

# Yaşlılıkta Alkol Kullanımına Bağlı İlaç Etkileşmeleri

Received : 27.07.2015

Revised : 18.10.2015

Accepted : 22.10.2015

**Suna Sabuncuoğlu\*\*°, Hilal Özgüneş\***

## Giriş

Yaşlanma; fizyolojik, biyolojik, kronolojik, sosyal ve psikolojik pekçok farklı etmenin de etkili olduğu, yaşamın başlangıcından sonlanmasına kadar devam eden kaçınılmaz bir süreçtir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), yaşlı popülasyonunu 65 yaş üzerindeki bireyler olarak tanımlamaktadır<sup>1,2</sup>. Türkiye'deki yaşlı nüfus, dünyadaki gelişmiş ülkelerde olduğu gibi giderek artmaktadır. 1935 yılında Türkiye nüfusunun %3,9'unu 65 yaş üzeri bireyler oluşturmaktaydı. 1970 yılında yapılan nüfus sayımında ise 65 yaş ve üzerindeki kişiler toplam nüfusun %4,5'ünü oluştururken, 1990 nüfus sayımında bu oran %5,95'e yükselmiştir. Ülkemizde 2012 yılı itibarıyla ise yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki payı %7,5'e ulaşmıştır<sup>3</sup>. Yaşlanmayla birlikte, geriye dönüşü olmayan fizyolojik ve yapısal değişiklikler olmakta, yaşın ilerlemesine bağlı olarak kalp, dolaşım, boşaltım, solunum ve bağışıklık sistemlerinin işlevlerinde sürekli bir gerileme meydana gelmektedir. Tüm bu kayıplarla birlikte kişilerde psikolojik ve fizyolojik pekçok kronik hastalık gelişebilmektedir. Toplumun hassas popülasyonları da (yaşlılar, çocuklar gibi) dahil her kesiminde güvenli ilaç kullanımı tedavinin etkinliğini ve güvenliği açısından çok önemlidir. İlacın vücuttaki yazgısı yaş, cinsiyet, genetik faktörler, varolan hastalıklar, diyet, alkol alımı gibi bireysel ve ayrıca birçok çevresel faktör tarafından etkilenmektedir<sup>1,4</sup>.

Yapılan değerlendirmelerde, 65 yaş üstündeki bireylerin %90'ında 1, %35 inde 2, %23'ünde 3, %15'inde ise 4 veya daha fazla kronik hastalığın bir arada olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla var olan kronik hastalıklara bağlı olarak yaşlılıkta çoklu ilaç kullanımı yaygın olarak görülmektedir<sup>4,5</sup>. Yaşlılarda hastalıkları nedeniyle antihipertansifler, antihiperlipidemikler, antidepresan-

\* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

° Yazışma Yapılacak Yazar: E-posta: suna@hacettepe.edu.tr

lar, antiagreganlar, antidiyabetikler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, antipsikotikler ve antiepileptikler gibi ilaçların sürekli kullanımı yaygındır. Bunların yanısıra, antibiyotik, grip ilaçları gibi ilaçlar da kısa süreli olarak kullanılmaktadır<sup>6,7</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü dünyada 2 milyar kişinin alkol kullandığını, 76,3 milyon kişide alkol kullanım bozukluğu olduğunu bildirmektedir<sup>4,8</sup>Buna karşın, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yapılan bir çalışmada, toplumun %87'sinin alkol kullanmadığı, %8'inin ayda bir veya daha az, %3'ün ayda 2-4 kez olmakla birlikte %13'ünün alkol kullandığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmaya göre, erkeklerin %23'ü alkol kullanırken, kadınların %4'ü alkol kullanmakta, erkeklerde alkol kullananların %14'ü ayda bir ya da daha az kullanırken, %5'inde ise bu oran haftada 2-3 kez ve üzerindedir. Alkol kullanan kadınların büyük bölümünün ise (%3) ayda bir veya daha az alkol tükettiği belirtilmiştir. Ülke genelinde 65-74 yaş arasında erkeklerin %86'sının alkol kullanmadığı, 75 üzerinde ise bu oranın %95 olduğu ifade edilmiştir. Geriatrik popülasyondaki kadınların ise %99'unun alkol kullanmadığı saptanmıştır<sup>8</sup>. Alkol kullanımı, ilaç etkileşimleri de dahil önemli sağlık ve sosyal sorunlara yol açması nedeniyle izlenmesi gereken bir risk faktörüdür. Türkiye'de bugüne kadar yapılan çalışmalar ve eldeki veriler alkol tüketiminin diğer ülkelerden düşük olduğunu göstermektedir. Bu durumun kültürel ve dini etkilere bağlı olmasının yanı sıra, istatistiksel veri eksikliği nedeniyle eksik bildirimlerden de kaynaklanabileceği düşünülmelidir<sup>8-11</sup>.

Alkol, uyku hali ve sersemlik yapabilen bir madde olup, birlikte alındığında yaygın olarak kullanılan birçok ilaçla etkileşebilmektedir. Bazı ilaçlar, alkolle birlikte alındıklarında, alkole bağlı bu etkiler şiddetlenebilir. Dikkat gerektiren işlerin yapılmasında sorunlar yaşanabilir, kaza riski artar. İlaç etkileşmelerine özellikle alkol alımı, gebelik, kronik hastalık, ilaç suistimali gibi durumlarda sıklıkla karşılaşılır. Reçeteli veya reçetesiz satılan pekçok ilaç alkol ile etkileşmektedir<sup>8-10</sup>. Özellikle yaşlı popülasyonda, yaşla birlikte absorpsiyon, dağılım ve metabolizmada görülen değişiklikler, ilaç ve alkol metabolizmasını da etkilemekte, alkol ve ilaçların birlikte kullanımı sonucu oluşacak yan etkiler açısından risk oluşturmaktadır<sup>8</sup>. Alkol-ilaç etkileşmesi sonucu doğan klinik ters etkiler, kan alkol seviyelerinde ve ilaç metabolizmasında değişiklikler, karaciğer toksisitesi, gastrointestinal (GI) inflamasyon ve kanama, sedasyon, disülfiiram benzeri reaksiyonlar, ilaçların etkinliğinde değişiklik veya yan etkilerin şiddetinde artış şeklinde sayılabilir<sup>9,10,12</sup>. Örneğin, birlikte alkol alımı, benzo-diazepin, antidepresanlar, antihistaminikler, kas gevşeticiler ve opioidlerce meydana gelen sedatif etkiyi derinleştirir. Düşme, araba kazaları ve ölüm gibi durumların ortaya çıkması olasıdır. Düşme olayları açısından yaşlılar daha fazla risk altındadır<sup>12,13</sup>. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), alkolle

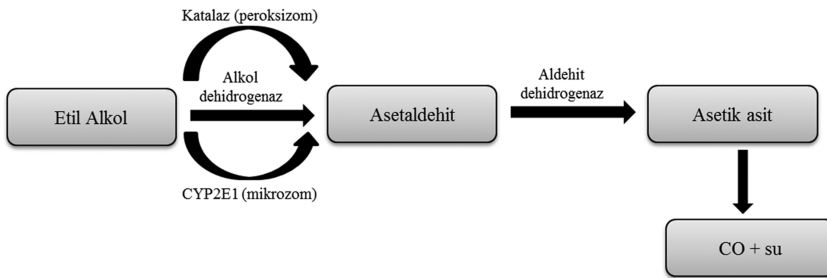
kombine kullanıldıklarında, GI kanama riskini yükseltirler. Ayrıca, literatürde, alkol tüketiminin karaciğer hastalıkları, diabetes mellitus, gastrit ve diğer GI durumları, gut, depresyon ve meme kanseri gibi bazı kronik durumları şiddetlendirebildiği bildirilmektedir. Genel olarak, yaşlılar arasında ağır içicilerin oranı düşük de olsa, yaşlı insanlar için hazırlanan kılavuzlarda alkol tüketimine değinilmektedir<sup>14,15</sup>. Hatta bazı çalışmalar alkol tüketen yaşlıları alkol-ilaç etkileşmeleri için riskten de öte potansiyel olarak görmektedirler. İngiltere’de yapılan bir çalışmada, yaklaşık 4000 kişilik bir geriatrik popülasyonda alkolle etkileşen ilaç kullanan yaşlı popülasyonunun oranı %72 olarak belirlenmiş ve en büyük yüzdeyi kardiyovasküler sistem ile merkezi sinir sistemi ilaçlarının oluşturduğu görülmüştür<sup>12,15,16</sup>.

Türkiye’de alkol, dünyadaki kullanım düzeylerinin altında tüketilmesine karşın, riskli tüketim özelliği gösteren kullanıcılar da bulunmaktadır. Ülke-mizin sosyokültürel durumu nedeniyle alkol kullanımını her ne kadar yaygın olmasa da alkolle ilaç kullanımının özellikle yaşlılardaki önemini ve sakıncalarını vurgulamak gerekmektedir.

#### Alkolün Absorpsiyonu, Dağılımı ve Metabolizması

##### Gastrointestinal Absorpsiyonu ve Metabolizması

Alkol ağız yoluyla alındığında, küçük bir kısmı midede yıkılır. Alkolün ilk geçiş metabolizmasına mide mukozasında bulunan alkol dehidrogenaz (ADH), CYP450 gibi enzimler de katkıda bulunmaktadır<sup>15,17</sup>. Düşük dozda tüketilen alkolün yaklaşık %10’u ilk geçiş etkisiyle vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Kalan alkolün çoğu kan dolaşımına gastrointestinal yoldan, başta mide ve ince bağırsağın üst kısımlarından olmak üzere absorbe olur. Midedeki absorpsiyonu, üst bağırsak sistemine göre daha yavaştır. Absorplanan alkol portal ven aracılığıyla karaciğere taşınır<sup>17,19</sup>. Mideye alınan alkolün bir kısmı karaciğerden ilk geçişte metabolize olurken kalan kısım sistemik dolaşıma girerek tüm vücut dokularına dağılır<sup>15,17-20</sup>.



**Şekil 1**

Alkol metabolizması<sup>18-20</sup>.

Aynı miktarda alkol alındığında, kadınlarda kan alkol düzeyi erkeklere göre daha yüksek olur; dolayısıyla kadınlarda alkole bağlı daha fazla sorun görülür. Bunun nedeni, kadınlarda midede ADH enziminin daha düşük miktarda olmasıdır<sup>15,18</sup>. Daha önce belirtildiği gibi bu enzim, alkolün bir kısmını dolaşıma geçmeden önce midede yıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda bazı ilaçların da, ADH'ı inhibe ederek kan alkol düzeyinde yükselmelere yol açabilecekleri ve alkolün etkisinin daha uzun sürebileceği ileri sürülmüştür<sup>20,21</sup>.

Alkol-ilaç etkileşimleri farklı şekillerde görülebilir

- Akut alkol kullanımı ilaç metabolizmasını inhibe edebilir. İlacın kan düzeyi ve etkisi artarak yan etkileri ortaya çıkabilir<sup>18,21</sup>.
- Kronik alkol alınması, ilaç metabolize eden enzimleri indükleyebilir ve ilacın metabolizması hızlanacağından etkisinde azalma görülebilir<sup>18,19,21</sup>.
- Kronik alkol kullananlarda, enzim indüksiyonu sonucu, bazı ilaçların toksik metabolitlere dönüşümü artar. Bu toksik metabolitler, karaciğer veya diğer organlara zarar verebilir<sup>18,19,21</sup>.
- Alkol, kendisi gibi MSS'de depresan etkisi olan ilaçlarla birlikte alındığında bu etkinin artmasına neden olur. Örneğin, barbitüratlar ve narkotiklerle birlikte alındığında, bu ilaçların etkileri potansiyalize olabilir; koma ve ölüm olayları görülebilir. Bunun nedenlerinden biri, akut alkol alımında, mikrozomal enzimlerin inhibe olması ve bu ilaçların metabolizmalarının azalarak etkinliklerinin artmasıdır. Diğer bir nedeni ise, daha önce de belirtildiği gibi hem alkolün hem de sedatif ve narkotik ilaçların MSS'de depresan etkisinin olmasıdır (aditif etki)<sup>17-20</sup>.

### *Önemli Alkol-İlaç Etkileşme Örnekleri*

Alkol pekçok farklı ilaç sınıfı ile etkileşme gösterebilmektedir. Bunlara ilişkin örnekler aşağıda verilmektedir:

#### Merkezi Sinir Sistemi Depresanları –Alkol Etkileşmesi

MSS depresanları alkol ile birlikte alınmamalıdır. Yukarıda belirtildiği gibi alkol, MSS'ni deprese eden ilaçlar ile birlikte alındığında, bu ilaçların etkisinde artışa neden olur. Kişinin taşıt ve diğer dikkat gerektiren makine kullanma yeteneği azalır; kaza yapma riski artar<sup>18-20</sup>.

Anksiyolitik, antidepresan, sedatif ve antikonvülsan ilaçların birçoğu alkolle birlikte alındığında, koordinasyon bozulması, reflekslerin yavaşlaması gibi etkiler görülür<sup>18-22</sup>.

#### Barbitürat-Alkol Etkileşmesi

Akut alkol kullanımı, barbitüratların sedatif etkilerini artırır. Koma ve ölüme yol açabilen solunum depresyonu yapabilir. Kronik alkol kullanımı ise bu ilaçların etkisini azaltır<sup>18-22</sup>.

#### Benzodiazepin-Alkol Etkileşmesi

Diazepam (Diazem®), alprazolam (Xanax®), lorazepam (Ativan®), klordiazepoksit (Librax®) alkolle etkileşebilen benzodiazepin grubu ilaçlardır. Bu ilaçlar, alkolle birlikte alındığında, *özellikle yaşlılarda* uyuşukluk, uyuklama gibi etkilere yol açabilir. Ayrıca, benzodiazepinler alkol ile birlikte alındığında, otomobil kullanma yeteneği bozulabilir ve kişinin kaza yapma riski artabilir<sup>18,22,23</sup>.

#### Antidepresanlar-Alkol Etkileşmesi

Trisiklik antidepresanlar ile alkol alımı, merkezi sinir sistemi depresyonunda artış ve psikomotor performansta bozulmayla sonuçlanmaktadır. Akut alkol alımı, trisiklik antidepresanların hepatik ilk geçiş metabolizmasını inhibe edebilmektedir. Uzun süreli fazla miktarda alkol tüketimi ise trisikliklerin metabolizmasını hızlandırabilmektedir. Amitriptilin (Laroxyl®), imipramin (Tofranil®) gibi trisiklik antidepresanlar alkolle etkileşebilir. Alkolizm ve depresyon genellikle birlikte görülmekte ve alkol-antidepresan etkileşmelerine yol açabilmektedir. Alkol, amitriptilin gibi antidepresanların sedatif etkisini artırarak, kişinin taşıt kullanma yeteneğini bozabilir. MAO inhibitörleri de alkolle etkileşen diğer bir antidepresan grup olup, özellikle tiramin içeren alkollü içkilerle (bira, şarap gibi) alındığında ciddi hipertansif krize neden olmaktadır<sup>18,22</sup>.

#### Antipsikotikler-Alkol Etkileşmesi

Akut alkol, antipsikotik ilaçların sedatif etkisini arttırabilir. Klorpromazin (Largactil®), alkolle birlikte alındığında koordinasyonda azalma, ciddi solunum zorluğu görülebileceği bildirilmiştir. Kronik alkol ile antipsikotik ilaç kullananlarda, karaciğer hasarı oluşma riski artabilir<sup>18,22</sup>.

#### Antihistaminikler-Alkol Etkileşmesi

Birinci jenerasyon antihistaminiklerle alkol kullanımı merkezi sinir sistemi depresyonunu artırarak psikomotor performansta bozulmaya neden olmaktadır. Alkol, difenhidramin gibi antihistaminiklerin sedatif etkisini arttı-

rabilir. Difenhidramin (Benadryl®), özellikle yaşlılarda, aşırı sedasyon ve baş dönmesi yapabilir<sup>18,22,24</sup>.

#### Analjezikler (opioid)-Alkol Etkileşmesi

Alkol, uzun etkili morfin ile etkileşerek kısa sürede kontrolsüz ilaç salımına neden olabilmekte, dolayısıyla da absorpsiyonunda artış oluşabilmektedir. Sonuçta, solunum depresyonu, hipotansiyon, koma ve ciddi durumlarda ölüme kadar varabilen merkezi sinir sistemi depresyonu ortaya çıkabilmektedir. Metadon ve alkol kombinasyonu da solunum depresyonu riskinde artışa bağlı olarak ölüme yol açabilir<sup>18</sup>. Akut alkol alımı, metadon metabolizmasını yavaşlatabilmekte ve yarı ömrünün uzamasına bağlı olarak doz aşımaları riskinde ve toksisitesinde artışa neden olmaktadır. Alkolün, ilk geçiş etkisini azaltarak propoksifenin biyoyararlanımını artırabildiği ve ölüme neden olan reaksiyonların ortaya çıkabildiği belirtilmiştir<sup>18,22</sup>.

#### Antiepileptikler-Alkol Etkileşmesi

Fenitoin (Dilantin®) ve Fenobarbital (Luminal®) gibi antiepileptikler ile akut alkol kullanımı, bu ilaçlara bağlı uyuklama, baş dönmesi gibi yan etkileri arttırabilir. Kronik alkol kullanımı ise bu ilaçların etkisini azaltarak konvülsiyon görülmesine neden olabilir<sup>18,22</sup>.

#### Alkol ile Antabus Reaksiyonu Oluşturan İlaçlar

Disülfiram, şekil.1 de gösterilen alkol metabolizmasında yer alan aldehit dehidrogenaz enzimini inhibe eder ve böylece alkol metabolizması inhibe olur. Alkol ve disülfiram birlikte alındıklarında, asetaldehit birikir ve buna bağlı antabus (disülfiram) reaksiyonu görülür. Yüzde kızarma (flushing), terleme, susama, nefes darlığı, bulantı, kusma, zonklayıcı baş ağrısı, hipotansiyon, baş dönmesi, taşikardi, güçsüzlük ve konfüzyon gibi belirtiler 5- 10 dakika içinde ortaya çıkar. Antabus dışında diğer bazı ilaçlar (sulfonilüre grubu antidiyabetikler (klorpropamid, glyburid, tolbutamid), sefalosporinler, sülfonamidler, kloramfenikol, griseofulvin, izoniazid, ketokenazol, furazolidon, metronidazol, nitrofurantoin, varfarin) da alkolle alındığında benzer bir reaksiyon ortaya çıkabilir. Bu nedenle, bu ilaçların alkolle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır<sup>18,22</sup>.

#### Alkol – Antidiyabetik İlaç Etkileşmeleri

Bazı antidiyabetik ilaçlar (klorpropamid, glipizid, talbutamid, metformin gibi) alkolle alındığında etkileşmeler ortaya çıkmakta ve tedavide sorunlar

yaşanabilmektedir. Dolayısıyla, bu ilaçların alkol ile birlikte alınması önerilmemektedir. Akut alkol alımı, insülin ve oral antidiyabetiklerin etkisini artırarak hipoglisemiye; kronik alkol kullanımı ise sulfonilüre grubu antidiyabetiklerin metabolizmasını artırarak hiperglisemiye yol açabilir. Alkol kullanımı ile metforminin laktat metabolizması üzerine etkisi potansiyalize olmakta ve laktik asidoz gelişebilmektedir<sup>18,22</sup>.

#### Alkol - NSAİİ Etkileşmesi

Bu ilaçların da alkol ile birlikte alınmamları gerekir. Özellikle aç karına alkol ile birlikte alınırlarsa gastrointestinal toksisite ortaya çıkabilir. Örneğin, aspirin ve alkol birlikte alındığında, mide tahrişi ve mide kanaması riski artmaktadır<sup>18,22</sup>.

#### Alkol – Antihipertansif, Antianginal İlaç Etkileşmesi

Antihipertansif ve antianjinal ilaçlar, alkol ile birlikte alındığında hipotansif etkide artma ihtimali söz konusudur. Dolayısıyla, bu ilaçlar da alkol ile birlikte kullanılmamalıdır. Örneğin, beta – blokörler, rezerpin, ADE inhibitörleri (kaptopril gibi), metil dopa, diltiazem, verapamil, nitratlar (nitroglicerol, amilnitrit, izosorbiddinitrat, pentaeritritoltetranitrat, manitol heksanitrat) gibi antihipertansif ilaçlar alkolle kullanıldığında hipotansif etki artabilir, postural hipotansiyon, senkop görülebilir. Kronik alkol kullanımı ise propranololün terapötik etkisini azaltabilir<sup>18,22</sup>.

#### Alkol - Kumarin Türevi Antikoagülan İlaç Etkileşmesi

Akut alkol alımı, varfarinin metabolizmasını inhibe ederek etkisini artırabilir ve kanama riski ortaya çıkabilir. Kronik alkol kullanımı ise varfarin metabolizmasını indükleyerek etkisini azaltabilir. Kronik alkol kullanan kişilerde sık sık protrombin zamanına bakılmalı ve alkol alımında dikkatli olunmalıdır<sup>10,18,22,25</sup>.

#### Antibiyotikler-Alkol Etkileşmesi

Sefalosporinler, yapılarında disülfirama benzer bölgeler içerdiğinden, sefalosporinler aldehit dehidrojenazı inhibe etmektedir ve alkol ile kullanıldığında disülfiram benzeri reaksiyona neden olabilmektedir. Kronik alkol kullanımı, hepatik enzimleri indükleyerek doksisisiklinin metabolizmasını artırarak kan konsantrasyonunu azaltabilmektedir. Alkol gastrik boşalmayı yavaşlatarak eritromisinini absorpsiyonunu geciktirebilmektedir. Kronik alkol tüketiminin izoniazid hepatotoksitesini artırdığı bildirilmiştir<sup>18,26</sup>.

### Antifungaller-Alkol Etkileşmesi

Ketokanazol, metronidazol, tinidazol gibi antifungaller aldehit dehidrojenazı inhibe eder ve disülfiram benzeri reaksiyona neden olabilir<sup>18</sup>.

### İmmunosupresif-Alkol Etkileşmesi

Pimekrolimus ve takrolimus ile alkol alımı sonunda yüzde kızarma görülür. Alkolün metotreksatla kombinasyonunun ise metotreksata bağlı hepatik hasar riskinde artışa neden olabildiği bildirilmiştir<sup>18,27</sup>.

### Alkol - Diğer İlaç Etkileşmeleri

#### *Metotreksat*

Alkol, metotreksat metabolizmasını etkileyerek ilacın hepatotoksisite riskini arttırabilir. Metotreksat alan hastalara alkol alımını en aza indirmeleri önerilmelidir<sup>18,27,28</sup>.

#### *Asetaminofen*

Kronik alkol kullananlarda asetaminofenin metabolizmasının indüklenmesinden dolayı toksik metabolit oluşumunun hızlanmasıyla hepatotoksisite riski artabilir<sup>18,27</sup>.

#### *İzoniazid*

Kronik alkol kullananlarda, mikrozomal enzimler indükleneceği için, izoniazidin hepatotoksik etkisi artabilir<sup>18,27</sup>.

Tablo 1'de alkol ile etkileşme gösterebilen ilaçlar ve oluşabilecek etkiler özetlenmiştir.



**TABLO 1**Alkol ile etkileşen ilaçlar ve oluşan etkiler<sup>18,22,27,29</sup>.

<b>İlaç /İlaç Grubu</b>	<b>Öngörülen ilaç-alkol etkileşmesi ve olası mekanizması</b>
Analjezikler (opioid olmayan)	
Aspirin, diğer NSAİİ (ibuprofen vb.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinal kanama riskinde artışa neden olabilir</li> <li>NSAİİ veya aspirin ile alkol, mide mukozasında hasar oluşturur. Alkol-ilaç kombinasyonu sinerjistik sonuçlar doğurabilir</li> </ul>
Asetaminofen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akut alkol alımı, asetaminofenin toksik metabolitlerinin oluşumunda azalmaya neden olabilir</li> <li>Kronik alkol kullanıcılarında asetaminofene bağlı hepatotoksisite riskinde artışa neden olabilir</li> <li>Uzun süreli fazla miktarda alkol alımına bağlı enzim indüksiyonu ile serum asetaminofen konsantrasyonunu azalırken, toksik metabolitlerinin oluşumunda artış gözlenebilir</li> </ul>
Analjezikler (opioid)	
Alfentanil	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kronik alkol tüketimi, alfentanile bağlı konsantrasyon bozukluğu, baş dönmesi, düşünme güçlüğü gibi sinir sistemi yan etkileri artırır.</li> </ul>
Uzun etkili morfin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Morfin salım hızında ve absorpsiyonunda artışa neden olabilir.</li> <li>Alkol, kısa sürede kontrolsüz ilaç salımına neden olabilir</li> </ul>
Uzun etkili oksimorfon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Merkezi sinir sistemi depresyonunda artış, Solunum depresyonu, hipotansiyon, koma ve ileri durumlarda ölümle sonuçlanır.</li> </ul>
Meperidin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Merkezi sinir sistemi depresyonunda artış ve psikomotor performansta bozulmaya neden olabilir</li> </ul>
Metadon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Merkezi sinir sistemi depresyonunda artış ve psikomotor performansta bozulma oluşabilir</li> <li>Metadon ve alkol kombinasyonu ile solunum depresyonu riskinde artışa bağlı olarak ölüm görülebilir.</li> <li>Akut alkol alımı, metadon metabolizmasını yavaşlatabilir ve metadon toksisitesinde artışa neden olabilir.</li> <li>Metadon yarı ömrünün uzamasına bağlı olarak doz aşımı riski ve ilaç etkileşimi olasılığı artar.</li> </ul>
Propoksifen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alkol ve aşırı doz propoksifen ölümcül olabilir.</li> <li>Alkol, propoksifenin ilk geçiş etkisini azaltarak biyoyararlanımını artırabilir</li> </ul>
Antidepresanlar	
Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin vb.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Merkezi sinir sistemi depresyonunda artış ve psikomotor performansta bozulma</li> <li>Akut alkol alımı, trisiklik antidepresanların hepatik ilk geçiş metabolizmasını inhibe edebilir.</li> <li>Uzun süreli fazla miktarda alkol tüketimi, trisikliklerin metabolizmasını hızlandırabilir.</li> </ul>
MAO inhibitörleri (fenzin gibi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiramin içeren alkollü içeceklerle birlikte alındığında ciddi hipertansif krize neden olur.</li> </ul>

<b>TABLO 1 (devamı)</b>	
<b>Alkol ile etkileşen ilaçlar ve oluşan etkiler<sup>18,22,27,29</sup>.</b>	
<b>İlaç /İlaç Grubu</b>	<b>Öngörülen ilaç-alkol etkileşmesi ve olası mekanizması</b>
<b>Antidiyabetikler</b>	
Sülfonilüreler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disülfiram benzeri reaksiyona neden olabilir.</li> <li>• Akut alkol kullanımında ciddi hipoglisemi riskinde artış</li> <li>• Alkol, glipizidin absorpsiyonunu ve eliminasyonunu geciktirerek etkisini uzatabilir.</li> <li>• Kronik alkol kullanımı, tolbutamidin absorpsiyonunu azaltarak ve hepatik metabolizmasını artırarak yarılanma ömrünü azaltabilir.</li> </ul>
İnsülin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İnsülinin etkinliğinde artışa neden olabilir</li> </ul>
Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teorik olarak, laktik asidoz riskinde artış olabilir</li> <li>• Metforminin laktat metabolizması üzerindeki etkisi potansiyalize olur.</li> </ul>
<b>Antihistaminikler</b>	
Birinci jenerasyon antihistaminikleri (difenhidramin, klorfeniramin vb.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merkezi sinir sistemi depresyonunda artış ve psikomotor performansta bozulma</li> </ul>
<b>Antihipertansifler</b>	
$\alpha$ -1-adrenerjik reseptör blokörleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Özellikle “aldehit dehidrojenaz” enzimi eksikliği olan Asyalılarda, alkol alındığında bir alkol metaboliti olan asetaldehit birikimi sonucu kan basıncı düşer. <math>\alpha</math>-1-adrenerjik reseptör blokörleri ile de bu etkide artış söz konusu olur.</li> </ul>
Verapamil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verapamil alkol metabolizmasını inhibe eder, ilk geçiş etkisini de azaltır, dolayısıyla alkol intoksikasyonu görülebilir.</li> </ul>
<b>Antibiyotikler</b>	
Sefalosporinler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sefalosporinler yapılarında disülfirama benzer bölgeler içerdiğinden, “aldehit dehidrojenaz”ı inhibe edebilirler ve disülfiram benzeri reaksiyona neden olabilirler.</li> </ul>
Doksisiklin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronik alkol kullanımı, hepatik enzimleri indükleyerek doksisiklinin metabolizmasını artırabilir ve kan konsantrasyonunu azaltabilir.</li> </ul>
Eritromisin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkol, midenin boşalmasını yavaşlatarak eritromisinin absorpsiyonunu geciktirebilir.</li> <li>• Eritromisin, alkol absorpsiyonunu da artırabilir</li> </ul>
İzoniazid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronik alkol tüketimini, izoniazid hepatotoksitesini artırabilir.</li> </ul>
<b>Antifungaller</b>	
Ketokanazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disülfiram benzeri reaksiyon görülebilir.</li> </ul>
Metronidazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metranidazol aldehit dehidrojenazı inhibe eder ve disülfiram benzeri reaksiyona neden olabilir.</li> <li>• Vajinal preparatların da alkolle etkileştiği rapor edilmiştir.</li> </ul>
Tinidazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disülfiram benzeri reaksiyon görülebilir.</li> </ul>

<b>TABLO 1 (devamı)</b>	
Alkol ile etkileşen ilaçlar ve oluşan etkiler <sup>18,22,27,29</sup> .	
<b>İlaç /İlaç Grubu</b>	<b>Öngörülen ilaç-alkol etkileşmesi ve olası mekanizması</b>
Antipsikotikler	
Fenotiazinler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merkezi sinir sistemi depresyonunda artış ve psikomotor performansta bozulma olabilir</li> <li>• Ekstrapiramidal semptom riskinde artış görülebilir</li> <li>• Alkol, dopamin veya kalsiyum depleksiyonuna neden olarak nörotoksik etkilere neden olabilir.</li> </ul>
Atipik antipsikotikler (aripirazol, olanzapin, risperidon vb.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merkezi sinir sistemi depresyonunda artış ve psikomotor performansta bozulma</li> <li>• Alkol ile kombine alındığında, ortostatik hipotansiyonda artış olabilir</li> </ul>
Sedatif-hipnotikler	
Barbitüratlar (Fenobarital, sekobarbital vb.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merkezi sinir sistemi depresyonunda ciddi artış ve psikomotor performansta bozulma görülebilir</li> <li>• Akut alkol alımı, pentobarbital metabolizmasını inhibe ederken, kronik alkol alımı metabolizmayı hızlandırır.</li> </ul>
Bezodiazepinler (diazepam, lorazepam vb.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merkezi sinir sistemi depresyonunda artış ve psikomotor performansta bozulma oluşabilir</li> <li>• Benzodiazepinler, alkol ile birlikte kullanıldığında saldırganlığı veya amneziyi artırdığı ve alkolün ayrıca bazı benzodiazepinlerin anksiyolitik etkilerini azalttığı rapor edilmiştir.</li> </ul>
Kloral hidrat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merkezi sinir sistemi depresyonunda ciddi artış ve psikomotor performansta bozulma oluşabilir</li> <li>• İn vitro çalışmalar kloral hidrat metaboliti olan trikloroetanölün alkol metabolizmasını inhibe ettiğini göstermiştir.</li> <li>• Alkolün trikloroalkol oluşumunu artırdığı ve onun da glukronid konjugasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.</li> </ul>
Ramelteon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merkezi sinir sistemi depresyonunda ciddi artış ve psikomotor performansta bozulma görülebilir</li> </ul>
Meprobamat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merkezi sinir sistemi depresyonunda ciddi artış ve psikomotor performansta bozulma görülebilir</li> <li>• Akut alkol alımının, meprobamat metabolizmasını inhibe ettiği, kronik alkol kullanımının ise hızlandırdığı görülmüştür.</li> </ul>
İmmunosupresif	
Metotreksat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metotreksata bağlı hepatik hasar riskinde artışa neden olabilir</li> <li>• Alkolün metotreksat hepatotoksitesinde aditif etkisi olduğu düşünülmektedir.</li> </ul>
Pimekrolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüzde kızarma görülür</li> </ul>
Takrolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüzde kızarma görülür</li> </ul>

<b>TABLO 1 (devamı)</b>	
Alkol ile etkileşen ilaçlar ve oluşan etkiler <sup>18,22,27,29</sup> .	
<b>İlaç /İlaç Grubu</b>	<b>Öngörülen ilaç-alkol etkileşmesi ve olası mekanizması</b>
Diğerleri	
Asitretin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kadında teratojenik etkide artışa neden olabilir</li> <li>• Alkol, asitretinin teratojenik bir ajan olan ve vücutta yıllarca kalabilen etretinata dönüşümünü artırır.</li> </ul>
Disülfiram	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disülfiram aldehit dehidrojenazı inhibe ederek asetaldehit birikimine neden olur. Asetaldehit birikimi sonucu, ciltte kızarma, ateş basması, hipotansiyon, bulantı, kusma, taşikardi, vertigo, dispne, ösefagusta doku hasarı ve bulanık görme görülebilir. Ölüm de rapor edilmiştir.</li> </ul>
Metaklopramid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aditif sedatif etki oluşabilir.</li> <li>• Alkolün absorpsiyon hızını artırabilir.</li> </ul>
Nitrogliserin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotansiyon görülebilir.</li> <li>• Aditif vazodilatör etki oluşabilir.</li> </ul>
Fenitoin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronik alkol tüketimi, metabolizmasını hızlandırarak kan fenitoin konsantrasyonunu azaltabilir.</li> </ul>
Prokarbazin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüzde kızarma görülür.</li> <li>• Hayvan çalışmalarında prokarbazinin aldehit dehidrojenazı inhibe ettiği gösterilmiştir.</li> </ul>
Propofol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkoliklerde propofolün daha yüksek dozda kullanımına gerek duyulabilmektedir.</li> </ul>
Varfarin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut alkol kullanımı ile antikoagülan etkisi artarken kronik alkol kullanımında bu etkisi azalır.</li> </ul>

Sonuç olarak, toplumun duyarlı grupları arasında çok büyük öneme sahip olan yaşlı grupta, yaşam kalitesini arttırmak ve hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılan ilaç sayısının fazla olması nedeniyle gelişebilecek ters etkilerin ve bu grupta ilaç etkinliğinde oluşabilecek değişiklikleri öngörmek oldukça güçleşmektedir. Dolayısıyla, her ne kadar ülkemizde alkol tüketim oranları düşük de olsa, akut veya kronik alkol kullanımında, alkol ile birlikte ilaç kullanılmaması gerektiği, reçetesiz satılan ilaçların da alkolle etkileşme olasılığı olduğu, olası ilaç-alkol etkileşmeleri için hekimden ve/veya eczacıdan mutlaka bilgi alınması gerektiği unutulmamalı ve özellikle çok ilaç kullanan yaşlı hastalar bu konuda mutlaka bilgi verilerek aydınlatılmalıdır.

## Özet

İlaç-alkol etkileşimleri dünya genelinde çok önemli sağlık problemleri arasında yer almaktadır. Yaşlılıkta artan kronik hastalıklara bağlı olarak polifarmasi yaygın olarak görülmektedir. Bunun sonucu olarak da ilaç etkileşimleri yaşlı populasyonda daha sık ortaya çıkmaktadır. Alkol, bazı ilaçların metabolizmasını enzimlerde inhibisyon veya indüksiyona neden olarak değiştirebilmektedir. Etkileşim, farmakodinamik veya farmakokinetik şekilde görülebilir. Alkol, ilaçlarla ölüm de dahil çok ciddi sağlık problemleri ile sonuçlanacak etkileşimlere neden olabilmektedir. Antidepresanlar, antipsikotikler, antibiyotikler, antidiyabetikler, antihistaminikler, antihipertansifler, non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar, opioidler ve antikoagulanlar gibi pekçok farklı ilaç sınıfı ile alkol etkileşimleri görülebilmektedir. Bu derlemede, özellikle yaşlılıkta sıklıkla kullanılan ilaçlara bağlı alkol-ilaç etkileşimleri özetlenmeye çalışılmıştır.

*Anahtar kelimeler:* yaşlı, alkol, ilaç, etkileşme

## Abstract

### **Drug-Alcohol Interactions Depending on Consumption of Alcohol in Elderly**

Drug-alcohol interactions are very important worldwide health problems. Because of the increased chronic diseases, polypharmacy is very common among geriatric people. As a consequence, drug interactions occur more often in elderly population. Alcohol can affect the metabolisms of some drugs by enzyme inhibition or induction. The interaction can be pharmacodynamic or pharmacokinetic. Alcohol can interact with medications resulting in severe health problems including death. Many different classes of medications can interact with alcohol such as antidepressants, antipsychotics, antibiotics, antidiabetics, antihistamines, antihypertensives, non-steroidal anti-inflammatory agents, opioids, and anticoagulants. In this review, alcohol-drug interactions which are more common in elderly population were summarized.

*Keywords:* elderly, alcohol, drug, interaction

### KAYNAKLAR

1. Beğer, T., Yavuzer, H. Yaşlılık ve Yaşlılık Epidemiyolojisi, Klinik gelişim, 25, 1 (2012).
2. Duyar, İ., "In: Geriatri, Bölüm 1: Gerontolojinin Temelleri" Mas, R., Işık, A.T., Karan, M.A., Beğer, T., Akman, Ş., Ünal, T. (Eds.). Ankara: TGV (2008)
3. İstatistiklerle Yaşlılar Elderly Statistics 2014, Türkiye İstatistik Kurumu
4. Psycogeriatrics, Report of a World Health Organizations Scientific Group. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_507.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_507.pdf)
5. Preventing chronic diseases; a vital investment. Report of a World Health Organizations Scientific Group. Available from: [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/contents/part2.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/part2.pdf)
6. Pringle, K.E., Ahern, F.M., Heller, D.A., Gold, C.H., Brown, T.V.: Potential for alcohol and prescription drug interactions in older people, J Am Geriatr Soc, 53(11), 1930 (2005).
7. Fulton, M.M., Allen, E.R. Polypharmacy in the elderly: a literature review. J Am Acad Nurse Pract. 2005 Apr;17(4):123-32.
8. Sabuncuoğlu, S. Yaşlılıkta Alkol kullanımına bağlı ilaç etkileşimleri.
9. Cousins, G., Galvin, R, Flood, M., Kennedy, M.C., Motterlini, N., Henman, M.C., Kenny, R.A., Fahey, T.: Potential for alcohol and drug interactions in older adults: evidence from the Irish longitudinal study on ageing, BMC Geriatr, 14, 57 (2014).
10. Immonen, S., Valvanne, J., Pitkala K.H.: The prevalence of potential alcohol-drug interactions in older adults, Scand J Prim Health Care, 14(2), 73 (2013).
11. Fink, A., Elliott, M.N., Tsai, M., Beck, J.C.: An evaluation of an intervention to assist primary care physicians in screening and educating older patients who use alcohol, J Am Geriatr Soc, 53(11), 1937 (2005).
12. Adams, W.L.: Interactions between alcohol and other drugs, Int J Addict, 14(13-14), 1903 (1995).
13. Dufour, M.C., Archer, L., Gordis, E.: Alcohol and the elderly, Clin Geriatr Med, 8(1):127-141, (1992).
14. Şahin, G., Girgin, G. İlaç-besin, ilaç-alkol ve ilaç bitkisel ürün etkileşimleri II, MISED, 92, (2003).
15. Guideline on the investigation of drug interactions. Available from : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129606.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf)
16. O'Connell, H., Chin, A.V., Cunningham, C., Lawlor, B.: Alcohol use disorders in elderly people—redefining an age old problem in old age, BMJ, 327, 664 (2003).
17. Bullock, C.: The Biochemistry of Alcohol Metabolism, Biochem Edu, 18(2), 62 (1990).
18. Weathermon, R., Crabb, DW.: Alcohol and Medication Interactions, Alcohol Res Health, 23(1), 4 (1999).
19. Overview: How Is Alcohol Metabolized by the Body? Available from : <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh294/245-255.htm>
20. Alcohol Metabolism: An Update. Available from: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/AA72/AA72.htm>

21. Moore, A.A., Whiteman, E.J., Ward, K.T.: Risks of combined alcohol/medication use in older adults, *Am J Geriatr Pharmacother*, 14(1), 64 (2007).
22. Alcohol-Medication Interactions. Available from: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa27.htm>
23. Cowley, D.S.: Alcohol abuse, substance abuse, and panic disorder. *Am J Med*, 24, 92, 41 (1992).
24. Zimatkin SM, Anichtchik OV. Alcohol-histamine interactions. *Alcohol Alcohol*. 1999 Mar-Apr;34(2):141-7.
25. Cropp, J.S., Bussey, H.I. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management, 17(5), 917 (1997).
26. Ren S, Cao Y, Zhang X, Jiao S, Qian S, Liu P. Cephalosporin induced disulfiram-like reaction: a retrospective review of 78 cases. *Int Surg*. 2014 Mar-Apr;99(2):142-6.
27. Alcohol-drug interactions. UHS health Promotion Office. University of Rochester. Available from: <http://www.rochester.edu/uhs/healthtopics/Alcohol/interactions.html>.
28. Jones KW, Patel SR. A family physician's guide to monitoring methotrexate. *Am Fam Physician*. 2000 Oct 1;62(7):1607-12, 1614.
29. Alcohol-related Drug Interactions, Therapeutic Research Center. Available from: <http://www.hamsnetwork.org/meds/interactions.pdf>