

***Prof.Dr. Gönül ŞAHİN**
***Doç. Dr. Terken BAYDAR**
*H.Ü. Eczacılık Fakültesi
*Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

YAŞLILIKTA GÜVENLİ İLAÇ KULLANIM İLKELERİ

Dünya geneline bakıldığında zaman, gelişmiş toplumlar başta olmak üzere ilaç tüketiminin üçte biri yaşlılara aittir. Yaşam kalitesini artırmak ve hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılan ilaçların yaşlılardaki istenmeyen etkileri ve sonuçlarının ve ilaç etkinliğindeki değişikliklerin öngörülmesi oldukça zordur. Her biri kimyasal yük olan ilaçlarla başa çıkılmasındaki güçlükler yaşlanan organizmada ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Dolayısıyla yaşlılarda yaygın görülen ters (advers) ilaç reaksiyonları sağlık hizmetlerine gereksinimi artırmaktadır. İstenen tedavi etkinliğinin düşük olması, ilaç kullanımına bağlı ters etkiler ve bazı ilaçların kullanımının kesilmesinden hemen sonra karşılaşılan ters etkiler yaşlı grupta ilaca bağlı en sık gözlenen sorunlar olarak bilinmektedir.

Bir organizmanın tüm fizyolojik fonksiyonları gerçekleştireme kapasitesine sahip olması, yaşam için esastır. Bu kapasite normal koşullarda belirli bir düzeyde doğumda başlar, gelişim sürecinde organizmanın gereksiniminin çok üzerinde tepe noktasına ulaşır. Kararlı durumu takiben fonksiyonel kapasite yaşla birlikte azalmaya başlar. Bir türün istisnasız bütün bireylerinde oluşan, türe özgü belirli bir süreç içinde kaçınılmaz şekilde gerçekleşen ve ölümle noktalanan normal fizyolojik bir süreç olarak tanımlanan yaşlanma, aslında hastalık söz konusu olmaksızın ortaya çıkan, zamanın geçişine bağlı olarak tüm anatomik yapı ve fizyolojik işlev değişiklikleridir. Bu biyolojik yaşlılık tüm yaşam boyu sürer.

Genel sosyo-ekonomik kalkınmanın, daha iyi beslenmenin, enfeksiyonlar başta olmak üzere çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde çok

çeşitli ve etkin ilaçların bulunması ile daha iyi yaşam standartlarının sağlanması, eğitimdeki gelişmeler, sağlık hizmetindeki ve biyomedikal teknolojideki önemli ilerlemelerin sonucu önümüzdeki yıllarda yaşlı nüfusundaki artış daha da belirgin olacaktır. Yakın gelecekte ülkemizdeki yaşlı nüfustaki artış da kaçınılmaz bir durumdur.

Yaşlanmaya neden olan çeşitli biyokimyasal mekanizmalar uzun yıllardır tartışılmaya devam edilmektedir. Yaşlanma olayının ana mekanizmaları, moleküler düzeyden organ sistemlerinin fonksiyonel düzeylerine kadar uzanan süreçte meydana gelen spesifik değişiklikleri kapsar. Oksidatif stres ve serbest radikaller ile ilişkili mitokondriyal hasar ve epifiz-melatonin teorileri ile telomer kısalması teorisi yaşlanma mekanizmalarının başlıcalarıdır. İnsan sağlığı kişinin genetik yapısı ve çevresi arasındaki etkileşimin ürünüdür. Toplum sağlığı araştırmalarında ve epidemiyolojik değerlendirmelerde yaş en önemli bağımsız değişkenlerden biridir. Gençlikten yaşlılığa doğru insan vücudunda doğal olarak meydana gelen başta morfolojik ve fizyolojik değişiklikler süregçendir. Genel olarak, yaşlı organizmanın uyum gücü, çeşitli stres ve dış uyarılarla baş etme yeteneği belirgin olarak azalmaktadır. Diğer bir deyimle yaşlılık, tüm uyarılara yanıt yatkınlığının arttığı ve yaşamı sürdürme yeteneğinin azaldığı bir olgunlaşma sonrası değişiklikler zinciridir. 65 yaş ve üzerinde duyuşsal ve motor gerileme, hipertansiyon, diyabet, kanser, beslenme bozukluğu, emosyonel ve entelektüel durumda değişimler yaygındır. Örneğin yaşlılarda sinir ileti hızı %10-15, maksimal solu-

num kapasitesi yaklaşık % 40, motor ünite kaybına ve kas lifi atrofisine bağlı olarak kas kitlesi ve gücü yaklaşık % 40–50 azalır. Vücut bileşiminde yağ oranı artar. Kardiyovasküler fonksiyon ve kardiyak output azalır. Kemiklerin demineralize olması ve kemik kitlesinde kayıplar görülür. Yaşlanma ile santral sinir sistemi fonksiyonları da önemli ölçüde etkilenmektedir. Sistemde bölgeye özgün olmak üzere sinir lifi ve nöron kaybı yanında bazı nörotransmitterlerin sentez ve salınımında, bazı reseptörlerin duyarlılığının ve aktivitesinde azalma olmaktadır. Yaşlanma ile diğer sistemlerde olduğu gibi beyinde de antioksidan aktivitede azalma, glutatyonun azalması, onarım sisteminde yetersizlik, membran kolesterol ve sfingomyelin içeriğinde artma, kalsiyum homeostazısında bozulma olmakta, sonuçta özellikle motor ve kognitif fonksiyonlarda büyük değişiklik oluşmaktadır. Motor fonksiyon bozukluğu en çok denge, güç ve koordinasyon kaybı şeklinde, kognitif fonksiyon bozukluğu ise konsantrasyon güçlüğü, kısa süreli bellek, öğrenme ve hatırlama zayıflığı şeklinde kendisini göstermektedir. Belirtilen değişiklikler özellikle çoklu ilaç kullanımı gereksinimi olan bu grupta birçok karmaşık sorunu da beraberinde getirmektedir.

Bir hastada güvenli ilaç kullanımının temel prensiplerini o ilacın maksimum etkinliği, emniyeti, o hasta için uygunluğu ve maliyet-yarar ilişkisi belirler. Bu ana hususlar her yaş grubu hasta için ilaç kullanımında önemlidir, ancak yaşlı hasta grubunda çok daha önem kazanmaktadır. Çünkü organ fonksiyonlarında bozulmalar, multipl hastalıkların sık görülme olasılığı, kognitif fonksiyonların değişmesi gibi önemli faktörlerin birlikte irdelenmesi gerekmektedir. Tüm bu faktörlerin katkıları ile pekçok ilacın etkinliği ve güvenli kullanılabilme olasılığı yaşlı insanlarda genç ve yetişkinlere göre daha farklı olmaktadır.

Yaşlılarda ilaç farmakokinetiği önemli değişiklikler göstermektedir. İlacın farmakokinetik yazgısı ADME (Absorpsiyon-Dağılım-Metabolizma-İtrah) ile ifade edilir ve bu yazgı geriatrik grupta değişiklik gösterir. Yaşlılarda görülen farmakokinetik değişiklikler ve ilaç etkisinde meydana getirebileceği değişiklikler şu şekilde sıralanabilir:

A. Absorpsiyon Düzeyinde Değişiklikler:

- a.** Gastrointestinal kan akımı azalır.
- b.** Gastrik pH artar. Triazolam gibi benzodiazepinlerin absorpsiyonu artabilir. Bunun sonucunda yaşlılarda konfüzyon ve düşmeye varan ters etkiler gözlenebilir.

- c.** Gastrik motilite azalır. Levodopa kan düzeyi düşebilir.
- d.** Gastrik boşalma zamanı azalır.
- e.** İnce barsak yüzey alanı azalır.

B. Dağılım Düzeyinde Değişiklikler:

- a.** Kas kitlesi azalır, yağ oranı artar. Bu da diazepam ve midazolam gibi lipofilik ilaçların dağılımının ve yarıömrünün artışını beraberinde getirir.
- b.** Total vücut su düzeyi azalır. Antipirin gibi bazı suda çözünür ilaçların dağılımı azalır kan düzeyleri artabilir.
- c.** Albümin konsantrasyonu azalır. Fenitoin, varfarin gibi bazı ilaçların proteinlere bağlanmasının azalmasına bağlı olarak serbest konsantrasyonları artar.

C. Metabolizma Düzeyinde Değişiklikler:

- a.** Karaciğer kitlesi yaklaşık %25–35 oranında azalır (fosinopril, imipramin, levodopa, lidokain, morfin, propranolol, nortriptilin, teofilin gibi bazı ilaçların yarı ömrü artabilir, renal klerensi azalabilir veya değişmeyebilir).
- b.** Hepatik kan akımı %40 oranında azalır (labetolol, metoprolol, nifedipin, propranolol, verapamil gibi bazı ilaçların itrahi azalır biyoyararlanımı artabilir).
- c.** Metabolik klerens hızı aynı kalır.
- d.** İlaç metabolizması yavaşlar fakat yaşlı karaciğerin ilaç metabolize etme hızının her ilaç için aynı ölçüde azalmadığı düşünülmektedir.
- e.** Sitokrom P450'lerin (CYP450) metabolik kapasitelerinde bir azalış olup olmadığı henüz tam kanıtlanamamıştır. Bazı araştırmacılar CYP450'lerin okside etme kapasitesinde %30 azalma olduğunu belirtmektedirler.

D. Renal Eliminasyon Düzeyinde Değişiklikler:

Yaşlılarda farmakokinetik olarak görülen en önemli değişikliklerdir.

- a.** Renal kütle ve renal kan akımı azalır ve buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşer. Genellikle 40 yaşın üzerinde GFR her yıl yaklaşık % 1 azalır; ancak yaşlıların 1/3'ünün GFR'nın normal olduğu görülmektedir. GFR'nın azalması ilacın organizmada birikmesine ve toksisiteye neden olur ve bu durumda doz azaltılmalıdır.
- b.** GFR'daki azalmaya paralel olarak tübüler fonksiyonda da azalma ortaya çıkar.
- c.** Yaşlıda varolan bir hastalık hali de renal fonksiyonları etkileyebilir: Kardiyak yetmezlik, dehidratasyon hali, akut infeksiyonlar, hipotansiyon, üriner retansiyon, diyabetik nefropati, renal patolojiler renal fonksiyonları azaltır.

Renal fonksiyonlardaki azalma sonucunda anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, amantadin, klorpropamid, simetidin, furosemid, gentamisin, metformin, prokainamid, ranitidin gibi ilaçların yarılanma ömrü uzayabilir ve klerensi azalabilir.

Farmakodinamik değişiklikler, bir ilaç diğer ilacın klinik etkisini değiştirirse görülür. Bu tip etkileşimler yaşlı hastalarda farmakokinetik etkileşimlerden daha sık rastlanır. Yaşlı hastalarda polifarmasi uygulamasına çok sık rastlanıldığı için aditif, sinerjistik veya antagonistik etkileşimler oldukça önemlidir. Hedef organda ilaç yanıt şiddetini veya ilaç duyarlılığını farmakodinamik özelliklerdeki değişiklikler (reseptör ve reseptör sonrası olaylarda yaşa bağlı meydana gelen değişiklikler gibi) etkilemektedir. İlaça yanıtı vücut aortik ve karotid damarlardaki kemoreseptör aktivitesinde düşme, termoregülasyonda ve glukoz toleransında azalma, barsak ve mesanenin nörolojik kontrolünde bozulma ve baroreseptör refleksinde azalma gibi homeostatik kontrolde yaşa bağlı değişikliklerin de etkilediği bildirilmektedir. Yaşla birlikte diazepamın sedasyon ve postural hipotansiyon etkileri, diltiazemin akut ve kronik antihipertansif etkisi artabilir. Furosemidin diüretik etki düzeyi azalabilir. İsooproteranolün kronotropik etkisi azalabilir. Morfinin analjezik etki süresi ve şiddeti artabilir. Verapamilin akut antihipertansif, varfarinin antikoagülan etkisi artar.

Yaşlılarda ilaca karşı duyarlılığın artması esas olarak ilacın farmakokinetiğinin değişmesinden ileri gelir. Gerçekte çeşitli vücut fonksiyonları ve ilacın farmakokinetiği ile ilgili fonksiyonlar, vücut yağ oranı ve gastrik pH hariç, fizyolojik olarak azalır. Bu azalma 25 yaşından sonra belirli bir oranda başlar, ileri yaşlılarda belirgin derecede varır. Yaşlanma ile birlikte gastrointestinal işlevlerde bir takım fizyolojik değişiklikler gözlenir. Mide paryetal hücre işlevinin azalması ile mide asit salgılanması azalır ve mide pH'sı artar, böylece bazı ilaçların çözünürlüğü ve iyonizasyonu, dolayısıyla absorpsiyonu etkilenir. Barsak kan akımının belirgin derecede azalması ile de muhtemelen ilaç absorpsiyonu gecikir ya da azalır. Aktif veya özel transport mekanizmaları ile çeşitli diyetel bileşenlerin absorpsiyonunun yaşlılarda azaldığı görülür. Örneğin galaktoz, 3-metil glukoz, kalsiyum, demir absorpsiyonu azalır. Buna rağmen pek çok ilaç aktif transport mekanizmasından çok, pasif difüzyon yoluyla gastrointestinal kanaldan absorbe edilirler.

Vücut bileşiminin yaşla değişmesi ilaç dağılımını etkileyebilir. Yaşlılarda yağsız vücut kütlesi azalır ve yağ doku kütlesi artar, total vücut suyu %10-15 düşer. Digoksin, teofilin, ve aminoglikozitler (gentamisin) gibi çoğunluğu yağsız dokuda dağılan ilaçların yaşlılarda dağılım hacmi azalır. Dolayısı ile bu ilaçların serum konsantrasyonu artar. Diüretiklerle beraber kullanıldığında (yaşlılarda olasıdır) aminoglikozidlerin serum konsantrasyonu, diüretiklerle indüklenen ekstrasellüler sıvı hacmi azalması sonucu daha yükselir ve böylece nefrotoksisite riski artar.

Vücut içinde ilaç dağılımı üzerine bu değişikliklerin etkisi, büyük oranda suda ve yağda çözünen ilaçların özelliğine bağlıdır. Nispeten suda çözünen ve yağda çözünmeyen asetaminofen, antipirin gibi ilaçların dokulara dağılımı gençlere kıyasla yaşlılarda azalmaya başlar. Buna karşın lidokain, diazepam ve diğer psikoaktif ilaçlar (barbütüratlar, fenotiazinler, fenitoin) gibi lipit çözünen ilaçların dağılımı ise artar.

Pek çok ilaç kısmen ya da büyük oranda proteinlere bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanmadaki değişikliklerle proteine bağlı ilaçların dağılım hacmi de etkilenecektir. Yaşla beraber endo ve ekzobiyotik bağlayıcı ana protein olan albüminin konsantrasyonundaki azalmanın yetersiz beslenen, ilerlemiş kanser veya çeşitli patolojik durumu olan yaşlılarda daha fazla olduğu rapor edilmektedir. Bu azalma durumunda yüksek oranda bağlanan ilaçlar için beklenmeyen serbest ilaç konsantrasyonu artışı olur ve toksisite gözlenir. Ancak, beslenme durumu iyi ve sağlıklı yaşlı bireylerde albümin konsantrasyon düzeyleri normal aralığın çok altına düşme bile genç bireylerden daha düşüktür. Hipoalbüminemide etki yerindeki serbest ilaç oranı belirgin artar. Örneğin; geriatrik hipoalbüminemili bir hastada terapötik indeksi dar olan fenitoinin normal serum konsantrasyonundaki serbest ilaç oranı artarak toksik etkiler meydana getirebilir. Proteine çok bağlanan asetazolamid, valproat, diflunisal, salisilat ve naproksen gibi ilaçların böyle durumlarda bağlı olmayan fraksiyonlarının %50 civarına yükseldiği saptanmıştır. Bağlanma aşamasında çoklu ilaç kullanımının yaygın olduğu geriatrik grupta çok önemli etkileşimler, hedef yere ulaşan ilacın serbest fraksiyonlarında artma ve beraberinde toksisite görülme riskinin arttığı bildirilmektedir. Doz ayarlamasının gerekliliği böyle durumlarda kaçınılmazdır.

İlaçların başlıca metabolize edildiği major organ karaciğerin ve diğer böbrek gibi birçok ekstrahepatik dokunun biyotransformasyon kapasiteleri fizyolojik yaşlanmaya bağlı olarak nitel ve nicel olarak değişmektedir. Karaciğer kütlesinde yaşa bağlı azalma görülür, karaciğer kütlesindeki bu değişiklikler, ilacı metabolize eden total enzim miktarının azalmasına neden olur. İlaçların hepatik biyotransformasyonu da kontrol eden kompleks mekanizmalar yaşlanma ile birlikte değişir. Ana metabolik reaksiyonlar özellikle hidroksilasyon, N-dealkilasyon ve Faz-I oksidatif ilaç metabolizmasından sorumlu hepatik mikrozomal enzimler başta olmak üzere diğer enzim sistemleri de yaşlılıkta değişebilir. Bu durum total ilaç klerensinde azalmaya ve çoklu dozlama süresinde kararlı hal plazma konsantrasyonunda yükselmeye neden olur. Buna bağlı olarak ilaçların yarı ömrü uzar ve bazen de birikme görülebilir. Diğer taraftan Faz-II biyotransformasyon çalışmaları, yaşlılığın glukronid konjugasyon kapasitesini daha az etkilediğini göstermektedir.

Total ilaç klerensinde rol alan ve mikrozomal enzim aktivitesinde daha az bir major determinant olan hepatik kan akımının azalması sonucu mikrozomal enzim aktivitesi azalır. Yaşlanma ile geriatriklerde genç bireylere kıyasla total karaciğer kan akımında % 40–45’lik bir azalma tahmin edilmektedir. Karaciğer perfüzyonu ise yaklaşık % 10–15 azalmaktadır. Total vücut ağırlığına göre karaciğer boyutu küçüktür. Muhtemelen karaciğer kütlesinin değişmesine bağlı olarak teofilin klerensinin yaşlılarda genç bireylere göre % 20–25 azaldığı gösterilmiştir. Bazı ilaçların hepatik ekstraksiyonunun yaşlı grupta düştüğü gösterilmiştir. Örneğin; propranololün oral tedavi sonrası hepatik ekstraksiyonunun azaldığı, eğri altında kalan alan (AUC) ve pik düzeyinin belirgin olarak yükseldiği belirlenmiştir. Yaşlılarda kan akımının azalması sonucu ilaçların hepatik ilk geçiş metabolizması azalır ve metabolize edilmeyen ilaç oranı artar. Örneğin; labetalol, propranolol, verapamil ve morfin gibi ilaçların plazma konsantrasyonu ve sistemik biyoyararlanımının arttığı gösterilmiştir. Çevresel faktörler de göz önüne alınmalıdır. Sigara dumanı fenitoin ve teofilin hepatik metabolizmasını indükler ve bu etki genç ve yaşlıda benzerdir. Buna karşın antipirinin klerensi yaşlıda sigara içimiyle artmaz. Antipirin ile yapılan çalışmada, pek çok hepatik sitokrom P450 enzimleri için substrat olan antipirin metabolizmasının indüklenebilirliğinin sigara içen yaşlılarda sigara içen gençlere göre daha az olduğu gösterilmiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinin normal

değerleri normal ilaç metabolizmasını yansıtmaz. Sağlıklı bir yaşlıda yaklaşık tüm bulgular normal saptanabilir. Yaşlılar malnutrisyon açısından da bir risk grubudur. Malnutrisyonlu durumda ilaç metabolizması da belirgin olarak değişebilir. Yaşlılarda artmış diazepam duyarlılığına bağlı toksisite söz konusudur. Bu grupta diazepamın yaşa bağlı hepatik klerensinde değişim olmakta, uzamış ve artmış etki ile diazepam sendromu denilen derin depresyon görülmektedir. Lidokain için yaşa bağlı kinetik değişim açık değildir. Önemli ve yaygın kullanılan çoğu ilaçlar için ne yazık ki henüz kesin kinetik veriler bulunmamaktadır.

Barsaktaki enzim aktivitesi “enterosit ilk geçişte eliminasyon”u ve biyoyararlanımı etkileyebilir. Yaşlılarda bu enzimlerin aktivitelerinin değişmesi ilaç etkisini de değiştirecektir. Normal yaşlanma ile renal fonksiyonlardaki fizyolojik gerileme sonucu glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal kan akımı azalır. Eliminasyon yarı ömür uzarken renal ve total klerens azalır. Digoksin, lityum, benzilpenisilin, gentamisin ve klorpropamid gibi ilaçlar için renal salgılanma mekanizmaları aynı olmasa da bu ilaçların eliminasyonlarının azalması söz konusudur. Yaşlı bireylerde böyle ilaçların yoğun akümüülasyonunu önlemek için dozlama önceden aşağı çekilmelidir. Genel prensip olarak renal fonksiyonlar irdelenerek tedavideki doz saptanmalıdır.

Bilindiği üzere kreatinin, bir kas metabolizma ürünüdür. Yaşlıda kas kütlesi azalınca kreatinin üretimi azalır. Örneğin; %90 değişmeden atılan digoksin için kreatinin klerensinin neredeyse 2 kat arttığı görülmüştür. Bunun için doz azaltma yoluna gidilmelidir. Kesin olmamakla beraber pek çok yaşlı hastada serum kreatininini normal gözükmese de normal böbrek işlevlerine sahip olmayabileceği ve öncelikle böbreklerle elimine edilen ilaçlar için doz miktarının ayarlanması gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca uygun dozaj rejimine karar vermek, böbreklerden değişmeden atılan ilaç fraksiyonu tayin etmek, endojen kreatinin klerensini ölçerek hastanın renal fonksiyonlarını belirlemek, doz miktarını düzenleyen tüm faktörleri göz önüne almak gerekir. Sonuçta dozu azaltmak ve/veya uygun intervallerde ilacı vermek gerekir. Total ilaç klerensindeki yaşa bağlı azalmanın önemliliği bazı ilaçların terapötik indeksine bağlıdır. Digoksin, kinidin ve teofilin gibi ilaçların etkin plazma konsantrasyonunun terapötik penceresinin dar aralığı iyi bilinmektedir.

Geriatric grupta ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşmesi ADME düzeyinde çok yaygındır. Kardiyovasküler sistem ilaçları, antidiabetikler, steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar, antikolinergikler, santral sinir sistemi ilaçları, antihipertansifler, diüretik ilaçlar gibi bazı ilaç grupları yaşlılarda sıklıkla kullanılır ve bunların kullanımında ilaç-ilaç etkileşmeleri gözardı edilmemelidir.

Yaşlı popülasyonda ilaçlar besinlerin veya besinler ilaçların kinetiğini ciddi oranlarda değiştirebilirler. Başta vitamin ve mineral deplesyonu olmak üzere ciddi eksiklikler ve sorunlar görülebilir. Yaşlanma ile birlikte ilaç cevabı değişmiştir. β -adrenerjik agonist ve propranolol gibi bazı ilaçlarda gözlenen azalan cevaplara rağmen, genelde artan bir cevap söz konusudur. Örneğin; yaşlılarda değişmiş ilaç cevabı barbitüratlar, benzodiazepinler, morfin, pentazosin, antikoagülanlar için artma ve isoproterenol, talbutamid için azalma yönündedir. Hedef organda cevap yoğunluğunu veya duyarlılığını etkileyen faktörler şu şekilde sıralanabilir:

- Reseptör ve diğer postreseptör moleküler mekanizmalarında yaşa bağlı değişiklikler,
- Homeostatik kontrolde yaşa bağlı değişiklikler,
- Hastalıkla indüklenen değişiklikler,
- Farmakodinamik düzeyde gerçekleşen bazı ilaç etkileşmeleri.

Kalbin β -adrenerjik sistemi üzerine yapılan çalışmalarda kalp duyarlılığının yaşlılarda yaşlanmaya bağlı azaldığı gözlenmiştir. Örneğin; yaşlıda dakikadaki kalp atım sayısını 25'e artırmak için daha yüksek doz isoproterenol gerekir. Çünkü kalp duyarlılığı azalmıştır. Bu durum β -reseptör düzeyindeki değişikliklerden değil isoproterenolün cAMP sistemi veya kalsiyumtroponin etkileşmesine dair postreseptör olayları değiştirmesinden kaynaklanır. Yaşlılarda nitrazepam, flurazepam, diazepam v.b. benzodiazepinlere artan düzeydeki cevapta sadece farmakokinetik değişiklikler değil farmakodinamik düzeydeki değişiklikler de bir etkidir. Farmakodinamik düzeydeki değişiklikler ilaçlara karşı değişen duyarlılıkta katkıda bulunurlar. İlerleyen yaşla birlikte bazı kritik fizyolojik kontrol mekanizmaları yaşa bağlı olarak artan oranda yetersizleşir. Bu durumda şunlar gözlenebilir,

- Vücut aortik ve karotid damarındaki kemoreseptörlerin aktivitesinde düşme,

- Termoregülasyonda azalma,
- Kan glukozunun ve insulinin oral glukoz yüklemesine uygunsuz cevap,
- Barsak ve mesanenin nörolojik kontrolünde bozulma,
- Baroreseptör refleksinde azalma.

Baroreflaks duyarlılığın düşmesi postural ve ortostatik hipotansiyon riskinde artışa yol açar. Bu durum fenotiazinler, çoğu α_1 -adrenerjik antagonist nitelikte olan antidepresanlar, nitratlar ve prazosin gibi antihipertansiflerle görülen ortak bir problemdir. Morfinle indüklenmiş solunum depresyonuna karşı vücut aortik ve karotid damarındaki kemoreseptörlerinin normal hemeostatik cevabında solunum stimülasyonu artacaktır. Bozulmuş kemoreseptör aktivitesi dolayısıyla morfinin solunum depresyonu etkisi beklenenden daha fazla olur. Termoregülasyonda azalma durumu önemli sayıda yaşlı bireyde gözlenir. Titreme, metabolik hasar oranının artması, zayıf vazokonstriksiyon ve düşük vücut sıcaklığına duyarsızlık gözlenebilir. Klorpromazin ve birçok diğer psikoaktif ilaçlar hipotermiye neden olabilir ve alkol bu etkiyi artırabilir.

Çoklu kronik hastalıklar yaşlılarda sıklıkla gözlenir. Yaşlıların 1/3'ü üç veya daha fazla kronik hastalıklara sahiptir. Geriatric popülasyon bu açıdan bir risk grubudur. Yaygın olarak gözlenen başlıca önemli hastalıklar diyabet, glokom, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları ve artritir. Çoklu hastalıklar çoklu ilaç tedavisini getirir. Dolayısıyla ilaç-ilaç etkileşim sıklığı, olumsuz sonuçlar ve ilaç yan etkisi artar. Hatta söz konusu hastalık, ilaç yan etki reaksiyon riskini artırabilir veya etkin ve güvenli ilaç kullanımını önleyebilir. Örneğin; bu popülasyonda antikolinergik ilaçlar glokom veya prostat bezlerinin büyümesiyle birlikte üriner retansiyona neden olabilir. İlaçla indüklenen hipotansiyon vasküler hastalıklarla birlikte iskemik olaylara neden olabilir. Ya da ilaç-hastalık etkileşmeleri görülebilir (Tablo I).

Çoklu ilaç tedavileri tedavide uygulama ve kullanma hatalarına ve ayrıca ciddi ilaç-ilaç etkileşmelerine neden olabilir. Yaşlı grupta ilaç etkisinin değişmesine katkıda bulunan birçok risk faktörünü belirtmek olasıdır. Çok sayıda ilaç kullanıcılar, kronik olarak ilaç kullanımı yaygındır, self-medikasyon yaygındır, uyumsuzluk yaygındır, renal fonksiyonlar çoğunlukla bozulur, sıra dışı diyet alımı vardır, hastalık ve yetersiz diyet nedeniyle mineral deplesyonu vardır, güneşten yararlanım azdır, mega doz kullanımı yaygındır ve hafıza kaybı vardır.

Tablo I: Yaşlılarda Sıklıkla Görülen İlaç-Hastalık Etkileşmeleri

İLAÇ VE İLAÇ GRUPLARI	HASTALIKLAR
<i>α-Blokörler</i>	Üriner inkontinens
<i>Antikolinergik antihistaminikler</i>	İyi huylu prostatik hipertrofi, konstipasyon
<i>Antikolinergik antispazmotikler</i>	İyi huylu prostatik hipertrofi, konstipasyon
<i>Antikolinergik trisiklik antidepresanlar</i>	İyi huylu prostatik hipertrofi, konstipasyon, Glokom
<i>Amfetaminler</i>	Hipertansiyon
<i>Aspirin (>325mg/dl)</i>	Peptik ülser
<i>Benzodiazepinler (uzun yarı ömürlü)</i>	Demans, senkop
<i>β-Agonistler</i>	Uykusuzluk
<i>β-Blokörler</i>	Astım, KOAH, diyabet, kalp yetmezliği, periferel vasküler hastalık, Reynaud sendromu, senkop
<i>Betanekol</i>	İyi huylu prostatik hipertrofi
<i>Kalsiyum kanal blokörleri</i>	Kalp yetmezliği
<i>Klorpromazin</i>	Postural hipotansiyon, felç
<i>Kortikosteroidler (sistemik)</i>	Diyabet
<i>Dekonjestanlar</i>	Uykusuzluk
<i>Desimipramin</i>	Uykusuzluk
<i>Disopiramid</i>	Kalp yetmezliği
<i>Genitoüriner antispazmotikler</i>	İyi huylu prostatik hipertrofi, konstipasyon
<i>Metilfenidat</i>	Uykusuzluk
<i>Monoamin oksidaz inhibitörleri</i>	Uykusuzluk
<i>Narkotikler</i>	İyi huylu prostatik hipertrofi, konstipasyon
<i>Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar</i>	Kronik renal yetmezlik, kalp yetmezliği, hipertansiyon, peptik ülser
<i>Fenilpropanolamin</i>	Hipertansiyon
<i>Potasyum suplemanları</i>	Peptik ülser
<i>Sedatif / hipnotikler</i>	Kronik obstrüktif pulmoner hastalık
<i>Selektif serotonin-reuptake inhibitörleri</i>	Uykusuzluk
<i>İskelet kas gevşeticileri</i>	İyi huylu prostatik hipertrofi
<i>Teoflin</i>	Uykusuzluk
<i>Tiyazid diüretikler</i>	Gut Hastalığı
<i>Tiyoridazin</i>	Felç
<i>Trisiklik antidepresanlar</i>	Aritmi, kalp blokları, postural hipotansiyon

Bu bilgilerin ışığında yaşlılıkta tedavi önerilirken tedavinin bireyselleştirilmesinin çok önem kazandığını söylemek yerinde olacaktır. Doğru tanı, tedavi ve izleme hedefinde hekimin becerisine en gereksinim duyan gruplardan biri geriatrik gruptur.

Geriatrik gruba ilaç önerisinde aşağıdaki ilkeler göz önünde bulundurulmalıdır:

Hastanın genel hikayesinin alınması: Yaşlı hastalardan öykü almak zordur. Öykü alınırken herşeyden önce hastaların işitme, görme ve söyleneni anlama yetenekleri kısaca gözden geçirilmeli, bunlardan herhangi birinde olumsuzluklar varsa öykü yakınlarından da alınmalıdır. Yaşlanma ile meydana gelen anatomik, fizyolojik ve psikolojik değişiklikler ve kognitif yetilerdeki azalmalar nedeniyle hastalar vücutlarında olan değişiklikleri tam algılayamazlar, algıladıklarını hastalık olarak değerlendirmezler ya da bunları doktorlara tam olarak ifade edemeyebilirler. Yaşlı kişiler başta immün sistemdeki yetersizlikler olmak üzere çeşitli nedenlerle daha çok hastalanırlar. Bu yaş grubunda pek çok hastalık, yine yaşlanma ile beraber oluşan morfolojik ve fizyolojik değişiklikler nedeniyle klasik semptom ve bulguların dışında seyreder.

İlaç, diyet ve diğer alışkanlıklar ile bitkisel kökenli ilaç kullanımının sorgulanması: Yaşlı hastalarda ilaç kullanımı öyküsünü detaylı ve dikkatli almak gerekir. Varsa mevcut uygulanan tedavileri doğru bir şekilde öğrenilmelidir. Sigara, alkol, kafeinli içecek tüketimi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Zaten var olan kronik hastalıklar nedeniyle çok ilaç almak zorunda olan bu kişiler, yaşlılığın getirdiği değişikliklerle ilaç kullanımında hata yapabilirler. Yapılan birçok araştırma yaşlıların en az %50-60'ında hatalı kullanım, %25'inde ise hayatı tehdit edici ciddi hatalı kullanım olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca kişilerin çoğu bu ilaçları uzun süre kullandıkları için artık hayatlarının bir parçası olmuş bu ilaçlardan doktorlarına bahsetmeyi gerek görmezler. Kesin olmakla birlikte reçeteli ilaç dağılımının yaklaşık %25'ini geriatri popülasyonunun tükettiği göz önüne alınırsa ters ilaç etkilerinin görülme sıklığının yüzdesi hiç de düşük beklenemez. Yaşlanma ile birlikte çevresel kimyasal maddelere yanıt değişir. Yaşlılar normal işlevlerini sürdürüyor olsalar bile, çevresel streslere uyum gösterebilme yetenekleri çok azalır. Enfeksiyonlara kolayca yakalanırlar. İlaç alımını takiben toksisite riski en az %20 olarak bildirilmektedir. Sıcak-soğuk stresini daha az tolere ederler. Çevresel kimyasal maddelerden hem kronik etki hem de birikim açısından önemli boyutta etkilenirler.

Tedavinin bireyselleştirilmesi ve basitleştirilmesi, dozun ayarlanması: Tedaviye küçük doz ile başlanmalı, belirtilen tüm farmakokinetik ve/veya farmakodinamik değişimlerin normal/yüksek dozlara aşırı cevap oluşturabileceği unutulmamalıdır. İlaç dozu yaşlı hastanın cevabına göre ayarlanmalı ve tedavi bireyselleştirilmelidir. Yeterli ve uygun doz ve uygulama süresini belirlemek için yapılan durum değerlendirmesini takiben yaşlı hastaya net ve anlaşılır açık bilgi verilmeli, gerekirse yakınlarından yardım istenmelidir. Bazen ilacın yeni sorunlar yaratabileceği veya varolan kronik sorunları artırabileceği unutulmamalıdır.

Polifarmasi ve etkileşimlere dikkat edilmesi: Çoklu ilaç kullanımı kaçınılmaz ise ilaçların diğer ilaçlarla, besinlerle ve hastalıklarla olabilecek etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, yaşlı gruba çeşitli sorunları nedeniyle tiyridazin, amitriptilin, disopiramid, atropin, difenhidramin, hipnotikler v.b. birçok antikolinergik ilacın birarada verilmesi, bu grupta aditif etkileri ile sekresyon azalması, idrar retansiyonu, hiperpreksi, midriyazis, barsak motilitesinin azalması gibi "sistemik" ve anksiyete, ajitasyon, konfüzyon, deliryum, unutkanlık, tutarık, halüsinasyon gibi "nöropsikiyatrik" belirtilerle tanımlanabilen antikolinergik sendrom olarak adlandırılan önemli bir sorun yaratacağı gözönünde bulundurulmalıdır.

Sağlık hizmetlerine ulaşabilirliğinin, sağlık güvencesine kavuşabilirliğinin ve mevcut sağlık hizmetlerin niceliğinin ve niteliğinin artırılması, yataklı ve temel koruyucu sağlık hizmetlerinin tatmin edici düzeye ulaştırılabilmesi hem yaşam süresini hem de yaşam kalitesini arttıracaktır. Sağlık hizmetinde başta tıp, eczacılık, diş hekimliği, hemşirelik olmak üzere diğer tüm önemli rolü olan meslekler, eğitiminde konu ile ilgili gerekli olan önemi ve özeni göstererek, yaşlı popülasyona karşı sorumluluklarına göre eğitim ve uygulamalara yer vermelidir. Geriatrik grupta reçetesiz/kontrolsüz ilaç tüketiminin azaltılmasına çaba harcanmalıdır. Bunun için konu ile ilgili kitle iletişim araçlarını kullanarak ilaç bilgilendirme hakkında çalışmalar yapılmalıdır. Yaşlılara reçetede yazılan ilaçların kullanımı çok açık ve okunur yazılmalı, anlayabilecekleri şekilde de sözlü açıklamalar yapılmalıdır. Bu grubun kullanımına sunulan özel formülasyon, ambalaj, prospektüs gibi özel olarak geriatrik gruba yönelik hazırlanan ilaç, ambalaj ve içeriklerin hazırlanması ve bunların kullanımı yaygınlaştırılmalıdır.

Güvenli ilaç kullanımını için eczacı,

- Hasta ile iletişim kurmalı ve onların kullandıkları ilaçlar ve hastalıkları hakkında basit ve net olarak bilgilendirmeli ve eğitmeli,
- Hastayı ilaç kullanımında özenli ve dikkatli olmaya yönlendirmeli,
- Geriatrik hasta için dozlaşmanın ve önerilen tedavi süresinin uygunluğunu kontrol etmeli,
- Terapötik çiftleşmelerin/tekrarların ve/veya ilaç etkileşmelerinin olup olmadığını belirlemeli,
- İlacın kullanımı için verilen talimatların doğruluğunu irdelemeli,
- Uygulanan ilaç rejimindeki karışıklığı en aza indirmeli,
- Hastayı sabırla bilgilendirmeli ve izlemeli,
- İlaç kullanımının uygun yapılabilmesi için gerekirse takvim gibi yönlendirici malzemeler kullanılmalı,
- Reçetede yazılan ilaçların kullanımı çok açık ve okunur yazılmalı, sabırla anlayabilecekleri şekilde de sözlü açıklamalar yapılmalı,
- Geriatrik grupta reçetesiz/kontrolsüz ilaç tüketiminin azaltılmasına çaba harcamalıdır.

Kaynaklar

- 1-Baydar T, Şahin G: Yaşlılıkta ilaç kullanımında genel sorunlar. Bursa Eczacı Odası Bülteni 2004; 14-17.
- 2-Baydar T: Yaşlı Bakımında Görev Alacak Bireylerin İlaç Kullanımında Dikkat Etmeleri Gereken Hususlar. In: Yaşlı Bakımı El Kitabı. Aydınlar Matbaacılık, Ankara 2006, s. 75-80.
- 3-Baydar T, Şahin G: Yaşlılık Döneminde Verilen Eczacılık Hizmetleri. In: Gökçe Kutsal Y(Ed):Temel Geriatri. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara 2007, s. 135-140.
- 4-Baydar T, Şahin G, "Geriatrik grupta akılcı ilaç kullanımı", Sağlıkla, 5, 27-31 (2008).
- 5-Şahin G, Baydar T, Aydın S: Yaşlılık ve yaşlılıkta güvenli ilaç kullanımı. Yeni Türkiye Dergisi 2001; 40: 1087-1098.
- 6-Şahin G, Baydar T, Aydın S: Yaşlılıkta İlaç Tedavisinde Görülen Sorunlar: Nedenleri ve Öneriler. In: Gökçe Kutsal Y(Ed): Geriatri 2002. Turgut Yayın. Tic. A.Ş., İstanbul 2002, s. 180-197
- 7-Şahin G, Baydar T: Yaşlılarda İlaç Kullanımı. In: Yaşlılık Gerçeği. Hacettepe Üniversiteleri Hastaneleri Basımevi, Ankara 2004, s. 47-56.
- 8-Şahin G, Baydar T: Yaşlılarda İlaç Kullanımına Bağlı İstenmeyen Durumlar. In: Sağlıklı ve Başarılı Yaşlanma. Hacettepe Üniversiteleri Hastaneleri Basımevi, Ankara 2004, s. 63-70.
- 9-Şahin G, Baydar T: Use of Drugs among Older Persons. In: Troisi J, Gokce Kutsal Y(Eds) Aging in Turkey. Veritas Press, Malta 2006, pp. 55-64.