

Pınar ERKEKOĞLU
Terken BAYDAR
Gönül ŞAHİN



DERLEME

GERİATRİK GRUPTA OBEZİTE TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ TOKSİKOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ-II: OBEZİTE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Öz

Obesite hayatın tüm aşamalarında yetersiz fiziksel aktivite ve birçok hastalığa katkıda bulunan kompleks bir hastalık olarak sınıflandırılabilir. Son veriler yaşlı bireylerde obezitenin farklı şekil ve derecelerde fonksiyonel zayıflama ve yaşam kalitesinde azalma ile ilgili olduğunu göstermektedir. Yaşlılarda obezitenin yüksek prevalansı, bu durumu klinikte önemli hale getirmektedir. Yaşlanma sürecini ve geriatrik obez hastaların sıklıkla karşılaşılabilecekleri sorunları anlamak, bu hassas popülasyon için en iyi bakımın sağlanabilmesinde ilk basamaktır. Yaşlı kişilerde metabolik hastalıklar ve fonksiyonel kapasiteyle obezitenin karmaşık ilişkisi, kilo almalarının önlenmesi ve kilo vermelerinin sağlanması açısından oldukça sorunlu bir konu haline gelmektedir. Geriatrik sağlık programının geliştirilmesi ve bunun izlenmesi ile kilo problemi erken teşhis edilebilir ve gerekli medikal tedavi uygulanabilir. Bu derlemede geriatrik obezitenin antiobezitik ilaçlar ile tedavisi ve bunun olası toksikolojik sonuçları değerlendirilecektir.

Anahtar sözcükler: Geriatrik obezite, Antiobezite ilaçları, Toksikite.



REVIEW ARTICLE

EVALUATION OF OBESITY TREATMENT APPROACHES IN GERIATRIC GROUP FROM ATOXICOLOGICAL ASPECT-II: ANTI-OBESITIC DRUGS

ABSTRACT

Obesity can be classified as a complex disease which contributes to poor mobility and various diseases in all stages of life. However, recent evidence shows that, in older adults, obesity is also associated with functional impairment and decreased quality of life in varying forms and degrees. The high prevalence of obesity in elderly people makes it an important clinical issue. Understanding the aging process and the most common problems that the geriatric obese patients face is the first step in providing the best possible care for this fragile population. The heterogeneity of obesity in older adults regarding its association with metabolic diseases and functional capacity, makes it a challenge to prevent weight gain and achieve weight loss. By developing and following a geriatric health plan, disorders and diseases can be diagnosed early enough to provide medical or surgical intervention. This review will focus on the treatment of geriatric obesity by antiobesitic drugs and the possible toxicological outcomes.

Key words: Geriatric obesity, Antiobesitic drugs, Toxicity.

İletişim (Correspondance)

Gönül ŞAHİN
Hacettepe Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji
ANKARA
Tlf: 0312 305 21 78
e-posta: gsahin@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi: 04/03/2007
(Received)

Kabul Tarihi: 03/04/2008
(Accepted)

Hacettepe Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji
ANKARA



GİRİŞ

Kompleks hastalıklar adı verilen bir grup hastalığın içinde incelenen obezite, enerji kaynağı olarak depolanan yağ dokusu çeşitli sağlık sorunlarına ve mortaliteye neden olabilecek şekilde aşırı artışı olarak tanımlanmaktadır (1-3). Klinik değerlendirmede kişinin ırkı, etnik kökeni, kas kütlesi, yaşı, cinsiyeti ve Beden Kitle İndeksi (BKİ) değerinin yorumlanmasını etkileyen diğer faktörler de değerlendirilmektedir. Kas miktarı sporcularda olduğu gibi BKİ değerinin yüksek çıkması ve kas oranı yaşlılarda olduğu gibi düşük olan kişilerde BKİ değerinin düşük olması yanıltıcı olabilir. Her ne kadar obezite kişiye özgü bir klinik durum olsa da toplumlarda gittikçe büyüyen ciddi bir sağlık sorunu halini almaktadır. Bunun nedeni, aşırı vücut ağırlığının ve obez kişilerde özellikle karın bölgesinde biriken yağın özellikle kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus Tip II, uyku apnesi, inme ve osteoartrit gibi patolojilerin predispozisyon faktörü olmasıdır. Obezite özellikle sosyoekonomik durumu düşük olan kişilerde daha sıklıkla görülmektedir (3).

Günümüzde farklı mekanizmalarla etki eden değişik obezite ilaçlar vardır. İştah baskılayıcılar (anorektikler), kalori yakıcılar, absorpsiyon blokörleri (karbo-blokörler ve yağ-blokörleri) ve diğerleri (laksatifler, pürgatifler, diüretikler vb.) gibi birçok ajan obezitenin tedavisinde kullanılmaktadır. Yaşlılarda bu ilaçların kullanımı ile ancak 4-5 kilo verilmesi mümkün olmaktadır. Bunun yanı sıra yaşlıların ekonomik koşullarının yetersiz olması bu ilaçları almalarını engellemektedir. Farmakoterapinin obezitenin yaşlılarda ciddi mortalite ve morbidite nedeni olduğu durumlarda kullanılabilmesi belirtilmektedir. Özellikle kullanımda olan fentermin, orlistat, subitramin ve metformin gibi ilaçların yaşlılarda yan etkileri ve olası ilaç etkileşimleri bildirilmektedir. Ancak sibutramin, orlistat ve metformin ile ilgili birçok klinik çalışma olmasına karşın, çoğunlukla bu çalışmalarda 65 ve üzeri gruba yer verilmemiştir (4, 5).

Bu derlemede antiobezite ilaçlarının kullanımının yaşlı bireylerde değerlendirilmesi, istenmeyen etkileri ve olası ilaç etkileşimleri açısından hassas bir grubu oluşturmaları nedeniyle "ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimleri" konusu ele alınmıştır.

FENTERMİN

Fentermin, 2-metil-1-fenilpropan-2-amin ve 2-metil-amfetamin yapısında, amfetamin ve fenetilamin sınıfında yer alan

bir iştah baskılayıcıdır. İştah baskılayıcıların ekzersiz, diyet ve davranış değişikliğiyle beraber kısa dönem kullanımlarının kilo vermeyi sağladığı bilinmektedir. Fentermin genelde ciddi olan kilo problemi obez bireylerde kullanılır. Dopamin, adrenalin ve noradrenalin salımını artırarak etki eder. Fenterminin yapısı amfetaminlere benzediği için bağımlılık yapma potansiyeli vardır (6, 7). İlaç uykusuzluğa neden olabileceği için sabah alınması önerilmektedir (8, 9).

Fenterminin yaşlılarda kullanımı ve güvenilirliği ile ilgili henüz yapılmış bir çalışma yoktur. Beden kitle indeksi 30-38 kg/m² olan ve yaşları 56-63 arasında değişen postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada, fenterminin 9 ay kullanımının sonunda vücut yağ oranının, abdominal yağ kitlesinin, kalça yağ kitlesinin, BKİ'nin azaldığı ve bu kadınlarda lipoprotein profillerini düzeldiği belirlenmiştir (10). Fenterminin yaşlılarda kullanımı ile ilgili kısıtlı sayıda vaka raporları bulunmaktadır. Fentermin kullanımı ile kilo veren 70 yaş ve üzeri bireylere ait bu vaka bildirimleri ise geniş ve kapsamlı çalışmalar değildir (11).

Anorektik ajanların kalp kapakçıkları üzerinde etkisinin incelendiği bir çalışmada 15-84 yaş arası (ortalama = 46,3 ± 10,8 yıl) hastaların kalp kapakçıklarındaki morfolojik değişimler nicel olarak belirlenmiştir. Ancak zaten yaşla artan kalp kapakçık morfoloji bozukluklarının anorektiklerden ne derece etkilediği bu çalışmada belirtilmemiştir (12).

1142 kişi ile yapılan ve 19-81 yaş arası obez hastalarda yapılan bir başka çalışmada, hastaların 369'una (20-76 yaş) deksfenfluramin, 338'ine (22-81 yaş) fentermin-fenfluramin kombinasyonu 1 yıl boyunca verilmiş ve araştırmaya katılan 431 bireye (19-81 yaş) herhangi bir ilaç verilmemiştir. Bu süre zarfında ve ilacı bırakmalarını takip eden 14 ay boyunca klinik bulgular ve elektrokardiyogramlar (EKG) incelenerek hasta takibi yapılmıştır. Fentermin-fenfluramin kombinasyonu verilen hastaların EKG'lerinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada hastaların yaşlarına göre EKG değişimleri spesifik olarak edilmemiştir (13).

Anorektik ajanların pulmoner hipertansiyon ile ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada, ortalama yaş primer pulmoner hipertansiyon hastaları için 47, sekonder pulmoner hipertansiyon hastaları için 53 olarak belirlenmiştir. Toplam 579 hastaya (205 primer pulmoner hipertansiyon hastası ve 374 sekonder pulmoner hipertansiyon hastası) fenfluramin, fentermin, amfetamin ve diğer anorektik ajanlar verilmiştir. Sadece fenfluraminin primer pulmoner hipertansiyon ile ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (14).



Fenterminin kontrendike olduğu durumlar fentermin veya psödoefedrin gibi diğer sempatomimetiklere hipersensitivite, hipertansiyon, hipertiroidizm, glokom, kalp-damar hastalıkları, bağımlılık öyküsü ve ajitasyon olarak bildirilmektedir. Fentermin ile monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin etkileştiği bilinmektedir. Fentermin guanadrel ve guanitidin ile beraber alınmamalıdır. Fentermin bu ilaçların etkinliklerini azaltır. Fentermin furazolidon ile etkileşebilir. Selektif serotonin reseptör inhibitörleri (SSRI) ile etkileşip serotonin sendromuna neden olabilir. Fentermin kullanımı hipertansiyonu ve kardiyovasküler sistem hastalıkları olan kişilerde kontraendike olduğu için bu riski taşıyan veya bu hastalıkları olan yaşlı bireylerde kesinlikle kullanılmamalıdır. Ayrıca yaşlılarda sıklıkla depresyona karşı kullanılan SSRI ve MAO inhibitörü alan kişilerde kesinlikle kullanılmamalıdır; ölümcül olabilecek serotonin sendromu görülebilir (15, 16).

Fentermin kullanımına bağlı yan etkileri şöyle sıralamak mümkündür (8, 15-20):

- Psikolojik sorunlar (uykusuzluk, iritabilite, sinirlilik, konfüzyon, psikoz, yorgunluk hissi veya kendini çok iyi hissetme, seksüel dürtüde değişim)
- Nörolojik sorunlar (motor fonksiyon değişiklikleri, sakarlık)
- Kardiyovasküler sistem sorunları (kan basıncında yükselme, aritmi)
- Gastrointestinal sorunlar (bulantı, kusma, diyare, mide ağrısı)
- Dermatolojik sorunlar (deride kızarıklık/ acı hissi)
- Diğer sorunlar (ağızda kötü tat hissi)

Fenterminin yüksek doz alımı ile ortaya çıkabilecek ters (adverse) etkileri ise şöyle sıralanabilir (8, 21):

- Psikolojik sorunlar (mental depresyon ve bunu takiben heyecanlanma hissi, rahatsızlık hissi, konfüzyon, halüsinasyonlar, düşmanlık hissi ve saldırma, yorgunluk veya zayıflık hissi)
- Nörolojik sorunlar (konvülsiyonlar, tremor, aşırı aktif refleksler, baş dönmesi, bayılma, titreme, sallanma)
- Kardiyovasküler sistem sorunları (kan basıncında yükselme, aritmi)
- Gastrointestinal sorunlar (ciddi bulantı, kusma, diyare, mide krampları)
- Dermatolojik sorunlar (deride kızarıklık/ acı hissi)
- Diğer sorunlar (ateş, hızlı soluma).

SİBUTRAMİN

1-(4-klorofenil)-N,N-dimetil- α -(2-metilpropil)-siklobutanemetanamin yapısındaki sibutramin 1990'lı yılların sonunda Amerika Birleşik Devletleri'nde, ülkemiz ve diğer Avrupa ülkelerinde olarak kullanıma girmiş bir antiobesitik ajandır. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 24 Kasım 1997'de sibutraminin kullanımına onay vermiştir. Sibutraminin kimyasal yapısı amfetamine benzemektedir (22-25). Sibutramin bir nörotransmitter gerilim inhibitörüdür ve serotonin (%54.0), norepinefrin (%73.0) ve dopamin (%16.0) gerilimini inhibe eder (23, 24). Sibutraminin dopamin aktivitesi üzerindeki kısıtlı etkisi suistimal edilmesini kısıtlayan en önemli etkendir. Bu etki hem sıçan hem de daha önce bağımlılık öyküsü olanlarda incelenmiş ve sibutraminin bağımlılık yapma potansiyelinin olmadığı gösterilmiştir (26). Her ne kadar sibutraminin bağımlılık yapma etkisi oldukça azsa da, günümüzde FDA tarafından Schedule C-IV olarak sınıflandırılan bir ilaçtır (23, 24, 27). FDA tarafından ilacın piyasadan çekilmesine gerek görülmesi de, sibutramin kullanımının obeziteden daha önemli ve sağlıkla ilgili tehlikeli sonuçlar doğurabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle "European Committee of Proprietary Medicinal Products" risk/yarar değerlendirmesi yaparak ilacın klinikte kullanımına izin vermektedir (28). Bu etkilerine rağmen hayvan çalışmalarında sibutraminin antidepresan bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Sibutramin beyinde serotonin ve norepinefrin düzeylerini artırarak etki gösterir ve özellikle serotonerjik etkisinin iştahı etkilediği düşünülmektedir. Sibutramin ve metabolitleri MAO'ı inhibe etmezler ve de fenfluramin ve deksfen fluraminin aksine nörotransmitter salınımını stimüle etmezler. Bunun yanısıra serotonerjik, dopaminerjik, muskarinik, histaminerjik, benzodiazepin ve NMDA reseptörlerine karşı afiniteleri de yoktur. (23, 24).

Sibutramin normalde 10–15 mg/gün dozda kullanılmaktadır. Kullanım doz aralığı 5–30 mg'dır. Ancak günde 15 mg'ın üzerindeki dozlar önerilmez. Doz titrasyonu ile ilgili kararlar alınırken kan basıncı ve kalp hızındaki değişimler dikkate alınmalıdır (22-25).

Sibutramin yeme alışkanlığı bozukluğu olan (sürekli yemek yiyen, atıştıran, az öğünde çok miktarda yemek yiyen) ve düşük HDL düzeyleri olan kişilerde etkin bir anti-obesitik ilaçtır. Doygunluk hissi verir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda termojenesisini stimüle ettiği görülmüştür. İnsanlarda da termojenesisini stimüle ettiği bazı araştırmacılar tarafından gösterildiyse de, bu konudaki verilerin henüz çelişkili olduğu bildirilmektedir. Sibutramin yapılan randomize plase-



bo-kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre %5–10 kilo kaybı sağlayabilmektedir. Sibutramin, kilo verme ve verilen kilonun korunmasını içeren obezite tedavisi için endikedir ve düşük kalorili bir diyetle birlikte kullanılmalıdır. BKİ >30 kg/m² olan veya BKİ >27 kg/m² olan hastalarda, ek risk faktörlerinin varlığında (örneğin; hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi) önerilmektedir (9, 29-31).

Sibutramin gastrointestinal kanaldan (GİK) iyi (%77) absorbe olur. Daha sonra ilk geçiş etkisine uğrar ve bu biyoyararlanımını azaltır. İlaç pik plazma konsantrasyonuna 1–3 saat (ortalama 1,2 saat) içinde ulaşır. İlacın besinlerle beraber alımı pik düzeyleri ulaşım zamanını azaltır; ama etkinliğini değiştirmez ve bu nedenle yemekle beraber veya yemeklerden sonra kullanılabilir. Sibutraminin yarı ömrü ($t_{1/2}$) de 1–16 saat (ortalama 1,1 saat). Sibutramin sitokrom P₄₅₀ (CYP) gen ailesinden 3A4 ile metabolize edilir ve iki aktif desmetile metabolitine dönüşür: monodesmetil metabolit 1 (M1) ve disdesmetil metabolit 2 (M2). Sibutramin ve M1 ve M2 metabolitlerinin plazma proteinlerine bağlanma yüzdeleri oldukça yüksektir ve bu yüzdeler sırasıyla %97.0, %94.0 ve %94.0'dır. Sibutramin ve bu metabolitleri hem iştahı baskırlar, hem de serotonin ve norepinefrin gerilimlerini inhibe ettikleri için tokluk hissini indüklerler. Bu iki metabolit pik plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 3 ve 4 saatte ulaşır ve $t_{1/2}$ 'leri sibutramine oranla uzundur. Yarılanma süreleri sırasıyla 14 ve 16 saat olarak bildirilmektedir. Bu iki metabolit daha sonra hidrokisile ve inaktif iki ayrı metabolite dönüşür: metabolit 5 (M5) ve metabolit 6 (M6). Metabolit 5 ve 6 idrarla itrah edilirler (23, 24, 26, 32, 33).

Sibutramin ve metabolitlerinin fazla kilolu ve obez kişilerdeki farmakokinetikleri benzerdir. Şimdiye kadar elde edilen sınırlı sayıda veriye göre erkek ve kadındaki farmakokinetiğinin benzer olduğu bildirilmektedir. Sağlıklı yaşlı kişilerde (61–77 yaş arası) de farmakokinetik profil gençlerdekine (19–30 yaş arası) benzemektedir. İnaktif metabolitler olan M5 ve M6'nın plazma konsantrasyonları yaşlılarda daha fazladır; ancak bu fark klinik olarak önemli değildir (23, 24).

Sibutraminin yan etkilerinin gençlere oranla yaşlılarda daha ciddi şekilde ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Özellikle zaten konstipasyon ve uykusuzluk problemi olan yaşlı popülasyonda bu yan etkileri ciddi sorun oluşturabilmektedir. Bunun dışında özellikle kardiyovasküler problemi olan yaşlı hastalarda neden olabileceği kalp hızı ve kan basıncı artışı önemli sonuçlar doğurabilir. Sibutraminin dinlenme sistolik ve diastolik kan basıncını 2–3 mmHg ve kalp hızını dakikada 3–7 atım artırdığı üretici firma tarafından belirtilmiştir.

Bu etkiler 30 mg dozlarda bulunmuştur. Sibutramin hipertansiyonu olan hastalarda kontraendikedir (23, 24, 34-36). Bunun dışında yaşlılarda görülen hepatik yetmezlikde de sibutramin kullanımı kontraendikedir. Orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda tek doz sibutramin alımını takiben aktif metabolitlerin biyoyararlanımının %24 daha fazla olduğu bulunmuştur (23, 24).

Sibutraminin yaşlılarda görülebilecek olası yan etkileri şöyle sıralanabilir (23, 24, 37, 38):

- **Psikolojik ve Santral Sinir Sistemi Etkileri:** Sersemlik, asteni, uyuma güçlüğü, anormal rüyalar/kabus görme, anormal duruş, duygusal dalgalanma, aşırı heyecan, rahatsızlık hissi, konfüzyon, kısa dönemli hafıza kaybı, konuşma güçlüğü, anksiyete, bayılma, depresyon, intihar düşüncesi, sinirlilik, geçici iskemik ataklar, manik reaksiyonlar, tremorlar, Gilles de la Tourette sendromu, baş ağrısı, migren, boyun ağrısı, vazodilatasyon nedeniyle yüzde kızarma
- **Nörolojik Etkileri:** Tutarıklar, parestezi, baş dönmesi, kasılmalar, anormal görme, hemipleji
- **Kardiyovasküler Sistem Etkileri:** Kan basıncında yükselme, anjina pectoris, konjestif kalp yetmezliği, atriyel fibrilasyon, kalp atım hızında azalma, miyokardiyel enfarktüs, senkop, vasküler baş ağrısı, ventriküler taşikardi, ventriküler ekstrasistoller, ventriküler fibrilasyon, torsade de pointes
- **Gastrointestinal Etkileri:** Karaciğer enzimlerinde geridönümlü artışlar, barsak gazı, bulantı, mide yanması, gastroenterit, var olan hemoroidin şiddetlenmesi, mide ülseri, duodenal ülser, ağızda ülserasyon, gastrointestinal kanama, artmış salivasyon, kolesistit, kolelitiazis
- **Dermatolojik Etkileri:** Herpes simpleks, akne, ürtiker, alopesi, dermatit, fotosensitivite, prurit
- **Genitoüriner Etkileri:** İdrar yolu enfeksiyonları (akut intertisyel nefrit, mezanjiokapiller glomerulonefrit), anorgazm, ejakülasyonda gecikme, üriner retansiyon, hematezis, dilde ödem
- **Pulmoner Etkileri:** Dispne, göğüs ağrısı, nazal konjesyon, solumun bozuklukları, esneme
- **Kas-iskelet Sistemine Etkileri:** Bursit, artroz, artrit, sırt ağrısı, el, ayak, dirsek ve alt bacakta şişme, bacak krampoları
- **Hematopoietik Sisteme Etkileri:** Anemi, lökopeni, lenfadenopati, peteşi, trombositopeni, anjiyoödem, anormal kanamalar veya ciltte morarmalar



- **Enfeksiyonlarda Artış:** Rinit, farenjit, sinüzit, öksürme, larenjit, grip sendromu, boğaz ağrısı, bronşit, ateş
- **Dental Etkileri:** Diş çürümelere, periodontal hastalık, oral kandidiazis, ağızda rahatsızlık hissi
- **Diğer Etkileri:** Ağızda garip tat hissi, iştah artışı, ağız kuruluğu, kulak ağrısı, göz ağrısı, gözlerde şişme, baş ağrısı, migren, boyun ağrısı, eklem/kas ağrısı, üşüme, titreme, yüz, boğaz, dudak, terleme, periferik ödem.

Halen ilacı kullanan 9000 hastada yapılan SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial) çalışmasında sibutraminin obeziteye bağlı gelişen kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde fazla kilolu ve obezlerde etkili olup olmadığı araştırılmaktadır. SCOUT çalışmasının Aralık 2002'de planlanması bitmiş, Şubat 2003'de randomize edilen ilk hastayla başlamış ve randomizasyon 2005'in ortalarında bitmiştir. Tüm hastalar 3 yıl izlenecek ve çalışma 2008 yılının ortalarında bitecektir. Bu çalışmanın kardiyovasküler hastalığı olan veya olma riski olan fazla kilolu ve obez kişilerde sibutraminin etkinliğini belirlemek ve ilacın kendi oluşturabileceği riskleri değerlendirmek açısından önemli klinik sonuçlar vereceği belirtilmektedir (39).

Özellikle sibutraminin geriatrik grupta kullanımında çok dikkatli olmak gerekmektedir. Aslında 65 yaş üstü kullanılması önerilmemektedir, ancak kullanılması gereken durumlarda da çok dikkatli olunmalıdır (23). Sibutramin ile 65 yaş üzerinde obez hastalarda yapılan çalışma sayısı da fazla değildir. Sibutramin ile kilo verilme oranının ve bunun endotelial fonksiyonlar üzerinde etkisinin incelendiği bir çalışmada, koroner arter hastası obez 65 yaşlı erkek ve 15 kadın hastaya (n=80, yaş ortalaması = 62±11 yıl) günde 10 mg sibutramin verilmiştir. Yaş ortalaması 67±10 yıl olan 40 birey ise plasebo almıştır. 4 aylık tedavi sonunda hastaların vücut ağırlıkları sibutramin grubunda %11.4±1.2 ve plasebo grubunda %2.2±1.3 azaldığı saptanmıştır. Ayrıca sibutramin kullanan hastaların endotel-bağımlı brakial arter akış-aracılıklı dilatasyonlarında (FMD) ilk durumlarına göre %8.9±2.4 ve plasebo grubuna göre ise %5.2±3.6 bir iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (40).

Sibutraminin yaşlılarda kullanımı gerekli ise, tüm sistemik patolojilerde (renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, kardiyovasküler hastalıklar, varolan diğer hastalık durumları, başka ilaçların kullanımını dikkate alınıp, yarar-zarar değerlendirilmesi yapılarak uygulanması gerekmektedir (23, 24). Sibutramin ile etkileşen ilaç grupları ve hastalıklar sırasıyla Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

ORLISTAT

Orlistat; (tetrahidrolipstatin, 1-(3-hekzil-4-okzo-oksetan-2-il) tridekan-2-il-2-formilamino-4-metil-pentanoat) son yıllarda piyasaya çıkmış anti-obezitik bir ilaçtır. Obez veya aşırı kilolu ve buna bağlı başka hastalıkları da olan hastaların tedavisinde hafif düşük kalorili bir diyetle birlikte endikedir. Diyetle beraber alınan yağların absorpsiyonun önleyerek kalori alımını kısıtlanmasını sağlar. Gastrik lipazı ve bağırsakta trigliseritlerin yıkımından sorumlu olan pankreatik lipazı inhibe ederek etki gösterir. İntestinal hidrolazlar, tripsin, pankreatik fosfolipaz A2, fosfoinositol spesifik fosfolipaz C, asetilkolin esteraz ve nonspesifik karaciğer karboksisterazı inhibe etmez. Çok düşük miktarda absorbe olduğu için sistemik lipazları etkilemez. Lipaz inhibe olunca yağlar absorbe olabilmelerine serbest yağ asitlerine dönüşemez ve sindirilmeyen atılır. Orlistatin yapısındaki β-lakton halkası etkinliği için gereklidir. Bu halkanın açılması etkinliğini ortadan kaldırır (8, 41, 42).

Orlistatin sistemik absorpsiyonu çok azdır (%1.0). Pik plazma düzeyine 8 saatte ve ancak <5 ng/ml'e kadar ulaşır. Yarı ömrü 1-2 saattir. İlacın %99.0'ı plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Lipoproteinler ve albumin orlistatin bağlandığı en önemli proteinlerdir. Orlistatin küçük bir kısmı eritrositlerde bulunur. Orlistatin ana metabolizması gastrointestinal duvarda gerçekleşir. Orlistat primer metabolit olan M1 ve de M3 adı verilen iki metabolite hidrolize olur. M1 ve M3 açık β-lakton halkası içerirler ve çok zayıf lipaz inhibitör etkileri vardır. M1 ve M3 farmakolojik etki açısından önemsiz kabul edilirler. M1'in yarı ömrü 3 saat, M3 için ise $t_{1/2}=13,5$ saattir. Obez hastalarda M1'in plazma düzeyleri arttıkça orlistatin dozları da artar; ama M3'ün plazma düzeyinde bir değişim olmaz. Çocuklarla erişkinlerin orlistatin ve metabolitlerinin plazma düzeyi aynıdır. Orlistatin ana atılım yolu feçesledir (%97.0). İlaç %83.0 değişmeden atılır. Ayrıca orlistat ve M1 ve M3 biliyer olarak da atılırlar. Vücut ağırlığı normal olan ve obez kişilerde ilacın atılımı farklı değildir (9, 42, 43).

İlaç yemeklerden önce 120 mg dozda günde 3 kez kullanılır. Daha yüksek doz kullanım daha fazla etki göstermez. Orlistat yemeklerle beraber alınan yağın %30'unun emilimini önler. Orlistata başlandığı ilk hafta fekal yağ atılımı oldukça yükselir; ilaç bırakıldıktan sonra kontrol düzeylerine geri döner. Hasta ilacın etkisiyle gelişen fazla miktarda ve yağlı dışkılamadan rahatsız olacağı için, diyetle aldığı yağ oranını da azaltır; bu da kilo vermeye yardımcı olur (44-46).



Orlistatin genelde gastrointestinal yan etkileri vardır. Yan etkiler ilaca ilk başlandığında oldukça şiddetlidir; tedavinin devamında azalır. Orlistat çok fazla yağ içeren bir öğünle birlikte alındığında, gastrointestinal yan etkiler artabilir. Klinik araştırmalarda yan etkilerin yarısından fazlasının bir haftadan kısa sürede geçtiği bulunmuştur, fakat bazı yan etkiler 6 aydan daha uzun sürebilir. Orlistatin yan etkileri şöyle sıralanabilir (47):

- Gastrointestinal etkiler (steatorhea [yağlı ve cıvık dışkılama], artmış dışkılama, abdominal kramplar, yağlı lekelenme)
- Yağda çözünen vitaminlerin malabsorpsiyonu (Bu nedenle A, D, E, K içeren multivitamin tabletlerinin ilaç kullanımından iki saat önce alınması önerilir)

Orlistatin neden olduğu fekal inkontinans yaşlı hastalarda daha belirgin şekilde ortaya çıkabilir. Bunun nedeni yaşla beraber hem eksternal hem de internal sfinkter fonksiyonlarının azalmasıdır (48, 49). Özellikle 64 yaş üstü erkeklerde gençlere oranla fekal inkontens daha sık görülür ve sıklığı üç ile yedi arasındadır (50, 51). Ancak yaşlılarda konstipasyon fekal inkontinansa göre daha sık rastlanan bir sorundur (erkeklerde %26.0, kadınlarda %34.0) ve bu da orlistatin konstipasyon problemi olan yaşlı hastalarda yararlı olabileceğini göstermektedir. (52). Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada orlistatin yan etkileri açısından gençlerle yaşlılar arasında bir fark olmadığı bulunmuştur (53).

Orlistat kullanımı ile vücut ağırlığındaki azalma kişiden kişiye göre değişir. Kullanan kişilerin %54.8'inin vücut ağırlığı %5'den fazla azalmıştır; fakat verilen tüm kilo vücut yağından değildir. Kullananların %16.4–24.8'inde vücut ağırlığının %10'undan fazla bir azalma olmuştur. İlacın kullanımı bırakılınca, verilen ağırlığın yaklaşık %35.0'ı geri alınabilir. Vücut ağırlığındaki bu düşük azalmaya rağmen, Tip II diyabet riski %37 azalır. Tip II diyabet hastalarında, orlistat ile sağlanan kilo kaybı, metabolik kontrolde de düzelmeye eşlik eder. Bu durum oral hipoglisemik ilaçların dozunu azaltmaya olanak sağlayabilir ya da azaltılmasını gerektirebilir. Alınan günlük yağ üç ana öğüne bölünmelidir (42). Orlistat Tip II diyabet başlaması riskini plasebo ile karşılaştırıldığında %37.0 oranında azaltmaktadır. Ayrıca orlistat tedavisi gören hastalarda plaseboya kıyasla metabolik risk faktörleri anlamlı olarak azalmıştır. BKİ değeri yüksek olan adolesanlar orlistat ile tedavi edildiklerinde BKİ değerleri plasebo grubuna göre daha fazla azalmaktadır. Ayrıca plasebo ile karşılaştırıldığın-

da orlistat grubundakilerin yağ kütlesi azalmış, bel ve kalça çevresi dikkate değer bir şekilde küçülmüştür (54).

Orlistat ile ilgili olarak 65 yaş ve üzerinde yapılmış ve ilaca bu grubun gençlerle aynı yanıtı verip vermediğini gösteren veri çok azdır. (47). Ancak randomize kontrollü klinik bir çalışmada orlistatin yaşlılarda gençlerdeki kadar etkili olduğu bulunmuştur (53, 55). 40–70 yaş arası BKİ değerleri 30–50 kg/m² arası olan 339 hastada yapılan bir çalışmada, plaseboya (n=169 kişi; ortalama yaş=52.5±7.4) göre orlistatin (n=170 kişi; ortalama yaş=52.0±7.5) daha fazla kilo verilmesini sağladığı, ancak HDL-kolesterol ve trigliseritler açısından iki grup arası bir fark olmadığı bulunmuştur (56).

Orlistat ile etkileşen ilaç/ilac grupları ve hastalıklar sırasıyla Tablo 3 ve 4'de sunulmuştur.

METFORMİN

Metformin (N,N-dimetilimidodikarbonimidik daimid) biguanid yapısında antidiyabetik olarak kullanılan bir antihiperglisemik ilaçtır. Diğer biguanid yapısındaki fenformin ve buformin yan etkilerinden dolayı piyasadan çekilmişlerdir. Metformin Amerika Birleşik Devletlerinde en çok reçetelenen antidiyabetiktir ve dünyada en çok reçetelenen ilaçlardan biridir. 2006 yılında yaklaşık 35 milyon kez reçetelenmiştir. Biguanidler karaciğerde depolanan glikozun salınımını azaltırlar. Ayrıca aminoasit ve yağlardan glikoz üretimini azaltırlar ve glikozun vücutta kullanımını artırırlar. Etkili olabilmeleri için pankreasta Langerhans adacık hücrelerinin az da olsa etkin olması gerekmektedir. Piyasadaki tek formu "Metformin" etken maddeli ilaçlardır (57–59).

Metformin FDA'den 1994 yılında onay almıştır. Sıkı diyet ve sulfonilüreler etkili olamazsa kullanılmalıdır. Tip II diyabette tek başına diyet ve fiziksel egzersiz ile hiperglisemini kontrol edilemediği zaman kan şekeri azaltmak amacıyla diyet ve egzersize ek olarak, Tip I diyabette ise glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla insülin tedavisine ek olarak, polikistik over sendromunda insülin rezistansını kırmak ve hiperinsülinemiyi önlemek amacıyla kullanılır. Metforminin hipoglisemi oluşturma tehlikesi yoktur. Metformin insülin rezistansı olan kişilerde ve şişman hastalarda ilk ilaç olarak kullanılabilir. Metformin ayrıca non-alkolik steatohepatit (NASH) 'de kullanılmaktadır (60).

Metforminin doğrudan etki mekanizması bilinmemektedir. İlacın protein kinaz-AMP'yi aktive ederek hem açlık, hem de postprandiyal insülin konsantrasyonlarını azalttığı



düşünülmektedir (61). Metformin hepatik glikoneojenezi azaltır, gastrointestinal kanaldan glikoz absorpsiyonunu azaltır, sirküle olan hepatik glikoz miktarını azaltır ki bilindiği üzere bu glikoz vücuttaki ikinci büyük glikoz kaynağıdır. Ayrıca metformin insüline hassasiyeti artırır; periferik glikoz alımını ve yararlanımını yükseltir. Metformin yağ ve glikoz metabolizmasında önemli bir rolü olan hepatik AMP-aktive protein kinaz aktivitesini stimüle ettiği belirtilmiştir. Metforminin moleküler hedefi henüz bilinmemektedir (62).

Aç karna alınan metforminin biyoyararlanımı %50-60'tır. Tek oral doz metformin alımında (500 ve 1500 mg, 850 ve 2550 mg) artan doz-etki arasında doğrusal bir ilişki bulunmamaktadır. Bunun nedeni ıtrahdaki değişimden çok absorpsiyondaki azalmadır. Metforminin besinlerle birlikte alımı absorpsiyonunu hem azaltır, hem de az miktarda geciktirir. Metforminin 850 mg uygulanmasında dağılım hacminin 654 ± 358 L olduğu bildirilmiştir. Metformin plazma proteinlerine çok az miktarda bağlanır ve zamanla eritrositlerde birikir. Metformin hepatik biyotransformasyona uğramaz, bugüne dek herhangi bir metaboliti bulunmamıştır. Safraya atılmaz. Renal klerensi kreatininin klerensinin 3.5 katıdır ve bu tübüler salınım ile atıldığı bir göstergesidir. Oral alımı tabakiben ilacın %90.0'ı 24 saat içinde böbreklerle atılır ve plazma $t_{1/2}$ 'si 6.2 saattir. Kanda eliminasyon $t_{1/2}$ 'si 17.6 saattir ve bu da eritrositlerin dağılımlarında önemli bir kompartman olduğunun bir göstergesidir. Metformin ile yapılan kontrollü farmakokinetik çalışmalarda yaşlılarda genç hastalara oranla ilacın $t_{1/2}$ 'sinin uzadığı, plazma total klerensinin azaldığı, C_{max} 'ın artırdığı bildirilmiştir. Bu değişimin nedeninin yaşla beraber renal fonksiyonlardaki azalma olduğu belirtilmektedir. Metformin 80 yaş ve üzeri yaşlılarda hastanın yaşla beraber böbrek fonksiyonlarında önemli bir değişiklik oluşmuşsa kullanılmalıdır; aksi takdirde metformin uygulamasından kaçınılmalıdır (63, 64).

Metforminin yan etkileri şöyle sıralanabilir:

- Gastrointestinal etkiler (ağızda madeni tat, bulantı, kusma, diyare, midede rahatsızlık hissi)
- Dermatolojik etkiler (ürtiker)
- Diğer (halsizlik, kilo kaybı, laktik asidoz [zayıflık, yorgunluk, rahatsızlık hissi, kas ağrısı, nefes almada güçlük, midede beklenmedik bir rahatsızlık hissi, üşüme, sersemlik, kalp atışlarında ani azalma veya bozulma], hipoglisemi)

Metforminin geriatrik kullanımı hakkında yeteri kadar veri yoktur. Yapılan klinik kontrollü çalışmalara yeteri kadar geriatrik hasta dahil edilmediği için, bu grubun ilaca, gençlere göre farklı cevap verip vermediği bilinmemektedir. Metforminin ana ıtrah yolu böbreklerdir ve yaşla beraber böbrek fonksiyonlarında azalma olduğu için ilaç yaşlılarda daha dikkatli kullanılmalıdır. Geriatrik hastalarda doz belirlemede çok dikkatli olunmalı, bu hastaların böbrek fonksiyonları yakından takip edilmeli ve bu hastalar maksimum doz metformin ile titre edilmemelidir (63).

Metformin ile etkileşen ilaç grupları ve hastalıklar sırasıyla Tablo 5 ve 6'da sunulmuştur.

RİMONABANT

Obez bireylerde vücut ağırlığının ve obeziteye bağlı semptomların azalmasını sağlayan bir kannaboid-1 reseptör antagonistidir. Endokannaboid sistem (EC) kannabinoid reseptörleri (CB_1 reseptörleri), endokannabinoidler ve bunların sentezinde ve degradasyonunda görev alan enzimlerden oluşan bir sistemdir. Endokannabinoidler nucleus accumbens'te dopamin salımını artırarak yeme güdüsünü harekete geçirirler. CB_1 reseptörlerinin bitkisel veya endojen kannabinoidler ile farmakolojik stimülasyonu tok hayvanlarda bile yemek yemeyi stimüle etmektedir (65) İlk selektif CB_1 reseptör antagonistinin uygulanışı yiyecek tüketimi ve tabağa alınan yiyeğin tüketilmesinde önemli azalma sağlamıştır. Daha sonra rimonabant sentezlenmiştir. Rimonabantın 7 gün süre ile kullanımı obez ve fazla kilolu erkeklerde açlık hissini, yiyecek tüketimini ve kiloyu azaltmıştır (65, 66). Rimonabant Gıda ve İlaç Birliği (FDA)'nden henüz onay almamıştır. 2006 yılında Avrupa Komisyonu, Avrupa Birliği'ne üye 25 ülkede rimonabantın satışına izin vermiştir. İlaç henüz ülkemizde satılmamaktadır. Üretici firma ilacın sigara içmenin bırakılması, madde bağımlılığının önlenmesi ve hafızayı kuvvetlendirme için de kullanılabileceğini önermiştir. Ancak FDA bunu reddetmiş, Avrupa Komisyonu ise ilacın kullanımı için verilen izinde ilacın sadece obez bireylerde kilo vermek için kullanılabileceğini belirtmiştir (67-69).

Rimonabant yüksek in vitro permeabilite gösterir. Aç karna 20 mg dozda rimonabant kullanımı ile 2 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır ve sabit durum plazma konsantrasyonuna ulaşması 13 gün alır. Popülasyon farmakokinetik analizlerinin sonuçlarına göre kilo artışı rimonabantın sabit durum eğri altında kalan alanı (AUC) etkilemez. Ayrıca sigara içimi ilacın farmakokinetiğini etkilememektedir. Kilo artıkaçı ilacın C_{max} 'ının azaldığı belirlenmiştir. Aç karna al-



ma veya ilacı çok yağlı bir yemekle alma ilacın Cmax ve AUC'lerini sırasıyla %67 ve %48 artırır. Rimonabant yüksek oranda (>%99.9) plazma proteinlerine bağlanır. İlacın periferik dağılım hacmi kullanan bireyin kilosuyla ilgilidir. Obez bireylerde dağılım hacmi normal kiloda olanlara oranla daha yüksektir. İlacın in vitro olarak CYP3A4 ve amidohidrolaz ile biyotransformasyona uğradığı gösterilmiştir. İlacın sirküle olan metabolitlerinin herhangi bir farmakolojik aktivitesi yoktur. İlacın metabolitleri safra ile atılır. Rimonabantın ancak %3'ü idrarla atılır; alınan dozun %86'sı değişmemiş ilaç ve metabolitleri olarak feçesle atılır. Obez kişilerde ilacın t_{1/2}'si obez olmayanlara göre daha uzundur. Obezlerde t_{1/2}'i 16 gün iken, normal kilolu bireylerde 9 gündür (70).

Rimonabantın yan etkileri şöyle sıralanabilir (70, 71) :

- Santral sinir sistemi etkileri (depresyon, ruh hali değişiklikleri, anksiyete irritabilite, sinirlilik, uyku bozuklukları, uykusuzluk, parasomnia, panik semptomları, öfkelenme, intihar düşüncesi, agresivite, agresif davranışlar, halüsinasyonlar, hafıza kaybı, baş dönmesi, letarji, hipoestezi)
- Gastrointestinal etkileri bulantı, kusma, diyare)
- Vasküler etkileri (ateş basması)
- Dermatolojik etkileri (prurit, hiperhidroz, gece terlemeleleri)
- Pulmoner etkileri (hıçkırık)
- Kas-iskelet sistemine etkileri (tendonit, kas krampları, kas spazmları)
- Enfeksiyonlarda artış (üst solunum yolu enfeksiyonlarında artma, gastroenterit, grip)

Rimonabantın CB₁ reseptörleri üzerindeki antagonistik etkisinin özellikle hassas bireylerde santral sinir sisteminde multipl skleroz (MS), Alzheimer, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), Parkinson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklara neden olabileceği belirtilmektedir (72).

Rimonabant ile yapılan 4 klinik çalışma (Rimonabant in Obesity, RIO) devam etmektedir: RIO-Kuzey Amerika, RIO-Avrupa, RIO-Lipids, RIO-Diyabetes. Bu çalışmalara 18 yaş üzeri fazla kilolu veya obez toplam 6 000 kişi katılmaktadır ve Rimonabantın bu çalışmalarda 20 mg dozda kullanılmaktadır ve plaseboya göre ortalama 5 kg azalma sağlamaktadır. Şu ana dek önemli bir yan etki saptanmamıştır; fakat CB₁ reseptörlerinin vücuttaki yaygın dağılımı göz önüne alınırsa yeme eylemi dışındaki birçok diğer sistem üzerine olası etkileri bulunabilir (65, 66).

Rimonabantın Cmax ve AUC değerleri yaşla artmaktadır. Yapılan popülasyon farmakokinetik analizine göre (18–81 yaş

arası) 75 yaşındaki bir kişinin Cmax ve AUC değerleri 40 yaşındaki bir kişiye göre sırasıyla %21 ve %27 artmaktadır. Rimonabantın 75 yaş üzerindeki hastalar için etkinliği ve güvenirliliği tam olarak bilinmediği için 75 yaş üstü kullanılması önerilmez. Hafif hepatik yetmezlik rimonabantın farmakokinetiğini etkilemez, orta derece hepatik yetmezliğin rimonabantın farmakokinetiği üzerindeki etkinliği bilinmemektedir. Aynı şekilde hafif renal yetmezliğin rimonabantın farmakokinetiğini etkilemediği bilinmektedir. Ancak kısıtlı veriler ışığında orta derecede renal yetmezliğin rimonabantın AUC'sini %40 artırdığı belirtilmektedir. Yaşla beraber gelişen ciddi renal veya hepatik yetmezliği olan kişilerde rimonabant kullanılmamalıdır (70).

Rimonabant özellikle CYP3A4 ile metabolize olan ilaçlarla, CYP3A4 inhibitörleriyle (ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, telitromisin, klaritromisin, nefazodon) ve CYP3A4 indükleyicileriyle (rifampisin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, St John's Wort) bir arada alınmamalıdır. CYP3A4 inhibitörleri ilacın AUC'sini ortalama %104 (%40-%197) artırırken, CYP3A4 indükleyicileri ilacın plazma konsantrasyonunu azaltarak etkinliğini düşürür. Rimonabantın in vitro olarak hafif CYP2C8 inhibisyonu yaptığı belirtilmektedir. Bu nedenle CYP2C8 ile metabolize olan ilaçlarla (ibuprofen, paklitaksel, torasemid, repaglinid) bir arada alınmamalıdır (70, 73).

Sonuç olarak, yaşlılarda kilo vermenin yararları şöyle sıralanabilir:

- Obezitenin beraberinde getirdiği hastalıklar azalır. Özellikle diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi, NASH ve hiperlipideminin düzelmesinde kilo vermenin büyük rolü vardır (74, 75). Özellikle normoglisemi sağlanarak mikrovasküler hastalıklar ve dislipidemi ve hipertansiyon önlenerek makrovasküler hastalıkların önlenmesi bireyin daha kaliteli bir hayat sürmesini sağlar (76).
- Yularıda sıralananlar başta olmak üzere hastalıkları önlemek için kullanılacak olan ilaçların tüketimi azalır. Bu hem yaşlıda bu ilaçların kullanıma bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonları azaltır, hem de sosyo-ekonomik açıdan fayda sağlar (74).
- Yaşla beraber kilo artışı bazı çalışmaların sonuçlarına göre özellikle kemik mineral dansitesinde artış sağlaması ve osteoporoz riskini azaltarak kalça kemik kırıklarını önlenmesi açısından faydalı olabilir. (77). Hastanın kendine güveni artar, psikolojisi düzelir ve topluma daha yararlı olabilir (74).

**Tablo 1—** Yaşlılarda sıklıkla kullanılan ilaçlar ve sibutraminin etkileşmesi (23, 24, 37)

Etkileşen İlaç ve İlaç Grupları	Sonuç
Sibutramin-MAO İnhibitörleri (Selejin)	Serotonin Sendromu (Sibutramine başlanmadan en az 2 hafta önce MAO inhibitörü kullanımını bırakmak gerekmektedir)
Sibutramin- SSRI/SNRI'lar (Venlafaksin, Duloksetin, Sitalopram, Fluoksetin, Sertralin, Paroksetin)	Serotonin Sendromu
Sibutramin-TSA'lar (Amitriptilin, Amoksapin, Klomipramin, Desipramin, Doksepin, Imipramin, Nortriptilin, Protriptilin, Trimipramin)	Serotonin Sendromu
Sibutramin-Migren ilaçları (Sumatriptan, Almotriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Zolmitriptan, Ergolinler)	Serotonin Sendromu
Sibutramin- Meperidin	Serotonin Sendromu
Sibutramin- Dekstrometorfan	Serotonin Sendromu
Sibutramin-Simvastatin	Simvastatin sibutraminin Cmax ve AUC'sini hafif azaltır.
Sibutramin-Antikoagülanlar (Varfarin, Tiklopidin, Klopidoğrel, Pentoksifilin, Aspirin)	Sibutramin ve metabolitleri plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandıkları için, varfarin gibi antikoagülanları plazma proteinlerine bağlandıkları noktalardan ayırırlar ve bu ilaçların etkisinin artmasına ve kanamalara neden olurlar.
Sibutramin- Efedrin/Psödoefedrin	Sibutramin efedrin/psödoefedrin gibi soğuk algınlığı, dekonjesyon ve öksürük için kullanılan ilaçlarla bir arada alındığında hastanın kan basıncı ve kalp atım hızı yükseleceği için bu ilaçlar bir arada kullanılmamalıdır.
Sibutramin-Opiodiler	Serotonin Sendromu
Sibutramin- CYP3A4 inhibitörleri (Simetidin, Ketokonazol, Eritromisin, Troleandomisin, Siklosporin)	Sibutraminin plazma düzeylerini artırabilir. Sibutramini diğer enzim inhibitörleriyle de bir arada kullanırken dikkatli olmak gerekir. Eritromisinin sibutraminin metabolitlerinin (M1 ve M2)plazma konsantrasyonlarını sırasıyla %23 ve %10 artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca simetidin de sibutraminin metabolitlerinin plazma düzeylerini ve Cmax'larını belirgin bir şekilde artırır.
Sibutramin- CYP3A4 indükleyicileri (Rifampisin, Makrolid antibiyotikler, Dekstrometazon, Fenitoin, Karbamazepin, Fenobarbiton)	Sibutraminin plazma düzeylerini azaltabilirler. Sibutramini diğer enzim inhibitörleriyle de bir arada kullanırken dikkatli olmak gerekir.

**Tablo 2—** Yaşlılarda görülen hastalıklar ve sibutraminin etkileşmesi (23, 24, 78)

Sibutramin-Hastalık	Sonuç
Sibutramin- Karaciğer Yetmezliği	Sibutramin ciddi karaciğer yetmezliğinde kontraendikedir. Hafif-orta karaciğer yetmezliğinde M1 ve M2 metabolitlerinin AUC'leri artacağı için dikkatle kullanılmalıdır.
Sibutramin- Renal Yetmezlik	Sibutramin ciddi böbrek yetmezliğinde kontraendikedir. Hafif-orta böbrek yetmezliğinde M1 ve M2 metabolitlerinin AUC'leri artacağı için dikkatle kullanılmalıdır.
Sibutramin- Pulmoner hipertansiyon	Pulmoner hipertansiyonu olan geriyatrik hastalarda sibutramin kontraendikedir.
Sibutramin- Kardiyovasküler hastalıklar	Sibutraminin hipertansiyon, angina pectoris, atriyel fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, supraventriküler taşikardi, senkop, torsade de pointes, vasküler başağrısı, ventriküler taşikardi, kalp atım hızında artış ve kalp durmasına neden olma riskleri olduğu için kardiyovasküler hastalığı olanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır.
Sibutramin- Glokom	Sibutramin midriyazise neden olabileceği için dar açılı glokomu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.
Sibutramin- Hipotiroidizm	Hipotiroidisi olan geriyatrik hastalarda sibutramin kontraendikedir.
Sibutramin- Safra kesesi taşları	Kilo verme safra kesesi taşlarının oluşumunu hızlandıracağından veya oluşmuş taşların ters etkilerini artıracağından safra kesesi taşı olan sibutramin dikkatle kullanılmalıdır. Sibutramin kullanımı safra kesesi taşı oluşumun artırabilir.
Sibutramin- Kognitif/Motor performans	Şu ana dek sibutraminin kognitif/motor performansı etkilediğine dair veri olmasa da SSS etkileyen her ilaç gibi sibutraminin de bu etkiyi oluşturma potansiyeli olduğu için zaten azalmış kognitif/motor performansı olan geriyatrik grupta sibutramin dikkatli kullanılmalıdır.
Sibutramin-Psikolojik sorunlar	Sibutraminin depresyona neden olma riski olduğu için depresyonu olan veya depresyona yatkınlığı olan yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.
Sibutramin-Kanamama problemleri	Sibutraminin spontan kanamalara ve ekimozlara neden olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle Varfarin gibi antikoagülan kullanan (trombozlu, atriyel fibrilasyonu olan, derin venöz trombozu olan, pulmoner embolizmi olan, antifosfolipid sendromu olan ve yapay kalp kapakçığı takılan) hastalarda kullanılmamalıdır.
Sibutramin-Dental problemler	Sibutramin kullanımı yaşlı hastalarda zaten var olan ağız içi ve dental problemleri artırabilir. Sibutramin diş çürüklerine, periodontal hastalığa, oral kandidiazise ve ağızda rahatsızlık hissine yol açabilir.
Sibutramin-Tutarıklar	Sibutraminin kullanımı ile %0.1 oranında tutarlara rastlanıldığı için tutarık öyküsü olan yaşlı hastalarda kullanılmamalıdır.

Tablo 3— Yaşlılarda sıklıkla kullanılan ilaçlar ve orlistatin etkileşmesi (25, 27, 43, 47, 79)

Etkileşen İlaç ve İlaç Grupları	Sonuç
Orlistat- Siklosporinin	Orlistatin siklosporinin plazma düzeylerini azaltabilir. Bu nedenle bu iki ilaç bir arada alınmamalıdır.
Orlistat-Betakaroten suplementleri	Orlistatin beta-karoten suplementlerinin absorpsiyonun %30 azaltır.
Orlistat-Vitamin E asetat supplementleri	Orlistatin Vitamin E asetat supplementlerinin absorpsiyonun %60 azaltır.
Orlistat-Vitamin D supplementleri	Orlistatin Vitamin D supplementleri üzerine etkisi tam bilinmemekle birlikte, absorpsiyonunu azaltabileceği bildirilmektedir.
Orlistat-Kalsifediol/Kalsitriol/Dihidrotaşisterol/ Dokserkalsiferol/Ergokalsiferol	Orlistatin Vitamin D türevleri üzerine etkisi tam bilinmemekle birlikte, absorpsiyonunu azaltabileceği bildirilmektedir.
Orlistat-Vitamin K supplementleri	Orlistat kullanımı ile vitamin K absorpsiyonu azalacağı için, kronik stabil dozlarda varfarin kullanan hastaların orlistat kullanımı esnasında koagülasyon parametreleri yakından takip edilmelidir. Herne kadar Vitamin K besinsel düzeyinin bir göstergesi olan osteokalsin düzeyleri orlistat kullanımı ile değişmese de, orlistatin Vitamin K'nın düzeylerin etkilediği belirtilmektedir. Vitamin K absorpsiyonundaki değişikliklerin varfarin tedavisini etkileyebileceği düşünülmektedir.
Orlistat-Pravastatin	Orlistat pravastatinin plazma konsantrasyonlarını (%30), biyoyararlanımını ve farmakolojik etkisini artırır.
Orlistat-Antidiyabetikler (Sülfonilüreler ve İnsülin)	Orlistat kullanımı direkt olarak sülfonilürelerin ve insülinin metabolizmasını etkilemez. Ancak orlistat kullanımıyla diyabetin metabolik kontrolü daha iyi sağlanabileceği için, bu ilaçların dozları hekimin önerisine göre azaltılabilir.

**Tablo 4—** Yaşlılarda görülen hastalıklar ve orlistatin etkileşmesi (25, 27, 42, 43, 47, 79)

Orlistat-Hastalık	Sonuç
Orlistat-Renal yetmezlik	Orlistatin minimal absorpsiyonu olsa da renal yetmezlikte doz ayarlaması yapılmalıdır.
Orlistat-Hepatik yetmezlik	Orlistatin minimal absorpsiyonu olsa da hepatik yetmezlikte doz ayarlaması yapılmalıdır.
Orlistat-Hipotiroidizm	Orlistat hipotiroidizm gibi organik nedenlerle fazla kilolu/obez olan bireylerde kullanılmamalıdır.
Orlistat-Kalsiyum oksalat nefrolitiazis/ihiperoksalüri	Bazı hastalarda orlistat kullanımıyla üriner oksalat düzeyleri artmaktadır. Bu nedenle orlistat kalsiyum oksalat nefrolitiazis ve ihiperoksalüri olan kişilerde kullanılmamalıdır.
Orlistat-bulimia nervosa/Anoreksia nervosa	Orlistat yeme durum bozukluklarında suistimal edilebileceği için kontrendikedir.
Orlistat-Kronik malabsorpsiyon sendromu	Orlistatin kendisi de malabsorpsiyona neden olabileceği için özellikle malabsorpsiyonu olan yaşlı hastalarda kontrendikedir.
Orlistat-Safra kesesi fonksiyonlarının azalmış olması (örneğin, kolesistektomi) ve kolelitiazis	Orlistat kullanımıyla kilo verilmesi ve safra fonksiyonları hızlanacağından orlistat özellikle safra fonksiyonu azalmış kişilerde kullanılmamalıdır. Ayrıca orlistat safra kesesi taşlarının oluşumunu hızlandırabilir.
Orlistat-Fekal inkontens	Orlistat fekal inkontense neden olabileceği için özellikle bu durum gözlenen hastalarda (sıklıkla erkek hastalarda) kullanılmamalıdır.

Tablo 5— Yaşlılarda sıklıkla kullanılan ilaçlar ve metforminin etkileşmesi (63, 80, 81)

Etkileşen İlaç ve İlaç Grupları	Sonuç
Metforminin-Sulfonilüre türevi antidiyabetikler	Metformin ve sulfonil ürelerin kombine kullanımı ile hipoglisemi oluşabileceğinden, kan şekeri düzeyi uygun aralıklarla kontrol edilmelidir.
Metformin-İnsülin	İnsüline bağımlı oynak kan şekeri olan diyabetiklere kan şekeri düzeyinin stabilizasyonunu temin amacıyla metformin uygulanması, iki ilacın uygun oranlarının saptanması sürecinde hipoglisemi oluşması riskine karşı hastanelerde yapılmalıdır.
Metformin-Katyonik ilaçlar (amilorid, digoksin, morfin, prokainamid, kinin, kinidin, ranitidin, trimetoprim, vankomisin)	Katyonik ilaçlar renal tübüler salınım ile atıldıkları için teorik olarak metformin ile renal tübüler taşıyıcılar için yarışa girebilir.
Metformin-Benzofibrat/klofibrat	Benzofibrat ve klofibrat metforminin etkinliğini artırabilir.
Metformin-Lityum	Lityum tuzları glikoz toleransını azaltabilirler.
Metformin-Vitamin B ₁₂	Metformin Vitamin B ₁₂ 'nin emilimini azaltabilir. Bu nedenle sürekli tedavi gören hastaların B ₁₂ vitamini düzeyleri yılda bir kez ölçülmelidir.
Metformin-Antikoagülanlar	Antikoagülanlarla etkileşebileceğinden birlikte kullanıldıkları durumlarda antikoagülan dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir.
Metformin-Furosemid	Furosemid metforminin renal klerensini etkilemeden plazma ve kan C _{max} 'ini %22 ve kan AUC'sini %15 artırır.
Metformin-Kortikosteroidler	Kortikosteroidler metformine antagonistik etki göstererek dozun yeniden ayarlanmasını gerektirebilirler.
Metformin-Simetidin	Simetidin ile beraber metformin kullanımı metforminin plazma ve tam kan düzeylerini %60 ve AUC düzeylerini %40 artırmıştır.
Metformin-Estrojenler	Estrojenler hiperglisemiye neden olabilecekleri için metforminin oluşturacağı kan glikoz kontrolünü ortadan kaldıracakları için metformin ile beraber estrojen preparatları kullanan hastaların kan glikozları yakından takip edilmelidir. Ayrıca estrojenler bırakılıp metformin tek başına kullanılmaya başlanırsa hastada hipoglisemi gelişebileceği için hasta yakından takip edilmelidir.
Metformin-Fenitoin	Fenitoin hiperglisemiye neden olabileceği için metforminin oluşturacağı kan glikoz kontrolünü ortadan kaldıracakları için metformin ile beraber fenitoin kullanan hastaların kan glikozları yakından takip edilmelidir. Ayrıca fenitoin bırakılıp metformin tek başına kullanılmaya başlanırsa hastada hipoglisemi gelişebileceği için hasta yakından takip edilmelidir.

**Tablo 5—** Yaşlılarda sıklıkla kullanılan ilaçlar ve metforminin etkileşmesi (*Devamı*)

Etkileşen İlaç ve İlaç Grupları	Sonuç
Metformin-Tiroid hormonları	Tiroid hormonları hiperglisemiye neden olabilecekleri için metforminin oluşturacağı kan glikoz kontrolünü ortadan kaldıracırlar. Bu nedenle metformin ile beraber tiroid hormon preparatları kullanan hastaların kan glikozları yakından takip edilmelidir. Ayrıca tiroid hormonları bırakılıp metformin tek başına kullanılmaya başlanırsa hastada hipoglisemi gelişebileceği için hasta yakından takip edilmelidir.
Metformin-Nikotinik asit	Nikotinik asit hiperglisemiye neden olabileceği için metforminin oluşturacağı kan glikoz kontrolünü ortadan kaldırabilir. Bu nedenle metformin ile beraber nikotinik asit kullanan hastaların kan glikozları yakından takip edilmelidir. Ayrıca nikotinik asit bırakılıp metformin tek başına kullanılmaya başlanırsa hastada hipoglisemi gelişebileceği için hasta yakından takip edilmelidir.
Metformin-Kalsiyum kanal blokörleri	Kalsiyum kanal blokörleri hiperglisemiye neden olabilecekleri için metforminin oluşturacağı kan glikoz kontrolünü ortadan kaldırabilirler. Bu nedenle metformin ile beraber kalsiyum kanal blokörleri kullanan hastaların kan glikozları yakından takip edilmelidir. Ayrıca kalsiyum kanal blokörleri bırakılıp metformin tek başına kullanılmaya başlanırsa hastada hipoglisemi gelişebileceği için hasta yakından takip edilmelidir.
Metformin-İzoniazid	İzoniazid hiperglisemiye neden olabileceği için metforminin oluşturacağı kan glikoz kontrolünü ortadan kaldırabilir. Bu nedenle metformin ile beraber izoniazid kullanan hastaların kan glikozları yakından takip edilmelidir. Ayrıca izoniazid bırakılıp metformin tek başına kullanılmaya başlanırsa hastada hipoglisemi gelişebileceği için hasta yakından takip edilmelidir.
Metformin-Sempatomimetikler	Sempatomimetikler hiperglisemiye neden olabilecekleri için metforminin oluşturacağı kan glikoz kontrolünü ortadan kaldırabilirler. Bu nedenle metformin ile beraber sempatomimetik kullanan hastaların kan glikozları yakından takip edilmelidir. Ayrıca sempatomimetikler bırakılıp metformin tek başına kullanılmaya başlanırsa hastada hipoglisemi gelişebileceği için hasta yakından takip edilmelidir.

Tablo 6— Yaşlılarda görülen hastalıklar ve metforminin etkileşmesi (63, 82-84)

Metmorfin Hastalık	Sonuç
Metformin-Renal yetmezlik	Serum kreatinin düzeyinin [1.5 mg/dL (erkeklerde), 1.4 mg/dL (kadınlarda)], yüksek olduğu organik ve fonksiyonel böbrek yetmezliklerinde metformin kullanılmamalıdır. Metformin böbrek bozukluğu olanlarda laktik asidoza sebep olabileceğinden kullanılmamalıdır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan yaşlı diyabetiklerde dikkatle kullanılmalıdır.
Metformin-Hepatik yetmezlik	Metformin ağır karaciğer yetmezliklerine kullanılmamalıdır.
Metformin-Kardiyovasküler sistem hastalıkları	Metformin kardiyovasküler kollaps, konjestif kalp yetmezliği ve yakın zamanlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsü gibi hipoksik durumları olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ayrıca metformin angiografilerden önce kullanılmamalıdır.
Metformin-Diyabet	Metformin, asidoz (ketosidoz, laktik asidoz), enfeksiyon ya da gangren gibi komplikasyonlar gösteren diyabetiklerin tedavisi ve diyabetik prekoma ve koma, tek ilaç olarak insüline bağlı diyabetin tedavisinde kullanılmamalıdır.
Metformin-Depresyon	Metformin depresif kişilerde kullanılmamalıdır.
Metformin-Dehidratasyon	Yaşlılarda sıklıkla rastlanan dehidratasyonda metformin kullanılmamalıdır.
Metformin-Hipoglisemi	Metformin kan glikozunu daha da düşüreceği için hipoglisemiklerde kullanılmamalıdır.
Metformin-Akut/Kronik metabolik asidoz	Metformin diyabet ketoasidozu dahil, akut ve kronik metabolik asidozda hem komatöz, hem de komatöz olmayan yaşlılarda kullanılmamalıdır.



KAYNAKLAR

1. Rana JS, Nieuwdorp M, Jukema JW, Kastelein JJ. Cardiovascular metabolic syndrome - an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 218-32.
2. Dominguez LJ, Barbagallo M. The cardiometabolic syndrome and sarcopenic obesity in older persons. *J Cardiometab Syndr* 2007; 2: 183-9.
3. World Health Organization Technical report series 894: "Obesity: preventing and managing the global epidemic". World Health Organization, Geneva 2000, pp: 20-29.
4. State of Arkansas. The Impact of Obesity: Economics, Health, Prevention & Treatment. Presented by Obesity Task force, 2000. Available online at: http://www.brfss.arkansas.gov/pdf/obesity_report.pdf. Erişim Tarihi: 31.03.2008.
5. Chau D, Cho LM, Jani P, St Jeor ST. Individualizing recommendations for weight management in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 27-31.
6. Giri M. Medical management of obesity. *Acta Clin Belg* 2006; 61: 286-94.
7. Dixon JB. Weight loss medications--where do they fit in? *Aust Fam Physician* 2006; 35: 576-9.
8. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999; 20: 805-75.
9. Bray GA. Drug treatment of obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 403-18.
10. Cordero-MacIntyre ZR, Lohman TG, Rosen J, et al. Weight loss is correlated with an improved lipoprotein profile in obese postmenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 275-84.
11. Frank A. The long-term management of obesity with continuing pharmacotherapy. *Obes Res* 2004; 12: 1821-7.
12. McDonald PC, Wilson JE, Gao M, et al. Quantitative analysis of human heart valves: does anorexigen exposure produce a distinctive morphological lesion? *Cardiovasc Pathol* 2002; 11: 193-209.
13. Gardin JM, Schumacher D, Constantine G, Davis KD, Leung C, Reid CL. Valvular abnormalities and cardiovascular status following exposure to dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine. *JAMA* 2000; 283: 1703-9.
14. Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenheim L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117:870-4.
15. Craddock D. Anorectic drugs: use in general practice. *Drugs* 1976;11: 378-93.
16. Vivero LE, Anderson PO, Clark RF. A close look at fenfluramine and dexfenfluramine. *J Emerg Med* 1998; 16: 197-205.
17. Campbell ML, Mathys ML. Pharmacologic options for the treatment of obesity. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1301-8.
18. Ioannides-Demos LL, Proietto J, Tonkin AM, McNeil JJ. Safety of drug therapies used for weight loss and treatment of obesity. *Drug Saf* 2006; 29:277-302.
19. Sachdev M, Miller WC, Ryan T, Jollis JG. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. *Am Heart J* 2002; 144: 1065-73.
20. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000: a review of efficacy and safety. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1814-24.
21. Weissman NJ. Appetite suppressants and valvular heart disease. *Am J Med Sci* 2001; 321: 285-91.
22. Ballantyne CM. Increasing prevalence of obesity and clustered cardiometabolic risk: can treatment of the underlying cause reverse the trends? *Crit Pathw Cardiol* 2007; 6: 41-5.
23. http://www.abbott.com.tr/urunler/pdf/reductil_10_mg_kapsul.pdf. Erişim Tarihi: 31.03.2008.
24. <http://www.rxabbott.com/pdf/meridia.pdf>. Erişim Tarihi: 31.03.2008
25. Uwaifo GI, Arioglu E. Obesity. Available online at: <http://www.emedicine.com/med/topic1653.com>. Last Updated: Jun 19, 2006. Erişim Tarihi: 31.03.2008.
26. Schuh LM, Schuster CR, Hopper JA, Mendel CM. Abuse liability assessment of sibutramine, a novel weight control agent. *Psychopharmacology* 2000 Jan;147(4): 339-46.
27. Dunham DB, Savaske SA. Obesity: An Update. *Pharmacother Pers (J Pharma Society Wisconsin)* 1999; Nov/Dec:17-23. Available online at: <http://www.pswi.org/professional/pharmacology/obesity.pdf>. Erişim Tarihi: 31.03.2008
28. Ryan DH. Clinical use of sibutramine. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40: 41-54.
29. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999; 33:968-78.
30. Weiss D. How to help your patients lose weight: current therapy for obesity. *Cleve Clin J Med.* 2000; 67:739, 743-6, 749-54.
31. A review of the metabolic effects of sibutramine. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 457-68.
32. Hind ID, Mangham JE, Ghani SP, Haddock RE, Garratt CJ, Jones RW. Sibutramine pharmacokinetics in young and elderly healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 847-9.
33. McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; 56: 1093-124.
34. Heusser K, Engeli S, Tank J, et al. Sympathetic vasomotor tone determines blood pressure response to long-term sibutramine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 :1560-3.



35. Birkenfeld AL, Schroeder C, Pischon T, et al. Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation in obese hypertensive patients--sibutramine and blood pressure. *Clin Auton Res* 2005; 15: 200-6.
36. Gaciong Z, Placha G. Efficacy and safety of sibutramine in 2225 subjects with cardiovascular risk factors: short-term, open-label, observational study. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 737-43.
37. Information for Health Specialists. Reductil (Sibutramine Hydrochloride) capsules Data Sheet. Medsafe New Zealand Medicines and Medical Services Safety Authority. Available online at: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/r/Reductilcap.htm>. Erişim Tarihi: 31.03.2008.
38. Meridia Side Effects and Drug Interactions. RxList. The Internet Drug Index.. Available online at: http://www.rxlist.com/cgi/generic/sibutramine_ad.htm. Last updated: 2008 Erişim Tarihi: 31.03.2008.
39. James WPT. The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *Eur Heart J* 2005; 7 Suppl;L 44-48.
40. Shechter M, Beigel R, Freimark D, Matetzky S, Feinberg MS. Short-term sibutramine therapy is associated with weight loss and improved endothelial function in obese patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 97:1650-3.
41. Drent ML, van der Veen EA. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 241-4.
42. http://www.rxlist.com/cgi/generic/orlistat_cp.htm. Last updated: 2008. Erişim Tarihi: 31.03.2008
43. Xenical Prospectus. Available online at: (<http://www.roche.com.tr/roche/content/urunlerimiz/obezite/alt01.asp>). Erişim Tarihi: 31.03.2008.
44. Xenical (Orlistat) ®. Physicians' Desk Reference (PDR). Thomson PDR, 2006.
45. Acharya NV, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of orlistat: results of a prescription-event monitoring study. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 1645-52.
46. Heck AM, Calis KA, McDuffie JR, Carobene SE, Yanovski JA. Additive gastrointestinal effects with concomitant use of oles- tra and orlistat. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1003-5.
47. Xenical (Orlistat Capsules). Available online at: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1999/20766lbl.pdf>. Erişim Tarihi: 31.03.2008.
48. Jameson JS, Chia YW, Kamm MA, Speakman CT, Chye YH, Henry MM. Effect of age, sex and parity on anorectal function *Br J Surg* 1994; 81: 1689-1692.
49. Marcello PW, Barrett RC, Collier JA. Fatigue rate index as a new measurement of external sphincter function *Dis Colon Rectum* 1998; 41:336-343.
50. Campbell AJ, Reinken J, McCosh L. Incontinence in the el- derly: prevalence and prognosis *Age Aging* 1985; 14:65-70.
51. Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a popula- tion-based study *Gastroenterology* 1992; 102: 895-901.
52. Schaefer DC, Cheskin LJ. Constipation in the elderly *Am Fam Physician* 1998; 58: 907-914.
53. Hauptman, J, Lucas, C, Boldrin, MN, Collins, H, Segal, KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; 9: 160-167.
54. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27: 155-61.
55. Segalq KR, Lucas C, Boldrin M, Hauptman J. Weight loss ef- ficacy of orlistat in obese elderly adults *Obes Res*. 1999; 7:26S.
56. Swinburn BA, Carey D, Hills AP, et al. Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabetes Obes Me- tab*. 2005; 7: 254-62.
57. Clinical Guidelines Task Force, International Diabetes Federa- tion. In: *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. Brussels: Inter- national Diabetes Federation, 2005, pp: 35-38.
58. McIntosh A, Hutchinson A, Home PD. Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: management of blo- od glucose. Sheffield: University of Sheffield. 2001; 62-5.
59. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007; 30: S4-S41.
60. U.S. Food and Drug Administration FDA Approves New Di- abetes Drug.; Available online at: <http://www.fda.gov/bbs/to- pics/ANSWERS/ANS00627.html>. Press release December 30, 1994. Erişim Tarihi: 31.03.2008.
61. De Silva NK, Helmrath MA, Klish WJ. Obesity in the adoles- cent female. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20: 207-13.
62. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167-74.
63. http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21202scf008_glucop- hage_lbl.pdf. Erişim Tarihi: 31.03.2008.
64. Chu CK, Chang YT, Lee BJ, Hu SY, Hu WH, Yang DY. Met- formin-associated lactic acidosis and acute renal failure in a type 2 diabetic patient. *Chin Med Assoc*. 2003; 66: 505-8.
65. Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD006162.
66. Rowland NE, Mukherjee M, Robertson K. Effects of the can- nabinoid receptor antagonist SR 141716, alone and in combi- nation with dexfenfluramine or naloxone, on food intake in rats. *Psychopharmacology* 2001; 159: 111-6.
67. Cahill K, Ussher M. Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD005353.



68. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci* 2006; 29: 225-32.
69. Deadwyler SA, Goonawardena AV, Hampson RE. Short-term memory is modulated by the spontaneous release of endocannabinoids: evidence from hippocampal population codes. *Behav Pharmacol* 2007; 18: 571-80.
70. Acomplia Annex 1. Summary of Product Characteristics. Available online at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/H-666-PI-en.pdf>. Erişim Tarihi: 31.03.2008.
71. European Medicines Agency Acomplia must not be used in patients on antidepressants or major depression. European Medicines Agency. Press Release. London 19, July 2007. Available online at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/32982607en.pdf>. Erişim Tarihi: 31.03.2008.
72. Kim AH, Kerchner GA, Choi DW. Blocking Excitotoxicity. Chapter 1 in *CNS Neuroprotection*. Marcoux FW and Choi DW, editors. Springer, New York. 2002, pp 3-36.
73. Klaassen C. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons VI. Baskı, McGraw-Hill Companies Inc, USA, 2001, p. 133-224.
74. Rössner S. Obesity in the elderly--a future matter of concern? *Obes Rev* 2001; 2: 183-8.
75. Lawrence VJ, Kopelman PG. Medical consequences of obesity. *Clin Dermatol* 2004; 22: 296-302.
76. Nutrition Subcommittee of the diabetes care advisory committee of diabetes UK. The implantation of advice for people with diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: 786-807.
77. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S; American Society for Nutrition; NAASO, The Obesity Society. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Obes Res* 2005; 13: 1849-63.
78. Wynn RL. Sibutramine (Meridia)--dental considerations for a new weight control drug. *Gen Dent*. 1998; 46: 332-5.
79. Zhi J, Moore R, Kanitra L, Mulligan TE. Pharmacokinetic evaluation of the possible interaction between selected concomitant medications and orlistat at steady state in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1011-9.
80. Somogyi A, Stockley C, Keal J, Rolan P, Bochner F. Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 545-51.
81. Glucophage Side Effects and Interactions. Available online at: http://www.rxlist.com/cgi/generic/metformi_ad.htm. Erişim Tarihi: 31.03.2008.
82. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335:497.
83. Bressler R, Johnson DG. Oral antidiabetic drug use in the elderly. *Drugs Aging* 1996; 9: 418-37.
84. Goo AK, Carson DS, Bjelajac A. Metformin: a new treatment option for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Fam Pract* 1996; 42: 612-8.