



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**GERİATRİK HASTA REÇETELERİNDEKİ İLAÇ
ETKİLEŞİMLERİ VE DOZ AŞIMLARININ İNCELENMESİ**

AYŞE LERZAN KÖROĞLU

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. ŞEREF DEMİRAYAK

İSTANBUL-2018

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık
Tez Sahibi : Ayşe Lerzan KÖROĞLU
Tez Başlığı : Geriatrik Hasta Reçetelerindeki İlaç Etkileşimleri ve Doz Aşımalarının İncelenmesi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 01.08.2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof.Dr.Şeref DEMİRAYAK

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza



Sınav Jüri Üyeleri

Doç.Dr.Barkın BERK

İstanbul Medipol Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Nilay AKSOY

Altınbaş Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 07./08./2018 tarih ve 2018.../31... - 12... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

AYŞE LERZAN KÖROĞLU



TEŞEKKÜR

En baŐta tez boyunca yapıcı gürűŐleri ve her tŸrlŸ bilgi ve tecrŸbesiden yararlandığım tez danıŐmanım Prof. Dr. Őeref DEMİRAYAK ve Klinik Eczacılık Ana Bilim Dalı BaŐkanı, Doç. Dr. Barkın BERK 'e

EĞitim hayatım sŸresince her tŸrlŸ desteği sunan, adım adım daha bŸyŸk baŐarılarla ulaŐmam için önŸme her tŸrlŸ imkân ve fırsatı sağlayan İstanbul Medipol Ÿniversitesi Eczacılık FakŸltesi Dekanı Prof. Dr. GŸlden Zehra OMURTAG'a

Her daim yanımda olan, sonsuz teŐvik ve desteklerini esirgemeyen İstanbul Medipol Ÿniversitesi kurucu rektŸrŸ Prof. Dr. Sabahattin AYDIN'a

Son olarak bugŸnlere gelmemde her tŸrlŸ fedakarlığı yapan, annem Ecz. GŸlseren TŸFEKÇİOĐLU'na teŐekkŸrŸ bir borç bilirim.

KISALTMALAR LİSTESİ

ADE	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
AUC	:Eğrinin altında kalan alan
CYP	:Sitokrom P450
EKG	:Elektrokardiyografi
HIV	:İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
INR	:Uluslar arası standardize oran
KBB	:Kan beyin bariyeri
NSAİİ	:Non-steroidal antieflamatuvar ajanlar
PPI	:Proton pompa inhibitörleri
SERM	:Selektif östrojen reseptör modülatörleri
SSRI	: Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri
TCA	:Trisiklik antidepresanlar
TDM	:Terapötik ilaç monitörü

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 4.1** :Kullanılan ilaç sayısı ve advers reaksiyon gelişme ihtimali arasındaki ilişki.....8
- Şekil 4.2** : Geriatrik hastalarda gözlemlenen ilaç farmakokinetiğinde ve farmakodinamiğindeki değişimin başlıca sebepleri.....9
- Şekil 6.1** : 175 hastanın ilaç etkileşimleri açısından değerlendirilme sonuçları.....33



TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1	: Geriyatriklerde çoklu ilaç kullanımının getirebileceği potansiyel..... yararlar ve zararlar.....	7
Tablo 4.2	: İlaç gruplarına göre geriatriklerde görülen advers ilaç reaksiyonlarına bağlı hastaneye yatış gerektiren vaka sayıları.....	11
Tablo 4.3	: Sitokrom P450 düzeyindeki ilaç-ilaç etkileşimlerinin önemli Sorumluları.....	16
Tablo 4.4	: Çeşitli dar terapötik aralıklı ilaçları içeren ilaç gruplarına örnekler...	18
Tablo 4.5	: Geriyatriklerde tavsiye edilen bazı ilaç uygulamalarına örnekler.....	26
Tablo 4.6	: Geriyatrik hastalarda gözlemlenen ilaç kombinasyonları, oluşabilecek potansiyel advers etkiler ve alınabilecek önlemler.....	29

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	ii
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
1.ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Geriatrik Hastalar ve İlaç Kullanımı	6
4.2. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Çeşitleri	13
4.2.1. Farmakokinetik İlaç-İlaç Etkileşimleri	13
4.2.2. Klerensin Değişimi	17
4.2.3 Metabolizasyon	17
4.2.4 Ön İlaçlar	20
4.2.5 Atılım	20
4.2.6 Dağılımın Değişimi	20
4.2.7 Farmakodinamik İlaç-İlaç Etkileşimleri	21
4.3 Geriatrik Hasta Gruplarında İlaç Rejimlerinin ve Dozlamalarının Doğru Uygulanması	21
4.4 Klinik Uygulamada İstenmeyen İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Önlenmesi	29
5. MATERYAL VE METOT	32
6. BULGULAR.....	33
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
8. KAYNAKLAR	37
9. ÖZGEÇMİŞ	41

1.ÖZET

GERİATRİK HASTA REÇETELERİNDEKİ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DOZ AŞIMLARININ İNCELENMESİ

İnsanlar yaş aldıkça gerek beyinde gerek vücutta gerçekleşmesi gereken reaksiyonlar, iletiler, ilgili dokuların hasarlarından kaynaklı aksaklıklara uğramaktadır. İlaçların farmakokinetiğini ve hastalıkların gelişimini etkileyen en büyük faktörlerden olan homeostasi mekanizmasının işlevinin azalması ve reseptörlerin ilgili kimyasallara olan duyarlılığını kaybetmesi ya da azalması da insanın yaş alması sonucunda gerçekleşen faktörlerdendir. İlaç etkileşimi; besinlerin, besin desteklerinin, formülasyondaki yardımcı maddelerin, çevresel faktörlerin, diğer ilaçların veya hastalıkların, hastanın ilaca olan yanıtını değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir. İleri yaş ve reçete edilen ilaçların sayısı ile olası ilaç-ilaç etkileşimlerinin sıklığı arasındaki güçlü ilişkiden dolayı özellikle yaşlı hastalar bu duruma daha duyarlıdır. İlaçlar pazara çıkmadan önce yapılan klinik çalışmalarında genelde geriyatrik hastalar dahil edilmezler ve doz uyarlama çalışmaları bulunmamaktadır. Geriyatrik hastalarda özellikle karaciğerde metabolize olan ya da böbrek tarafında atılan tüm ilaçlarda doz uyarlaması çok önemlidir. İlaç-ilaç etkileşiminin nasıl oluştuğunun ve bunun nasıl yönetileceğinin bilinmesi, klinik uygulamanın önemli bir bölümüdür. Geriyatrik hastalarda en başarılı teröpatik yanıtı almak için hekimlerin ve eczacıların, her hastayı ayrı ayrı değerlendirmelerden ve analizlerden geçirmeli, bu değerlendirmeler geriyatrik hastaya özel olarak yapılmalıdır. Bu çalışmada, 02.03.2016 ve 08.12.2016 tarihleri arasında Ayşe Lerzan Eczanesi'ne gelen 175 adet geriyatrik hastanın 175 adet SGK reçetesi baz alınarak bu reçetelerde herhangi bir ilaç-ilaç etkileşim ya da doz aşımının olup olmadığı incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Geriyatrik Hastalar, İlaç Etkileşimi, Klinik Uygulama

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF DRUG INTERACTIONS AND DOSE OVERCONNECTIONS IN GERIATRIC PATIENT PREPAIDS

As people age, they suffer from the damages caused by the reactions, transmissions and related tissues that must occur in the body and in the body. The pharmacokinetics of drugs and the loss of function of the homeostasis mechanism, which is one of the greatest factors affecting the development of diseases, and the loss or reduction of the sensitivity of receptors to relevant chemicals are also factors that occur as a result of human aging. Drug interaction; food, supplements, formulation auxiliaries, environmental factors, other medicines or illnesses change the patient's response. Elderly patients are more susceptible to this situation, especially because of the strong link between the age and the number of prescription drugs and the likely frequency of drug-drug interactions. Clinical trials before medication usually do not include geriatric patients and there is no dose adjustment studies. Dosage adaptation is very important in geriatric patients, especially in all medicines metabolized in the liver or taken by the kidney. Knowing how the drug-drug interaction occurs and how it is managed is an important part of the clinical practice. In order to obtain the most successful therapeutic response in geriatric patients, physicians and pharmacists must pass each patient separately and analyze them, and these evaluations should be made specifically for the geriatric patient. In this study, it was examined whether there were any drug-drug interactions or overdose on 175 prescriptions of 175 geriatric patients from Ayşe Lerzan Pharmacy between 02.03.2016 and 08.12.2016 based on SGK prescriptions.

Keywords: Clinical Practice, Drug Interaction, Geriatric Patients

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya nüfusu gün geçtikte hızla artmaktadır. Geriatrik nüfusun artışındaki neden ise insan yaşamının uzamasıdır. Türkiye istatistik kurumu verilerine göre 2012 ile 2016 yılları arasında geriatrik nüfus artışı %17,1 artmıştır. Türkiye genelindeki yaşam beklentisinin 78 yıla kadar uzadığı, erkeklerin 75,3; kadınların ise beklenen yaşam beklentisinin 80,7 yıla kadar uzadığı yapılan araştırmalarca tespit edilmiştir [1, 2].

İnsanlar yaş aldıkça gerek beyinde gerek vücutta gerçekleşmesi gereken reaksiyonlar, iletimler, ilgili dokuların hasarlarından kaynaklı aksaklıklara uğramaktadır. İlaçların farmakokinetiğini ve hastalıkların gelişimini etkileyen en büyük faktörlerden olan homeostasi mekanizmasının işlevinin azalması ve reseptörlerin ilgili kimyasallara olan duyarlılığını kaybetmesi ya da azalması da insanın yaş alması sonucunda gerçekleşen faktörlerdendir. Tüm bu nedenler geriatrik hastaların ilaçlara ya da çevresel etkenlere daha hassas oluşlarının temellerini oluşturmaktadır [3].

Vücudumuzda birbirine bağlı gerçekleşen bir dizi zincir reaksiyonlardan birinin bile bozulması, tüm vücut dengesinin alt üst olmasına sebep olur ve hastanın birden fazla semptomla başa çıkmasına neden olur. Hastalar birden fazla hastalıkla tek ilaç ile başa çıkamamaktadır, bu tip durumlarda çoklu ilaç kullanımı zorunlu hale gelmektedir [4].

Farmakokinetik reaksiyonlar ilacın emilimini, metabolizasyonunu, vücuttaki dağılımını ve vücuttan atılımını kapsamaktadır. Bu basamakların her birinin düzgün sırayla, belirli bir hızda ve belirli şekilde çalışması bir ilacın etkinliği ve güvenliliği açısından son derece önemlidir. Aksi halde vücutta advers etkiler, toksisiteler oluşabilir [3].

Geriatrik hastalarda en başarılı tıropatik yanıtı almak için hekimlerin ve eczacıların, her hastayı ayrı ayrı değerlendirmelerden ve analizlerden geçirmelidir. Bu

değerlendirmeler geriyatrik hastaya özel olarak yapılmalı ve hem ilaç metabolizasyonunda gerçekleşmiş olan farmakokinetik değişiklikleri ve hem farmakodinamik yanıtları içermelidir.

İlaç etkileşimi; besinlerin, besin desteklerinin, formülasyondaki yardımcı maddelerin, çevresel faktörlerin, diğer ilaçların veya hastalıkların, hastanın ilaca olan yanıtını değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir. İlaçlar arası etkileşimler (ilaç-ilaç etkileşimi) yararlı veya zararlı olabilmektedir. Hastaneye yatış gerektiren advers ilaç reaksiyonlarının %10-20'sine neden olması ve bu durumun önlenilebilir olması nedeni ile zararlı ilaç-ilaç etkileşimleri önemlidir [9]. İleri yaş ve reçete edilen ilaçların sayısı ile olası ilaç-ilaç etkileşimlerinin sıklığı arasındaki güçlü ilişkiden dolayı özellikle yaşlı hastalar bu duruma daha duyarlıdır [10].

İlaç-ilaç etkileşiminin nasıl oluştuğunun ve bunun nasıl yönetileceğinin bilinmesi, klinik uygulamanın önemli bir bölümüdür. Geriyatrik hastalarda gözlemlenen bu farmakokinetik değişimler sadece renal ve hepatik fonksiyonların azalmasıyla sınırlı kalmaz. Asetilkolin, dopamin ve serotonin seviyelerinde azalma, monoamin oksidaz enzimatik degradasyonda azalma, değişen kan basıncı duyarlılığı azalmış bozulmuş baroreseptörler, beta adrenerejik resoptörlere olan hassasiyetin azalması, ağrıya toleransın artması, aşılama yönelik antikor cevabının azalması, kortizol baskılanmasının azalması, varfarin ve heparin gibi antikoagulanlara verilen cevabın artması, trombolitiklerin cevap verirliğinin artması da geriyatrik hastalarda gözlemlenen fizyolojik değişimlerin başında yer alır ve ilaç emilimini, dağılımını, metabolizasyonunu ve atılımını etkilemektedir [9].

İlaçlar pazara çıkmadan önce yapılan klinik çalışmalarında genelde geriyatrik hastalar dahil edilmezler ve doz uyarılama çalışmaları bulunmamaktadır. Geriyatrik hastaların doz uyarılama çalışmaları ya görmezden gelinir ya da ilaç pazara çıktıktan sonra belirli testler aracılığıyla gerçekleştirilir. Yönergeler, ilaç doz uyarlamalarının tüm geriyatrik hastalarda böbrek ya da karaciğer disfonksiyonun bağımsız olarak

yapılmasını önerirler. Özellikle karaciğerde metabolize olan ya da böbrek tarafında atılan tüm ilaçlarda doz uyarlaması çok önemlidir [9].

Geriatriklerde yapılan doz uyarlamaları birçok yönergede hastaların herhangi bir böbrek hastalığı olsun ya da olmasın önerilmektedir. Bu yaklaşımlar hastalarda ilaç toksisitesinin olmasını önlemek amaçlı ve farmakoterapinin etkinliğinin açısından oldukça önemlidir. Ancak hastaya özellikli faktörler gözden kaçırılmamalıdır, hastanın kullandığı ilaçlar akıldan çıkarılmamalıdır, herhangi bir ilaç etkileşiminin olmaması açısından bu durumlar oldukça önemlidir [18,19, 21].

Geriyatriklerde uygulanacak doz uyarlamasının başında gelen ilk basamak, hastanın medikal anemnezisinin alınmasıdır ve fiziksel muayene uygulanmasıdır. Geriatriklerde advers ilaç reaksiyonlarını önlemek için yapılması gereken bir diğer aşama ise böbrek fonksiyonların değerlendirilmesidir. Glomerular filtrasyon hızı böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede oldukça etkili bir yöntemdir. Bu aşamalardan sonra geriatriklerde ilaçlara ilişkin toksisitelerden kaçınmak adına yükleme dozunun nasıl yapılacağına karar verilmelidir. Çoğu ilaç için yükleme dozu ayarlanmamalıdır. Geriatrik hastalarda toksisiteleri önlemekte en önemli noktalardan biri idame dozunun belirlenmesidir. Düzgün belirlenemeyen idame dozlarda aniden ya da zamanla gerçekleşen toksisitelerle karşılaşılmaktadır [3].

Geriatrik hastalarda kullanımı artan bitkisel kaynaklı besin takviyeleri de hem kullanılmakta olan diğer ilaçlarla etkileşime girebileceğinden hem advers ilaç reaksiyonları oluşturabileceğinden, hem de klinik çalışmaları ya da geriatrik hastalar ve gönüllüler üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar eksik olduğundan büyük tehlike oluşturmaktadır.

Bu çalışmada Ayşe Lerzan Eczanesi'ne gelen 175 adet geriatrik hastanın reçeteleri incelenmiş, etkileşim riski olan ilaçların, geriatrik hastalara uygulanmaması gereken ilaç kombinasyonlarının, geriatriklerde potansiyel advers etki oluşturma ihtimali daha yüksek olan bir takım ilaçların reçetelenme oranları değerlendirilmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Geriatrik Hastalar ve İlaç Kullanımı

Dünya nüfusu gün geçtikte hızla artmaktadır. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki nüfus artışının temelini oluşturan asıl neden yeni doğan nüfusundaki artış değil, aksine geriatrik nüfusun sayıca artmasıdır. Geriatrik nüfusun artışındaki neden ise insan yaşamının uzamasıdır. Türkiye istatistik kurumu verilerine göre 2012 ile 2016 yılları arasında geriatrik nüfus artışı %17,1 artmıştır. Türkiye genelindeki yaşam beklentisinin 78 yıla kadar uzadığı, erkeklerin 75,3; kadınların ise beklenen yaşam beklentisinin 80,7 yıla kadar uzadığı yapılan araştırmalarca tespit edilmiştir [1, 2]. Türkiye'deki 65 yaş ve üstü nüfusun, yani geriatrik toplumun, tüm nüfusun %10'u kadar olduğu tahmin edilmektedir. Uzmanlara göre tüm dünya genelinde beklenen yaşam süresinin 2070'de 125 yıl olması beklenmektedir [1].

İstatistiki araştırmalar, geriatrik nüfusun sayıca en fazla Asya kıtasında; en az Afrika kıtasında olduğunu tespit etmiştir. Diğer yaş gruplarının aksine, geriatrik hastalarda psikiyatrik ve fizyolojik hastalıkların birbirine eşlik ettiği gözlenmektedir, bu hastalıklar hem primer kaynaklı hem de sekonder kaynaklı olabiliyorlar [3]. İnsanlar yaş aldıkça gerek beyinde gerek vücutta gerçekleşmesi gereken reaksiyonlar, iletimler, ilgili dokuların hasarlarından kaynaklı aksaklıklara uğramaktadır. İlaçların farmakokinetiğini ve hastalıkların gelişimini etkileyen en büyük faktörlerden olan homeostasi mekanizmasının işlevinin azalması ve reseptörlerin ilgili kimyasallara olan duyarlılığını kaybetmesi ya da azalması da insanın yaş alması sonucunda gerçekleşen faktörlerdendir [3].

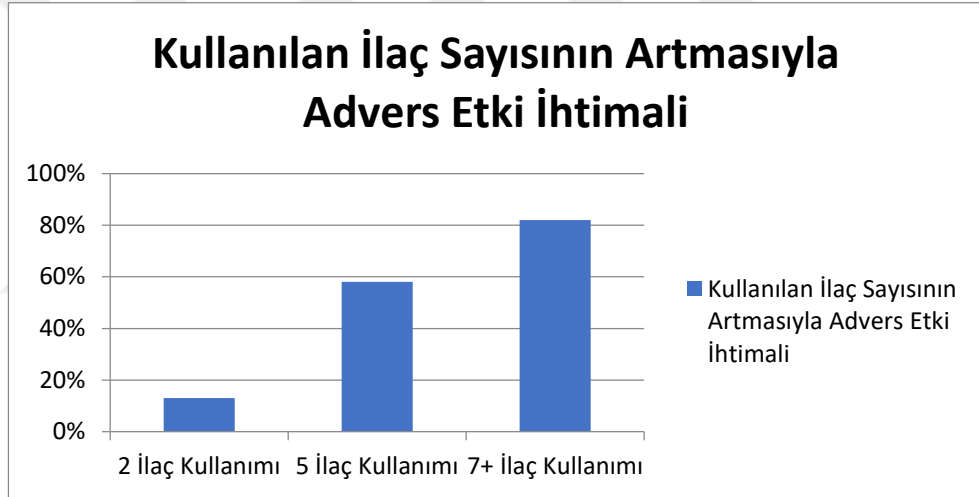
Tüm bu nedenler geriatrik hastaların ilaçlara ya da çevresel etkenlere daha hassas oluşlarının temellerini oluştururlar. Vücudumuzda birbirine bağlı gerçekleşen bir dizi zincir reaksiyonlardan birinin bile bozulması, tüm vücut dengesinin alt üst olmasına sebep olur ve hastanın birden fazla semptomla başa çıkmasına neden olur.

Hastalar birden fazla hastalıkla tek ilaç ile başa çıkamamaktadır, bu tip durumlarda çoklu ilaç kullanımı zorunlu hale gelmektedir [4].

Tablo 4.1: Geriyatriklerde çoklu ilaç kullanımının getirebileceği potansiyel yararlar ve zararlar [5].

Geriyatriklerde Çoklu İlaç Kullanımı	
<i>Potansiyel Yararlar</i>	<i>Potansiyel Zararlar</i>
<p>Sinerjistik etki yaratan kombinasyonlar tek başına alınacak ilacın daha düşük dozdan verilebilmesine olanak tanıyarak oluşabilecek potansiyel advers etkilerden mümkün olduğunca uzaklaşmış olunur.</p> <p>Örneğin: Hipertansiyon tedavisindeki uygulanan çok ilaç kullanımını prensibi.</p>	<p>Sinerjistik etkiler hastaya zarar gelme ihtimalini artırabilir.</p> <p>Örneğin: Postural hipotansiyondan kaynaklı düşme ihtimallerindeki artış.</p>
<p>Destekleyici ilaç, asıl ilacın advers etkilerini azaltır.</p> <p>Örneğin: İlaç kaynaklı ekstrapiramidal etkiler, eklenen antikolinergik ilaçla en aza indirilir.</p>	<p>İlaç rejimesinin kompleks oluşu, konfüzyon, başarısız ilaç uyuncu ve hatalara sebep verebilmektedir.</p> <p>Örneğin: Birden fazla tablet, birden fazla doz, artmış olan yan etkiler bu olgunun ana sebeplerini oluştururlar.</p>
<p>İlaç rejimenine ilaç eklenmesi, tıropatik sonucu daha olumlu kılabilir.</p> <p>Örneğin: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine spironolakton eklenmesi kalp krizi için daha olumlu sonuçlar oluşturmaktadır.</p>	<p>İlaç etkileşimlerinin gerçekleşebilmesi için daha fazla olanak oluşmuş olabilir.</p> <p>Örneğin: Hipokalemi, hiperkalemi vs. riskindeki artış.</p>

<p>Birden fazla hastalığı olan hastalarda, çoklu ilaç kullanımı gerekebilir.</p> <p>Örneğin: hem diyabet hem de osteoartrit hastalığına sahip kişiler.</p>	<p>Daha fazla ilaç, daha fazla advers ilaç etkisinin oluşması için olanak sağlar.</p> <p>Kompleks ilaç rejimenlerinde ilaç etkileşimlerini saptamak oldukça zordur.</p> <p>Örneğin: ADE inhibitörlerin ve Non-steroidal antiinflamatuar ajanlar (NSAİİ)'lerin beraber kullanımı renal yetmezlik ihtimalini artırır.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

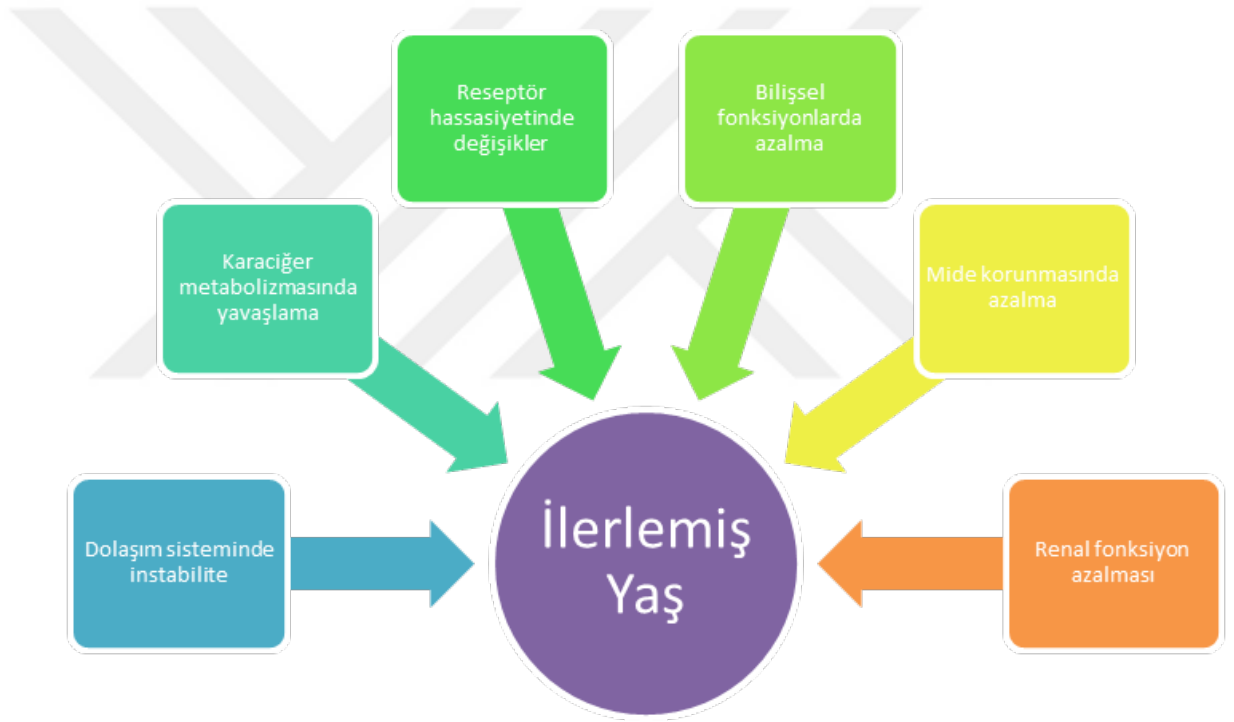


Şekil 4.1: Kullanılan ilaç sayısı ve advers etki ihtimali

Fulton ve Allen, 2005 verilerine göre geriyatriklerde çoklu ilaç kullanımı ile oluşabilecek advers etki ihtimali, 2 ilaç kullanımıyla %13, 5 ilaç kullanımıyla %58 ve 7 ve daha fazla ilaç kullanımıyla %82 oranlarında saptanmıştır [5].

İnsan vücudunun yaş almasıyla farmakokinetik reaksiyonlarda da gözle gözlemlenen değişiklikler meydana gelmektedir. Farmakokinetik reaksiyonlar ilacın emilimini, metabolizasyonunu, vücuttaki dağılımını ve vücuttan atılımını

kapsamaktadır [3]. Bu basamakların her birinin düzgün sırayla, belirli bir hızda ve belirli şekilde çalışması bir ilacın etkinliği ve güvenliliği açısından son derece önemlidir. Aksi halde vücutta advers etkiler, toksisiteler oluşabilir, istenilen farmakolojik etki gözlenmeyip ilacın hastaya verilmiş amacı başarısız sonuçlanmış olur. Geriatrik hastalarda en başarılı tıropatik yanıtı almak için hekimlerin ve eczacıların, her hastayı ayrı ayrı değerlendirmelerden ve analizlerden geçirmelidir. Bu değerlendirmeler geriatrik hastaya özel olarak yapılmalı ve hem ilaç metabolizasyonunda gerçekleşmiş olan farmakokinetik değişiklikleri ve hem farmakodinamik yanıtları içermelidir.



Şekil 4.2: Geriatrik hastalarda gözlemlenen ilaç farmakokinetiğinde ve farmakodinamiğindeki değişimin başlıca sebepleri [6].

Geriatric patients experience changes in drug pharmacokinetics and pharmacodynamics primarily due to the decrease in renal and hepatic functions. As people age, the body fat to muscle ratio increases, and consequently, lipophilic drugs may accumulate in the body [7]. Therefore,

ampisilin, tolbutamid, diklofenak, sulfadiazin, ibuprofen, ketoprofen, sulfalazin, ranitidin, feksofenadin, itrakonazol, sinarizin, bupivakain, metformin ve lidokain lipofilik ilaçlara örnek oluşturmaktadır [8]. Eğer doz uyarlaması yapılmazsa toksisitetler gözlemlenebilir. Bazı durumlarda bu toksisitetler anında gözlemlenebildiği gibi bazı durumlarda zamanla gelişir. Örneğin geriatrik hastalarda bazı benzodiazepinlerin yarı ömürleri 96 saate kadar artar bu yüzden toksisitenin gözlenlenebilmesi için günler hatta haftalar gerekebilir [7].

İlaç etkileşimi; besinlerin, besin desteklerinin, formülasyondaki yardımcı maddelerin, çevresel faktörlerin, diğer ilaçların veya hastalıkların, hastanın ilaca olan yanıtını değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir. İlaçlar arası etkileşimler (ilaç-ilaç etkileşimi) yararlı veya zararlı olabilmektedir. Hastaneye yatış gerektiren advers ilaç reaksiyonlarının %10-20'sine neden olması ve bu durumun önlenilebilir olması nedeni ile zararlı ilaç-ilaç etkileşimleri önemlidir [9]. İleri yaş ve reçete edilen ilaçların sayısı ile olası ilaç-ilaç etkileşimlerinin sıklığı arasındaki güçlü ilişkiden dolayı özellikle yaşlı hastalar bu duruma daha duyarlıdır [10].

İlaç-ilaç etkileşiminin nasıl oluştuğunun ve bunun nasıl yönetileceğinin bilinmesi, klinik uygulamanın önemli bir bölümüdür.

Tablo 4.2: İlaç gruplarına göre geriatriklerde görülen advers ilaç reaksiyonlarına bağlı hastaneye yatış gerektiren vaka sayıları [6, 9].

İlaç Grubu	Hastaneye Yatış Yapan Vaka Sayısı	İlaç Alt Grubu	Hastaneye Yatış Yapan Vaka Sayısı
Kardiovasküler (%43,3)	7711	Antikoagülanlar	1779
		Diüretikler	1552
		Beta-Blokerler	1023
		ADE İnhibitörler	810
		Antiaritmikler	703
		Vazodilatörler	577
		Kalsiyum Kanal Blokerleri	434
		Antihipertansifler	288
		Aspirin	230
		α-Adrenerjik Blokerler	155
		Lipid Düşürücü Ajanlar	153
		Diğer	7
Sinir Sistemi (%17,4)	3107	Opioidler	1289
		Antidepresanlar	424
		Antipsikotikler	362
		Anestetikler	180
		Benzodiazepinler	159
		Antiepileptikler	143
		Analjezikler	121
Anti-inflamatuvar (%11,6)	2074	NSAİİ'ler	1124
		Kortikosteroidler	950
Anti-infektifler (%10,3)	1826	Penisilin	698
		Sefalosporin	192
		Diğer	936
Onkoloji Ajanlar (%6,4)	1139	Anti-neoplazm ajanları	978
		İmmünosupresanlar	152
		Diğer	9
	805	İnsulin & oral hipoglisemikler	440

Sindirim Sistemi (%4,5)		Diğer	365
Diğer (%6,4)	1144	Kas-iskelet Sistemi	178
		Hormon Preparatları	106
		Solunum Sistemi	81
		Topikal Preparatlar	38
		Duyusal Sistem	25
		Aşılama	13
		Diğer	703
TOPLAM	17806		

Geriyatrik hastalarda gözlemlenen bu farmakokinetik değişimler sadece renal ve hepatic fonksiyonların azalmasıyla sınırlı kalmamaktadır. Asetilkolin, dopamin ve serotonin seviyelerinde azalma, monoamin oksidaz enzimatik degradasyonda azalma, değişen kan basıncı duyarlılığı azalmış bozulmuş baroreseptörler, beta adrenerejik resoptörlere olan hassasiyetin azalması, ağrıya toleransın artması, aşılama yönelik antikor cevabının azalması, kortizol baskılanmasının azalması, varfarin ve heparin gibi antikoagülanlara verilen cevabın artması, trombolitiklerin cevap vericiliğinin artması da geriyatrik hastalarda gözlemlenen fizyolojik değişimlerin başında yer alır ve ilaç emilimini, dağılımını, metabolizasyonunu ve atılımını etkilemektedir [9].

İlaçlar pazara çıkmadan önce yapılan klinik çalışmalarında genelde geriyatrik hastalar dahil edilmezler ve doz uyarlama çalışmaları bulunmamaktadır. Geriyatrik hastaların doz uyarlama çalışmaları ya görmezden gelinir ya da ilaç pazara çıktıktan sonra belirli testler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Yönergeler, ilaç doz uyarlamalarının tüm geriyatrik hastalarda böbrek ya da karaciğer disfonksiyonun bağımsız olarak yapılmasını önermektedir. Özellikle karaciğerde metabolize olan ya da böbrek tarafında atılan tüm ilaçlarda doz uyarlaması çok önemlidir [9].

4.2. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Çeşitleri

İlaçlar arasındaki etkileşimler, altta yatan mekanizmalara göre sınıflandırılabilir.

–Davranışsal ilaç-ilaç etkileşimleri; bir ilacın, hastanın davranışını değiştirerek, başka bir ilaca olan uyuncunu artırması durumudur. Örneğin, antidepresan kullanan bir hasta semptomları düzeldikçe tedaviye daha iyi uyunc gösterebilir [10].

–Farmasötik ilaç-ilaç etkileşimleri, uygulama öncesinde bir ilacın formülasyonun başka bir ilaç tarafından değişikliğe uğratılması ile meydana gelmektedir. Örneğin, sodyum tiyopental ile vekuronyumun intravenöz uygulama seti içinde birlikte kullanımını sırasında çökelti oluşması [10].

–Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimleri, bir ilacın, başka bir ilacın sistemik konsantrasyonunu değiştirerek etki yerinde “ne kadar miktarda” ve “ne kadar süre ile” bulunacağını etkilemesi sonucu meydana gelmektedir [10].

–Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimi; etkileşen ilaçların, ya aditif etki ile toplam etkiyi artırması ya da ters etki ile toplam etkiyi azaltması veya tamamen ortadan kaldırması durumlarında meydana gelmektedir [10].

Geriyatrik hastaları en yakından etkileyen ilaç-ilaç etkileşimlerinin başında kuşkusuz farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimleri gelmektedir. Değişen hepatik ve renal fonksiyonlar bu durumun başlıca sebeplerinden olup, geriyatrik hastaların, ilaçları diğer hasta gruplarına göre örneğin yetişkinlere oranla daha az tolere edebilmelerine sebep olmaktadır [10].

4.2.1. Farmakokinetik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Farmakokinetik, “vücudun ilaca ne yaptığı”dır. Bu tarz etkileşimler, bir ilacın (sorumlu), başka bir ilacın (hedef) konsantrasyonunu, klinik sonuçlar ortaya çıkaracak şekilde değiştirmesi ile meydana gelmektedir. Biyoyararlanımın değişimi bu durum,

hedef ilacın sistemik dolaşıma ulaşan miktarının sorumlu ilaç tarafından etkilenmesi sonucu oluşmaktadır. Oral yol ile uygulanan ilacın biyoyararlanımındaki değişiklik, emilim ya da ilk-geçiş metabolizması düzeyindeki etkilere bağlıdır. Oral biyoyararlanımı düşük olan ilaçlar bu durumdan sık olarak etkilenirken, biyoyararlanımı yüksek olan ilaçlar daha az etkilenmektedir. Örneğin, alendronat ve dabigatranın oral biyoyararlanımları düşüktür. Alendronatın kalsiyum ile birlikte uygulanması biyoyararlanımını azaltmaktadır ve alendronatın hiç emilmemesi gibi bir durumla sonuçlanabilmektedir. Diğer taraftan, dabigatranın verapamil ile birlikte uygulanması biyoyararlanımı artırmakta ve bu durum kanama riskinde artış ile sonuçlanabilmektedir [11].

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki geriatric hastalarda transdermal opioidlerin emiliminde gecikme meydana gelir ama ulaşılacak maksimum kan konsantrasyonunda farklılık gözlemlenmez. Morfin infuzyonlarında ise genç hastalara kıyasla, morfin geriatric hasta vücudunda hızlı bir dağılım gösterirken, eliminasyonu oldukça yavaştır. Geriatric hastalarda farmakokinetiği değişiklik gösteren ilaçlarda kişiye özel doz uyarlaması yapılması gerekirken yapılan klinik araştırmalar göstermiştir ki proton pompa inhibitörleri (PPI) ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri yani statinlerde özel bir doz uyarlamasına gerek duyulmamaktadır. Geriatric hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin dozlaması üzerine yapılan bir çalışmada ADEİ'lerden trandolapril ve moeksiprilin başlangıç dozları mümkün olan en düşük dozdan seçilmeli ancak idame tedavilerinde herhangi bir doz uyarlamasına gerek duyulmamaktadır, her iki ilacın da idame tedavisinde yetişkin dozlarının kullanılması uygun görülmektedir. Ancak ADEİ'lerin geriatric hastalardaki doz uyarlaması üzerine yapılan başka bir çalışmada renal bozukluğu bulunan geriatriclerde ADEİ'lerin plazma konsantrasyonlarının olması gerekenden daha yüksek olduğunu ortaya koymuş ve bu nitelikli hastalarda ADEİ'lerin başlangıç ve idame dozlarının hastanın renal fonksiyonlarına göre belirlenmesi gerektiği sonucuna ulaşmıştır. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) ise yaş alındıkça çeşitli farmakokinetik değişimlere uğramaktadır. Örneğin tamoksifen ve toremifen geriatric hastalarda artmış plazma konsantrasyonları sergilemektedir. Bu artışın tamoksifende toremifenden daha yüksek düzeyde olduğu yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır.

Ancak geriatriklerde gözlemlenen bu farmakokinetik değişimlere rağmen iki ilacın da kısa ürün bilgilerinde geriatrik hastalara yönelik doz uyarlama bilgisi bulunmamaktadır. Bir başka SERM olan raloksifende ise ilerleyen yaş ile gerçekleşen farmakokinetik değişimlere yer verilmemesine rağmen orta ve ciddi renal ve hepatik bozukluğu hastalarda doz uyarlamasına yer verilmiştir. NSAİİ'lerin ise renal eliminasyonları, renal bozuklukla azalmaktadır. Bu tip renal bozukluğu olan geriyatrik hastalarda herhangi bir toksisite oluşmaması için NSAİİ dozlamasında azaltılma yapılmalıdır [12, 13, 14].

Geriatriklerde sertralinin eliminasyonun azalması ve yarı ömrünün uzaması uzun dönem kullanıcılarında durağan konsantrasyonun daha yüksek olması ve daha uzun surede ulaşılması anlamına gelmektedir. Siprofloksasin, levofloksasin dahil olmak üzere florokinolon antibakteriyallerde geriatrikler için yapılması gereken doz uyarlaması hastanın renal fonksiyonlarına göre yapılmalıdır. Geriatrik hastalarda felbamat, gabapentin, lamotrijin, levatirasetam, okskarbazepin, tiagabine ve topiramet gibi antiepileptik ilaçların oral klirensi, genç hastalara kıyasla belirgin düşüklük göstermektedir [13,14].

Takrine, donezepril, rivastigmine, galantamine gibi asetilkolinesteraz inhibitörlerine yönelik yapılan farmakokinetik çalışmalarda ise bu ajanların geriatrik hastalarda birtakım farmakokinetik değişikliklere sahip olduğunun ancak hastada herhangi bir renal bozukluk yoksa doz uyarlaması yapılacak kadar belirgin değişiklikler olmadığı yönünde olmuştur. asetilkolinesteraz inhibitörlerinden galantamin ve takrin ciddi hepatik bozukluğu olan hastalarda hepatik toksitesinden ötürü önerilmemektedir [12,13,14].

Tablo 4.3: Sitokrom P450 Düzeyindeki İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Önemli Sorumluları [15]

Enzimler	İnhibitörler	İndükleyiciler
CYP1A2	Siprofloksasin, fluvoksamin, etinil östradiol, interferon alfa-2b	Fenitoin, rifampisin
CYP2C9	Flukonazol	Karbamazepin, rifampisin
CYP2C19	Flukonazol, fluvoksamin, tiklopidin, fluoksetin, klaritromisin, vorikonazol, moklobemid	Lopinavir/ritonavir, rifampisin, St.John's Wort (Sarı Kantaron)
CYP2D6	Bupropiyon, fluoksetin, paroksetin, perheksilin, sinakalset, doksepin, duloksetin, flekainid, moklobemid, kinin, terbinafin	
CYP3A	Makrolidler (örneğin: Eritromisin, klaritromisin) Azol grubu antifungaller (örneğin: Vorikonazol, İtrakonazol, Ketokonazol, Flukonazol) Posakonazol proteaz inhibitörleri (örneğin: İndinavir, ritonavir, sakinavir, atazanavir, fosamprenavir) Dihidropiridin dışı kalsiyum kanal blokerleri (örneğin: Diltiazem, Verapamil) Greyfurt suyu, aprepitant, simetidin, siprofloksasin, siklosporin, fluvoksamin, imatinib	Karbamazepin, modafinil, fenitoin, fenobarbital, rifabutin, rifampisin, St. John's Wort (Sarı Kantaron)

4.2.2. Klerensin Değişimi

Bu durum, sorumlu ilaç tarafından, hedef ilacın metabolizması veya atılımı etkilendiği zaman meydana gelmektedir. Konsantrasyonlarındaki ufak değişimler bile klinik olarak önemli olabileceği için, dar terapötik aralıklı hedef ilaçlar (bkz. Tablo 1.2.3.1) bu etkileşime özellikle duyarlıdır. İlaç metabolizasyonuna güçlü şekilde etki ettiği bilinen sorumlu ilaçların (bkz. Tablo 1.2.1.1), diğer ilaçların konsantrasyonlarında büyük değişimlere ve bundan dolayı önemli klinik sonuçlara yol açma eğilimi daha fazladır [16]. Farmakokinetik düzeyde ilaç-ilaç etkileşimine neden olma olasılığı bulunan sorumlu ilaçların bilinmesi önemlidir.

4.2.3 Metabolizasyon

İlaç metabolizasyonundaki değişimler, beklenmeyen ilaç etkileşimlerinin en önemli sebepleridir. Bu durum, ilacın oral biyoyararlanımının veya klirensinin değişmesi ile meydana gelmektedir. İlaç metabolizasyonunda yer alan birçok enzim ailesi bulunmaktadır ve sitokrom P450 (CYP) enzim ailesi bunların en önemlisidir (bkz. Tablo 1.2.1.1). Sitokrom P450 enziminin inhibisyonu, bazı ilaçların metabolizasyonunu azaltarak konsantrasyonunu yükseltmektedir. Örneğin; klaritromisin, CYP3A tarafından katalize edilen simvastatin metabolizasyonunun güçlü bir inhibitörüdür ve böylece miyopati riskini artırmaktadır [16, 17]. Sitokrom P450 enzimlerinin ilaç tarafından inhibisyonu aynı zamanda terapötik amaçla da kullanılmaktadır. Örneğin; CYP3A'nın kuvvetli bir inhibitörü olan ritonavir, diğer proteaz inhibitörlerinin metabolizasyonunu azaltmakta ve böylelikle bu ilaçların insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) tedavisinde etkililiklerini artırmaktadır (“ritonavir ile güçlendirilmiş” rejimler olarak da bilinir) [18]. Sitokrom P450 enziminin indüklenmesi, bazı ilaçların metabolizasyonunu artırarak konsantrasyonlarını azaltmaktadır. Örneğin; güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan karbamazepin kombine oral kontraseptiflerin metabolizmasını arttırarak istenmeyen gebelik riskini artırmaktadır [18, 19].

Tablo 4.4: Çeşitli Dar Terapötik Aralıklı İlaçları İçeren İlaç Gruplarına Örnekler

<i>İlaç Grubu</i>	<i>Örnek</i>
Antiaritmikler	Amiodaron
Antikoagulanlar	Varfarin
Antiepileptikler	Fenitoin
Antineoplastikler	Sunitinib
Aminoglikozid antibiyotikler	Gentamisin
İmmunosupresanlar	Takrolimus

Geriyatrik hastalarda ilaç dozlamaları yapılırken özellikle Tablo 1.2.3.1’de yer alan dar töropatik aralıklı ilaçlarda dozlar mümkün olan en minimum aralıkta tutulmalı ve hepatic ve renal fonksiyon bozukluğuna sahip geriyatrik hastalarda kan ilaç konsantrasyonları takip edilmelidir.

Geriyatrik hastalarda farmakokinetik değişikliklerden ötürün yapılan doz uyarlamaları doktorlar, eczacılar ve hastalar için çok büyük önem teşkil etmektedir. Günümüzde farmakokinetik değişikliklere yönelik yapılan doz uyarlamaları belirli klinik çalışmalar ışığında yapılmamış olduğundan, genellemeler üzerinden, normal dozun yarısı ya da üçte biri gibi ölçütlemelerle yapılmaktadır [13]. Geriyatrik hastalarda gözlemlenen farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler ilaçların dozlamalarına bağlı olarak toksik ya da subtöropatik yanıtların oluşmasından sorumludur. Geriyatrik hastalarda vücut fonksiyonlarının azalması ve semptomlarının artması nedeniyle çoklu ilaç kullanımı gözlenmektedir, bu kompleks ilaç terapileri yüzünden diğer hasta gruplarına oranla geriyatrik hastalarda daha fazla advers ilaç reaksiyonları ve ilaç-ilaç etkileşimleri izlenmektedir. Geriyatrik hastalarda görülen advers ilaç reaksiyonları, genç nüfusa oranla iki kat daha fazladır. Bu gerçekleşen advers ilaç reaksiyonları nedeniyle hastaneye yatış oranları geriyatrik hastaların, genç nüfustan 7 kat daha fazladır [13]. Advers ilaç reaksiyonları sadece çoklu ilaç kullanımına bağlı değildir. İnsanlar yaş aldıkça değişen farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklerle ve vücuttaki yağ dağılımının değişmesiyle ilaçların yarılanma ömürleri uzar ve vücutta birikme yaratmaktadır. Plazmada olması gerekenden fazla ilaç

bulunması toksisitelere ve dolayısıyla advers ilaç reaksiyonlarına neden olmaktadır. Advers ilaç reaksiyonları geriatric hastalarda kolayca farkedilemez ama belli başlı advers ilaç reaksiyonlarında, baygınlık, kabızlık, düşüşler, baş dönmesi, konfüzyon ve iştahsızlık gözlemlenebilir [3].

Bariz advers ilaç reaksiyonları özellikle dar törapatik indeksli ilaçlarda, doyurulabilir hepatik metabolizmaya sahip ilaçlarda örneğin fenitoin, varfarin, teofilin gibi ilaçlarda gözlemlenir ya da eliminasyonu tek bir mekanizma ya da yol izleyen ilaçlarda gözlemlenmektedir. Yapılan bir araştırmaya göre hastaneye advers ilaç reaksiyonları yüzünden başvuran geriatric hastaların toksisiteyi önlemek amaçlı ayakta izlenmesine gerek duyulduğu tespit edilmiştir [9]. Geriatric hastalarda antidiyabetik ilaçların, varfarinin, birçok antikonvulsanın, dijitalerin, teofilinin ve lityumun kullanımı yüksek doz olmaksızın toksisiteye neden olmaktadır [21]. Geriatric hastalarda risk grubunda bulunan hastalar genelde ya birden fazla hastalığı olanlar ya da birden fazla ilaç kullanıma sahip olan hastalardır. Karmaşık ilaç tedavileri, ilaç uyuncunun düşük olması ve düzgün çalışmayan farmakokinetikler advers ilaç reaksiyonların ana sebeplerindedir.

Geriatriclerde gözlemlenen advers ilaç reaksiyonlarındaki bir diğer sorun ise advers reaksiyonlarının gözlenen tipi, yaşlanmanın doğal süreçlerinden olan aşırı yorgunluk, sersemlik şeklinde kendini göstermektedir. Bundan dolayıdır ki bu yorgunluğu, sersemliği ortadan kaldırılması için advers ilaç reaksiyonu yaratan ilacın dozunda doktora ya da eczacıya danışılmadan yükseltme yapılmaktadır. Sersemlik ve yorgunluk advers ilaç reaksiyonunun bir etkisi olabileceği gibi yaşlılığın doğal getirilerinden biri de olabilir. Birçok ilacın aynı anda kullanılması hafıza kaybına, kafa karışıklığına sebebiyet verebilir. Bu gözlemlenen semptomlar da yaşlılığın doğal getirilerinden olabilmektedir [22].

4.2.4 Ön İlaçlar

Bazı ilaçlar, aktif formlarına dönüşmek için sitokrom P450 enzimlerine ihtiyaç duymaktadır. Bu durum, genellikle tek bir enzim yolağına bağımlı olduğu için, ön ilaçlar metabolizasyondaki değişikliklere özellikle hassastır. Ön ilacın aktif ilaca dönüşümünün inhibe edilmesi, aktif ilacın konsantrasyonunun azalmasına ve terapötik başarısızlığa yol açabilmektedir [18]. Örneğin; tamoksifen aktif formu olan endoksifene CYP2D6 enzimi ile metabolize edilmektedir ve tamoksifenin kuvvetli CYP2D6 inhibitörü paroksetin ile birlikte kullanımı, meme kanserinde mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir [23].

4.2.5 Atılım

Bazı ilaçlar, aktif formlarında değişiklik olmadan, genellikle idrarla veya safra yolları aracılığıyla feçesle vücuttan atılmaktadır. Renal tübüler fonksiyonların veya idrar pH'sının etkilenmesi sonucu renal ilaç klirensinde değişiklikler meydana gelebilmektedir. Örneğin; probenesid, metotreksat ve penisilin gibi anyonik ilaçların renal klirensini azaltmaktadır [11].

4.2.6 Dağılımın Değişimi

Bu olay, ilacın, dolaşımdaki konsantrasyonunda mutlak bir değişim olmaksızın, etki yerindeki konsantrasyonun değiştiği durumda meydana gelmektedir. Bu durum, özellikle, hücre içini veya santral sinir sistemini hedefleyen ilaçlar için bir sorundur. Bazı ilaçlar, diğer ilaçların hücre zarından geçişinde anlamlı değişikliklere neden olmaktadır. Örneğin; verapamil, dışa atım taşıyıcılarını (Örneğin: P-glikoprotein) inhibe ederek digoksin ve siklosporin gibi substratların konsantrasyonunu artırmaktadırlar [11]. Probenesid, anyon taşıyıcılarını inhibe ederek metotreksat ve penisilinler gibi substratların konsantrasyonunu artırmaktadır.

Transport düzeyindeki ilaç etkileşimleri, metabolizasyon düzeyindeki ilaç etkileşimlerine kıyasla daha az anlaşılır bir durumdur [11, 20,21].

4.2.7 Farmakodinamik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Farmakodinamik, “ilacın vücuda ne yaptığı”dır. İlaçlar arasında oluşan bu etkileşimler aditif ya da karşıt etkiler şeklinde meydana gelmektedir. Beyin, farmakodinamik düzeydeki etkileşimler açısından en yüksek riske sahip organdır [5, 19]. İlaçlar arasındaki aditif etkili farmakodinamik etkileşimler, antihipertansiflerin kombinasyonu gibi istemli bir şekilde veya selektif serotonin geri-alım inhibitörüne (SSRI) tramadol eklenmesi sonucunda meydana gelen serotonin sendromu gibi istemsiz bir şekilde meydana gelebilmektedir. Diğer taraftan, karşıt etkili ilaçların kombinasyonu, ilaç etkisinin kaybı ile sonuçlanabilmektedir; örneğin, beta2 agonist, selektif olmayan beta blokör ile birlikte reçete edildiğinde bronkodilatasyonda azalma meydana gelmektedir [24].

İlaçların organ düzeyindeki etkilerini dikkate almak, farmakodinamik etkileşimleri tanımak için yararlı bir yoldur. Geriatriklerde çoklu ilaç kullanımı uygulanacağı zaman doktorun ve eczacının kolay bir şekilde tehlikeli kombinasyonlardan kaçınmasını sağlayacak önemli bir düşünme şekli, bu ilaçlardan bazıları aynı organa etki edebilir mi şeklindedir. Bu yaklaşım, doktorlara ve eczacılara, antikolinerjik ve benzodiazepin gibi, farklı etki mekanizması olan ilaçlar arasındaki etkileşimleri dikkate alma olanağı sağlayabilir [25].

4.3 Geriatrik Hasta Gruplarında İlaç Rejimlerinin ve Dozlamalarının Doğru Uygulanması

Geriatriklerde yapılan doz uyarlamaları birçok yönergede hastaların herhangi bir böbrek hastalığı olsun ya da olmasın önerilmektedir. Aşağıda listelenen öneriler doktorlar ve eczacılar için basit yaklaşımları içermektedir, bu yaklaşımlar hastalarda

ilaç toksisitesinin olmasını önlemek amaçlı ve farmakoterapinin etkinliğinin açısından oldukça önemlidir. Ancak hastaya özellikli faktörler gözden kaçırılmamalıdır, hastanın kullandığı ilaçlar akıldan çıkarılmamalıdır, herhangi bir ilaç etkileşiminin olmaması açısından bu durumlar oldukça önemlidir [18,19, 21].

Geriyatriklerde uygulanacak doz uyarlamasının başında gelen ilk basamak, hastanın medikal anemnezisinin alınmasıdır ve fiziksel muayene uygulanmasıdır. Eğer herhangi bir renal disfonksiyon saptanırsa bunun akut mu kronik mi olduğu belirlenmelidir. Hastanın tüm reçeteli ve reçetesiz ilaçları gözden geçirilip değerlendirilmelidir. Eğer potansiyel bir nefrotoksik ajan ya da birbiriyle etkileşime giren ajanlar saptanırsa, doktor bu konuda önlem almalıdır [19,20].

Hastanın vücut hacmi dokular arası ve dokular içi olmak üzere ayrı ayrı ve sık sık kontrol edilmelidir. Dokular arası sıvıdaki değişiklikler çoğu ilaçların vücuttaki dağılımlarını değiştirmektedir. Dehidrasyon problemi yaşayan hastalarda ilaç toksisitelerin görülmesi dehidrasyonun gözlemlenmediği hastalara nazaran daha fazladır. Geriyatriklerin vücut hacimleri %10-%15 azalır. Kas atrofileri, azalmış doku perforasyonları ve artmış olan yağ hacmi özellikle hidrofilik ilaçların vücuttaki dağılım hacmini etkilemektedir. Dokular arası sıvıdaki herhangi bir değişiklik dar törapatik aralığa sahip olan ilaçlar için ve küçük dağılım gösteren ilaçlarda örneğin amonoglikozidlerde ve lityumda kaydedeğer değişiklik oluşturmaktadır. Hepatik disfonksiyonun bulunması proteinlerin bağlanmasını, ilaçların dağılım hacmini ve doku içi sıvı hacmini değiştirir, bu tip durumlarda ek doz uyarlamaları gündeme getirilmelidir [20].

Geriyatriklerde advers ilaç reaksiyonlarını önlemek için yapılması gereken bir diğer aşama ise böbrek fonksiyonların değerlendirilmesidir. Glomerular filtrasyon hızı böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede oldukça etkili bir yöntemdir. Glomerular filtrasyon hızı hesaplamak için Cockcroft-Gault formülü basit ve yaygınca kullanılan bir yöntemdir. 24 saatlik kreatin klirensin hesaplaması glomerular filtrasyon hızına yaklaşık değerler vermektedir. Bu yöntem pratik olmakla birlikte renal

disfonksiyonlarını anlayıp doz uyarlaması yapmak için oldukça kullanışlıdır. Akut böbrek rahatsızlığı olan hastalarda, artan serum kreatin sevieleri, düşük hacimde idrar hacmi gözlemlenir ve kreatin klirensin genelde dakikada 10 ml olduğu tahmin edilir. Son zamanlarda glomerular filtrasyon hızını hesaplamada ioheksol i.v yöntemi kullanılmaktadır. Ioheksol i.v yöntemi kullanımıyla ölçülen glomerular filtrasyon hızı hem daha doğru sonuçlar vermektedir [29].

Cockcroft-Gault Formülü [30]:

$$CrCl_{est} = \frac{(140 - Yaş) \times BW}{72 \times S_{Cr}}; \text{ erkek hastalar için}$$

$$CrCl_{est} = \frac{0,85 \times (140 - Yaş) \times BW}{72 \times S_{Cr}}; \text{ kadın hastalar için}$$

$$CrCl_{est}: \text{Yaklaşık kreatin klirensi} \left(\frac{ml}{dak} \right)$$

Yaş: Yıl cinsinden

BW: Vücut ağırlığı (kg)

S_{Cr}: Serum kreatininin $\left(\frac{mg}{dl} \right)$

Bu aşamalardan sonra geriatriklerde ilaçlara ilişkin toksisitelerden kaçınmak adına yükleme dozunun nasıl yapılacağına karar verilmelidir. Çoğu ilaç için yükleme dozu ayarlanmasına gerek yoktur. Sağlıklı renal fonksiyonlara sahip hastalarda durağan ilaç konsantrasyonu beş yarılanmadan sonra ulaşılmaktadır. Kronik böbrek hastalığına sahip kişilerde renal yolla vücuttan elimine edilen ilaçların yarılanma ömürleri uzamaktadır. Hızlıca terapötik etkiyi yakalamak için yükleme dozu uygulanmalıdır. Ancak kronik böbrek hastalığına ikincil olarak gelişen ilacın vücuttaki dağılımındaki değişiklikler söz konusu ise daha küçük dozlara yükleme dozu uygulanmalıdır. Örneğin diyaliz hastalarında, toksisiteye engellemek adına digoksinin yükleme dozu %25 ile %50 arasında azaltılmalıdır. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda digoksinin kandaki miktarını monitör etmek gerekmezken, diyaliz

hastalarında bir de hipokalemi anemnezi varsa oldukça yakından monitör edilmelidir. Yükleme dozu şu şekilde hesaplanabilir [3]:

$$LD = Vd \times IBW \times Cp$$

$$LD = \text{Yükleme Dozu} \left(\frac{L}{kg} \right)$$

$$Vd = \text{İlacın vücuttaki dağılım hacmi}$$

$$IBW = \text{İdeal vücut hacmi}$$

$$Cp = \text{istenen plazma konsantrasyonu} \left(\frac{mg}{L} \right)$$

Geriatric hastalarda toksisiteyi önlemekte en önemli noktalardan biri idame dozun belirlenmesidir. Düzenli belirlenemeyen idame dozlarında aniden ya da zamanla gerçekleşen toksisitelerle karşılaşmaktadır [3]. Böbreklerden değişmeden elimine olan ilaçlar kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda doz modifiyesine uğramalıdır. Böbrek hastalığı bulunan hastalarda doz uyarlaması, doz azaltılarak ya da alım sıklığının azaltılmasıyla ya da ikisini bir arada uygulamayla gerçekleştirilebilir. İlaçlardan, tıropatik etkisi eğrinin altında kalan alan (AUC) ile doğru orantılı olan ilaçlar ya da plazma konsantrasyonundaki hızlı artışın toksisite ile bağlantısı olanlarda dozaj aralığı artırılarak bir doz uyarlama yöntemine gidilmelidir. Ancak genelde, çoğu ilaç için doz uyarlama yöntemi hem doz miktarını azaltarak hem de doz aralığını artırarak yapılmaktadır. Bu iki metodun kontrollü uygulanması sabit plazma konsantrasyonu sağlamaktadır. Sabit plazma konsantrasyonu geriatric hastalarda diğer hasta gruplarına kıyasla daha önemlidir aksi halde toksisite riski artmaktadır [3].

Geriatric hastalarda ilaç tedavisi sırasında dozaj uyarlaması, doz azaltılarak ya da dozlama aralığını artırarak gerçekleştirilmiş olsa bile ilaç toksisitesi ya da advers ilaç reaksiyonlarını tecrübe etmeleri oldukça olağandır. Bunun sebebi kişiye göre değişen farmakokinetik değişiklikler, komorbid durumlar ve ilaç etkileşimleridir. Geriatric hastalarda tıropatik ilaç monitörü (TDM) esansiyeldir. Tıropatik ilaç

monitörü daima doğru plazma ilaç konsantrasyonlarını göstermesidir. Töropatik ilaç monitörünü sağlıklı bir şekilde değerlendirebilmek için verilen dozun miktarını, hangi yoldan verildiğini, dozun alındığı zamanı ve son dozun ne zaman alındığını bilmek önemlidir [3, 5].

Sadece birkaç tane ilaç için zirve konsantrasyon seviyeleri önemlidir. Pik ilaç seviyesi, başlangıçtaki hızlı ilaç dağılımından sonra elde edilen maksimum seviyeyi temsil etmektedir. Çoğu ilaç için en düşük serum konsantrasyon seviyeleri bir sonraki dozdan hemen öncedir. Töropatik ilaç monitörleme her ilaç için mümkün olmamakla birlikte olanlarda da çok pahalıdır. Töropatik ilaç monitorleme özellikle de plazma konsantrasyonu toksisite ve yararlılık ile orantılı ise önemlidir. TDM ile ilaç toksisitelerini her zaman saptamak mümkün olmasa da sağlık danışmanlarının bunu akıllarında bulundurmaları gerekmektedir. Örneğin aminoglikozid antibiotikler iç kulakta ve böbrek tübüllerinde birikir. Aminoglikozid toksisitesi tek bir dozdan sonra da gerçekleşebilmekle birlikte bazı vakalarda yüksek serum konsantrasyonundan bağımsız şekilde gerçekleşebilmektedir. Doktorlar ve eczacılar klinik incelemeleri sırasında mutlaka TDM değerlendirmelerini eşzamanlı gerçekleştirmelidirler. Böbrek rahatsızlığı yaşayan geriatiklerde protein bağlanması çok belirgin şekilde bozulduğundan proteine bağlanan ilaçların fl değerinde belirgin artış gözlemlenir. Çoğu çalışmada plazmada serbest formda olan ilaç molekülüyle proteine bağlanmış ilaç molekülü arasında ayırım yapılmaz ancak böbrek rahatsızlığına sahip kişilerde proteine bağlanmamış serbest haldeki ilaç formuna rastlamak çok yaygındır. Örneğin diyaliz hastalarında 2 g/dl seviyesindeki albümin ve 6 mg/L seviyesindeki fenitoin töropatik aralıkta olmasına rağmen (fenitoin töropatik aralığı: 10-20 mg/l), fenitoin toksisitesine neden olabilmektedir [3].

Böbrek rahatsızlığı bulunanlarda ya da geriatik hastalarda bağlanmamış serbest formdaki fenitoin seviyelerini ölçmek toksisite seviyelerini anlamak açısından daha anlamlı sonuçlar ortaya koymaktadır.

Tablo 4.5: Geriatriklerde tavsiye edilen bazı ilaç uygulamalarına örnekler [31].

İlaç veya İlaç Grubu	Geriatriklerde tavsiye edilen uygulama
Bütün İlaçlar	Düşük doz ile başlanıp, yavaş ilerlenmeli. Özellikle oksibütinin, antipsikotikler, TCA'lar ve antihipertansifler geriatriklerde mümkün olan en düşük dozlarda uygulanmalıdır.
Benzodiazepinler	Özellikle diazepam ve nitrazepam gibi uzun yarı ömürlü ilaçlar geriatriklerde uzamış sedasyonlara sebep olabilmektedir. Bu yüzden temazepam, geriatriklerde diazepam ve nitrazepam yerine iyi bir alternatiftir.
Simetidin	Ranitidine kıyasla daha fazla ilaç etkileşimlerine ve konfüzyona müsait bir ilaçtır.
Dekstropropoksifen	Geriatriklerde ileri derece konfüzyon ve sedayon yaratabilir.
Digoksin	Başlangıç dozları mümkün olan en minimum dozlar olmalıdır. Daha yüksek dozlara gerek duyulursa hasta yakından monitör edilmeli.
İndometasin	Bu NSAİİ yüksek derece santral sinir sistemi (SSS) etkileri ve gastrotoksisiteleri olan bir ilaçtır.
Nefopam	Geriatriklerde oluşturduğu negatif SSS etkileri nedeniyle, kullanımından kaçınılmalıdır.
NSAİİ'ler	Mümkün olan en kısa zaman aralığında, mümkün olan en düşük doz kullanılmalıdır. Yüksek doz ve/veya uzun süre kullanım ve/veya uzun yarı

	ömürlü olan naproksen ve piroksikamdan kaçınılmalıdır.
Trisiklik Antidepresanlar (TCA'lar)	Doksepin ve amitriptilin oldukça sedatif ve güçlü antikolinergik etkileri olan ilaçlardır. Geriatrie görülen depresyonda ilk tercih olmamalıdır.
Tioridazin	SSS ve ekstrapiramidal etkiler için büyük potansiyel oluştururlar.

Geriatric hastalarda kullanımı artan bitkisel kaynaklı besin takviyeleri de hem kullanılmakta olan diğer ilaçlarla etkileşime girebileceğinden hem advers ilaç reaksiyonları oluşturabileceğinden, hem de klinik çalışmaları ya da geriatric hastalar ve gönüllüler üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar eksik olduğundan büyük tehlike oluşturmaktadır. Özellikle geriatriclerde kullanımı daha fazla gözlemlenen Ginkgo biloba ekstraktları, Panax ginseng ekstraktları, glukosamin-kondroitin-msm besin takviyelerinin kullanımı oldukça popüler hale gelmiştir. Türkiye’de yapılan gözlemler sonucu söylenebilir ki, reçetesiz kullanılabilen besin takviyeleri doğal olmaları nedeniyle hastalarda onlara zarar verici potansiyelde olmadığı yönde bir düşünce kanıksaması yaygındır. Toplum arasındaki kanıksama bu şekilde olduğundan hastalar doktorlarına ya da eczacılarına danışmadan, kullanmakta oldukları diğer ilaçlarla etkileşimlerine ve doz uyarlamalarını bilmeden kullanmaktadırlar. Tansiyon ve diyabet hastalarında yan etkileri yüzünden glukosamin önerilmezken, tansiyon hastaları Panax ginseng özütlerinden kaçınılmalıdır [32, 33, 34].

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki hastalara reçetelenmiş ilaçlar ile besin takviyeleri etkileşime girebilmektedir. Doktorların veya eczacıların çoğu zaman kullanılan herhangi bir besin takviyesini sormamaları ve hastaların da kullanıyorlarsa o takviyeleri ilaçtan görmemeleri yüzünden birçok ilaç etkileşimi gerçekleşmektedir. Buna örnek olarak Ginkgo biloba özütleriyle beraber kullanılan varfarinin kanama riskini artırması gösterilebilir. Bir diğer örnek ise serotonin geri alım pompası

inhibitörleriyle birlikte alınan St. John's Wort özütlerinin yani sarı kantaronun serotonin sendromuna yol açabilmesidir [33, 35].

Yapılan bir araştırma tüm korkunç gerçekleri gözler önüne sermiştir. Araştırmaya 60 ile 99 yaşları arasında 369 hasta katılmıştır. Katılan hastalar hem reçeteli ilaç kullanmakta hem de toplamda 22 tane farklı bitkisel takviye kullanmaktadır. Araştırmalar sonunda görülmüştür ki bu kullanılan 22 farklı bitkisel takviyeden 10 tanesi hastaların kullanmakta olduğu reçeteli ilaçlarla çeşitli ilaç-herb etkileşimlerine girmektedir [36].

Geriatrik hastalar bu besin takviyelerine yönelik bilgileri televizyon ve internetten elde etmektedir. Yapılan istatistik bir çalışma göstermiştir ki geriatrik hastaların en çok ilgi gösterdiği bitkisel takviyeler Ginkgo biloba özütleri, Echinacea angustifolia özütleri, Panax ginseng özütleri, Allium sativum özütleri, Serenoa repens özütleri, Passiflora incarnata özütleri, Valeriana officinalis özütleri ve Piper methysticum özütleridir. Televizyonda ve internette bu bitkisel takviyelerin spesifik olarak bir hastalığı tedavi etme ya da önlemeye yönelik bir özelliği olduğunu savunmaktadır. Sadece geriatriklerde değil diğer hasta gruplarında da gözlemlenen bir durum olan, belirli bir hastalığı örneğin depresyonu reçeteli ilaçlar ile kontrol etmeye çalışan hastaların, doktorlarına ya da eczacılarına haber vermeksizin depresyona takviye diye düşündükleri besin takviyelerini kullanmaktadırlar. Bu durum birçok potansiyel toksisiteyi, advers ilaç reaksiyonlarını ve ilaç etkileşim potansiyellerini beraberinde getirmektedir. Piyasada bulunan besin takviyelerin çoğunun etki mekanizması bilinmemektedir ancak öngörülmektedir. Aynı mekanizmayı paylaşan bir ilaç ile besin takviyesinin beraber kullanılması ciddi toksisitelere neden olabilmektedir. Ya da karaciğerde metabolize olan bir ilaç ile yine karaciğerde metabolize olan besin takviyesi karaciğer enzimlerinin artmasına neden olabilir. Özellikle bu durum geriatriklerde meydana geliyorsa sonuçları çok tehlikeli olabilir.

4.4 Klinik Uygulamada İstenmeyen İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Önlenmesi

Bitkisel ürünleri ve ilaçları da içerecek şekilde hastanın tüm ilaç öyküsünün sorgulandığından emin olunmalıdır. Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimleri, söz konusu ilaçların klinik etkileri ile ilgili bilgi sayesinde öngörülebilmektedir. Daha iyi bir farmakolojik bilgiye sahip olmak, durumu daha da kolaylaştıracaktır. Az ilaç reçete edilmeli ve bu ilaçların hepsi iyi bilinmelidir. Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimlerinin öngörülmesi daha zordur; çünkü bu tür etkileşimler söz konusu ilaçların klinik etkilerinden dolayı önceden tahmin edilememektedir. Dar terapötik aralıklı ilaçları (bkz. Tablo 1.2.3.1) ve farmakokinetik etkileşimlerde sorumlu önemli ilaçları (bkz. Tablo 1.2.1.1) bilmek, bu tür etkileşimlerin çoğunu tanımlamaya yardımcı olacaktır.

Tablo 4.6: Geriatrik hastalarda gözlemlenen ilaç kombinasyonları, oluşabilecek potasyel advers etkiler ve alınabilecek önlemler [38].

Uygulanan İlaç Kombinasyonu	Oluşabilecek Advers Etki	Önlem Şekli
Varfarin / NSAİİ'ler	Kanama riskinde artış meydana gelebilir.	NSAİİ ilaç için tekrardan bir değerlendirme yapılmalı, mümkünse alternatif olarak parasetamol kullanılmalı.
Varfarin / Amiodarone		INR değerleri monitör edilmeli ve varfarin dozu bu değerlere göre ayarlanmalıdır.
Varfarin / Sulfa ajanları		Alternatif bir antibiyotik kullanılmalı.
Varfarin / Makrolidler		
Varfarin / Norfloksasin		

Varfarin / Fenitoin	Artmış ya da muhtemel azalmış varfarin etkileri söz konusu. Fenitoinin kandaki konsantrasyonunda artışlar gözlemlenebilir.	Kandaki fenitoin seviyeleri ve INR monitör edilmeli.
ADE inhibitörleri / K+ takviyeleri	Kandaki potasyum seviyelerinde artışlar gözlemlenebilir.	Kandaki potasyum seviyeleri monitör edilmeli ve gerekli görülüyorsa, potasyum takviyesi sonlandırılmalı.
ADE inhibitörleri / Spironolaktone	Kandaki potasyum seviyelerinde artış gözlemlenebilir, böbrek yetmezliği gerçekleşebilir.	Kandaki potasyum seviyeleri ve renal fonksiyon testleri monitör edilmeli.
ADE inhibitörleri / NSAİİ'ler	Böbrek yetmezliği gerçekleşebilir.	NSAİİ'ye gerek duyulup duyulmadığı tekrardan gözden geçirilmeli, renal fonksiyonlar monitör edilmeli ve hipovolemiden kaçınılmalıdır.
Digoksin / Amiodaron	Digoksin toksisitesi gerçekleşebilir.	İlaç rejimene amiodaron ekleneceği zaman digoksinin dozu %50 oranında azaltılmalı ve digoksinin kandaki konsantrasyonu sabit hale gelene kadar haftada bir monitör edilmeli.
Digoksin / Verapamil	Digoksin toksisitesi ve/veya bradikardi ve/veya kalp durması gerçekleşebilir.	Elektrokardiyografi (EKG) ile hasta monitör edilmeli ve bu ilaçlara gerek duyulup duyulmadığı tekrardan değerlendirilmeli.

Teofilin / Norfloksasin ve Siprofloksasin	Teofilin toksisitesi oluşabilir.	Bu ilaçlara gerek duyulup duyulmadığı tekrardan değerlendirilmeli ve teofilinin kandaki konsantrasyonu monitör edilmeli.
Antikolinergic kombinasyonlar (örneğin: TCA'lar, sedatif antihistaminler, antipsikotikler, oksibütininer, orfenadrin, benztropin, vs.)	Sedasyon, konfüzyon, bulanık görme, düşmeler gerçekleşebilir.	Bu ilaçların dozlarında azaltılma yoluna gidilmeli.
SSS üzerine etkileri olan ilaçların kombinasyonları (Örneğin: Antiepileptikler, antipsikotikler, analjezikler, antidepresanlar, vs.)	Sedasyon, düşmeler ve konfüzyon gerçekleşebilir.	Bu ilaçların dozlarında azaltılma yoluna gidilmeli.

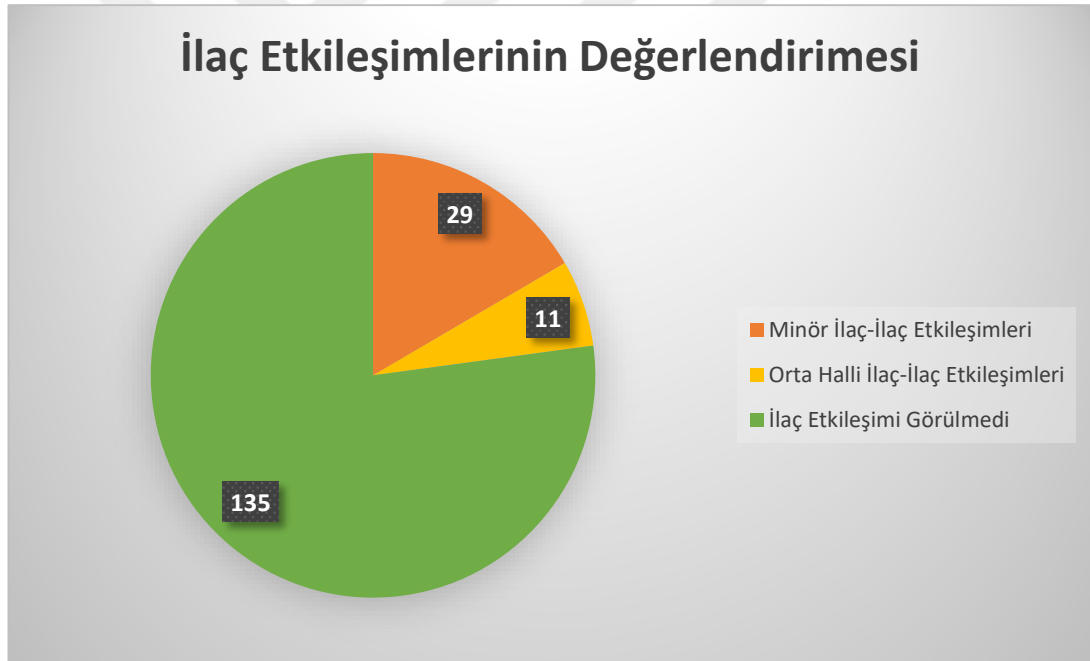
5. MATERYAL VE METOT

02.03.2016 ve 08.12.2016 tarihleri arasında Ayşe Lerzan Eczanesi'ne (Söğütluçeşme Caddesi, Kadıköy, İstanbul) gelen 175 adet gönüllü geriatrik hastaların 175 adet SGK reçetesi kullanılmıştır. Reçeteleri kullanılan geriatrik hastalar 66 ile 94 yaş aralığından seçilmiştir.

Belirtilen tarihlerde Ayşe Lerzan Eczanesi'nde (Söğütluçeşme, Kadıköy) değerlendirilmeye alınan geriatrik hastalara ait SGK reçeteleri, SGK sisteminden işlendikten sonra, <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> internet sitesinden ilaç etkileşimlerinin olup olmadığına bakılmıştır. Bu reçetlerden elde edilen datalar literatür bilgileriyle ve bilgisayarlı etkileşim kontrol programıyla kontrol edilmiştir.

6. BULGULAR

Ayşe Lerzan Eczanesi'ne (Söğütluçeşme Caddesi, Kadıköy, İstanbul) gelen 175 adet gönüllü geriatric hastaların reçetelerinden yapılan incelemelere göre hastaların 29'unda minör ilaç-ilaç etkileşme, 11'inde orta halli ilaç-ilaç etkileşim ve 135 tanesinde hiç ilaç-ilaç etkileşim bulunmamıştır. Ulaşılan ilaç etkileşimleri geriatric hastaların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine ayrı ayrı değerlendirme yapılmadan, yetişkin hasta farmakokinetiği ve farmakodinamiği baz alınarak yapılmıştır. Bu değerlendirme geriatric hastaların farmakokinetiği baz alınarak kalitatif incelemeyle yapılırsa reçetelerin yaklaşık %80'lik bir kısmında advers ilaç reaksiyonlarının oluşabileceği düşünülebilir.



Şekil 6.1: 175 hastanın ilaç etkileşimleri açısından değerlendirilme sonuçları

Advers ilaç reaksiyonlarının hastada gerçekleşip gerçekleşmediği ancak belirli kan ve idrar tahlilleri gibi ilacın vücuttaki konsantrasyonu ve dağılımını gösterebilecek belgelerle kanıtlanabilir. Ancak geriatriclerde gerek değişen vücut fizyolojisi yüzünden gerekse değişen farmakokinetik özelliklerden dolayı yarı ömrü diğer hasta

gruplarına göre uzayan ilaçlarda herhangi bir doz uyarlaması yapılmadığı gözlemlenmiştir.

Ancak SSS'ni doğrudan etkilen ve KBB'yi geçebilen, depresyon tedavisinde kullanılan sertralin ve duloksetin, bipolar ve şizofreni tedavisinde kullanılan aripirazole etken maddelerini içeren ilaçlar reçete edilirken mümkün olan en minimum tıropatik dozda tutulduğu gözlemlenmiştir. Genel bağlamda, yetişkin hasta gruplarının reçetelerinde gözlemlenen hastada ilacın ulaşılabilir tıropatik efikasının maksimum konsantrasyonda izlemesinin, geriatrik hastalarda uygulanmadığı ulaşılan sonuçlardan birisidir.

Yetişkin hastalarda kimi zaman uygulanabilen ancak geriatrik hastalarda uygulamasından kaçınılması gereken ilaç kombinasyonlarının (Tablo 1.4.1) geriatrik hastalarda uygulanmadığı gözlemlenmiştir.

Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki geriatrik hastalarda yapılan doz aşırımları ve advers ilaç reaksiyonlarını saptayabilmek için hastalarla birebir yapılan anamnez yeterli olmamaktadır. NSAİİ'ler, geriatrik hastalarda mümkün olan en kısa süre boyunca ve en düşük dozda uygulanması gerektiği yapılan araştırmalarca ortaya konmuş olsa da reçetelerden yapılan incelemelere dayanarak bu kriterin uygulanmadığı gözlemlenmiştir.

Özellikle naproksen ve/veya piroksikam gibi uzun yarı ömürlü NSAİİ'ler geriatrilerde kullanılmaması gerekirken, yine bu iki etken maddeyi içeren ilaçların da geriatrik hastalara reçete edildiği gözlemlenmiştir. Reçeteler üzerinde yapılan incelemelerce, doksepin ve amitriptilin gibi geriatrik hastalarda oldukça sedatif ve güçlü antikolinergik etkileri bulunan bu iki etken maddeyi içeren ilaçların geriatrik hastalarda mümkün olduğu kadar kaçınılması gerekirken, reçetelerde bu ilaçların reçetelendiği gözlemlenmiştir. Geriatrik hastalarda yüksek derecede SSS etkileri ve gastrotoksisiteleri bulunan indometasinin kullanımından kaçınılması gerekirken bu etken maddeyi içeren ilacın da geriatrik hasta reçetelerinde reçetelendiği saptanmıştır.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

175 adet geriatrik hastaya ait 175 adet SGK reçetelerinden ulaşılan sonuçlar kalitatif olarak değerlendirildiğinde geriatrik hastalara uygulanmaması gereken ilaç kombinasyonlarından kaçınıldığı ancak geriatriklerde potansiyel advers etki oluşturma ihtimali daha yüksek olan birtakım ilaçların reçetelendirildiği saptanmıştır.

Geriatrik hastalar için çoğu ilacın özel pozolojisinin bulunmamasına karşın genel olarak tüm ilaçların mümkün olan en minimum dozdan kullanılması önerilmesine karşın doktorların, geriatrik hastalara ilaç dozlamalarını yetişkin pozolojisinden yaptığı saptanmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçların mutlak bir değere sahip olması için kantitatif değerlere yer verilmelidir. Bu da söz konusu reçete sahiplerinin gerekli tüm hepatik ve renal fonksiyon testleri, vücut kitle indeksleri, kan ve idrar tahlilleri değerlendirmelerini kapsamaktadır. Hastaların belirteceği advers reaksiyonlar göreceli olacağından, bu şekilde bir değerlendirilmeye tabii tutulacak olan geriatrik hastaların tıbbi izlemeye tutulmalıdırlar. Hastalarda bilhassa geriatrik hastalarda ilaç uyuncu kimi zaman yetersiz kaldığından hastaların o ilaçları aldığından emin olunmalı ve ilaç-herb ya da ilaç-besin etkileşiminin olmadığına karar verilebilmesi için tıbbi izlemelere bu maddeler de eklenmelidir.

Çoklu ilaç kullanımında potansiyel advers etkiler kaçınılmazdır. Ancak geriatrik hastalarda uzak durulması gereken ilaç kombinasyonları ve ilaçlar geriatrik hastalarından ilaç rejimlerinden mümkünse çıkarılmalı, mümkün değilse olabilecek en kısa müddetçe olabilecek en düşük dozdan uygulanmalıdır.

Bu çalışmadan çıkarılacak nihai sonuç, reçetelerde ilaç-ilaç etkileşimi saptanmamış olsa da geriatrik hastalara reçetelenmesi sakıncalı olan birtakım ilaçların reçeteleniyor olduğu ve bu konuda doktorların ve eczacıların gerekli hassasiyeti

göstermeleri gerektiğidir. Tüm hasta gruplarında geçerli olan ilaç-herb veya ilaç-yiyecek etkileşimi, geriatric hastalarda organ fonsiyonları normalin altında olduğundan daha büyük önem taşımaktadır. Bu hususlarda hastalara gerekli bilgilendirmeler yapılmıştır.



8. KAYNAKLAR

1. <http://www.tuik.gov.tr/Start.do;jsessionid=hHrLbMJG15L2Pm2GzLC3vdGqwlh2qXSHJjpLWQSI9Jqg4018VZ4x!115348900> [Erişim tarihi: 23/05/2018]
2. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27595> [Erişim tarihi: 23/05/2018]
3. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:173–86
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5051228/> [Erişim tarihi: 23/01/2018]
5. https://bpac.org.nz/resources/campaign/polypharmacy/polypharm_poem.asp?page=2 [Erişim tarihi: 23/06/2018]
6. https://bpac.org.nz/resources/campaign/polypharmacy/polypharm_poem.asp?page=3 [Erişim tarihi: 18/06/2018]
7. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Egualle T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Medication-related falls in the elderly: Causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging.* 2012;29:359–76.
8. <http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/LIPOPILIC-SALTS-Opportunities-Applications-in-Ora-1135.aspx> [Erişim tarihi: 20/06/2018]
9. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-9
10. Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, Björck-Linné A, Fält J, Lindberg G, et al. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross-sectional study. *BMJ* 2001;323:427-8.
11. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: A systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr.* 2011;11:79
12. Katon W, Cantrell C, Sokol MC, Chiao E, Gdovin JM. Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. *Arch Intern Med* 2005;165:2497-503.

13. <http://www.akilciilac.gov.tr/wp-content/uploads/2015/02/aik-bltn-61.pdf>
[Erişim tarihi: 20/06/2018]
14. Meyer UA. Drugs in special patient groups. In: Melmon KL, Morrelli H, Hoffman BB, editors. *Clinical Pharmacology, Basic Principles in Therapeutics*. 3rd ed. New York: McGraw Hill; 1992.
15. Polasek TM, Lin FP, Miners JO, Doogue MP. Perpetrators of pharmacokinetic drug-drug interactions arising from altered cytochrome P450 activity: a criteria-based assessment. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:727-36.
16. Salzman C. *Clinical Geriatric Psychopharmacology*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992.
17. Van Boxtel CJ, Santoso B, Ralph Edwards I. Revised 2nd Edition. *The Netherlands: IOS Press; 2008. Drug Benefits and Risks. International Text Book of Clinical Pharmacology*.
18. Polasek TM, Lin FP, Miners JO, Doogue MP. Perpetrators of pharmacokinetic drug-drug interactions arising from altered cytochrome P450 activity: a criteria-based assessment. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:727-36.
19. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004;94:1140-6.
20. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346:2039-46.
21. Rosholm, J-U, Bjerrum, L, Hallas, J, Worm, J, Gram, LF. Polypharmacy and the risk of drug—drug interactions among Danish elderly. *Dan Med Bull* 1998;45: 210–3
22. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008;17:141-4.
23. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693.

24. Bergendal, L, Friberg, A, Schaffrath, AM. Potential drug—drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. *Pharm World Sci* 1995;17: 152–7.
25. Kurfees, JF, Dotson, RL. Drug interactions in the elderly. *J Fam Pract* 1987;25: 477–88
26. Doucet, J, Chassange, P, Trivalle, C, Landrin, I, Pauty, MD, Kadri, N Drug—drug interactions related to hospital admissions in older adults: A prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44: 944–8.
27. Fallowfield JM, Marlow HF. Propranolol is contraindicated in asthma [letter]. *BMJ* 1996;313:1486
28. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007;167:781-7
29. https://bpac.org.nz/resources/campaign/polypharmacy/polypharm_poem.asp?page=10 [Erişim tarihi: 23/04/2018]
30. Bjerrum L, J. Sogaard, J. Hallas, J. Kargstrup. Polypharmacy: correlations with sex, Age and drug regimen, *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;54(3):197-202.
31. <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation> [Erişim tarihi: 23/03/2018]
32. https://bpac.org.nz/resources/campaign/polypharmacy/polypharm_poem.asp?page=4 [Erişim tarihi: 03/07/2018]
33. <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1000/ginseng-panax> [Erişim tarihi: 12/04/2018]
34. <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-333/ginkgo> [Erişim tarihi: 12/04/2018]
35. <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-154412/glucosamine-chondroitin-msm-oral/details> [Erişim tarihi: 13/04/2018]
36. <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-329/st-johns-wort> [Erişim tarihi: 21/04/2018]
37. [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(10\)00350-6/pdf](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(10)00350-6/pdf) [Erişim tarihi: 23/02/2018]

38. https://bpac.org.nz/resources/campaign/polypharmacy/polypharm_poem.asp?page=5 [Erişim tarihi: 12/04/2018]



9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ayşe Lerzan	Soyadı	KÖROĞLU
Doğum Yeri	Mardin	Doğum Tarihi	21/02/1965
Uyruğu		T.C. Kimlik No	
E-mail	eczayselerzan@gmail.com	Tel	05324128850

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	1986
Lise		

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi: Eczacı	Kurum: Ayşe Lerzan Eczanesi	Süre	
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS:	IELTS	TOEFLIBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı:			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
WINDOWS	
OFFİCE (WORD, EXCEL, POWER POINT)	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin