

BİR İLAÇ DIĞERİNİN BİYOTRANSFORMASYONU NU SAĞLAYAN ENZİMİ İNHİBE EDER

Enzim inhibitörü olan ilaç o enzim tarafından inaktive edilen ilaçların etkisini güçlendirir, etki süresini uzatır ve sonuçta intoksikasyon oluşabilir.

Monoaminoksidaz (MAO) inhibitörü ilaçlar, simetidin, kloramfenikol, eritromisin, fenilbutazon dikumarol enzim inhibisyonu yaparlar.

MAO İNHİBİTÖRLERİ psikiyatride seyrek kullanılan antidepresan ilaçlardır. MAO inhibitörleri ile birlikte amfetamin, efedrin, fenilefrin, levodopa, fenilpropalamin alındığında bu tip ilaçların kardiyovasküler sistemde etkilerinin potansiyalizasyonu sonucu ciddi zehirlenmeler, hipertansif krizler ortaya çıkar.

Simetidin mikrozomal enzimleri inhibe ederek benzodiazepinler, oral antikoagulanlar, teofilin, fenitoin, karbamazepin, morfin, dijitoksin ve kinidin gibi ilaçların etkinliğini artırır.

İTRAH DÜZEYİNDE FARMOKİNETİK

ETKİLEŞMELER : Bir ilaç diğeri bir ilacın itrahinı azaltarak onun vücut sıvılarındaki konsantrasyonunu ve etkisini düşürür.

**YAŞLILIKTA GÜVENLİ İLAÇ KULLANIMI
YAŞLI GRUP ÖNEMLİ RİSK GRUBUDUR.
(FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK
DEĞİŞMELER ÖNEMLİ DERECEDEDİR)**

* BESİN - İLAÇ ETKİLEŞMESİ AÇISINDAN DA
RİSK GRUBUDUR.

* DİYABETİK YAŞLI GRUP ÇOK DAHA FAZLA
RİSK GRUBUDUR.

* İLAÇ - İLAÇ ETKİLEŞMELERİ AÇISINDAN RİSK
GRUBUDUR.

* İlaçların istenmeyen ters etkiler oluşturma potansiyeli yaşla artış göstermektedir. Özellikle 70- 90 yaş arası maksimuma erişir (% 21'den fazladır.)

* Vücut kompozisyonu yaşlılıkla önemli ölçüde değişir. Genellikle total vücut ağırlığı ve yağ oranı artar. Diğer bileşenler ve fonksiyonlar çeşitli derecede azalır. Bu nedenle ilaçların dağılımı çok etkilenir. Genellikle yağda çözülen ilaçlar (Diazepam ve Psikoaktif ilaçlar gibi). çok fazla dağılım gösterir. Suda çözülenler ise tam tersi özellik gösterir. Cinsiyet bu dağılım farkını daha belirginleştirir.

İLAÇLARIN ADVERS (TERS) ETKİLERİNİN YAŞA BAĞIMLI DEĞİŞMELERİNDE TEMEL HİPOTEZLER

A) FARMAKODİNAMİK HİPOTEZ B) FARMAKOKİNETİK HİPOTEZ

İLACIN ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

1) Dispozisyon ve Adme (Farmakokinetik) değişmesi

2) Yanıt değişmesi

3) Sosyal ve Ekonomik faktörler

YANITLARI DEĞİŞEN BAZI İLAÇLAR	ETKİ ŞİDDETİ
BARBİRATLAR	ARTAR
BENZODİA	ARTAR
MORFİN	ARTAR
PENTAZOCİNE	ARTAR
ANTİKOAGÜLAN	ARTAR
İSOPROTERENOL	AZALIR
TOLBUTAMİD	AZALIR

HEDEF ORGANDA YAŞILARDA ETKİ ŞİDDETİNİ ETİKLEYEN FAKTÖRLER

- * Reseptör
 - Postreseptör moleküller
 - Mekanizmaların yaş ile değişimi
- * Hemeostatik kontrolde
 - Yaşla birlikte değişimler
- * Hastalıklarla (yaşlılarda görülen) değişimler
- * İlaç, ilaç etkileşmesi,
 - İlaç - Besin etkileşmesi
- * Reseptör affinite ve densitesi değişir
- * CAMP, cGMP (2. ulak değişimi) aktivitesinde
- * Glikojenoliz gibi biyokimyasal proseslerde değişim
- * Vasküler reaksiyon gibi mekanik etkiler

DOZ AYARLAMASI KAÇINILMAZ OLANLAR

Çünkü normal terapötik dozda yaşlı grupta toksik etki gösterir.

AMİNOGLİKOZİT	NEFROTOKSİSİTE OTOTOKSİSİTE
KARBAMAZEPİN	ATAKSİ, UYKU HALİ
SİMEDİTİN	KONFİZYON
DİGOXİN	TOKSİSİTE (TÜM VAKALARDA)

LEVODOPA	HİPOTANSİYON
MEPERİDİN	SOLUNUM DEP.
METACLOPRAMİD	KONFÜZYON
TİORİDAZİN	KONFÜZYON
TİROKSİN	MİYOKARDİAL İNFARKTİON
VİT D	RENALTOKSİSİTE

YAŞLANMAYLA İLGİLİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

A) VÜCUT BİLEŞİMİNDEKİ DEĞİŞMELER

- 1) Vücut kas dokusu azalır.
- 2) Yağ dokusu artar.
- 3) Plazma hacmi düşer.
- 4) Total vücut suyu azalır.
- 5) Total plazma albumini düşer (Asit Glycoproteinler artar)

B) KARDİOVASKÜLER SİSTEMDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

1) KALP

- * Kardiyak atım azalır
- * Hipertrofi
- * Streslere cevap azalır

2) DOLAŞIM

- * Damarların esnekliği azalır
- * Damar duvarlarının kalınlığı artar.
- * Periferdeki damar rezistansı artar.
- * Organların perfüzyonu azalır.

C) BÖBREKLERDE YAŞLA İLGİLİ DEĞİŞİKLİKLER

- 1) Fonksiyon gören nefron sayısı azalır.
- 2) Glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımı azalır.

3) Serum kreatinini aynı olmasına rağmen kreatin klerensi azalır.

4) Birçok madde için tübüler fonksiyonlar azalmıştır.

D) GASTRO İNTESTİNAL SİSTEMDE YAŞLA ORTAYA ÇIKAN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

1) Sekresyonlar azalır. (tükrük, mide suyu v.s.)

2) Absorpsiyonda azalma

3) Aktif transport azalır.

4) Mide boşalma hızı azalır.

5) Özalfegal peritaltizmi azalır.

E) KARACİĞERDEKİ DEĞİŞMELER

1) Karaciğerin boyutu küçülür.

2) İlaçların metabolizmasında azalma

F) NÖROLOJİK SİSTEMDE

1) BEYİNDEKİ DEĞİŞMELER

* Serebral kan akımı azalır.

* Koordinasyon azalır.

* Deprasanlara eşik değer

2) PERİFERDE

* İletim hızı azalır.

* Refleksler yavaşlar.

G) AKCİĞERLERDE

* Göğüs kafesinin boyutları değişir.

* Kollejen liflerin esnekliği azalır ve rijiditeleri artar.

* Fonksiyonel rezidüel kapasite ve rezidüel hacim ve ölü boşluk artar.

* Zorlu ekspirasyon hacmi.

* Siliaların sayısı ve aktiviteleri azalır.

H) ENDOKRİN SİSTEMDE

- * Hormonların sekresyonunda azalma
- * Glukoz toleransında azalma
- * Adrenal steroidlerin katabolik aktivitelerinin

dengesinde kayma

ANTİKOLİNERJİK ÖZELLİĞİ OLAN İLAÇLAR

Antipsikotik	(Thioridazin)
Antidepressan	(Amitriptilin)
Antidysrhythmic	(Kinidin)
Anti - Parkinson	(Disopyramid)
Antispazmodik	(Atropin)
Antihistamin	
Oftalmik Preparad	Cyclopentolat Tropiramid
Hipnotikler	

ANTİKOLİNERJİK SENDROMU

<u>SİSTEMİK BELİRTİLER</u>	<u>NÖROPSİKİYATRİK BELİRTİLER</u>
Taşikardi	Anksiyete
Kuruluk	Ajıtasyon
Sıcaklık	Konfüzyon
* Sekresyon	Delirium
İdrar Retensiyonu	Unutkanlık
Hiperpireksi	Tutarık
Midriasis	Hallusinasyon
* Barsak Motilitesi	

YAŞLILIKTA ADME'DEKİ DEĞİŞİKLİKLER

ABSORPSİYON	GASTRİK ASİT YAPIMI	AZALMA
	Gastrik PH	ARTMA
	GI Blood Akışı	AZALMA

	GI Mukoza	AZALMA
	GI Motilite	AZALMA
DİSTRİBÜSYON	Su	AZALMA
	Kas	AZALMA
	Yağ	A R T M A
	Albumin	AZALMA
	Kardiak Output	AZALMA
METABOLİZMA	Hepatik Kan Akımı	AZALMA
	GFR Kütlesi	AZALMA
	Enzim Aktivitesi	AZALMA
İTRAH	Renal Plazma Akımı	AZALMA
	GFM Hızı	AZALMA
	Tubular Fonksiyon	AZALMA

DİABETTE GÜVENLİ İLAÇ KULLANIMI

DİABETES MELLİTUS (DİYATE)

* Diyabetliler çok önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır.

* Diyabet klasik anlamda bir hastalık değil, son derece yaygın patolojik bir durumdur. Diyabet çoklu sorun yaratan bir sendromdur. Patojenezi, etiyolojisi tam olarak bilinmiyor. Değişmez klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları yoktur.

* Tedavisi yoktur. Çok ilaç kullanımı söz konusudur.

* Ancak hipoglisemiye neden olan veya diyabeti kötüleştiren yani hiperglisemiye nede: olan bazı ilaçlar gözardı edilmemelidir.

* Diyabet heterojen bir grup hiperglisemik bozukluktur.

- * Diyabet tedaviye değişken cevap veren birçok semptom ve klinik laboratuvar bulgularından bir veya birkaçını içeren tedaviye değişken yanıtlar veren bir sendromdur.
- * Genellikle insülin seviyesi düşük glukagon seviyesi yüksektir. Kan şeker seviyesi çok yüksektir. En ucuz tanı kan şeker seviyesi saptanması ile yapılır.
- * Mikro ve makro vasküler sorunlar gelişebilir.
- * Nöropati gelişebilir.

DİYABET

Diyabet hastalığı genel olarak üç tipe ayrılır.

- A) İnsüline bağımlı (Tip 1)
- B) İnsüline bağımlı olmayan (Tip 2)
- C) Geçici Diyabet

DİYABETİN NEDENLERİ:

- * Heredite, Immünite, Obesite, Virüs, Stress, İlaç ve ksenobiyotikle, Pankreas hasarı.

DİYABETTE METABOLİZMA:

- * Glutatiyon S - Transferaz seviyesi düşer ve insülin tedavisi ile tekrar düzeldiği bildirilmiştir.
- * P 450 aktivitesinde değişiklikler olduğu gibi farklı izozimler de saptanmıştır.

DİYABETİN NEDEN OLDUĞU KOMPLİKASYONLAR:

- * Mikrovasküler bozukluklar
- * Makrovasküler bozukluklar
- * Kardiyovasküler bozukluklar
- * Karaciğer perfüzyon düşüklüğü
- * Enfeksiyona yatkınlık
- * Noropati
- * Göz Komplikasyonları

- * Glomerüler bazal membranda değişmeler
- * Gut ve benzeri hastalıklar çabuk gelişir

HİPOGLİSEMİ:

- * Hipoglisemi kan şekeri seviyesinin 60 mg/dl altına düşmesidir.
- * Belirtileri spesifik değildir (hipotermi, şuur kaybı, mental nörolojik mental ve psikiyatrik belirtiler)
- * Belirli ilaçlarla hipoglisemi indüklenebilir veya belirginleştirilebilir.

HİPOGLİSEMİ NEDENLERİ:

- * Açlık, Tokluk
- * Ağır egzersiz ve alkol
- * Kanser
- * Renal yetmezlik
- * Etkileşme ve uygun olmayan reçete

DİYABETLİLERDE HİPERGLİSEMİYİ ARTIRAN DİYABETİK DURUMU KÖTÜLEŞTİREN İLAÇLAR:

- * **Glukokortikoidler:** Glukoneojenezi artırarak karaciğer glukoz çıkışını arttırır.
- * **Oral Kontraseptifler:** Normal kişilerde glukoz toleransını bozar, diyabetiklerde periferik insülin rezistansı arttırır.
- * **Oral Diüretikler (tiyazitler):** Ekto ve Intra Potasyum tüketimine neden olur ve diyabetik durumu bozar.
- * **Diazoksit (tiyazit türevi):** Potasyum tüketimi yapmaz fakat insülin salınımını inhibe ederek hiperglisemiye neden olur.

* **Sempatomimetik Ajanlar:** Epinefrin, norepinefrin, efedrin, fenilpropanolamin, fenilefrin önemli bunlar glikojenolizi stimüle ederek hiperglisemiye neden olur. İnsülin salımını da bloke ederler.

* **Nikotinik Asit:** Glukoz intoleransı yapar.
ŞİDDETLİ HIPOGLİSEMIYE NEDEN OLAN İLAÇLAR VE DURUMLAR:

* **Kronik alkol alımı:** İnsüline bağımlı diyabette hipoglisemik komaya neden olabilir.

* **Bishidroksikumarin:** Sulfanilüre grubu alan özellikle tolbutamid alan diyabetiklerde hipoglisemik şok yapar.

* **Fenilbutazon:** Sulfanilüre grubu kullanan diyabetiklerde şiddetli hipoglisemiye neden olur.

* **Salisilatlar:** Günde 4 g üzerinde alınan salisilatlar hipoglisemik etkiye sahiptir hem de oral antidiyabetikler etkileşirler.

* **Parasetamol:** Yüksek dozda sülfonilürelerle etkileşir.

* **Sulfonamitler:** Sülfonilüre kullanan hastalarda hipoglisemiye neden olur.

* **Propranolol:** Günde 40 - 200 mg propranolol alan hastalarda glikojenolizi önleyerek hipoglisemiye neden olur.

İNSÜLINE BAĞLI OLMAYAN DİYABETTE İLAÇ VE BESİN ETKİLEŞMELERİ ALGORİTMİ:

- Hastada tip II diyabet var mı?

EVET

- Hasta hala hiperglisemik mi?

EVET - Hiperglisemi steroidlere, tiyazid ve epinefrin

- benzeri bir ilaca bağlı olabilir. Bu ilaçlardan birinin kullanılıp kullanılmadığı araştırılmalıdır. Steroidler artritli hastalar tarafından alınır. Tiyazid grubu ilaçlar kardiyovasküler hastalıklarda kullanılır.

- Hastada kardiyovasküler hastalık var mı?

Yüksek plazma kolesterolü kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda safra asidi yakalayıcıları kullanılır.

- Hasta kolestiramin veya kolestipol alıyor mu?

Evet ise vitamin eksikliğini kontrol ediniz.

- Hasta antidiyabetik ilaç alıyor mu?

EVET - İnsüline bağlı olmayan diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar insülin ve sulfonilürelerdir. HAYIR - Diyabetik diyetle mi? Lifli diyabetik gıda besin yetersizliği riskini artırabilir.

- Hasta insülin alıyor mu?

HAYIR - Sulfonilüre alıyor mu? Sulfonilüreler hipoglisemiye neden olur, yüz kızarması veya ödem. Hipoglisemi riski sulfonilüre ile beraber alkol, sulfa grubu antibakteriyel veya yüksek doz salisilat alımı ile artar.

EVET - İnsülin hipoglisemi ve kilo almaya neden olur.

- Hasta içki içiyor mu?

HAYIR - Eęer enfeksiyon sürüyorsa aspirin ve sulfa grubu ilaç alıp almadığı kontrol edilir.

EVET - Disülfiram benzeri reaksiyon var mı?

- * İlaç aç karnına alınmalı
- * Besin eksikliği gelişip gelişmediğine dikkat edilmeli
örneğin wernicke ensefalopatisi tiamin eksikliği ile gelişir
sulfanilüre grubu ilaç kullanımı tiamin gereksinimini artırır. Tiamin glukoz metabolizmasında kofaktördür.
- * Demir eksikliği anemisi gelişebilir. Özellikle yaşlı diyabetiklerde NSAİİ kullanımına bağlı olarak bu durum gelişebilir.
- * Antilipemik ilaç kullananlarda özellikle kolestiramin, kolestipol kullananlarda A, D, E, K vitaminleri eksikliği ve folat eksikliği gelişebilir.
- * Fazla lifli gıda A, C, B12 vitamini eksikliği yapabilir.
- * Klorpropamit kullanan diyabetiklerde alkol alımı disülfiram benzeri etki yapar.
- * Kalsiyum kanal blokörü (nifedipin) alımı da alkol ile benzer etki yaptığı bildirilmektedir.