arasındaki etkileşimler advers etki riskini artırabilmektedir. Bu çalışma, Kardiyoloji Ünitesi'nde yatan hastalarda QT intervali uzatıcı ilaç kullanımı ve bu ilaçlar arasındaki etkileşimlerin prevalansını, özelliklerini ve ilgili risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Kardiyoloji Ünitesi'nde 1 Ocak 2024-1 Temmuz 2024 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 1051 hastadaki QT intervali uzatıcı ilaç kullanımı ve QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimleri geriye dönük olarak incelendi. Demografik özellikler, ilaç bilgileri, laboratuvar sonuçları ve elektrokardiyografi verilerine dijital hastane kayıtları üzerinden erişildi. QT intervali uzatıcı ilaçlar Dünya Sağlık Örgütü Anatomik Terapötik Kimyasal sınıflandırma sistemi ve Torsades de pointes risk kategorilerine göre sınıflandırıldı. QT-intervali uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimleri Drugs.com, Epocrates, Medscape ve Lexicomp veri tabanları kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler R versiyon 4.4.2 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Değerlendirilen 1051 hastanın %87,6'sında en az bir QT intervali uzatıcı ilaç kullanımı, %45,3'ünde ise en az bir QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimi saptandı. Pantoprazol %47,8 ile en sık kullanılan QT intervali uzatıcı ilaç idi. Hastaların %44,8'inde QT intervali uzaması tespit edilirken; QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimi varlığı, ileri yaş, hipokalemi ve hipokalsemi QT intervali uzaması için güçlü bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Toplam QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimi sayısı 1187'ydi ve etkileşime giren 291 farklı ilaç çifti mevcuttu. Etkileşime giren en sık ilaç çifti furosemid+pantoprazol'dü (%15,0). Etkileşimlerin %77,8'i farmakodinamik tipte ve %75,1 orta ciddiyetteydi. Toplam QT interval uzatıcı etkin madde sayısı, QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimi varlığı ile en güçlü bağımsız değişkendi.

Sonuç: Kardiyoloji ünitesinde yatan hastaların %87,6'sında QT intervalini uzatıcı ilaçlar kullanılmaktaydı ve yaklaşık yarısında potansiyel QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimi mevcuttu. İleri

yaş, elektrolit bozuklukları ve QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimleri QT intervali uzaması riskini artırdı. QT interval uzatıcı ilaç yükü artışı QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimi ihtimalini artıran en güçlü etkendi. Kardiyoloji ünitelerinde QT intervalini uzatan ilaçlarla tedavi planlanırken kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapılmalı ve potansiyel advers etkiler takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: QT intervali uzatıcı ilaçlar, kardiyoloji ünitesi, QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimleri.

ABSTRACT

"Evaluation of Prevalence, Characteristics and Risk Factors of QT Interval Prolonging Drug-Drug Interactions in Cardiology Patients", Trakya University, Institute of Health Science, Medical Pharmacology Department, Master Thesis, Edirne, 2026.

Background and Aim: The QT interval is a critical parameter reflecting the electrical activity of the heart; prolongation of this interval due to drugs or genetic factors can lead to life-threatening ventricular arrhythmias. Many classes of cardiac and non-cardiac drugs may prolong the QT interval, and interactions between these drugs may increase the risk of adverse effects. This study aims to evaluate the prevalence, characteristics, and related risk factors of QT interval-prolonging drug use and the interactions between these drugs in patients hospitalized in a cardiology unit.

Material and Methods: In this study, QT interval-prolonging drug use and QT-prolonging drug-drug interactions were retrospectively analyzed in 1,051 patients treated at the Trakya University Cardiology Unit between January 1, 2024, and July 1, 2024. Demographic characteristics, medications, laboratory results, and electrocardiography data were accessed via digital hospital records. QT-prolonging drugs were classified according to the WHO Anatomical Therapeutic Chemical classification system and torsades de pointes risk categories. QT-interval prolonging drug-drug interactions were evaluated using the Drugs.com, Epocrates, Medscape, and Lexicomp databases. Statistical analyses were performed using R version 4.4.2 software.

Results: At least one QT-prolonging drug was used in 87.6% of the 1,051 patients evaluated, and at least one QT-prolonging drug-drug interaction was detected in 45.3%. Pantoprazole was the most frequently used QT interval-prolonging drug at 47.8%. While QT interval prolongation was detected in 44.8% of the patients, the presence of QT interval-prolonging drug-drug interactions, advanced age, hypokalemia, and hypocalcemia were identified as strong independent risk factors for QT prolongation. The total number of QT-prolonging drug-drug interactions was 1.187, involving 291 different drug pairs. The most frequent interacting drug pair was furosemide+pantoprazole (15.0%). Of the interactions, 77.8% were pharmacodynamic and 75.1% were of moderate severity. The total number of QT interval-prolonging agents was

the strongest independent variable associated with the presence of QT-prolonging drug-drug interactions.

Conclusion: QT interval-prolonging drugs are used in 87.6% of patients hospitalized in the cardiology unit, and potential QT-prolonging drug-drug interactions are present in nearly half. Advanced age, electrolyte imbalances, and QT interval-prolonging drug-drug interactions increase the risk of QT interval prolongation. The increase in the total number of QT interval prolonging drugs used was the strongest factor increasing the likelihood of QT-prolonging drug-drug interactions. In cardiology units, a comprehensive risk assessment should be performed and potential adverse effects monitored when planning treatment with QT-prolonging drugs.

Keywords: QT interval-prolonging drugs, cardiology unit, QT-prolonging drug-drug interactions.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

QT intervali, kalbin ventriküler depolarizasyonu ve repolarizasyon süresini yansıtan ve elektrokardiyogram (EKG) ile ölçülebilen bir parametredir (1). Uzun QT sendromu (UQTS), bu intervalin uzaması ile karakterize olan ve torsades de pointes (TdP) gibi yaşamı tehdit edebilecek ventriküler aritmilere neden olabilen kardiyak bir bozukluktur (2). Kalp atış hızındaki farklılıklara bağlı olarak değişebilen QT intervali için çeşitli düzeltilmiş QT intervali (QT_c) formülleri geliştirilmiştir. Bu amaçla kullanılan Bazett, Fridericia, Framingham dahil çeşitli formüller mevcuttur ancak klinik pratikte Bazett formülü ($QT = QT / \sqrt{RR}$) daha sık kullanılmaktadır (1, 3). Kadınlarda; 470 milisaniye (ms), erkeklerde ise 450 ms'nin üzerindeki QT_c değerleri uzamış QT_c olarak kabul edilmektedir. QT_c intervalinin 500 ms'den büyük olması ise literatürde TdP riskinin 2-3 kat daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmektedir (4).

Uzun QT sendromu, konjenital ya da edinsel (özellikle ilaçların indüklediği) formda meydana gelebilmektedir. İlaçların indüklediği-QT interval uzaması (İİ-QTU), konjenital UQTS'na göre daha sık görülmektedir (4). Çok sayıda ilaç sınıfı QT interval uzamasına ve TdP aritmisine sebep olabilmektedir. Bu ilaçların güncel listesine www.crediblemeds.org web adresinden ulaşılabilmektedir. TdP'ye neden olabilen ilaçlar başlıca 4 kategoride sınıflandırılmaktadır. "Bilinen Risk (KR); QT uzamasına ve TdP'ye neden olduğu kanıtlanmış ilaçlar", "Olası Risk (PR); QT uzamasına neden olduğu bilinen ancak TdP ile güçlü ilişkisi olmayan ilaçlar", "Koşullu Risk (CR); sadece belirli koşullarda (elektrolit bozuklukları, doz aşımı gibi) TdP riski olan ilaçlar" ve "Özel risk (SR), konjenital UQTS'de kaçınılması gerekenler; konjenital UQTS hastaları için TdP riski oluşturduğuna dair kanıt bulunan ilaçlar olarak tanımlanmaktadır. "Özel Risk (SR), konjenital UQTS'de kaçınılması gerekenler" kategorisinde yer alan ilaçlar, diğer 3 risk kategorisinde yer alan ilaçları ve QT intervalini uzatmayan ancak stimulan etkilerinden dolayı aritmiye neden olan diğer ilaçlar" olarak sınıflandırılmaktadır (3, 5-7). KR grubunda antidepresanlar (sitalopram, essitalopram), antipsikotikler (haloperidol, klorpromazin), antiaritmikler (amiodaron, ibutilid, sotalol, dofetilid), antimikrobiyaller (siprofloksasin, levofloksasin, klaritromisin), opioidler (metadon), antiemetikler (ondansetron) gibi çok sayıda ilaç grubu yer almaktadır (3, 5, 8, 9).

İlaçların indüklediği QT interval uzaması ile ilişkilendirilmiş çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Kadın cinsiyet, ileri yaş, elektrolit bozuklukları, kardiyak anormallikler, genetik faktörler, bazı medikal durumlar ve polifarmasi başlıca risk faktörleri olarak bildirilmektedir (10). Hastanede yatan hastalarda polifarmasi, ilaç ilaç etkileşimleri (İİE)'ye bağlı kardiyak advers etki riskini artırabilmektedir. Özellikle QT uzatıcı ilaç ilaç etkileşimleri (QT-İİE) morbidite ve mortalite riskini artırabileceğinden, QT-İİE'lerin tespiti ve dikkatle değerlendirilmesi güvenli tedavi yönetimi için önem arz etmektedir (11, 12).

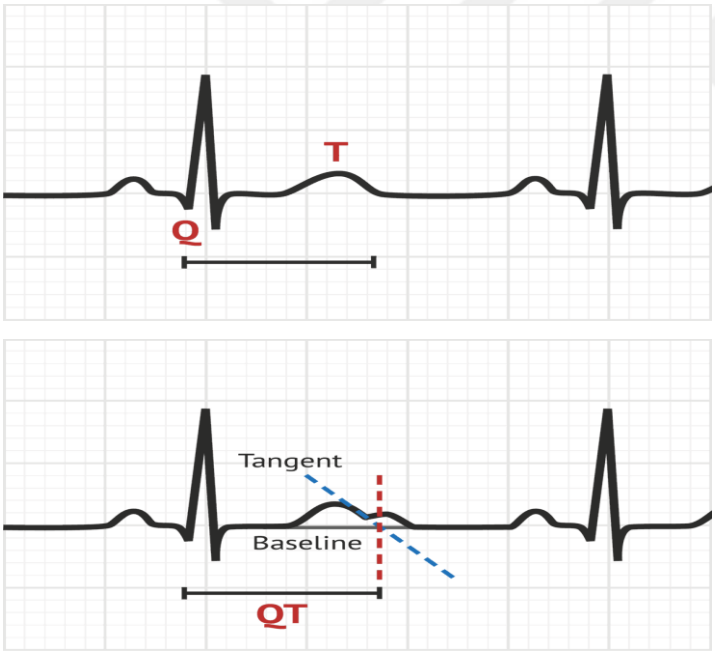
Kardiyoloji ünitelerinde yatan hastalarda QT-İİE, QT uzatıcı ilaç kullanım prevalansı ve risk faktörlerine ilişkin farmakoepidemiyolojik çalışmalar oldukça sınırlıdır. QT interval uzaması ve buna bağlı TdP aritmisine yol açma riski olan ilaçları kullanan hastalarda etkili ve güvenli tedavi planının yapılabilmesi için bu alanda kapsamlı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışma ile Trakya Üniversitesi Kardiyoloji Ünitesi'nde yatarak tedavi gören yetişkin hastalardaki QT intervali uzatıcı ilaç kullanım ve QT-İİE prevalansı, QT-İİE özellikleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uzun QT Sendromu

Uzun QT sendromu (UQTS), EKG'de ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon süresini yansıtan QT intervalinin (Şekil 2.1) uzamasıyla karakterize kardiyak bir bozukluktur. Uzamış QT intervali; torsades de pointes (TdP) gibi yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilere predispozisyon oluşturarak senkop ve ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir (13). QT intervali kalp hızındaki değişikliklerden etkilenebileceğinden, klinik pratikte düzeltilmiş QT intervali (QT_c) değeri hesaplanmaktadır. Bu amaçla yaygın olarak Bazett formülü ($QT = QT / \sqrt{RR}$) kullanılmaktadır (14, 15). Erkeklerde; 450 milisaniye (ms)'nin üzerindeki QT_c değerleri uzamış, 430-450 ms arasındaki QT_c değerleri sınırda uzamış QT_c değerleri olarak kabul edilmektedir. Kadınlarda ise 470 ms'nin üzerindeki QT_c değerleri uzamış, 450-470 ms arasındaki QT_c değerleri ise sınırda uzamış QT_c değerleridir (16-18).



Şekil 2.1. QT intervalinin ölçümü (19)

Kardiyak aksiyon potansiyelinde depolarizasyondan başlıca sorumlu olan sodyum kanallarıdır ancak geç sodyum akımı repolarizasyona da katkıda bulunmaktadır. Kalsiyum kanalları aksiyon potansiyelinin plato fazında, potasyum kanalları ise repolarizasyon fazında önemli role sahiptir. Bu kanallardaki bozuklukların aksiyon potansiyeli üzerine önemli etkileri olabilmektedir. Özellikle potasyum kanallarındaki bozukluklar, repolarizasyonu uzatarak QT intervalinin uzamasına neden olabilmektedir (20).

Uzun QT sendromu, konjenital ve özellikle ilaçların indüklediği edinsel form olmak üzere başlıca iki formda görülmektedir (21). Uzun QT sendromunun genetik temeli incelendiğinde; UQT1-15 olarak tanımlanmış ve başlıca iyon kanal genlerindeki mutasyonlarla ilişkili 17 farklı UQTS alt tipi tanımlanmaktadır (22, 23). UQTS1 (*KCNQ1* geni), UQTS2 (*KCNH2* geni) ve UQTS3 (*SCN5A* geni) UQTS'nin en sık görülen alt tipleridir (23).

2.1.1. Konjenital Uzun QT Sendromu

Konjenital UQTS spesifik iyon kanalı alt birimlerini ya da regülatör proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyondan kaynaklanmaktadır (20). Otozomal dominant geçişli 'Romano-Ward sendromu' ve otozomal resesif geçişli 'Jervell ve Lange-Nielsen sendromu' konjenital UQTS'nun ilk tanımlanan formlarıdır (22, 24).

Konjenital UQTS'li hastaların büyük bir kısmı asemptomatik seyretmektedir. Tanı çoğunlukla EKG de QT intervali uzamasının tespiti, aile öyküsünde ani kardiyak ölüm veya senkop gibi ilk semptomların ardından rastlantısal olarak konulmaktadır. Mayo Klinik verilerine göre, hastaların sadece %27'si ilk değerlendirme öncesi semptom göstermektedir (23).

2.1.2. Edinsel Uzun QT Sendromu

Edinsel UQTS, konjenital UQTS'ye göre daha sık görülmekte ve en sık ilaçlar tarafından indüklenmektedir. Demografik özellikler (ileri yaş, kadın cinsiyet), düşük ejeksiyon fraksiyonu, akut miyokard enfarktüsü, elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi), aritmiler (bradikardi, atriyoventriküler tam blok), QT intervalini uzatan ilaçların kullanılması (diüretikler vb.), polifarmasi edinsel UQTS için başlıca risk faktörleridir (Tablo 2.1) (9, 25, 26).

Uzun QT sendromu ile ilişkili malign aritmilerin gelişiminde kadın cinsiyetin önemli bir risk faktörü olduğu ve cinsiyetler arası farklılıkların temelinde hormonal değişimlerin temel tetikleyici olabileceği düşünülmektedir (27). İleri yaş hastalar, edinsel UQTS açısından risk faktörlerinin çoğuna sahiptir ve ≥75 yaş üzeri hastaların yaklaşık %10'unun konjestif kalp yetmezliğinden (KKY) etkilendiği bildirilmektedir. Ayrıca yaşlı hastalarda diüretik kullanımının sık olması ve buna bağlı elektrolit bozukluklarının (hipokalemi, hipomagnezemi) ortaya çıkmasının da ilaçların indüklediği TdP riskini artırdığı düşünülmektedir (28). Elektrolit bozuklukları, edinsel QT intervali uzamasının önde gelen ikinci nedenidir. Hipokalsemi ve hipokalemi en yaygın nedenlerken, hipomagnezeminin de QT intervalinin uzamasına katkıda

bulunduğu rapor edilmektedir. Hipokalemi bağımsız olarak Na^+/K^+-ATPaz pompa aktivitesini azaltarak kardiyak aksiyon potansiyelinin faz 3'ündeki dışa doğru repolarizasyon akımını azaltmaktadır. Uzun QT sendromuna neden olan çoğu ilacın etkisine benzer şekilde hipokalemi de gecikmiş doğrultucu potasyum akımının hızlı komponenti (IKr)'nin aktivitesini azaltmaktadır. Hipomagnezemisi olan hastalarda hipokalemi de görülebilmektedir. Hipokalsemi ise kardiyak aksiyon potansiyelin 2.fazını uzatarak QT intervali uzamasına yol açabilmektedir. Bu durum, kalsiyum iyon kanallarının daha uzun süre açık kalmasına neden olarak geç fazda kalsiyum girişini artırmakta, erken ard depolarizasyonların gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Ard depolarizasyonlar, depolarizasyon eşiğine ulaştığı durumda, yeni aksiyon potansiyelleri tetiklenebilmekte; buna bağlı olarak da taşikardi ve yeniden giriş (reentri) mekanizmaları başlayabilmektedir. Bu süreç sonunda TdP ve ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül olabilen ciddi ventriküler aritmiler gelişebilmektedir (29-32).

Tablo 2.1. Edinsel Uzun QT Sendromu için başlıca risk faktörleri

Kategori	**Risk Faktörleri**
Demografik	Kadın cinsiyet, ileri yaş (9)
Metabolik	Hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipotiroidi, tip 2 diyabetes mellitus (8, 9)
Organ yetmezliği	Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği (9)
Farmakolojik	QT intervalini uzatan ilaçların kombinasyonu, polifarmasi (9)
Kardiyak	Konjestif kalp yetmezliği, miyokard iskemisi, bradiaritmi, atriyoventriküler tam blok, mitral valv prolapsusu (25, 33)

İlaçların indüklediği-QT intervali uzaması:

İlaçların indüklediği-QT interval uzaması (İİ-QTU), edinsel UQTS'nin en yaygın nedenidir (34). İlaçların indüklediği-QT interval uzaması patogenezinde 'human ether-à-go-go-related gene (hERG) potasyum kanalı' olarak da bilinen ve güncel isimlendirmede *KCNH2* geni tarafından kodlanan kanallar üzerinden iletilen IKr ve IKs (gecikmiş doğrultucu potasyum akımının yavaş komponenti) akımlarının blokajına bağlı repolarizasyon gecikmesi temel rol oynamaktadır (35). Bu akımlardan herhangi birinin blokajı aksiyon potansiyelini uzatabilmekle birlikte farmakolojik etkiye en duyarlı olanı IKr olarak bildirilmektedir (29). Gecikmiş doğrultucu potasyum akımının hızlı komponentinin ilaçlarla bloke edilmesi, TdP gibi tehlikeli aritmilerin nedenlerinden biridir (36).

Birçok ilaç sınıfı (kardiyak ve non-kardiyak) QT intervalini uzatabilmektedir. Klinik pratikte sık kullanılan ve İİ-QTU'ya sebep olabilen başlıca ilaç grupları antiaritmikler, antipsikotikler, antimikrobiyaller ve antiemetiklerdir (37). Antiaritmik ajanlar arasında, QT intervali uzamasına bağlı TdP gelişme riski yüksek olanlar Sınıf Ia (disopiramid, kinidin, prokainamid) ve Sınıf III (sotalol, dofetilid, ibutilid) ilaç gruplarıdır. Bu ilaçlarla %10'a ulaşan TdP insidans oranları bildirilmiştir (38). Antiaritmik ilaçlardan biri olan amiodaron, QT intervalini belirgin bir şekilde uzatmasına rağmen, TdP riskinin düşük olması açısından bir istisna olarak kabul edilmektedir (39).

Ventriküler depolarizasyon, hızlı voltaj bağımlı sodyum kanallarının aktivasyonu ile Na^+ iyonlarının hücre içine hızlı akışı sonucu gerçekleşir ve bu süreç EKG'de QRS intervaliyle temsil edilir. Trisiklik antidepresanlar bu sodyum kanallarını bloke ederek depolarizasyon hızını yavaşlatmakta ve buna bağlı olarak QRS kompleksinde, indirekt olarak ise QT_c intervalinde uzamaya neden olmaktadır (40). Bir diğer antidepresan ilaç grubu olan selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRİ)'nin (fluoksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram) özellikle doz aşımından sonrasında -başta fluoksetin olmak üzere- atriyal fibrilasyon (AF), bradikardi gibi aritmilerin yanı sıra QT intervali uzaması riskinde artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu gruptaki ilaçların kardiyak potasyum, kalsiyum ve sodyum kanalları, ayrıca vasküler kalsiyum kanalları üzerinde etkileri, özellikle kronik kullanımda ortaya çıkan kardiyak yan etkiler aracılığıyla İİ-QTU'ya gelişimine katkıda bulunabilmektedir (41).

Antimikrobiyal ilaçlar arasında yer alan makrolidler ve florokinolonlar günümüzde yaygın olarak reçete edilen ve QT intervali uzaması ile ilişkili oldukları bilinen ilaç gruplarıdır (42). Ayrıca son on yılda çok sayıda ilacın TdP riski nedeniyle piyasadan çekildiği

bildirilmiştir; bunlar arasında sparfloksasin, grepafloksasin, sertindol, terfenadin, astemizol, sisaprid gibi ilaçlar yer almaktadır (43). QT intervali uzamasına neden olan ilaçların listesine CredibleMeds® veri tabanı (www.crediblemeds.org) aracılığıyla erişilebilmektedir. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AzCERT) organizasyonu tarafından yürütülen bu veritabanı, ilaçları QT intervali uzaması/TdP riski açısından kategorize ederek düzenli olarak güncellemekte ve yayınlamaktadır. Bu sınıflandırmaya göre ilaçlar; bilinen risk (KR), olası risk (PR), koşullu risk (CR) ve özel risk (SR; konjenital uzun QT sendromu olan hastaların kaçınması gereken ilaçlar) olmak üzere dört ana grupta sunulmaktadır (5, 7).

2.2. İlaç-İlaç Etkileşimleri

Bir hastalığın veya tıbbi bir durumun semptomlarını iyileştirmek veya hafifletmek için klinik pratikte iki ya da daha fazla ilaca ihtiyaç duyulabilmektedir. İlaç kombinasyonlarının temel nedeni "monoterapiye kıyasla daha yüksek kür oranlarının elde edilebilmesi" olarak bildirilmektedir (44, 45). Örneğin, eş zamanlı kullanımlarında antihipertansif etkileri aditif olarak artan ve plazma potasyum düzeyi üzerindeki karşıt etkileri sayesinde advers etki riski azalan ‘anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ile tiyazid diüretiği’ kombinasyonları, hipertansiyon (HT) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (46). Bununla birlikte, tedavide kullanılan ilaç sayısının artması beraberinde çeşitli riskleri de getirebilmektedir (44). Bir ilacın, başka bir ilacın etkisini kalitatif veya kantitatif olarak değiştirmesi durumu ‘ilaç-ilaç etkileşimi (İİE)’ olarak tanımlanmaktadır. İlaç-ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkabilmesi için genellikle ilaçların vücutta eş zamanlı olarak (özellikle de aynı biyoloji ortamda) bulunması gerekmektedir. Bununla birlikte, bazı durumlarda bir ilacın vücutta kalıcı etkiler bırakması nedeniyle, ilacın eliminasyonunu takiben de etkileşimler gözlenebilmektedir (47). Başka bir ifadeyle, ilaç etkileşimleri; tedavide kullanılan ilaçların diğer ilaçlar, metabolitler, endojen maddeler, gıdalar ve tanı amaçlı kullanılan ajanlarla olan etkileşimlerini tanımlamaktadır. İlaç-ilaç etkileşimleri ilaçların yan etkileri, toksisitesi ve etki süresinde değişikliklere yol açarak ilaçların etkililiklerini artırıp/azaltabilmektedir (sinerjistik/antagonistik etkiler) (44, 47).

2.2.1. Polifarmasi ve İlaç-İlaç Etkileşimleri Epidemiyolojisi

Polifarmasi tanımı hususunda uluslararası düzeyde bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, en yaygın olarak "5 veya daha fazla ilacın eş zamanlı kullanılması" olarak tanımlanmaktadır. Literatürde polifarmasi farklı sayısal aralıklarla da ifade edilmekte olup, 2 ila 11 ilacın eş zamanlı kullanımı da numerik tanımlar kapsamındadır. Ayrıca bazı kaynaklar reçetesiz satılan ilaçlar ve gıda takviyelerini de bu tanıma dahil ederken, diğer tanımlamalarda yalnızca reçeteli ilaçlar dahil edilmektedir (48). İlaç-ilaç etkileşimleri, polifarmasiyle tedavi edilen hastaların klinik yönetiminde önemli bir risk teşkil etmektedir (49). Mevcut veriler, eş zamanlı kullanılan ilaç sayısı arttıkça potansiyel İİE riskinin de arttığına işaret etmektedir. İlaç-ilaç etkileşimi riskinin 4 ilacın eş zamanlı kullanımında yaklaşık %50'ye, 10 ve üzeri ilacın eş zamanlı kullanımında %100'e yaklaşabileceği bildirilmektedir (48, 49). Tıbbi ünitelere yatış nedenlerinin incelendiği meta-analizlerde, hastaneye yatışların veya hastanede kalış süresinde uzamanın, yaklaşık %7 oranında ciddi İİE ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (50).

Yatarak tedavi gören hastalardaki İİE prevalanslarının incelendiği bir sistematik derleme/meta-analiz çalışmasında klinik olarak ortaya çıkan İİE prevalansı %9,2 olarak rapor edilmiştir (51). Salzburg Paracelsus İç Hastalıkları Kliniği'nde yapılan prospektif bir çalışmada, 541 hastanın %65,8'inde ve tüm ilaçların %22,6'sında potansiyel İİE tespit edildiği, ayrıca reçete edilen ilaç sayısı ile potansiyel İİE arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (52). Huntsville Kardiyoloji Kliniği'nde yapılan ve 65 yaş üzeri 404 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, hastaların evde kullandıkları ilaçlar incelenmiştir. Bu çalışmada hastaların %95'inin polifarmasi, %69'unun hiper-polifarmasi (eş zamanlı 10 veya daha fazla ilaç kullanımı) ve %77,5'inin de en az bir ciddi potansiyel İİE'ye sahip oldukları rapor edilmiştir. Ayrıca QT_c intervalini uzatma riski yüksek ilaçlarla, QT_c intervalini uzatan diğer ilaçların birlikte kullanımının tüm İİE'lerin %14,6'sını oluşturduğu ve ciddi potansiyel İİE'leri arasında önemli bir oranda yer aldığı belirtilmiştir (11). Agnihotri ve ark.larının (53) yaptıkları prospektif gözlemsel bir çalışmada ise QT-İİE prevalansı %35 olarak saptanmış, QT-İİE'lerin %63,6'sının farmakodinamik, %31,9'unun farmakokinetik, %3,6'sının ise mekanizması bilinmeyen etkileşimler olduğu rapor edilmiştir.

2.2.2. İlaç-İlaç Etkileşim Mekanizmaları

İlaç-ilaç etkileşimleri farmakolojik açıdan; farmakokinetik, farmakodinamik ve farmasötik etkileşimler olmak üzere başlıca üç ana grupta sınıflandırılmaktadır (47).

Farmakokinetik etkileşimler:

Bir ilacın absorbsiyonu, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu (ADME döngüsü) süreçlerindeki değişiklikler plazma düzeylerinde değişkenliğe yol açarak ilacın biyoyararlanımını değiştirebilmektedir. Bunun sonucunda, ilaç etkisinde artma, azalma veya toksik etkiler meydana gelebilmektedir (54).

Emilim (Absorbsiyon):

Sindirim sistemi üzerinde işlevsel etkileri olan çeşitli ilaçlar, ilaçların biyoyararlanımını değiştirebilecek İİE'lerinin ortaya çıkmasına uygun bir zemin hazırlamaktadır (49). Emilim düzeyindeki etkileşimler ise, bir ilacın başka bir ilacın uygulama yerindeki emilim (absorbsiyon) hızını ya da derecesini farklı mekanizmalarla etkilemesi durumu olarak tanımlanmaktadır (55). Emilim düzeyinde gerçekleşen ilaç etkileşimleri; mezenterik kan akımında, gastrointestinal geçiş süresinde ve mide pH'sındaki değişimler; şelasyon yoluyla kompleks oluşumu, epitel bütünlüğünün bozulması, gastrointestinal florada bozulma, intestinal epitelde bulunan P-glikoprotein (P-gp) ve sitokrom P450 (CYP) enzimlerinin indüksiyonu/inhibisyonu sonucu presistemik metabolizmanın etkilenmesi gibi mekanizmalarla gerçekleşebilmektedir (46).

Mide asiditesini etkileyen bir ilaç, katı oral farmasötik formdaki başka bir ilacın parçalanmasını, çözünmesini ve dolasıyla emilim hızını değiştirebilmektedir (56, 57). Oral yolla alınan ilaçların çoğunun çözünmesi ve emilebilmesi için mide pH'sının 2,5-3 arasında olması gerekmektedir. Dolayısıyla, gastrik pH'yı artırabilen antiasitler, antikolinerjikler, proton pompa inhibitörleri (PPİ) veya H_2-reseptör antagonistleri gibi ajanlar, birlikte kullanıldıkları diğer ilaçların farmakokinetik özelliklerini etkileyebilmektedir (Örneğin; PPİ veya antiasitler ile ketokonazol ya da itrakonazolün birlikte kullanımı, antifungal ilaçların emilimini azaltabilmektedir) (49).

Gastrointestinal lümende bulunan bir ilaç, başka bir ilaçla bağlanarak kompleks oluşturabilmekte ve bu yolla diğer ilacın emilimini yavaşlatabilmekte veya tamamen engelleyebilmektedir. (49, 58). Osteoporoz tedavisinde kullanılan alendronat gibi ajanların biyoyararlanımı oldukça düşüktür (%0,5-2) ve kalsiyum içeren maden suyu veya süt gibi

ürünlerle birlikte kullanımları, kalsiyum iyonlarıyla kompleks oluşumu nedeniyle bu oranı daha da düşürmektedir (50). Tetrasiklinler de (örneğin doksisiklin ve minosiklin) gastrointestinal lümende metal iyonlarıyla (kalsiyum, magnezyum, alüminyum, demir vb.) kompleks oluşturarak emilimlerinin belirgin şekilde azalmasına neden olabilmektedir (49, 50, 59, 60).

Gastrointestinal lümenden geçişi hızlandıran ilaçlar (metoklopramid, sisaprid ve katartikler), ilacın mukozal emilim yüzeyi ile temas süresini kısaltarak emilim oranında düşüşe neden olabilmektedir. Örneğin, metoklopramid mide boşalmasını hızlandırarak digoksin ve teofilin gibi ilaçların emilimini azaltabilmektedir (49). Antikolinerjik ilaçlar ise tam tersi etki göstererek mide boşalma hızını yavaşlatabilmektedir (61).

Bakteriyel floranın mide ve ince bağırsaktaki yoğunluğu kolona kıyasla daha düşüktür. Bu nedenle ince bağırsaktan iyi emilen ilaçlar bakteriyel flora değişikliklerinden daha az etkilenirken, kolondan emilen ilaçlar bu değişikliklerden daha fazla etkilenmektedir. Geniş spektrumlu bazı antibiyotiklerin (eritromisin ve tetrasiklin gibi) gastrointestinal sistem florası üzerindeki etkileri, bağırsakta metabolize edilen ilaçların (örneğin digoksin) biyoyararlanımında değişikliklere neden olabilmektedir (61).

P-glikoprotein (P-gp), ilaçların ve endojen maddelerin hücrelerden efluks mekanizmasıyla uzaklaştırılmasını sağlayan bir taşıyıcı membran proteinidir. İlk olarak tümör hücrelerinde kemoterapi direncinin nedenlerinden biri olarak tanımlansa da; karaciğer, ince bağırsak, kolon, böbrek, kalp, beyin, testis, periferik sinirler ve adrenal bezler gibi birçok dokuda eksprese edildiği bildirilmiştir. P-glikoprotein, ilaçları ve metabolitlerini hücre dışına taşıyarak emilim, dağılım ve eliminasyonu etkileyebilmektedir (50, 56, 58, 61). İlaç-ilaç etkileşimlerinde önemli bir role sahip olan P-gp'yi inhibe eden veya indükleyen ilaçlar, P-gp substratı olan ilaçlarla eş zamanlı kullanıldıklarında bu ilaçların biyoyararlanımını etkileyebilmektedir (56, 58, 61). Örneğin; P-gp substratı olan digoksin ile P-gp'yi indükleyen rifampisinin birlikte kullanımında digoksinin biyoyararlanımı azalabilmekte, P-gp inhibitörü verapamil ile birlikte kullanıldığında ise artabilmektedir (50, 58, 62).

Dağılım:

İlaçlar emilim sonrasında dolaşım sistemi aracılığıyla hedef dokulara taşınmaktadır (63). İlaçların vücuttaki dağılımı; ekstraselüler sıvı hacmi, yağ dokusu oranı, toplam vücut sıvısı ve plazma proteinlerine bağlanma kapasitesi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (64). İlaçların bağlandığı başlıca plazma ve doku proteinleri ise albümin, alfa-1 asit glikoprotein ve lipoproteinlerdir (49, 64).

Asidik ilaçlar genellikle albümine daha yüksek oranda bağlanırken, bazik ilaçlar alfa-1 asit glikoprotein ve lipoproteinlere daha yoğun bağlanmaktadır (61). Dağılım düzeyindeki İİE'leri genellikle plazma proteinlerine bağlanma aşamasında gerçekleşir (49). Aynı bağlanma bölgesi için yarışan bir ilaç diğer ilacın plazma proteinlerine bağlanma oranında azalmaya ve yer değiştiren ilacın serbest plazma konsantrasyonunda artışına neden olabilmektedir (61). Örneğin tüm tirozin kinaz inhibitörleri, plazma proteinlerine %90-99 arasında değişen yüksek oranlarla bağlanmaktadır. Bu durum, teorik olarak onları varfarin ve fenitoin gibi benzer şekilde yüksek afiniteye sahip ilaçlarla etkileşime açık hale getirebilir. Ancak bu etkileşimlere ilişkin ilişkin güçlü klinik kanıtlar bulunmamaktadır. Bu etkileşimlerin diğer mekanizmalarla açıklanması daha olasıdır (65).

Varfarin ile diklofenak, albümin proteinine benzer afiniteyle bağlanmaktadır. Bu nedenle kronik varfarin tedavisi alan hastalarda diklofenak kullanımı, varfarinin bağlanma bölgesinden yer değiştirmesine neden olabilmektedir. Serbest varfarinin plazma konsantrasyonundaki artış, ciddi hemorajik reaksiyonlara yol açabilmektedir (49).

Metabolizma:

Metabolizma düzeyindeki İİE'leri, özellikle karaciğer ve gastrointestinal sistemde yer alan ve çok sayıda ilacın biyotransformasyonundan sorumlu CYP enzim sistemi aktivitesindeki değişiklikler yoluyla meydana gelmektedir (46). İlaç metabolizmasında gerçekleşen kimyasal reaksiyonlar, genellikle faz 1 (oksidasyon, redüksiyon veya hidroliz) ve faz 2 (glukuronik asit, sülfat veya asetat ile konjugasyon) reaksiyonları olarak sınıflandırılmaktadır. İlaçlar böbrekler yoluyla atılmadan önce bu metabolik süreçlerinden bir ya da birkaçına uğrayabilmekte olup, bunlardan en kritik olanları oksidasyon ve glukuronik asitle konjugasyon reaksiyonlarıdır. Karaciğer; enzim içeriği, büyük hacmi ve yoğun kanlanması nedeniyle ilaç metabolizmasının ana merkezi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte bağırsak, akciğer ve böbrekler de ilaç metabolizmasına katkıda bulunan diğer küçük metabolizma bölgeleri olarak tanımlanmıştır (66).

İlaç metabolizmasından sorumlu başlıca CYP izoenzimleri; CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4'tür. Bu izoenzimler arasında CYP3A4'ün rol oynadığı metabolik reaksiyonların, klinikte önemli İİE'lerine sebep olduğu bildirilmiştir (67). Kliniklerde reçete edilen ilaçların yaklaşık %30-50'sinin CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize edildiği rapor edilmektedir (68). Sitokrom P450 enzimlerinin inhibe edilmesi veya indüklenmesi sonucunda İİE'leri ortaya çıkabilmekte ve eş zamanlı kullanılan ilaçların metabolizma hızları değişebilmektedir (Tablo 2.2) (69, 70). Sitokrom P450 izoenzimleri ile etkileşime giren ilaçlar, substratlar, indükleyiciler veya inhibitörler olarak sınıflandırılmaktadır (71). Sitokrom P450 enzimiyle metabolize olan bir ilacın biyotransformasyonu enzim indüksiyonu sonucunda artarken, ilaç plazma düzeyi düşebilmektedir; buna karşılık enzim inhibisyonu sonucu ilacın biyotransformasyonu azalmakta ve plazma düzeyi yükselebilmektedir. Ayrıca ilaç dozu ve eş zamanlı kullanımlar, yaş, genetik özellikler ve karaciğer hastalıkları gibi faktörler de enzim inhibisyonunu ve indüksiyonunu etkileyebilmektedir (71). İlaç etkileşimleri açısından bu enzimlerin klinik önemi, indükleyici ve inhibitörlerin genellikle belirli CYP izoformlarını hedef alması ve bu nedenle yalnızca seçili ilaçların metabolizmasını etkileyebilmesinden kaynaklanmaktadır. Örneğin ketokonazol, CYP1A (örneğin teofilin), CYP2C (örneğin diazepam) veya CYP2D (örneğin metoprolol) alt aileleri tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe etmezken, CYP3A alt ailesi (örneğin midazolam) tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe edebilmektedir (61).

Tablo 2.2. Sitokrom P450 enzim sistemini içeren yaygın ilaç-ilaç etkileşim örnekleri (72)

İlaç(lar)	**Enzim inhibitörü/ indükleyicisi**	**İlaç(lar)**	**Metabolize edici enzim**	**Olası klinik etki**
Amiodaron	CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörü	Varfarin	CYP2C9	Varfarin düzeyindeki artışa bağlı kanama riski
Klaritromisin, Eritromisin, Telitromisin	CYP3A4 inhibitörü	Simvastatin, Verapamil	CYP3A4	Simvastatin düzeyindeki artışa bağlı miyopati ve rabdomiyoliz. Verapamil düzeyindeki artışa bağlı hipotansiyon ve QT intervali uzaması
Diltiazem, Verapamil	CYP3A4 inhibitörü	Prednizon	CYP3A4	Prednizolon düzeyindeki artışa bağlı immünosüpresyon
Fluoksetin, Paroksetin	CYP2D6 inhibitörü	Risperidon, Tramadol	CYP2D6	Risperidon düzeyindeki artışa bağlı ekstrapiramidal advers etkiler. Aktif metabolit seviyesindeki düşüşe bağlı analjezik etkide azalma
Metronidazol	CYP2C9 inhibitörü	Varfarin	CYP2C9	Varfarin düzeyindeki artışa bağlı kanama riski

Enzim indüksiyonu:

Sitokrom P450 enzimlerinin indüksiyonu, bir ilacın enzim proteinlerinin sentezini artırarak CYP enzimlerinin metabolik kapasitesini artırması sonucunda ortaya çıkmaktadır (64). Enzim indüksiyonu; indükleyici ilacın dozu, farmakokinetik özellikleri ve etkilenen enzimin aktivitesine bağlı olarak genellikle birkaç gün veya hafta içerisinde gelişmektedir. İndükleyici ilacın kesilmesinden sonra da indüksiyon etkisi bir süre daha devam edebilmektedir (61). Bu süreç, etkilenen ilacın konsantrasyonunun azalmasına sebep olarak terapötik etkinliğinin azalmasına yol açabilmektedir (73). Sitokrom P450 enzimlerinin prototipik indükleyicisi rifampisin olarak bildirilmektedir (74). Bunun yanı sıra fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin de klinik uygulamada güçlü enzim indükleyicileri arasındadır (61, 67, 71). Yarılanma ömrü kısa olan indükleyici ilaçların (örneğin rifampisin), yarılanma ömrü uzun (örneğin fenitoin) olanlara kıyasla metabolizmayı daha hızlı indüklemesinin temel nedeni, kararlı durum konsantrasyonuna daha hızlı ulaşmalarıdır (61). Enzim indüksiyonu genellikle ilacın farmakolojik etkisinin azalmasına neden olmakla birlikte, ana bileşik ön-ilaç ise farmakolojik etkinlikte artış da gözlenebilmektedir (61, 75).

Enzim inhibisyonu:

Enzim inhibisyonu, indüksiyonun aksine daha hızlı gelişmekte ve karaciğerde inhibitör ilacın yeterli konsantrasyona ulaşmasıyla ortaya çıkmaktadır (61, 71). İnhibisyon, iki ilaç arasında kompetitif veya non-kompetetif mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. Non-kompetitif inhibisyonda inhibitör ilaç, enzimin aktif bölgesinden farklı bir bölgeye bağlanarak enzim aktivitesini azaltmakta ve konformasyonel değişikliklere neden olabilmektedir (68). Enzim inhibisyonu genellikle geri dönüşlü olup, bu tür etkileşimlerin klinik önemi; her iki ilacın konsantrasyonuna, yarılanma ömrüne ve hastayla ilgili bireysel değişkenlere bağlı olarak belirlenmektedir (71). Bu tip İİE'lerinde, oral antikoagülanlar, siklosporin ve fenitoin gibi terapötik aralığı dar ilaçların etkilenme ihtimalleri daha yüksektir (61).

İnhibitör ne kadar güçlüyse, klinik uygulamalarda İİE'ye yol açma olasılığının o kadar fazla olduğu belirtilmektedir. Bunun yanı sıra zamana bağlı inhibisyon önemli bir faktördür; bir ilacın inhibitör gücü, aktif metabolitlerin oluşumu veya enzimin mekanizma bazlı inaktivasyonu nedeniyle zamanla artabilmekte ve uzun süreli yanıtlara neden olabilmektedir. Zamana bağlı CYP inhibisyonlarının ciddi in vivo İİE'lerine neden olduğu bildirilmiştir. Örneğin güçlü bir CYP3A ve P-gp inhibitörü ve kalsiyum kanal blokeri olan mibefradilin,

CYP3A ve P-gp substratı ilaçlarla ciddi İİE'lere neden olduğu bildirilerek 1998 yılında piyasadan geri çekildiği rapor edilmiştir (61, 76).

Klinikte yaygın kullanılan bir PPİ olan omeprazol; başlıca CYP2C19 ve CYP3A4 izoenzimleri tarafından metabolize edilen bir ön-ilaçtır. Bu enzimler tarafından metabolize edilen diğer PPİ'lere kıyasla CYP2C19'a daha yüksek afinite göstermesi nedeniyle, CYP2C19 izoenziminin aracılık ettiği İİE'leri için daha yüksek risk potansiyeline sahiptir. Omeprazolün, CYP2C19 ile metabolize edilen fenitoin, varfarin ve diazepam gibi ilaçların klerensini azalttığı rapor edilmiştir (77).

Eliminasyon (Atılım):

Eliminasyona bağlı İİE'leri, eliminasyon sürecinin herhangi bir aşamasında meydana gelebilmektedir. İlaç eliminasyonu; metabolik süreçler (örneğin hepatik metabolizma) ile ilaçların suda daha kolay çözünür metabolitlerine dönüştürülmesini ve sonrasında böbrekler aracılığıyla atılımını içerebileceği gibi, bazı ilaçlarda doğrudan renal atılımla da gerçekleşebilmektedir (66). Eliminasyondan sorumlu en önemli organ olan böbrekler, ilaçlar ve metabolitlerinin vücuttan değişmeden veya metabolize edilmiş formlarıyla itrah edilmesini sağlayan esas organdır (61). Böbrekler yoluyla atılım; glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve tübüler reabsorpsiyon basamaklarını içermektedir. Bu basamaklarda gerçekleşen değişiklikler sonucunda ilaçlar böbreklerden metabolize olmadan veya farmakokinetiği değişmiş biçimde atılabilmekte, buna bağlı olarak da ilacın klinik etkisi değişebilmektedir (61, 66, 78). İlacın vücuttan atılma hızı, plazma proteinlerine bağlanma oranı, böbrek klerensi, renal kan akımı ve idrar pH'sı gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak değişmekte, bunun sonucunda da ilaçların farmakokinetiği değişebilmektedir (61).

İki ilaç aynı taşıyıcı proteini kullanıyorsa eş zamanlı kullanımlarında ilaçlardan biri taşıyıcıya bağlanarak diğerinin atılımını engelleyebilmektedir. Bu durum, ikinci ilacın vücutta daha uzun süre kalmasına, etki süresinin uzamasına ve advers etkilere neden olabilmektedir (47, 55). Örneğin; böbrekte P-gp pompasını inhibe eden verapamil, kinidin, itrakanozol, amiodaron, klaritromisin, ritonavir gibi ajanlar, P-gp substratı olan digoksinin tübüler sekresyonunu azaltarak renal atılımını engelleyebilmekte, böylelikle plazma düzeyi artan digoksinin toksik etkileri meydana gelebilmektedir (47, 79). İlaçlar arasındaki bu kompetisyon, terapötik avantaj sağlanmak için de kullanılabilmektedir. Probenesid, penisilinlerin renal atılımını azaltarak plazma konsantrasyonunu artırabilmektedir (61, 80, 81). Bronşektazili altı hasta üzerinde yapılan pilot bir çalışmada, düşük doz amoksisilinle birlikte uygulanan

probenesidin, tek başına yüksek doz uygulanan amoksisilin ile benzer klinik yanıtlar sağladığı rapor edilmiştir (82). Benzer şekilde simetidin ve metforminin birlikte kullanılması da kompetitif inhibisyon yoluyla İİE'ye yol açmakta; bu etkileşim sonucu metforminin plazma konsantrasyonunun %50 oranında arttığı ve 24 saatlik renal klirensinin %27 oranında azaldığı bildirilmiştir (83).

Plazma ya da idrar pH'sındaki değişiklikler, ilaçların pasif tübüler geri emilim oranını etkileyerek renal eliminasyon hızında artışa veya azalmaya yol açabilmektedir (84). Ancak bu tür etkileşimlerin klinik önemi sınırlıdır; çünkü zayıf asit ve baz özellikteki ilaçların çoğu karaciğerde metabolize edilerek inaktive edilmektedir. Klinik pratikte bu mekanizmadan genellikle zehirlenme durumlarında ilaçların renal itrahını artırmak ve toksik etkilerini azaltmak amacıyla yararlanılmaktadır. Örneğin salisilat zehirlenmesinde, intravenöz sodyum bikarbonat uygulaması ile idrar pH'sı 7,5-8,5 aralığına yükseltilerek salisilat eliminasyonu hızlandırılmaktadır (61, 85).

Renal kan akımı, kalbin vücuda dakikada pompaladığı kan hacmi ve ilaçların plazma proteinlerine bağlanma oranı, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) etkileyebilmektedir (61, 66). Renal kan akımındaki değişikliklerin GFR'yi etkilemesiyle ilaçların renal klirensi de değişebilmektedir. Örneğin düşük doz furosemidin GFR'yi azaltarak gentamisin ve sefaloridin gibi bazı antibiyotiklerin renal klirensini azaltabileceği belirtilmektedir (66). Renal vazodilatör olan prostaglandinler tarafından kısmen kontrol edilen renal kan akımı, prostaglandin sentez inhibitörleri tarafından inhibe edildiğinde (örneğin indometazin), lityumun renal itrahı azalabilmekte ve plazma konsantrasyonu artabilmektedir. Ancak bu etkileşimin temel mekanizması aydınlatılamamıştır (61, 86). Bazı farmakolojik ajanlar, glomerüler filtrasyon ve tübüler reabsorbsiyon mekanizmalarını etkileyebilmekte, böylelikle diğer ilaçların eliminasyonunu değiştirebilmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ; örneğin kaptopril), glomerüler filtrasyon basıncını azaltarak lityumun tübüler reabsorbsiyonunu artırabilmekte ve sonuç olarak lityum plazma konsantrasyonlarında yükselmeye sebep olabilmektedir (55, 87).

Terapötik aralığı dar olan ilaçlar, renal düzeydeki ilaç etkileşimlerine karşı özellikle hassastır. Bu tür ilaçlar renal atılımı etkileyen diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında, daha sıkı takip ve doz ayarlamaları gerekebilmektedir (84). Benzer şekilde kronik böbrek hastalığı (KBH) bulunan kişilerde, ilaçların hem renal hem de renal olmayan klirensi etkilendiğinden, olası İİE risklerine karşı doz ayarlaması yapılması gerekebilmektedir (88).

Farmakodinamik etkileşimler:

Farmakodinamik İİE'leri, farmakokinetik İİE'lerin aksine etkileşime giren ilaçların plazma konsantrasyonları değişmeksizin, bir ilacın farmakolojik etkisinin diğer ilacın farmakolojik etkisinden etkilenmesiyle ortaya çıkmaktadır (89). Bu etkileşimler çoğu zaman aynı reseptör ya da fizyolojik sistem üzerinde etki gösteren ilaçların birlikte kullanılmasıyla gelişmekte, sinerjik, aditif veya antagonist etkiler şeklinde görülebilmektedir. (55, 61, 89). Farmakodinamik etkileşimler, zararlı ve istenmeyen etkilere neden olabileceği gibi hasta lehine de kullanılabilmektedir. Farmakodinamik İİE, sinerjizma ve antagonizma olarak iki ana grupta sınıflandırılabilmektedir. Sinerjizma, kullanılan ilaç kombinasyonunun toplam etkisinin, tek tek ilaçların aditif etkileri toplamından daha fazla olduğu, antagonizma ise ilaç kombinasyonunun toplam etkisinin aditif etkiden daha düşük olduğu durumda ortaya çıkmaktadır (89).

Sinerjizma:

Sinerjizma, bir ilacın diğer ilacın etkisini artırma derecesine göre; iki ilacın ayrı ayrı oluşturdukları etkilerin toplamı, birlikte oluşturduğu toplam etkiye eşitse 'aditif etki', bu toplamdan daha fazlaysa 'supra-aditif etkileşim (potansiyalizasyon)' olarak sınıflandırılmaktadır (47). Trisiklik antidepresanlar ile lityumun eş zamanlı kullanılması sonucu gözlenen artmış antidepresan etki, sinerjik etkileşime örnek olarak gösterilebilir (90). Ginkgo biloba ekstrelerinin, varfarin (antikoagülan) veya tiklopidin (antiplatelet) gibi ilaçlarla birlikte kullanılması durumda, ekstrelerin trombosit aktive edici faktör'ü inhibe etmesi nedeniyle bu ilaçların etkileri potansiyalize olmakta ve kontrolü güç hemorajiler görülebilmektedir (91). Benzer şekilde bakteriyostatik etkili sülfonamid ve trimetoprim antibiyotikleri kombine edildiğinde potansiyalizasyon ile bakterisidal etki meydana gelmektedir (92, 93).

Antagonizmaya bağlı etkileşimler:

Farmakodinamik düzeyde antagonizma; kimyasal, fizyolojik ve farmakolojik antagonizma olarak sınıflandırılabilmektedir. Bir ilacın başka bir ilaçla kimyasal bağlanma sonrası etkisiz hale getirilmesi kimyasal antagonizma olarak tanımlanır. Heparin ile protamin arasındaki etkileşim bir kimyasal antagonizma örneğidir. Fizyolojik antagonizma, bir ilacın etkisinin, farklı bir reseptör ya da mekanizma ile zıt yönde etki gösteren başka bir ilaç tarafından azaltılması veya ortadan kaldırılmasıdır. Noradrenalin ile nitratlar birlikte kullanıldıklarında sırasıyla vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yaparak birbirlerinin etkilerini azaltabilmektedir ve bu etkileşim bir fizyolojik antagonizma örneğidir. Aynı reseptör bölgesine bağlanabilen iki

ilaç ya da bir endojen madde bir ilaç arasında gerçekleşen etkileşimler ise farmakolojik antagonizmalardır. Farmakolojik antagonizmalar kompetitif veya non-kompetitif olarak sınıflandırılabilmektedir (47). Opioid antagonisti nalokson ve benzodiazepin antagonisti flumazenil gibi ajanlar farmakolojik antagonizma örneklerindendir (58, 92, 94)

Reseptör agonistleri ve antagonistleri arasındaki etkileşimlerin bir kısmı da klinik açıdan terapötik faydalı olabilmektedir (92). Örneğin K vitamini, varfarinin antikoagülan etkisini antagonize ederek hemorajinin önlenmesinde katkı sağlayabilmektedir (94).

Farmasötik etkileşimler (Geçimsizlik, İnkompatibilite):

Farmasötik etkileşimler, ilaçlar vücuda uygulanmadan önce gerçekleşen ve ilaçların stabilitesini, etkinliğini bozabilen fiziksel ya da kimyasal etkileşimlerdir (95, 96). Bu tür etkileşimlerle genellikle parenteral tedaviler sırasında karşılaşılmaktadır (47). Fakat diğer farmasötik formlarda da (topikal veya inhaler) uygunsuz yardımcı madde kombinasyonları nedeniyle meydana gelebilmektedir (97). Farmasötik geçimsizlikler genellikle partikül oluşumu, çökelti ve bulanıklık şeklindedir ama nadiren gaz çıkışı şeklinde de kendini gösterebilmektedir (Tablo 2.3) (98, 99). Örneğin, fenitoinin dekstroz çözeltileriyle karıştırılması sonucu çökelti oluşurken; dopaminin alkali çözeltilerle karıştırılması renk değişimine yol açabilmektedir (100, 101).

Aminoglikozid grubu antibiyotikler (örneğin gentamisin), birçok beta-laktam grubu antibiyotikle (örneğin ampisilin) farmasötik olarak geçimsizdir ve aynı solüsyon içerisinde uygulandıklarında etkinliklerini kaybedebilmektedir (97, 102). Yapılan çalışmalarda intravenöz geçimsizliği önlemek için; çok lümenli katater kullanılması, hat-içi infüzyon filtrelerinin tercih edilmesi ve ilaç uygulamaları arası uygun bir sıvı ile intravenöz hattın yıkanması gibi önlemlerin alınmasına dikkat çekilmiştir (99).

Tablo 2.3. Farmasötik ilaç-ilaç etkileşimi örnekleri

Geçimsizlik türü	Geçimsiz ilaç kombinasyonu	Geçimsizlik sonucu
Fiziksel (çökelme)	Midazolam+Hidrokortizon	Çökelme, partikül oluşumu (103)
Fiziksel (çökelme)	Meropenem+Pantoprazol	Çökelme, partikül oluşumu (99)
Kimyasal (asit-baz)	Kalsiyum tuzları+Fosfat tuzları	Kalsiyum fosfat çökeltisi (parenteral beslenmede) (104)
Kimyasal (asit-baz)	Zıt yüklü organik ilaç tuzları	Non-iyonize form oluşumu (96, 104)

2.3. Kardiyoloji Ünitelerinde İlaç-İlaç Etkileşimleri

Kardiyoloji kliniklerinde en çok reçete edilen ilaç grupları arasında antiplateletler (örneğin aspirin, klopidogrel), statinler (örneğin atorvastatin), beta-blokörler (örneğin metoprolol), ACEİ'ler (örneğin ramipril), nitratlar (örneğin izosorbid dinitrat), antikoagülanlar (örneğin düşük molekül ağırlıklı heparinler), trombolitikler (örneğin streptokinaz) ve opioid analjezikler yer almaktadır. Bunların yanı sıra PPİ'ler, antiemetikler, antibiyotikler, anksiyolitikler ve diğer antihipertansifler de sıklıkla kullanılmaktadır (105-107).

Polifarmasi tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmakla beraber, kardiyoloji kliniklerinde giderek artış göstermektedir (11, 108, 109). Özellikle KKY ve diğer kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde, komorbid durumların da varlığında polifarmasinin dikkatle yönetilmesi gereklilik haline gelmiştir (11, 109, 110). Polifarmasinin hasta sonuçları üzerindeki etkileri karmaşık olup; İİE, advers ilaç reaksiyonları, tedaviye uyumda azalma ve yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (11, 111, 112).

Kardiyoloji hastalarında komorbidite ve polifarmasi prevalansının yüksek olması nedeniyle İİE'leri kardiyoloji kliniklerinde oldukça önemli bir konudur (113-115). Literatürdeki çalışmalarda, Shakeel ve ark. (116) %96,9, Murtaza ve ark. (117) %91,6 ve Kovačević ve ark. (118) %94,7 oranında İİE prevalansı bildirmiştir. Xi'an Jiaotong Üniversitesi Kardiyotorasik Yoğun Bakım Ünitesi'nde 203 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada ise İİE prevalansı %84,2 olarak raporlanmıştır (119). Yaş, cinsiyet, komorbidite varlığı, reçete edilen ilaç sayısı ve türü, fiziksel aktivite eksikliği, sağlıksız beslenme, sigara kullanımı ve stres de kardiyoloji kliniklerinde İİE'lerinin yüksek prevalansından sorumlu diğer risk faktörleridir (114, 116). İlaç-ilaç etkileşimleri sonucu en sık karşılaşılan klinik problemler; kanama, aritmi

riski (özellikle QT intervalinin uzaması), üriner sistem bozuklukları, elektrolit anormallikleri, kan basıncı ve kalp hızının kontrolünde yetersizliklerdir (Tablo 2.4) (115, 120-122).

Tablo 2.4. Sık görülen ilaç-ilaç etkileşimleri ve klinik sonuçları

Sık Görülen Etkileşimler	**Klinik Sorun**
Antikoagülan + Antiplatelet (115, 117)	Kanama
Antiaritmik + Diğer kardiyak ilaçlar (121, 123)	QT intervali uzaması/aritmi
Diüretik + ACEİ/Anjiyotensin Reseptör Blokörü (ARB)/Spironolakton (115, 117)	Elektrolit dengesizliği
ACEİ/ARB + Diüretik/Spironolakton (122, 124)	Üriner sistem bozukluğu
Beta-bloker + Diğer antihipertansif ajanlar (122, 124)	Kan basıncı/ritim problemleri

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu izni (02.09.2024 tarihli ve TÜTF-GOBAEK 2024/352 protokol nolu) alındıktan sonra başlatıldı (Ek 1).

3.1. Araştırmanın Tipi

Geriye dönük, tek merkezli, tanımlayıcı ve gözlemsel bir araştırmadır.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Servisi ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2024-1 Temmuz 2024 tarihleri arasında yatışı olan 18 yaş ve üzeri 1187 hastanın verisine ulaşıldı. Dışlama kriterlerini taşıyan 136 hasta mevcuttu (vefat eden 78, herhangi bir ilaç tedavisi almayan 50, dosya bilgilerine erişilemeyen 8 hasta) ve bu hastalar dışlanarak 1051 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri gerekli izinler alındıktan sonra dijital ortamda Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) taranarak değerlendirildi.

3.2.1. Dışlama Kriterleri:

- Yatış süresince ilaç tedavisi almayan hastalar
- Yaşam beklentisi <6 ay olan ciddi ve terminal dönem hastalık tanısı bulunan ve vefat eden hastalar
- Dosya bilgilerine erişilemeyen hastalar (eksik ya da silinmiş kayıt)

3.3. Veri Kaynakları ve Toplanan Değişkenler

Hastalara ait demografik ve klinik özellikler, elektronik olarak arşivlenmiş ilaç orderları, 12-derivasyon EKG kayıtları ve biyokimyasal laboratuvar test sonuçları HBYS üzerinden incelenerek aşağıdaki veriler kaydedildi.

- Demografik özellikler: yaş, cinsiyet
- Klinik özellikler: başvuru ve taburculuk tarihleri, yatış tanıları, yatış süreleri, komorbiditeler

- İlaç bilgileri:
    - Yatış süresince order edilen tüm ilaçlar ve ilaç etkin maddeleri (gün bazında)
    - QT intervali uzatıcı ilaç etkin maddeleri (AzCERT/CredibleMeds QT drugs list'e göre)
    - QT intervali uzatıcı ve toplam ilaç etkin madde sayısı (polifarmasi açısından) kaydedildi.
- EKG bulguları: ritim, kalp hızı, QT_c intervali (Bazett Formülüne göre) kaydedildi
- Laboratuvar parametreleri: Serum magnezyum, potasyum, kalsiyum düzeyleri incelendi.

3.4. QT Uzatıcı İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi:

QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimleri (QT-İİE)'nin dereceleri (hafif, orta, ciddi, kontrendike) (Tablo 3.1) ve olası mekanizmalar (farmakokinetik, farmakodinamik); Drugs.com, Drug-Drug Interactions Checker, Epocrates Multicheck Online Drug Interaction Checker, Medscape Drug Interaction Checker ve UpToDate's Lexicomp® Drug Interactions online veri tabanları kullanılarak değerlendirildi.

Tablo 3.1. İlaç– ilaç etkileşim risk kategorileri (115, 125, 126)

Kategori	Ciddiyet	Etkileşim Durumu	Klinik Sonuç ve Önerilen Yaklaşım
A	Bilinmeyen	Bilinen bir etkileşim yoktur.	Herhangi bir önlem veya değişiklik gerektirmez.
B	Hafif	Etkileşimin sınırlı klinik etkileri olabilir.	Genellikle tedavi değişikliği gerektirmez.
C	Orta	Etkileşim olabilir.	Hastanın durumu etkilenebilir. Tedavi izlenmeli, gerekirse doz ayarlaması veya ilaç değişimi yapılmalı.
D	Ciddi	Ciddi etkileşim riski vardır.	Hayatı tehdit edici sonuçlar doğurabilir. Tedavide değişiklik ve tıbbi müdahale gerekebilir.
X	Kontrendike	Birlikte kullanım uygun değildir.	İlaçların birlikte kullanımları kontrendikedir.

QT-uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açan ilaçlar WHO İlaç İstatistikleri Metodolojisi İş birliği Merkezi'nin ATC sınıflandırma sistemine ve AzCERT TdP risk kategorilerine göre sınıflandırıldı (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. QT intervali uzamasıyla ilişkili ilaçların torsades de pointes risk kategorileri

TdP Risk Kategorisi	Tanım	Örnek İlaçlar
Bilinen Risk (KR)	QT uzamasına ve TdP'ye neden olduğu kanıtlanmış ilaçlar	Amiodaron, Sotalol, İvabradin, Sitalopram, Haloperidol, İbutilid (3, 5)
Olası Risk (PR)	QT uzamasına neden olduğu bilinen, ancak TdP ile güçlü ilişkisi olmayan ilaçlar	Alfuzosin, Mirtazapin, Apomorfin, Nikardipin (3, 5)
Koşullu Risk (CR)	Sadece belirli koşullarda (ör. elektrolit bozukluğu, doz aşımı) TdP riskine sahip ilaçlar	Fluoksetin, Furosemid, Pantoprazol, Esomeprazol, Famotidin, Doksepin (3, 5)
Konjenital UQTS hastalarının kaçınması gereken ilaçlar (SR)	Konjenital UQTS hastaları için TdP riski oluşturduğuna dair kanıtlar bulunan ilaçlar[1]	Furosemid, Amantadin, Dobutamin, Diltiazem, Metaproterenol (5)

[1]Bu kategoride yer alan ilaçlar, diğer 3 risk kategorisinde yer alan ilaçları ve QT intervalini uzatmayan ancak stimulan etkilerinden dolayı aritmiye neden olan diğer ilaçları da içerir.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler hasta düzeyinde gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri görsel (histogram, Q–Q plot) yöntemlerle değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SS), normal dağılmayan sürekli değişkenler ise medyan (minimum–maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenler hasta sayısı ve yüzde [n (%)] şeklinde raporlandı.

QT interval uzaması olan ve olmayan hastalar arasındaki karşılaştırmalarda, sürekli değişkenler için dağılım özelliklerine göre iki örneklem t-testi veya Wilcoxon rank-sum testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi veya beklenen hücre sayılarının düşük olduğu durumlarda Fisher'ın kesin testi uygulandı.

QT intervalini uzatma potansiyeline sahip risk faktörlerinin prevalansı, toplam hasta sayısı üzerinden hesaplanarak tanımlayıcı istatistiklerle sunuldu. QT intervali uzatıcı ilaç yükü, hasta başına QT intervali uzatıcı ilaç sayısı olarak değerlendirildi ve 0, 1, 2 ve ≥3 kategorileri şeklinde

sınıflandırıldı. Ayrıca, en az bir QT intervali uzatıcı ilaca maruziyet durumu ikili değişken (var/yok) olarak tanımlandı.

QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimleri, hasta bazında metinsel liste şeklinde kaydedildi. Bu nedenle, total etkileşim listeleri yalnızca tanımlayıcı analizlerde kullanıldı. Hasta başına QT-İİE sayısı sayısal bir değişken olarak ele alındı ve ortalama ± SS ile medyan (minimum–maksimum) değerleri raporlandı. En sık görülen QT-İİE'leri, etkileşim çiftleri düzeyinde frekans analizleri yapılarak ilk 10 etkileşim çifti şeklinde sunuldu.

QT intervali uzaması ile QT-İİE varlığı arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu kapsamda iki ayrı model kuruldu. İlk modelde, sonuç değişkeni QT intervali uzaması (var/yok) olarak tanımlandı ve QT-İİE varlığı ana açıklayıcı değişken olarak ele alındı. Ham modelin ardından, yaş, cinsiyet, elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi), QT intervali uzatıcı toplam etkin madde sayısı ve seçilmiş klinik komorbiditeler (HT, DM, KAH, KBH, AF ve KKY) için ayarlama yapılarak çok değişkenli analiz gerçekleştirildi.

İkinci modelde, sonuç değişkeni QT-İİE varlığı (var/yok) olarak tanımlandı ve QT-İİE gelişimini öngören faktörler değerlendirilmek üzere yaş, cinsiyet, elektrolit bozuklukları, QT uzatıcı toplam ilaç sayısı, klinik komorbiditeler ve yatış tanıları modele dâhil edildi. Bu iki model yaklaşımı ile QT-İİE'nin oluşumunu belirleyen faktörler ile QT interval uzaması üzerindeki bağımsız etkisi birbirinden ayrıştırıldı.

Lojistik regresyon sonuçları odds oranı (OR), %95 güven aralığı (GA) ve p-değeri ile raporlandı. Tüm istatistiksel testler iki yönlü olarak gerçekleştirildi ve $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Analizler R versiyon 4.4.2 yazılımı (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

Çalışmamızda toplam 1051 hasta değerlendirildi. Hastaların %36,0'sı kadın (n=378), %64'ü erkek (n=673) idi. Hastaların %1,4'ü 18-30 yaş (n=15), %2,6'sı 31-40 yaş (n=27), %9'u 41-50 yaş (n=95), %22,0'ı 51-60 yaş (n=235), %65'i 60 yaş ve üzerindeydi (n=679) (Tablo 4.1).

Hastaların yatış tanıları incelendiğinde; %58,0'i (n=610) akut koroner sendrom (AKS), %26,0'sı (n=274) kalp yetmezliği ve %15,0'i (n=156) aritmi tanılarıyla Kardiyoloji ünitesine kabul edilmişti (Tablo 4.1).

Hastaların yatış süreleri boyunca aldıkları ilaçlardaki toplam etkin madde sayıları değerlendirildiğinde; %49,0'unda (n=514) 10 ve üzeri, %17,0'sinde (n=175) 8-9, %14,0'ünde 6-7 ve %21,0'inde (n=216) 5 ve altı etkin madde kullanımı mevcuttu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik yapı

Özellik	**N = 1,051**[1]
Yaş grubu	
≤30	15 (%1,4)
31-40	27 (%2,6)
41-50	95 (%9,0)
51-60	235 (%22,0)
>60	679 (%65,0)
Cinsiyet	
Kadın	378 (%36,0)
Erkek	673 (%64,0)
Yatış tanısı	
Akut koroner sendrom	610 (%58,0)
Kalp yetmezliği	274 (%26,0)
Aritmi	156 (%15,0)
Diğer	11 (%1,1)
Toplam etkin madde sayısı	
≤5	216 (%21,0)
6-7	146 (%14,0)
8-9	175 (%17,0)
≥10	514 (%49,0)
[1]n (%)	

4.2. Uzun QT İntervali Risk Faktörlerinin Prevalansı

Değerlendirilen 1051 hastanın, 130'unda (%12,4) QT intervali uzatıcı ilaç kullanımı saptanmazken; en az bir QT intervali uzatıcı ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde, hastaların büyük çoğunluğunda QT intervali uzatıcı ilaç maruziyeti mevcuttu (n=921, %87,6). Hastaların 310'unda (%29,5) bir, 279'unda (%26,5) iki ve 332'sinde (%31,6) üç veya daha fazla QT intervali uzatıcı etkin madde kullanımı mevcuttu. Buna göre, hastaların %58,1'inde iki veya daha fazla QT intervali uzatıcı etkin madde kullanımı olduğu görüldü (Tablo 4.2). Hasta başına QT intervali uzatıcı etkin madde sayısı ortalama 2,01 ± 1,49 olarak hesaplandı.

Tablo 4.2. QT intervali uzatıcı etkin madde sayıları

QT intervali uzatıcı toplam etkin madde sayısı	**N = 1,051**[1]
0	130 (%12,4)
1	310 (%29,5)
2	279 (%26,5)
≥3	332 (%31,6)
[1] n (%)	

Hipertansiyon en sık eşlik eden klinik risk faktörü olup hastaların %67,0'sinde saptandı. İleri yaş (>65 yaş) oranı %49,0 idi. Diyabetes mellitus (DM) hastaların %40,4'ünde, iskemik kalp hastalığı/koroner arter hastalığı (KAH) ise %32,8'inde mevcuttu. AF %16,7, KKY %14,7 oranında görüldü. Kronik böbrek hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı prevalansı sırasıyla %6,3 ve %4,4 olarak saptandı.

Elektrolit bozuklukları değerlendirildiğinde, hipokalemi hastaların %14,8'inde, hipokalsemi %14,9'unda ve hipomagnezemi %1,5'inde izlendi (Tablo 4.3)

Tablo 4.3 QT intervalini uzatma potansiyeline sahip risk faktörlerinin sıklığı[1]

Risk faktörleri	**Hasta sayısı, n (%)**
≥1 QT intervali uzatıcı ilaç kullanımı	921 (87,6)
Kadın cinsiyet	378 (36,0)
Diyabetes mellitus	425 (40,4)
Hipertansiyon	704 (67,0)
İleri yaş (>65 yaş)	515 (49,0)
Atriyal fibrilasyon	176 (16,7)
Kalp yetmezliği	154 (14,7)
Kronik böbrek hastalığı	66 (6,3)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	46 (4,4)
İskemik kalp hastalığı/Koroner arter hastalığı	345 (32,8)
Hipokalemi	156 (14,8)
Hipokalsemi	157 (14,9)
Hipomagnezemi	16 (1,5)
[1]Yüzdeler toplam hasta sayısı (n=1051) üzerinden hesaplanmıştır.	

4.3. QT İntervali Uzaması Açısından Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 1051 hastadan 426'sı uzamış QT intervali, 383'ü normal QT intervali, 142'si sınırda uzamış QT intervaline sahipti. Yüz hastanın EKG verisine ise ulaşılamadı. QT intervali uzaması prevalansı hesaplanırken 100 hasta analize dahil edilmeyerek 951 hasta üzerinden değerlendirme yapıldı ve prevalans %44,8 olarak tespit edildi. QT intervali uzaması olan hastaların yaşı anlamlı olarak daha yüksekti (67,0 ± 12,6 ve 62,4 ± 12,8, p<0,001) ve 65 yaş üzeri hasta oranı bu grupta belirgin olarak daha fazlaydı (%56,0 ve %42,0, p<0,001). Cinsiyet dağılımı, QT intervali uzaması olan ve olmayan gruplar arasında benzerdi (%67,0 ve %63,0, p=0,30).

Kalp hızı QT intervali uzaması olan grupta daha yüksekti; medyan kalp hızı 80 (70–92) iken, QT uzaması olmayan grupta 71 (63–81) olarak saptandı (p<0,001).

Komorbiditeler değerlendirildiğinde, KAH QT intervali uzaması olan hastalarda daha sık görüldü (%37,0 ve %29,0, p=0,013). Konjestif kalp yetmezliği, QT intervali uzaması olan grupta belirgin olarak daha yüksekti (%22,0 ve %8,4, p<0,001). Kronik böbrek hastalığı, QT intervali uzaması olan hastalarda daha yüksek oranda olmakla birlikte, bu fark sınırda istatistiksel anlamlılık gösterdi (%7,8 ve %4,5, p=0,051). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, QT intervali uzaması olan grupta, QT intervali uzaması olmayan gruba göre daha sık izlendi (%6,1 ve %2,9, p=0,028). Hipertansiyon, DM, AF ve dislipidemi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Elektrolit bozuklukları QT intervali uzaması olan hastalarda belirgin olarak daha yaygındı. Hipokalemi QT intervali uzaması olan grupta anlamlı olarak daha sık görüldü (%25,0 ve %8,5, p<0,001). Benzer şekilde hipokalsemi oranı QT intervali uzaması olan hastalarda daha yüksekti (%35,0 ve %16,0, p<0,001). Hipomagnezemi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (%3,6 ve %4,0, p=0,80).

Hastanede yatış süresi QT intervali uzaması olan hastalarda daha uzundu; medyan yatış süresi 5.0 (0–42) gün iken, QT intervali uzaması olmayan grupta 3.0 (0–29) gün olarak saptandı (p<0,001) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. QT intervali değerlendirilen hastalarda karşılaştırmalı analiz

Özellik	Toplam n = 809[1]	QT intervali uzaması olmayanlar n = 383[1]	QT intervali uzaması olanlar n = 426[1]	p-değeri[2]
Yaş ortalaması	64,8±12,9	62,4 ± 12,8	67,0 ± 12,6	<0,001
Yaş ≥65	398 (%49,0)	159 (42,0%)	239 (%56,0)	<0,001
Erkek cinsiyet	525 (%65,0)	241 (63%)	284 (%67,0)	0,3
Kalp hızı	75 (66, 87)	71 (63, 81)	80 (70, 92)	<0,001
Hipertansiyon	528 (%65,0)	241 (%63,0)	287 (%68,0)	0,2
Diyabetes Mellitus	328 (%41,0)	154 (%40,0)	174 (%41,0)	0,9
Koroner arter Hastalığı	266 (%33,0)	109 (%29,0)	157 (%37,0)	0,013
Kronik Böbrek Hastalığı	50 (%6,2)	17 (%4,5)	33 (%7,8)	0,051
Atriyal Fibrilasyon	145 (%18)	64 (%17)	81 (%19)	0,4
Kalp Yetmezliği	124 (%15,0)	32 (%8,4)	92 (%22,0)	<0,001
Dislipidemi	97 (%12,0)	53 (%14,0)	44 (%10,0)	0,12
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	37 (%4,6)	11 (%2,9)	26 (%6,1)	0,028
Hipokalemi				<0,001
Yok	656 (%83,0)	344 (%91,0)	312 (%75,0)	
Var	138 (%17)	32 (%8,5)	106 (%25,0)	
Hipokalsemi	137 (%27,0)	33 (%16,0)	104 (%35,0)	<0,001
Hipomagnezemi	13 (%3,8)	6 (%4,0)	7 (%3,6)	0,8
Yatış Süresi	4,0 (0-42)	3,0 (0-29)	5,0 (0-42)	<0,001

[1] Ortalama ± Standart Sapma; n (%); Medyan (Q1, Q3); Medyan (Min-Max)

[2] Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test

4.4. QT İntervali Uzatıcı İlaçlar ve Torsades de Pointes Risk Kategorileri

Çalışmamızdaki hastalarda kullanılan 62 farklı QT intervali uzatıcı ilaç tespit edildi. Bu 62 ilaç AzCERT TdP risk sınıflandırmasına göre incelendiğinde ilaçların; %38,7'si (n=24) Koşullu Risk (CR: Conditional Risk), %27,4'ü (n=17) Bilinen Risk (KR: Known Risk), %17,7'si (n=11) Olası Risk (PR: Possible Risk) ve %16,2'i (n=10) Özel Risk (SR: Special Risk) kategorisindeydi.

Hasta bazlı QT intervalini uzatan ilaç analizinde %47,8 (n=502) ile en yüksek kullanım oranına sahip ilacın PPİ sınıfından olan pantoprazol (ATC: A02BC02) olduğu saptandı.

Hastalarda 2. sıklıkta kullanılan QT intervali uzatıcı ilaç bir loop grubu diüretiği olan furosemid (ATC: C03CA01) idi (%28,5, n=300). Diğer bir diüretik olan hidroklorotiyazid kullanımı (ATC: C03AA03) ise %14,7 oranında gözlemlenmiştir (n=155). İki diüretiğin kullanımı toplam %43,2 ile önemli bir orandaydı. En sık kullanılan 4. QT intervali uzatıcı ilaç olarak, kronik anjina pektoris yönetiminde kullanılan ranolazin (ATC: C01EB18) (n=109, %10,4) saptandı. Famotidin (ATC: A02BA03) 90 hastada (%8,6) kullanımıyla hasta bazında kullanılan en sık 5. QT interval uzatıcı ilaç olarak tespit edildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta bazında en sık 5 QT interval uzatıcı ilaç ve TdP risk kategorileri[1]

QT İntervali Uzatıcı İlaç	ATC kodu	TdP Risk Kategorisi	Hasta Sayısı, n (%)
Pantoprazol	A02BC02	CR[2]	502 (%47,8)
Furosemid	C03CA01	CR[2]	300 (%28,0)
Hidroklorotiyazid	C03AA03	CR[2]	155 (%14,7)
Ranolazin	C01EB18	CR[2]	109 (%10,4)
Famotidin	A02BA03	CR[2]	90 (%8,6)

[1]Yüzdeler toplam hasta sayısı (n = 1051) üzerinden hesaplanmıştır. Aynı hastada bir ilacın birden fazla kullanımı tek kez sayılmıştır. [2]CR (Conditional Risk): Koşullu Risk

4.5. QT Uzatıcı İlaç-İlaç Etkileşimleri

Toplam 1051 hastanın 472'sinde (%45,3) en az bir QT uzatıcı ilaç–ilaç etkileşimi (QT-İİE) saptanırken, 579 hastada (%54,7) QT-İİE izlenmedi. Hasta başına düşen QT-İİE sayısı ortalama 1,13 ± 2,10 olarak hesaplandı. Hasta başına düşen QT-İİE sayısı 0 ile 19 arasında değişmekteydi. QT-İİE saptanan hastaların %69,1'inde (n=326) 1-2 adet, %18,4'ünde 3-4 adet (n=87) ve %12,5'inde (n=59) 4'ten fazla QT-İİE tespit edildi.

QT-İİE olan hastaların (n=472) yaş dağılımları incelendiğinde %76,9 ile 60 yaş üzeri hastalar büyük çoğunluğu oluşturmaktaydı (n=363). Takiben 51-60 yaş arasında 77 (%16,3), 41-50 yaş arasında 23 (%4,9) ve 18-40 yaş arasında 9 (%1,9) hasta mevcuttu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Aynı hastada QT-İİE sayısı dağılımı ve yaş gruplarına göre QT-İİE'leri

Özellik	**QT-İİE olan hasta sayısı, n (%)**
Aynı hastada QT-İİE sayısı	
1-2	326 (%69,1)
3-4	87 (%18,4)
>4	59 (%12,5)
Yaş Grubu	
18-40	9 (%1,9)
41-50	23 (%4,9)
51-60	77 (%16,3)
>60	363 (%76,9)

Hastalarda QT-İİE'ye giren ilaç etkileşim çiftleri incelendiğinde, toplam 291 farklı tipte QT-İİE kombinasyonu mevcuttu. Toplam QT-İİE sayısı 1187 idi. En sık saptanan QT-İİE çifti furosemid + pantoprazol'dü ve bu etkileşim 178 (%15,0) kez raporlandı. Bunu hidroklorotiyazid + pantoprazol (n=84, %7,1) ve furosemid + hidroklorotiyazid (n=43, %3,6) izledi. Takiben sırasıyla diğer sık görülen etkileşim çiftleri indapamid + pantoprazol (n=37, %3,1), furosemid + amiodaron (n=31, %2,6), furosemid + salbutamol (n=29, %2,4) ve furosemid + metoklopramid (n=26, %2,2) idi. Furosemid + diltiazem (n=25, %2,1),

furosemid+ivabradin (n=19, %1,6) ve furosemid+indapamid (n=18, %1,5) etkileşimleri ile birlikte bu etkileşimler en sık görülen ilk 10 QT-İİE arasında bulundu. (Tablo 4.7).

Hastalardaki olası QT-İİE türleri incelendiğinde (n=291), en sık farmakodinamik tipte ilaç-ilaç etkileşimi tespit edildi (%77,8, n=227). Takiben %14,8 ile farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşim birlikteliği (n=43) ve %7,2 farmakokinetik tip etkileşim (n=21) saptandı. Ciddiyete göre sınıflandırmada QT-İİE'lerin büyük çoğunluğunda etkileşim orta düzeydeydi (%75,1, n=219). Etkileşimlerin %16,5'i ise ciddi (n=48), %5,2'si hafif (n=15), %1,4'ü kontrendike (n=4) ve %1,8'i bilinmiyor (n=5) olarak saptandı. (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. En sık 10 QT uzatıcı ilaç–ilaç etkileşim çifti[1]

QT-İİE çifti	AzCERT TdP riski	Sıklık n (%)	Terapötik Sınıflandırma	Mekanizma	Ciddiyet	Risk
Furosemid +Pantoprazol	CR+CR	178 (%15)	Diüretik + PPİ[2]	Farmakodinamik	Orta	Hipomagnezemiye bağlı aritmi, tetani ve nöbet
Hidroklorotiyazid+Pantoprazol	CR+CR	84 (%7,1)	Diüretik + PPİ[2]	Farmakodinamik	Orta	Hipomagnezemiye bağlı aritmi, tetani ve nöbet
Furosemid+Hidroklorotiyazid	CR+CR	43 (%3,6)	Diüretik + Diüretik	Farmakodinamik	Orta	Böbrek yetmezliği, hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremi, aritmi.
İndapamid+Pantoprazol	CR+CR	37 (%3,1)	Diüretik + PPİ[2]	Farmakodinamik	Orta	Hipomagnezemiye bağlı aritmi, tetani ve nöbet
Amiodaron+Furosemid	KR+CR	31 (%2,6)	Antiaritmik + diüretik	Farmakodinamik	Orta	Hipotansiyon, Hipokalemi ve hipomagnezemiye bağlı aritmi,
Furosemid+Salbutamol	CR+SR	29 (%2,4)	Diüretik + Adrenerjik İnhaler	Farmakodinamik	Orta	Hipokalemi ve antihipertansif ajanın etkinliğinde azalma
Furosemid+Metoklopramid	CR+CR	26 (%2,2)	Diüretik + Motilite stimülanları	Farmakodinamik	Orta	Antihipertansif ajanın etkinliğinde azalma
Furosemid+Diltiazem	CR+CR	25 (%2,1)	Diüretik + Kalsiyum Kanal Blokörü	Farmakodinamik	Orta	Hipotansiyon
Furosemid+İvabradin	CR+KR	19 (%1,9)	Diüretik + If Kanal Blokörü	Farmakodinamik	Orta	Hipokalemi ve bradikardiye bağlı QT intervalinin uzaması
Furosemid+İndapamid	CR+CR	18 (%1,5)	Diüretik + Diüretik	Farmakodinamik	Orta	Böbrek yetmezliği, hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremi, hipotansiyon

[1] Yüzde toplam QT uzatıcı ilaç–ilaç etkileşim sayısı üzerinden hesaplanmıştır (n=1187), [2]PPİ: proton pompa inhibitörü.

Tablo 4.8. İlaç-ilaç etkileşim tipleri ve ciddiyetleri

Etkileşim tipi	**Sayı n (%)**
Farmakodinamik	227 (%77,8)
Farmakokinetik	21 (%7,3)
Farmakokinetik + Farmakodinamik	43 (%14,9)
Ciddiyet ve TdP risk kategorileri	
Bilinmiyor (Kategori A)	5 (%1,8)
Hafif (Kategori B)	15 (%5,2)
Orta (Kategori C)	219 (%75,1)
Ciddi (Kategori D)	48 (%16,5)
Kontrendike (Kategori X)	4 (%1,4)

4.6. QT İntervali Uzaması ile QT Uzatıcı İlaç-İlaç Etkileşimi İlişkisi

QT intervali uzaması ile QT-İİE varlığı arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Ham modelde, QT-İİE varlığı QT intervali uzaması ile anlamlı düzeyde ilişkiliydi (OR = 2,73, %95 GA 2,05–3,64, p<0,001).

Klinik ve farmakolojik değişkenlerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde de QT-İİE varlığı QT interval uzaması ile bağımsız olarak ilişkili olmaya devam etti (OR = 1,40, %95 GA 1,06–1,77, p=0,039). Bu bulgu, QT interval uzatıcı ilaç yükü ve klinik risk faktörleri dikkate alındıktan sonra dahi QT-İİE varlığının QT interval uzaması olasılığını artırdığını göstermektedir.

Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde erkek cinsiyeti, QT interval uzaması ile bağımsız olarak ilişkiliydi (OR = 1,77, %95 GA 1,06–2,98, p=0,031). Hipokalemi (OR = 3,92, %95 GA 1,92–8,54, p<0,001) ve hipokalsemi (OR = 2,44, %95 GA 1,31–4,69, p=0,006) QT intervali uzaması için güçlü bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Buna karşılık hipomagnezemi QT intervali uzaması ile anlamlı ilişki göstermedi (OR = 0,35, %95 GA 0,09–1,32, p=0,122).

QT intervali uzatıcı toplam ilaç sayısı modele dahil edildiğinde, bu değişken QT intervali uzaması ile anlamlı ilişki göstermedi (OR = 1,12, %95 GA 0,89–1,43, p=0,326).

Cinsiyet, HT, DM, KAH, KBH, AF ve KKY değişkenlerinin hiçbiri ayarlı modelde QT intervali uzaması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermedi (p>0,05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Lojistik regresyon analizi (QT intervali uzaması varlığına göre)

Özellikler	Odds oranı	Standart hata	Test istatistiği	P değeri	%95 GA alt limit	%95 GA üst limit
QT-İİE varlığı	1,40	0,349	0,960	0,039	1,06	1,77
Yaş	1,01	0,0110	0,988	0,323	0,989	1,03
Erkek cinsiyet	1,77	0,264	2,16	0,0311	1,06	2,98
Hipokalemi	3,92	0,378	3,61	0,000303	1,92	8,54
Hipokalsemi	2,44	0,324	2,75	0,00592	1,31	4,69
Hipomagnezemi	0,352	0,671	-1,55	0,120	0,912	1,32
QT intervali uzatıcı etkin madde sayısı	1,12	1,120	0,982	0,326	0,894	1,43
Hipertansiyon	0,577	0,300	-1,83	0,0674	0,317	1,03
Diyabetes Mellitus	1,11	0,266	0,389	0,6971	0,658	1,87
Koroner Arter Hastalığı	1,35	0,265	1,14	0,256	0,806	2,28
Kronik Böbrek Hastalığı	1,72	0,501	1,08	0,282	0,654	4,77
Atriyal Fibrilasyon	1,15	0,332	0,434	0,665	0,604	2,23
Kalp Yetmezliği	1,64	0,370	1,34	0,179	0,806	3,47

QT intervali ile ilişkili ilaç–ilaç etkileşimi (QT-İİE) varlığını belirleyen faktörler, sonuç değişkeni QT-İİE var/yok olacak şekilde lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Modelde demografik özellikler, klinik risk faktörleri ve QT intervalini uzatan ilaç yükü birlikte ele alındı.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, toplam QT intervali uzatıcı etkin madde sayısı QT-İİE varlığı ile en güçlü bağımsız değişken olarak saptandı (OR=19,15; %95 GA 10,56–39,18; p<0,001). Bu bulgu, QT intervali uzatıcı ilaçlara maruziyet arttıkça klinik olarak anlamlı QT-İİE görülme olasılığının belirgin biçimde yükseldiğini göstermektedir.

Erkek cinsiyet, kadınlara kıyasla QT-İİE varlığı ile ters yönde ve bağımsız olarak ilişkili bulundu (OR=0,37; %95 GA 0,18–0,76; p=0,007). Yaş, diğer değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra QT-İİE varlığı ile anlamlı bir ilişki göstermedi (OR=0,99; %95 GA 0,96–1,02; p=0,522).

Hipokalemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları, çok değişkenli modelde QT-İİE varlığı ile bağımsız olarak ilişkili bulunmadı (p>0,05). Benzer şekilde HT, DM, KAH, KBH, AF ve KKY gibi eşlik eden klinik durumların hiçbiri QT-İİE varlığı açısından anlamlı bir bağımsız belirleyici olarak saptanmadı (p>0,05).

Yatış tanılarına göre yapılan değerlendirmede, akut koroner sendrom tanısı (referans kategori) ile karşılaştırıldığında kalp yetmezliği nedeniyle yatırılan hastalarda QT-İİE görülme olasılığının daha yüksek olabileceğine işaret eden ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir eğilim gözlendi (OR=2,00; %95 GA 0,86–4,74; p=0,110). Aritmi tanısı ile yatırılan hastalarda ise QT-İİE riski açısından anlamlı bir fark izlenmedi (OR=0,83; %95 GA 0,27–2,51; p=0,738) (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Lojistik regresyon analizi (QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimi varlığına göre)

Özellikler	Odds oranı	Standart hata	Test istatistiği	P değeri	%95 GA alt limit	%95 GA üst limit
Yaş	0,991	0,0147	-0,64	0,522	0,962	1,02
Erkek cinsiyet	0,373	0,366	-2,70	0,00397	0,179	0,755
Hipokalemi	0,944	0,458	-0,125	0,900	0,383	2,33
Hipokalsemi	0,797	0,405	-0,562	0,574	0,357	1,76
Hipomagnezemi	0,433	0,937	-0,894	0,371	0,0698	2,91
QT uzatan toplam etkin madde	19,1	0,332	8,89	6,34e-19	10,9	39,2
Hipertansiyon	1,23	0,429	0,482	0,630	0,529	2,87
Diyabetes Mellitus	0,960	0,362	-0,113	0,910	0,465	1,96
Koroner Arter Hastalığı	1,13	0,362	0,327	0,743	0,553	2,30
Kronik Böbrek Hastalığı	0,430	0,634	-1,33	0,183	0,122	1,49
Atriyal Fibrilasyon	0,568	0,463	-1,22	0,221	0,226	1,40
Kalp Yetmezliği	0,955	0,505	-0,0906	0,928	0,859	4,74
Yatış Tanısı: Kalp Yetmezliği	2,0	0,434	1,60	0,110	0,859	4,74
Yatış tanısı: Aritmi	0,827	0,567	-0,335	0,738	0,269	2,51

5. TARTIŞMA

Bir üniversite hastanesinin kardiyoloji ünitesinde yatan hastaların değerlendirildiği bu çalışmada, hastaların %44,8'inde QT intervali uzaması saptanmıştır. QT intervali uzaması olan hastalarda yaş ve kalp hızı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde, koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı; elektrolit bozukluklarından ise hipokalemi ve hipokalsemi QT intervali uzaması olan grupta daha sık izlendi. Ayıca QT intervali uzamış olan hastalarda hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu tespit edildi. Hastaların %87,6'sının en az 1 adet QT intervalini uzatıcı ilaç kullandığı gözlendi. QT intervali uzatıcı ilaçlar arasında proton pompa inhibitörleri (PPİ) grubundan pantoprazol %47,8 ile hasta bazında en sık kullanılan QT intervali uzatıcı ilaç idi. QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimi (QT-İİE) prevalansı %45,3 olarak saptandı. En sık gözlenen QT-İİE ilaç çiftleri arasında PPİ'lerden pantoprazol, diüretiklerden furosemid ve hidroklorotiyazid yer almaktaydı. QT-İİE'lerin %77,8'i farmakodinamik tipte olup, %75,1'i orta ciddiyette sınıflandırıldı. QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimi varlığı, ileri yaş, hipokalemi ve hipokalsemi QT intervali uzaması ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Toplam QT interval, uzatıcı etkin madde sayısı, QT-İİE varlığı ile en güçlü bağımsız değişken olarak saptandı. Erkek cinsiyet ise QT-İİE ile ters yönde ve bağımsız olarak ilişkiliydi; ancak komorbiditeler ve elektrolit bozuklukları, QT-İİE ile bağımsız bir ilişki göstermedi.

Dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaklaşık 17,9 milyon ölüm gerçekleştiği, bunun tüm ölümlerin yaklaşık %31'ini oluşturduğu ve kardiyovasküler hastalıkların en yaygın ölüm nedeni olduğu bildirilmektedir (115). Elektrokardiyografi (EKG)'de QT intervali uzamasıyla karakterize olan uzun QT sendromu (UQTS), konjenital görülebileceği gibi daha sık olarak ilaçların indüklendiği formda görülmektedir. Kardiyak ve non-kardiyak birçok ilaç, ilaçların indüklediği-QT intervali uzaması (İİ-QTU)'na neden olabilmekte; bu durum torsades de pointes (TdP) aritmisi, ani kardiyak ölüm gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. İlaçların indüklediği-QT intervali uzaması, QT intervali uzamasının en yaygın ve dolayısıyla önlenebilir nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (42). Literatürde, hastaneye başvuran hastalarda İİ-QTU prevalansına ilişkin veriler sınırlıdır. Mevcut sınırlı veriler, özellikle yoğun bakım hastalarında QT intervali uzamasının daha sık görüldüğünü; QT intervali uzaması olan yoğun bakım hastalarında hastanede yatış süresinin daha uzun ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu

vurgulamaktadır (127). Çalışmamızda kardiyoloji ünitesinde yatan hastalardaki QT intervali uzaması prevalansını %44,8 olarak tespit ettik. Tisdale ve ark. (128) kardiyak bakım ünitesine başvuran 900 hastada yaptıkları gözlemsel bir çalışmada, başvuru anında hastaların %27.9'unda QT intervalinde uzama olduğu, %36'sının başvuru anında QT intervalini uzatan ilaç kullandığı ve %34,7'sine yatış sürecinde bir veya daha fazla QT intervalini uzatan ilacın eklendiği rapor edilmiştir. Knezeviç ve ark. (129) tarafından hastaneye yatırılan 65 yaş üzeri 128 hastada yürütülen bir çalışmada ise kabul sırasında hastaların %27,3'ünde UQTS tespit edilmiş; 7 günlük yatış süresi sonunda bu oranın %42,2'ye yükseldiği rapor edilmiştir.

Kardiyoloji ünitelerinde yatan hastalar, TdP ve yaşamı tehdit eden diğer aritmilere yol açabilen çok sayıda risk faktörüne maruz kalmaktadır. Bu hastalar, komorbiditeleri ve daha fazla sayıda risk faktörünün varlığı nedeniyle özellikle ilaçların indüklediği TdP açısından daha yüksek risk altındadır (4, 130). İlaçların indüklediği-QT interval uzaması ve TdP ile ilişkili başlıca risk faktörleri; kadın cinsiyet, ileri yaş, elektrolit bozuklukları, kardiyak anormallikler, genetik predispozisyon, bazı medikal durumlar ve polifarmasi olarak tanımlanmıştır (4, 18, 35, 127, 131, 132). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak QT intervali uzaması olan hastalarda ileri yaş, KAH, KKY, kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanılarının yanı sıra hipokalemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozukluklarının daha sık görüldüğü,; ayrıca bu hastalarda hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu belirlendi. Rossi ve ark. (8) yaptığı bir çalışmada yatarak tedavi gören 243 geriatrik hastanın (ortalama yaş: 79,65) %36,6'sında QT intervali uzamış, %11,9'unda ise bu uzama >500 ms olarak bildirilmiştir. İtalya'da 65 yaş üzeri hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada ise 432 hastanın %25'inde (ortalama yaş 83,3) QT intervali uzaması saptandığı rapor edilmiştir (133). Bizim çalışmamızdaki hastaların %65'i 60 yaş üzerindeydi ve EKG verisine ulaşılabilen 65 yaş üzeri hastaların %56'sında literatürle paralellik gösteren QT intervali uzaması tespit ettik.

Kardiyoloji klinikleri ve yoğun bakım ünitelerine yatırılan hastalar, genellikle hemodinamisi stabil olmayan ve kritik durumda olan bireylerdir. Bu hastaların tedavisinde çok sayıda ilaç gerekebildiğinden ilaç-ilaç etkileşimleri (İİE) önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Polifarmasi, İİE riskini artırabilmekte; tedavide kullanılan ilaç sayısının artışıyla birlikte QT uzatıcı ilaç–ilaç etkileşimi (QT-İİE)'ye maruziyet de artabilmektedir (134, 135). Kardiyoloji servisleri ve yoğun bakım ünitelerinde QT-İİE üzerine sınırlı literatür bilgisi bulunmaktadır. Çalışmamız ülkemizde QT-İİE'lerini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda QT interval uzamasının prediktörlerini belirlemek amacıyla yapılan çok

değişkenli lojistik regresyon analizinde, QT uzatıcı ilaç–ilaç etkileşimi (QT-İİE) varlığı, ileri yaş, hipokalemi ve hipokalsemi QT intervali uzaması ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Ayrıca toplam QT uzatıcı etkin madde sayısı, QT-İİE varlığı ile en güçlü bağımsız değişken olarak saptandı. Hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi; QT intervali uzaması ile ilişkili olduğu bildirilen başlıca elektrolit bozukluklarıdır (21). Hipokaleminin, gecikmiş doğrultucu potasyum akımının hızlı komponentini (IKr) ve Na^+/K^+-ATPaz pompasını inhibe ederek; hipomagnezeminin ise Na^+/K^+-ATPaz pompası inhibisyonu ve L-tipi kalsiyum kanallarının fonksiyonel düzenlenmesi yoluyla QT intervali uzamasına katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (43, 136, 137). Heemskerk ve ark. (138) 40.037 hastaya ait EKG ve tıbbi kayıtlar üzerinden yaptıkları çalışmada, hafif hipokaleminin (3,0–3,5 mmol/L) QT intervalini ortalama 13.8 ms, ciddi hipokaleminin (<3 mmol/L) ise buna ek olarak 10,3 ms daha uzattığını bildirmiştir. Aynı çalışmada 1,69 mmol/L'nin altındaki kalsiyum düzeylerinin ise QT intervalide 20,4 ms'lik uzama ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda QT interval uzaması olan hastalarda hipokalemi ve hipokalsemi anlamlı olarak daha sık görülmekle birlikte, literatürün aksine hipomagnezemi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgunun kardiyoloji ünitesinde yatan hastaların önemli bir kısmında magnezyum düzeylerinin ölçülmemiş olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde kadınların erkeklerden daha uzun bazal QT intervaline sahip olduğu ve yaşamı tehdit edici ventriküler aritmilere daha yatkın olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda bu verilerle uyumlu olarak, erkek cinsiyetinin QT-İİE varlığı ile ters yönde ve bağımsız olarak ilişkili olduğunu tespit ettik. Yine de literatürde erkek cinsiyetin QT-İİE ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur.

Kardiyak repolarizasyon süresi kalp atış hızıyla ters orantılıdır. Tipik olarak QT intervali, kalp hızı artışı ile kısalırken, bradikardi durumlarında ise uzamaktadır (139). Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmı taşikardik olmasa da, literatürün aksine kalp hızı, QT intervali uzaması olan grupta QT interval uzaması olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Literatürde QT intervalinin artan kalp hızına yetersiz adaptasyonu veya taşikardi sırasında paradoksal olarak uzaması sonucu "taşikardiye bağlı QT uzaması" kavramı da mevcuttur. Normal bireylerde egzersiz ve/veya kalp hızının artması ile QT intervali kısalırken, taşikardi ile ilişkili UQTS'de QT intervalinin uzayabildiği bildirilmektedir. Bu durum, İİE'lerin yanı sıra altta yatan genetik faktörlerin de QT intervali uzamasında rolü

olabileceğini gösterebilmektedir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan hastalara herhangi bir egzersiz stres testi veya genetik tarama testi yapılamamıştır.

Kardiyoloji klinikleri ve yoğun bakımlarında hastaların büyük bir kısmı birden fazla eşlik eden hastalıkla başvurabilmekte, bu nedenle bu birimlerde komorbidite prevalansı genellikle yüksek olarak bildirilmektedir. Yale School of Medicine ve Mayo Clinic'in 16.390 kardiyoloji hastasını kapsayan ortak çalışmasında, kardiyak yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların %62'sinde en az bir non-kardiyak komorbiditenin bulunduğu bildirilmiştir (140). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde en sık saptanan komorbiditeler hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) idi.

QT intervali uzaması olan hastaların %68,0'inde HT, %41,0'inde DM mevcuttu. Komorbiditelerin QT intervali uzaması ile ilişkisi değerlendirildiğinde; KAH ve KKY tanıları QT uzaması olan hastalarda anlamlı olarak daha sık görüldü. Ancak HT, DM, atriyal fibrilasyon (AF) ve dislipidemi açısından QT intervali uzaması olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Kardiyoloji ünitelerindeki dikkat edilmesi gerekli bir diğer konu da QT intervali uzamasına neden olan ilaçların, QT intervali uzaması ile olan ilişkisidir. Literatürde QT intervali uzatıcı ilaçların, QT intervali uzamasına neden olan tanılara kıyasla mortalite üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğu ve modifiye edilebilir risk faktörleri arasında yer aldığı vurgulanmaktadır (141). Çalışmamızda QT intervalini uzatan ilaçlar arasında hasta bazında en sık kullanılan ilacın PPİ grubundan pantoprazol (%47,8), takiben diüretik grubundan furosemid (%28,5) ve hidroklorotiyazid (%14,7) olduğu saptandı. Diüretikler, yaygın olarak reçete edilen ve UQTS riski olan ilaç gruplarındandır. Furosemid ve hidroklorotiyazid gibi diüretik ilaçların kullanımı ile ilişkili QT intervali uzaması riskinin düşük olduğu bildirilmekle birlikte, birçok çalışmada bu ilaçların UQTS ve TdP gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu rapor edilmektedir (142-144).

Kardiyoloji kliniklerinde hem kullanılan QT interval uzatıcı ilaç sayısının fazla olması, hem de hastaların yatış sürelerinin uzunluğu, potansiyel QT-İİE riskini artırmaktadır. Khan ve ark. (145) tarafından kanser hastalarındaki QT-İİE'lerin incelendiği bir çalışmada (n=555), QT-İİE prevalansı %21,8 olarak bildirilmiş; bu etkileşimlere neden olan ilaçların AZCERT TdP risk sınıflamasına göre %59,9'unun 'bilinen risk (KR)' kategorisinde olduğu raporlanmıştır. Almanya'da 10 farklı psikiyatri hastanesinin verileri kullanılarak 27.396 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %83'ünde en az 1 QT intervali uzatıcı ilaç kullanımının olduğu ve QT-

İİE'ye neden olan ilaçların %50'sinin 'bilinen (KR) ve olası risk (PR)' kategorisinde olduğu bildirilmiştir (9). Kanser hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada (n=1331), QT-İİE prevalansı %35,0 olarak tespit edilmiş ve bu QT-İİE'lerin %63,6'sının farmakodinamik mekanizmayla gerçekleştiği bildirilmiştir (53). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık QT-Dİİ mekanizması farmakodinamik tipteydi (%77,8). Ayrıca 62 adet QT intervali uzatıcı etkin maddenin %38,7'si koşullu risk (CR), %27,4'ü KR kategorisinde yer almaktaydı. Koşullu risk kategorisindeki ilaç oranının literatürdeki psikiyatri kliniklerinde yapılan çalışmalara göre daha yüksek saptanmasının, kardiyoloji kliniklerinde kullanılan ilaç gruplarının farklılık göstermesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Benzer şekilde en sık QT-İİE'ye sebep olan ilaç kombinasyonları da çalışmaların hangi klinikte yapıldığına göre değişebilmektedir. Bizim çalışmamızda en sık saptanan 3 QT-İİE çifti sırasıyla; furosemid (CR) + pantoprazol (CR) %15 (n=178), hidroklorotiyazid (CR) + pantoprazol (CR) %7,1 (n=84), furosemid (CR) + hidroklorotiyazid (CR) %3,6 (n=43) olarak belirlendi. Proton pompa inhibitörleri ve diüretik ilaçlar kardiyoloji hastalarında sık kullanılan ilaç grupları olması nedeniyle, bu etkileşimlerin yüksek oranda görülmesi bulgumuz literatürle uyumludur.

Çalışmamızın bulguları doğrultusunda, kardiyoloji ünitelerinde yatan hastalarda birden fazla QT intervali uzatıcı ilaç kullanımının yaygın olması, ek risk faktörleri ve komorbiditelerin varlığı ile birlikte QT-İİE riskini anlamlı olarak artırmaktadır. QT uzatıcı ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda yapılacak ileri çalışmaların yanı sıra, elektronik karar destek sistemlerinin geliştirilmesinin potansiyel advers etkilerin azaltılmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca potansiyel QT-İİE'lerin değerlendirilmesinde mümkün olduğunca birden fazla veri tabanının kullanılmasının, klinik karar verme sürecini daha optimize edebileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Preskorn SH, Lochmann DB, Sohail Z. QTc, the Multitude of Ways It Is Calculated and Implications for Clinical Practice: A Case Example. Journal of Psychiatric Practice®. 2021;27:43-7. doi:10.1097/pra.0000000000000526.

2. Roden DM. A current understanding of drug-induced QT prolongation and its implications for anticancer therapy. Cardiovascular Research. 2019;115:895-903. doi:10.1093/cvr/cvz013.

3. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada. 2016;149:139-52. doi:10.1177/1715163516641136.

4. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug-and non-drug-associated QT interval prolongation. British journal of clinical pharmacology. 2010;70:16-23. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03660.x.

5. Woosley R, Heise C, Gallo T, Tate J, Woosley D, Romero K. QTdrugs list, AZCERT [Cited Date: Available from: https://crediblemeds.org.

6. Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. CredibleMeds. org: what does it offer? Trends in cardiovascular medicine. 2018;28:94-9. doi:10.1016/j.tcm.2017.07.010.

7. Schächtele S, Tümena T, Gaßmann K-G, Fromm MF, Maas R. Co-prescription of QT-interval prolonging drugs: an analysis in a large cohort of geriatric patients. PLoS One. 2016;11:e0155649. doi:10.1371/journal.pone.0155649.

8. Rossi M, Marzi F, Natale M, Porceddu A, Tuccori M, Lazzerini PE, et al. Drug-associated QTc prolongation in geriatric hospitalized patients: a cross-sectional study in internal medicine. Drugs-real world outcomes. 2021;8:325-35. doi:10.1007/s40801-021-00234-x.

9. Hefner G, Hahn M, Hiemke C, Toto S, Wolff J, Roll SC, et al. Pharmacodynamic Drug–Drug interactions of QT-prolonging drugs in hospitalized psychiatric patients. Journal of Neural Transmission. 2021;128:243-52. doi:10.1007/s00702-020-02291-y.

10. Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. International journal of clinical pharmacy. 2017;39:16-25. doi:10.1007/s11096-016-0414-2.

11. Marwan ST, Myriam A. Polypharmacy and severe potential drug-drug interactions among older adults with cardiovascular disease in the United States. BMC geriatrics. 2021;21:1-6. doi:10.1186/s12877-021-02183-0.

12. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. Journal of critical care. 2013;28:243-9. doi:10.1016/j.jcrc.2012.10.014.

13. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. Current Opinion in Cardiology. 2002;17:43-51. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.02480_1.x.

14. Roguin A. Henry Cuthbert Bazett (1885–1950)—the man behind the QT interval correction formula. Pacing and clinical electrophysiology. 2011;34:384-8. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02973.x.

15. Mkhwanazi B, Govender L, Pillay S. Comparison of formulae for calculating the corrected QT (QTc) interval in an adult population attending a diabetes clinic at a rural hospital in South Africa. Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes in South Africa. 2023;28:49-55. doi:10.1080/16089677.2022.2151175.

16. Kallergis EM GC, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. The Scientific World Journal. 2012. doi:10.1100/2012/212178.

17. Konstantopoulou A TS, Asvestas D, Korantzopoulos P, Letsas KP. Mechanisms of drug-induced proarrhythmia in clinical practice. World Journal of Cardiology. 2013;5:175. . Mechanisms of drug-induced proarrhythmia in clinical practice. World Journal of Cardiology. 2013;5:175. doi:10.4330/wjc.v5.i6.175.

18. Nachimuthu S AM, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Therapeutic Advances in Drug Safety. 2012. doi:10.1177/2042098612454283.

19. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. Curr Cardiol Rev. 2014;10:287-94. doi:10.2174/1573403x10666140514103612.

20. Khatib R, Sabir FR, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. Postgraduate medical journal. 2021;97:452-8. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138661.

21. Aktürk G, Kalkan Ş. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms, risk factors, genetics and clinical management. Journal of Basic and Clinical Health Sciences. 2019;3:193-8. doi:10.30621/jbachs.2019.712.

22. Shen S, Howard L, Wallace E, O'Brien T. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective: Genetics and Future Perspective. Pediatric Cardiology. 2019;1957:1419-30. doi:10.1007/s00246-019-02151-x.

23. Galić E, Bešlić P, Kilić P, Planinić Z, Pašalić A, Galić I, et al. Congenital long QT syndrome: a systematic review. Acta Clinica Croatica. 2021;60:739-47. doi:10.20471/acc.2021.60.04.22.

24. Bektaşoğlu G, Yılmaz M, Turgut O, Tandoğan İ. Uzun QT sendromları. Cumhuriyet Medical Journal. 2009;31:487-501.

25. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and electrophysiology of torsade de pointes. Cardiac Repolarization: Basic Science and Clinical Management. 2019:201-16. doi:10.1111/anec.12481.

26. Palati S, Monastero R, Varghese E, Pentyala S, Mustahsan V, Khan S, et al. The Etiology & Management of Long QT Syndrome. International Journal of Medical and Biomedical Studies. 2018. doi:10.32553/ijmbs.v2i6.42.

27. Díez-Escuté N, Arbelo E, Martínez-Barrios E, Cerralbo P, Cesar S, Cruzalegui J, et al. Sex differences in long QT syndrome. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2023;10:1164028. doi:10.3389/fcvm.2023.1164028.

28. Das B, Ramasubbu SK, Kumar B, Rawat VS. Top 20 drug− drug interactions, polypharmacy and analysis of the nature of risk factors due to QT interval prolonging drug use in elderly psychiatry outpatients. Journal of Family Medicine and Primary Care. 2020;9:6023-40. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_1060_20.

29. Moskovitz JB, Hayes BD, Martinez JP, Mattu A, Brady WJ. Electrocardiographic implications of the prolonged QT interval. The American journal of emergency medicine. 2013;31:866-71. doi:10.1016/j.ajem.2012.12.013.

30. Pintaningrum Y, Pramana KAAP. Acquired long QT syndrome (LQTS) secondary to electrolyte imbalance: A case report. 2nd Global Health and Innovation in conjunction with 6th ORL Head and Neck Oncology Conference (ORLHN 2021). 2022. Atlantis Press. p.252-6. doi: 10.2991/ahsr.k.220206.047.

31. Nijjer S, Ghosh AK, Dubrey SW. Hypocalcaemia, long QT interval and atrial arrhythmias. Case Reports. 2010;2010:bcr0820092216. doi:10.1136/bcr.08.2009.2216.

32. Eryol NK, Çolak R, Tanrıverdi F, Ünal Ş, Topsakal R, üseyin Katlandur H, et al. Effects of calcium treatment on QT interval and QT dispersion in hypocalcemia. American Journal of Cardiology. 2003;91:750-2. doi:10.1016/S0002-9149(02)03423-9.

33. Watanabe A, Nakamura K, Morita H, Kusano KF, Ohe T. Long QT syndrome. Nihon rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine. 2005;63:1171-7.

34. Turker I, Ai T, Itoh H, Horie M. Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada syndromes. Pharmacology & Therapeutics. 2017;176:48-59. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.05.001.

35. Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. British journal of clinical pharmacology. 2016;81:420-7. doi:10.1111/bcp.12726.

36. Villoutreix BO, Taboureau O. Computational investigations of hERG channel blockers: New insights and current predictive models. Advanced drug delivery reviews. 2015;86:72-82. doi:10.1016/j.addr.2015.03.003.

37. Li M, Ramos LG. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. Pharmacy and Therapeutics. 2017;42:473.

38. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2010;121:1047-60. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.001.

39. Lazzara R. Antiarrhythmic drugs and torsade de pointes. European Heart Journal. 1993;14:88-92. doi:10.1093/eurheartj/14.suppl_H.88.

40. Roden DM. Cellular basis of drug-induced torsades de pointes. British Journal of Pharmacology. 2008;154:1502-7. doi:10.1038/bjp.2008.238.

41. Nezafati MH, Eshraghi A, Vojdanparast M, Abtahi S, Nezafati P. Selective serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular events: A systematic review. Journal of Research in Medical Sciences. 2016;21:66. doi:10.4103/1735-1995.189647.

42. X Cubeddu L. Drug-induced inhibition and trafficking disruption of ion channels: pathogenesis of QT abnormalities and drug-induced fatal arrhythmias. Current cardiology reviews. 2016;12:141-54. doi:10.2174/1573403X12666160301120217.

43. Trinkley KE, Lee Page R, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. Current medical research and opinion. 2013;29:1719-26. doi:10.1185/03007995.2013.840568

44. Zhao Y, Yin J, Zhang L, Zhang Y, Chen X. Drug–drug interaction prediction: databases, web servers and computational models. Briefings in Bioinformatics. 2023;25. doi:10.1093/bib/bbad445.

45. Wienkers LC, Heath TG. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. Nature reviews Drug discovery. 2005;4:825-33. doi:10.1038/nrd1851.

46. Uluoğlu C. İlaç etkileşmelerine akılcı yaklaşım. Turkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics. 2015;3.

47. Kayaalp O. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. ed. Ankara: 2018. p.104.

48. Tarn DM, Schwartz JB. Polypharmacy: A Five-Step Call to Action for Family Physicians. 2020. doi:10.22454/FamMed.2020.909136.

49. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2013;18:601.

50. Cascorbi I. Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. Deutsches Ärzteblatt International. 2012;109:546. doi:10.3238/arztebl.2012.0546.

51. Gonzaga de Andrade Santos TN, Mendonça da Cruz Macieira G, Cardoso Sodré Alves BM, Onozato T, Cunha Cardoso G, Ferreira Nascimento MT, et al. Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2020;15:e0235353. doi:10.1371/journal.pone.0235353.

52. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. Wiener klinische Wochenschrift. 2008;120. doi:10.1007/s00508-008-1089-z.

53. Agnihotri A, Ramasubbu SK, Bandyopadhyay A, Bidarolli M, Nath UK, Das B, et al. Prevalence, Attributes, and Risk Factors of QT-Interval-Prolonging Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in Cancer Patients: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital. Cureus. 2024;16. doi:10.7759/cureus.60492.

54. Pichini S, Di Trana A, García-Algar O, Busardò FP. Editorial: Drug-drug interactions in pharmacology. Frontiers in Pharmacology. 2023;Volume 14 - 2023. doi:10.3389/fphar.2023.1155738.

55. Büyükokuroğlu ME, Tanyeri P, Keleş R. İlaç-ilaç etkileşimleri konusunda farkındalık. Online Turkish Journal of Health Sciences. 2019;4:377-91. doi:10.26453/otjhs.557973.

56. Byrne BE. Drug interactions: a review and update. Endodontic topics. 2003;4:9-21.

57. van der Merwe J, Steenekamp J, Steyn D, Hamman J. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. Pharmaceutics. 2020;12:393. doi:10.3390/pharmaceutics12050393.

58. Baxter K, Preston CL. Stockley's drug interactions. ed.: Pharmaceutical Press London; 2010.

59. Bokor-Bratić M, Brkanić T. [Clinical use of tetracyclines in the treatment of periodontal diseases]. Med Pregl. 2000;53:266-71.

60. Neuvonen P. Interactions with the absorption of tetracyclines. Drugs. 1976;11:45-54. doi:10.2165/00003495-197611010-00004.

61. Van Boxtel CJ, Santoso B, Ralph Edwards I. Drug Benefits and Risks. ed.: 2008.

62. Finch A, Pillans P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. Australian prescriber. 2014;37.

63. Rajput A. Investigation of Mechanisms and Clinical Implications of Drug Interactions: A Review. Trends in Pharmaceuticals and Nanotechnology (e-ISSN: 2582-4457). 2024:41-54.

64. Manzi SF, Shannon M. Drug interactions—a review. Clinical Pediatric Emergency Medicine. 2005;6:93-102. doi:10.1016/j.cpem.2005.04.006.

65. van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, Jansman FG. Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. The Lancet Oncology. 2014;15:e315-e26. doi:10.1016/S1470-2045(13)70579-5.

66. Routledge P. Adverse drug reactions and interactions: mechanisms, risk factors, detection, management and prevention. Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions. 2004;4. doi:10.1002/0470014199.

67. Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. Baylor University medical center proceedings. 2000. Taylor & Francis. p.421-3. doi: 10.1080/08998280.2000.11927719.

68. Zhang Y, Wang Z, Wang Y, Jin W, Zhang Z, Jin L, et al. CYP3A4 and CYP3A5: the crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of genetic polymorphisms. PeerJ. 2024;12:e18636. doi:10.7717/peerj.18636.

69. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. American family physician. 2019;99:558-64.

70. Duan JZ. Drug-drug interaction pattern recognition. Drugs in R & D. 2010;10:9-24. doi:10.2165/11537440-000000000-00000.

71. YÜKSEL N. Sitokrom p450 enzim sistemi ve ilaç etkileşmeleri. Klinik Psikiyatri. 2001;1:5-16.

72. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. American family physician. 2007;76:391-6.

73. Huang SM, Temple R, Throckmorton D, Lesko L. Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2007;81:298-304. doi:10.1038/sj.clpt.6100054.

74. Tornio A, Filppula AM, Niemi M, Backman JT. Clinical studies on drug–drug interactions involving metabolism and transport: methodology, pitfalls, and interpretation. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2019;105:1345-61. doi:10.1002/cpt.1435.

75. Teo YL, Ho HK, Chan A. Metabolism-related pharmacokinetic drug− drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. British journal of clinical pharmacology. 2015;79:241-53. doi:10.1111/bcp.12496.

76. Zhang L, Zhang Y, Zhao P, Huang S-M. Predicting drug–drug interactions: an FDA perspective. The AAPS journal. 2009;11:300-6. doi:10.1208/s12248-009-9106-3.

77. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel–drug interactions. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57:1251-63. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.024.

78. Lepist E-I, Ray AS. Renal drug–drug interactions: what we have learned and where we are going. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2012;8:433-48. doi:10.1517/17425255.2012.667401.

79. Ding R, Tayrouz Y, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Mikus G, et al. Substantial pharmacokinetic interaction between digoxin and ritonavir in healthy volunteers. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2004;76:73-84. doi:10.1016/j.clpt.2004.02.008.

80. Kampmann J, Hansen JM, Siersbœk-Nielsen K, Laursen H. Effect of some drugs on penicillin half-life in blood. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1972;13:516-9. doi:10.1002/cpt1972134516.

81. Kok-Yong S, Lawrence L, Ahmed T. Drug distribution and drug elimination. Basic pharmacokinetic concepts and some clinical applications. 2015:99-116. doi:10.5772/59929.

82. Allen M, Fitzpatrick R, Barratt A, Cole R. The use of probenecid to increase the serum amoxycillin levels in patients with bronchiectasis. Respiratory medicine. 1990;84:143-6. doi:10.1016/s0954-6111(08)80018-2.

83. Lepist EI, Ray AS. Renal transporter-mediated drug-drug interactions: are they clinically relevant? The Journal of Clinical Pharmacology. 2016;56:S73-S81. doi:10.1002/jcph.735.

84. Bonate PL, Reith K, Weir S. Drug interactions at the renal level: implications for drug development. Clinical pharmacokinetics. 1998;34:375-404. doi:10.2165/00003088-199834050-00004.

85. Ghannoum M, Roberts DM. Management of poisonings and intoxications. Clinical journal of the American Society of Nephrology. 2023;18:1210-21. doi:10.2215/CJN.0000000000000057.

86. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. Journal of the American Geriatrics Society. 2004;52:794-8. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52221.x.

87. Alkan F, Altınbaş K. Perindopril Kullanımı Sonrasında Serum Lityum Düzeyinde Yükselme: Bir Olgu Bildirimi. Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences. 2012;25. doi:10.5350/DAJPN2012250109.

88. Miners JO, Yang X, Knights KM, Zhang L. The role of the kidney in drug elimination: transport, metabolism, and the impact of kidney disease on drug clearance. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2017;102:436-49. doi:10.1002/cpt.757.

89. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic drug–drug interactions. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2019;105:1395-406. doi:10.1002/cpt.1434.

90. KIRLI S. Sitokrom P450 ve Antidepresan İlaç Etkileşimleri. 1999:42-50.

91. Aşçı A, Baydar T. Evaluation of usage of herbal preparation and drug interactions in elderly people from toxicological aspect. Turkish Journal of Geriatrics. 2007;10.

92. Pleuvry BJ. Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2005;6:129-33. doi:10.1383/anes.6.4.129.63634.

93. Freedman MD. Drug interactions: classification and systematic approach. American Journal of Therapeutics. 1995;2:433-43.

94. Zheng M. Pharmacodynamic drug–drug interactions. Editor: Drug discovery and evaluation: Methods in clinical pharmacology. ed.: Springer; 2020. p.603-12.

95. Neves LMB, Castro Silva L, de Melo MTB, Silva Nobre YV, Paulino ET, Nogueira Ribeiro ÊA, et al. Drug Interactions Pharmacology: A Narrative Review. American Journal of Pharmacology and Toxicology. 2022;17. doi:10.3844/ajptsp.2022.27.36.

96. Newton DW. Crux of drug compatibility and incompatibility. American Journal of Health-System Pharmacy. 2010;67:108-12. doi:10.2146/ajhp090092.

97. Gray A. Injectable Drugs Guide. ed.: Pharmaceutical Press; 2021.

98. Davis K. Mosby's Sterile Compounding for Pharmacy Technicians: Principles and Practice. ed.: Mosby; 2019.

99. Sriram S, Aishwarya S, Moithu A, Sebastian A, Kumar A. Intravenous drug incompatibilities in the intensive care unit of a tertiary care hospital in India: Are they preventable? Journal of Research in Pharmacy Practice. 2020;9:106-11. doi:10.4103/jrpp.JRPP_20_11.

100. Onuki Y, Ikegami-Kawai M, Ishitsuka K, Hayashi Y, Takayama K. A 5% glucose infusion fluid provokes significant precipitation of phenytoin sodium injection via interruption of the cosolvent effect of propylene glycol. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2012;60:86-93. doi:10.1248/cpb.60.86.

101. Igarashi K, Kawahara M. [Examination of the cause of changing solution color by mixing aminophylline and dopamine, the compatibility of which was indicated by the supplier]. Yakugaku Zasshi. 2014;134:293-8. doi:10.1248/yakushi.13-00211.

102. Ruksaar MS. Pharmaceutical Incompatibilities-II. Editor: Edited Book of Pharmaceutics – I [According to Latest Syllabus of B Pharm-I Semester of Pharmacy Council of India]. ed.: 2024. p.212-24.

103. Marsilio NR, Silva Dd, Bueno D. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. Revista Brasileira de terapia intensiva. 2016;28:147-53. doi:10.5935/0103-507X.20160029.

104. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. American Journal of Health-System Pharmacy. 2009;66:348-57. doi:10.2146/ajhp080059.

105. Anuradha C, Jeyalalitha R. Drug utilisation study in intensive cardiac care unit of a tertiary care hospital. University Journal of Medicine and Medical Specialities. 2018;4.

106. Nagabushan H, Roopadevi H, Prakash G, Pankaja R. A prospective study of drug utilization pattern in cardiac intensive care unit at a tertiary care teaching hospital. 2015.

107. Kathiriya J, Patel J, Damor D. Exploring the dynamics of pharmacotherapy in intensive cardiac care unit of a tertiary care teaching rural hospital. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. 2024;14:395-. doi:10.5455/njppp.2024.14.01010202410012024.

108. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. Clinics in geriatric medicine. 2012;28:173-86. doi:10.1016/j.cger.2012.01.002.

109. Humza AU, Hameed A, Akbar MA, Ahmed I, Ali A, Yousuf JB. Evaluation of medication use and polypharmacy in postoperative cardiac patients: The clinical pharmacist's imperative in a public institute of Pakistan. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. 2024;37. doi:10.36721/PJPS.2024.37.1.

110. Tefera YG, Alemayehu M, Mekonnen GB. Prevalence and determinants of polypharmacy in cardiovascular patients attending outpatient clinic in Ethiopia University Hospital. PLoS One. 2020;15:e0234000. doi:10.1371/journal.pone.0234000.

111. Turnbull AJ, Donaghy E, Salisbury L, Ramsay P, Rattray J, Walsh T, et al. Polypharmacy and emergency readmission to hospital after critical illness: a population-level cohort study. British journal of anaesthesia. 2021;126:415-22. doi:10.1016/j.bja.2020.09.035.

112. Oosting IJ, Colombijn JM, Kaasenbrood L, Liabeuf S, Laville SM, Hooft L, et al. Polypharmacy in patients with CKD: a systematic review and meta-analysis. Kidney360. 2024;5:841-50. doi:10.34067/KID.0000000000000447.

113. Asiimwe IG, Pirmohamed M. Drug–drug–gene interactions in cardiovascular medicine. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2022:879-911. doi:10.2147/PGPM.S338601.

114. Shafiekhani M, Moosavi N, Firouzabadi D, Namazi S. Impact of clinical pharmacist's interventions on potential drug–Drug interactions in the cardiac care units of two university hospitals in Shiraz, South of Iran. Journal of research in pharmacy practice. 2019;8:143-8. doi:10.4103/jrpp.JRPP_18_88.

115. Akbar Z, Rehman S, Khan A, Khan A, Atif M, Ahmad N. Potential drug–drug interactions in patients with cardiovascular diseases: findings from a prospective observational study. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice. 2021;14:63. doi:10.1186/s40545-021-00348-1.

116. Shakeel F, Khan JA, Aamir M, Shareef R, Shah N. Identification of clinically significant drug-drug interactions in cardiac intensive care units of two tertiary care hospitals in Peshawar, Pakistan. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2016;15:2289-95. doi:10.4314/tjpr.v15i10.31.

117. Murtaza G, Khan MYG, Azhar S, Khan SA, Khan TM. Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. Saudi Pharmaceutical Journal. 2016;24:220-5. doi:10.1016/j.jsps.2015.03.009.

118. Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Radovanović S, Stevanović P. The prevalence and preventability of potentially relevant drug-drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: A cross-sectional study. International journal of clinical practice. 2017;71:e13005. doi:10.1111/ijcp.13005.

119. Wang H, Shi H, Wang N, Wang Y, Zhang L, Zhao Y, et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in the cardiothoracic intensive care unit patients in a Chinese tertiary care teaching hospital. BMC Pharmacology and Toxicology. 2022;23:39. doi:10.1186/s40360-022-00582-6.

120. Reddy K. Abstract P168: Drug-Drug Interactions in Hospitalized Cardiac Patients and It's Clinical Management. Hypertension. 2019;74:AP168-AP. doi:10.1161/hyp.74.suppl_1.P168.

121. Mohamed Ariff A, Abd Hadi H, Win N, Thoulath M, Aktifanus A, Mutaya S, et al. Prevalence of drug to drug interactions in critical cardiac patients. European Heart Journal. 2020;41:ehaa946. 3402. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3402.

122. Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Radovanović S, Stevanović P, Miljković B. Potential drug–drug interactions associated with clinical and laboratory findings at hospital admission. International Journal of Clinical Pharmacy. 2020;42:150-7. doi:10.1007/s11096-019-00951-y.

123. Wiśniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect-comprehensive overview of clinical trials. BMC Pharmacology and Toxicology. 2016;17:1-15. doi:10.1186/s40360-016-0053-1.

124. Fajariyani A, Mariyana T, Rachamawati P. Kajian Retrospektif Potensi Interaksi Obat Resep Polifarmasi pada Pasien Poli Jantung di Rumah Sakit X Di Karawang. The Journal General Health and Pharmaceutical Sciences Research. 2024;2:08-16. doi:10.57213/tjghpsr.v2i2.338.

125. Ketenci S, Akpınar NG. Aile hekimliği yaşlı hasta izlemi kapsamında polifarmasinin değerlendirilmesi. Journal of Uludağ University Medical Faculty. 2022;48:279-85. doi:10.32708/uutfd.1143088.

126. Shetty V, Chowta MN, Chowta K N, Shenoy A, Kamath A, Kamath P. Evaluation of potential drug-drug interactions with medications prescribed to geriatric patients in a tertiary care hospital. Journal of aging research. 2018;2018:5728957. doi:10.1155/2018/5728957.

127. Beitland S, Platou E, Sunde K. Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2014;58:266-72. doi:10.1111/aas.12257.

128. Tisdale JE, Wroblewski HA, Overholser BR, Kingery JR, Trujillo TN, Kovacs RJ. Prevalence of QT interval prolongation in patients admitted to cardiac care units and frequency of subsequent administration of QT interval-prolonging drugs: a prospective, observational study in a large urban academic medical center in the US. Drug safety. 2012;35:459-70. doi:10.2165/11598160-000000000-00000.

129. Baralić Knežević I, Kovačević M, Stefanović K, Erceg P, Mihajlović G, Aćimović J, et al. Surveillance of Corrected QT Interval-Prolonging Medications upon Admission throughout Hospitalization in a Tertiary Care Geriatric Ward. Medical Principles and Practice. 2025;34:281-90. doi:10.1159/000544820.

130. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation endorsed by the American Association of Critical-Care Nurses and the International Society for Computerized Electrocardiology. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55:934-47. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.001.

131. Letsas KP, Efremidis M, Filippatos GS, Sideris AM. Drug-induced long QT syndrome. Hellenic J Cardiol. 2007;48:296-9.

132. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. British journal of clinical pharmacology. 2013;76:48-57. doi:10.1111/bcp.12040.

133. Bo M, Ceccofiglio A, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, et al. Prevalence, predictors and clinical implications of prolonged corrected QT in elderly patients with dementia and suspected syncope. European journal of internal medicine. 2019;61:34-9. doi:10.1016/j.ejim.2018.10.011.

134. Kovačević M, Ćulafić M, Jovanović M, Kovačević SV, Vučićević K, Miljković B, et al. Potential QT-prolonging drug-drug interactions in cardiovascular disease patients. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2025;61:e24026. doi:10.1590/s2175-97902025e24026.

135. Khan Q, Ismail M, Haider I. High prevalence of the risk factors for QT interval prolongation and associated drug–drug interactions in coronary care units. Postgraduate medicine. 2018;130:660-5. doi:10.1080/00325481.2018.1516106.

136. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. Pharmacological reviews. 2010;62:760-81. doi:10.1124/pr.110.003723.

137. Tamargo J. Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside. The Japanese journal of pharmacology. 2000;83:1-19. doi:10.1254/jjp.83.1.

138. Heemskerk CP, Pereboom M, van Stralen K, Berger FA, van den Bemt PM, Kuijper AF, et al. Risk factors for QTc interval prolongation. European journal of clinical pharmacology. 2018;74:183-91. doi:10.1007/s00228-017-2381-5.

139. Araújo MS, Lima AS, Guerrero RV, Vianna LC. Sex differences in ventricular repolarization during trigeminal nerve stimulation: insights into QT/RR hysteresis. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2025;329:H639-H47. doi:10.1152/ajpheart.00475.2025.

140. Miller PE, Thomas A, Breen TJ, Chouairi F, Kunitomo Y, Aslam F, et al. Prevalence of noncardiac multimorbidity in patients admitted to two cardiac intensive care units and their association with mortality. The American journal of medicine. 2021;134:653-61. e5. doi:10.1016/j.amjmed.2020.09.035.

141. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, Morlan BW, Caraballo PJ, Ackerman MJ. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. Mayo Clinic Proceedings. 2013. Elsevier. p.315-25. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.013.

142. Khan Q, Ismail M, Haider I, Haq Iu, Noor S. QT interval prolongation in hospitalized patients on cardiology wards: a prospective observational study. European Journal of Clinical Pharmacology. 2017;73:1511-8. doi:10.1007/s00228-017-2321-4.

143. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2013;6:479-87. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152.

144. Houltz B, Darpö B, Edvardsson N, Blomström P, Brachmann J, Crijns HJ, et al. Electrocardiographic and clinical predictors of torsades de pointes induced by almokalant infusion in patients with chronic atrial fibrillation or flutter: a prospective study. Pacing and clinical electrophysiology. 1998;21:1044-57. doi:10.1111/j.1540-8159.1998.tb00150.x.

145. Khan Q, Ismail M, Khan S. Frequency, characteristics and risk factors of QT interval prolonging drugs and drug-drug interactions in cancer patients: a multicenter study. BMC Pharmacology and Toxicology. 2017;18:75. doi:10.1186/s40360-017-0181-2.

EKLER

EK 1: Etik kurul onayı

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2024/352	
	PROTOKOL ADI	Kardiyoloji Hastalarında QT İntervali Uzatıcı İlaç-İlaç Etkileşimleri Prevelansı, Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Gözde AKTÜRK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:14/15**	**Tarih:02.09.2024**	
	Fakültemiz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Gözde AKTÜRK'ün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Muhammed SEVİNDİK'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIdi SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Rıdvan DURAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

BENZERLİK RAPORU

KARDİYOLOJİ HASTALARINDA QT İNTERVALİ UZATICI İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ PREVALANSI, ÖZELLİKLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%5	%3	%3	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Aktürk, Gözde. "Sıçanlarda Sitalopramın Indüklediği Qt Uzaması ve Miyokardiyal Hasarda Nikorandilin Etkilerinin Değerlendirilmesi", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	%1
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<%1
4	Sandro Ritz Alves Bezerra. "Interações Medicamentosas Prolongadoras do Intervalo QT em Unidade de Terapia Intensiva: Coorte de idosos", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2020 Yayın	<%1
5	Kodalak, Fatih. "Kalsiyum kanal blokerlerinin metabolizma düzeyindeki ilaç etkileşmeleri ve CYP3A4 izoenziminin önemi", Ankara Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
6	www.floradergisi.org İnternet Kaynağı	<%1
7	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	<%1