T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİM DALI

GERİATRİK OLGULARDA POLİFARMASİ VE AYRINTILI GERİATRİK DEĞERLENDİRME İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.DÖNE GÜLÇİN UNUTMAZ

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. AHMET TURAN IŞIK

İÇİNDEKİLER:

İÇİNDEKİLER: II
ŞEKİL LİSTESİ : ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
GRAFİK LİSTESİ : ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
TABLO LİSTESİ : VI
KISALTMALAR : VII
TEŞEKKÜR VIIIX
ÖZET : IX
SUMMARY: 2
1.GİRİŞ VE AMAÇ : 3
2. GENEL BİLGİLER : 6
2.1. Yaşlılığın Biyolojisi 6
2.1.1.Yaşlanmanın Farmakolojik Tanımı 6
2.1.2.Yaşlanma ile Artan Farmakokinetik Değişiklikler 7
2.1.2.1.İlaçların Absorbsiyonu 7
2.1.2.2.İlaçların Dağılımı 8
2.1.2.3.İlaçların Klirensi 9
2.1.3.Yaşlanma İle Oluşan Farmakodinamik Değişiklikler 11
2.1.4. Merkezi Sinir Sistemine Etkili İlaçlar 12
2.1.5.Yaşlanmaya Bağlı İlaç Yanıtında Oluşan Değişiklikler. 13
2.2.Yaşlı Hastalarda Tedavi Amaçlı İlaç İzleme 13
2.3.Yaşlı Hastalarda Önemli İlaç İlaç Etkileşimleri 14
2.4.Yaşlılıkta İlaç Hastalık Etkileşimleri 18
2.5.Yaşlılıkta Gıda İlaç Etkileşimleri 20
2.6.Yaşlılıkta İlaç Etkileşiminin Önlenmesi 23
2.7.Polifarmasi 24
2.7.1.Polifarmasi-Reçete Kaskadı 25
2.7.2.Reçete Kaskadının Önlenmesi 27
2.7.3.Artan Komorbidite ve İlaçlar 28
2.7.4.Uygunsuz İlaç Kullanımmı ve Tedavi Hataları 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM: 33

3.1. Etik kurul onayı:..... 33
3.2. Hasta Seçimi: 33
3.3.Polifarmasi Tanımı:..... 34
3.4. Laboratuar Ölçümleri:..... 34
3.5. İstatistiksel İncelemeler..... 35
4. BULGULAR:..... 36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ : 48
6. KAYNAKLAR 53
7.EKLER..... 69

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1.Reçete kaskadı

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1.İlk Başvuru ve Ayrıntılı geriatrik değerlendirme sonrası polifarmasi yüzde oranları

TABLO LİSTESİ :

Tablo-1: Farmakokinetik parametreler üzerinde yaşlanma ile oluşan değişiklikler

Tablo-2: Yaşlılık ile ilişkili önemli farmakodinamik değişikler

Tablo-3: Yaşlılıkta sık görülmesi muhtemel ilaç etkileşimleri

Tablo-4: Yaşlılıkta Uzak Durulması Gereken İlaçlar

Tablo-5: Yaşlılıkta sık görülen gıda-ilaç etkileşimleri

Tablo-6: Reçete kaskadından sıklıkla sorumlu ilaçlar

Tablo-7: Yaşlılar için yüksek riskli ilaçlar

Tablo-8:İlk Başvuru ve Ayrıntılı geriatrik değerlendirme sonrası polifarmasi oranları

Tablo-9: Polifarmasi saptanan ve saptanmayan grup hasta özellikleri

Tablo-10:İlk Başvuruda ve Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme sonrası ilaç gruplarının incelenmesi

Tablo.10.1:AGD Sonrası Kullanım Oranı Artan İlaçlar

Tablo.10.2:AGD Sonrası Kullanım Oranı Azalan İlaçlar

Tablo.10.3:AGD Sonrası Kullanım Oranı Değişmeyen İlaçlar

Tablo-11: Beer Kriterlerine Göre Etken Maddelerin İlk Basvuru Ve Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme Sonrası İncelenmesi

Tablo-12:Yaşlılarda kullanımı uygun olmayan ilaçlar için 2012 AGS Beer kriterleri

Tablo-13:Yaşlılarda İlaç-Hastalık veya İlaç-Sendrom Etkileşimine Yol Açarak Hastalık veya Sendromu Şiddetlendirebilecek Uygun Olmayan İlaç Kullanımı için 2012 AGS Beer Kriterleri

Tablo-14: Yaşlılarda Dikkatli Kullanılması Gereken Uygun Olmayan İlaç Kullanımı için 2012 AGS Beer Kriterleri

KISALTMALAR :

ACE: Anjiotensin Converting Enzym

ACEİ: Anjiotensin Converting Enzym Inhibitor

AGD: Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme

AV BLOK: Atrioventriküler Blok

BI: Barthel İndeksi

Ca: Kalsiyum

CCI: Charlson Comorbidity Index

COST: Cognitive State Test (Kognitif Durum Testi)

CYP: Cytochromes P450

DEÜ: Dokuz Eylül Üniversitesi

DM: Diabetes Mellitus

Fe: Demir

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

HT: Hipertansiyon

IADL: Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktivite Skalası

KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Börek Yetmezliği

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KKY: Kronik Kalp Yetmezliği

KVH: Kardiyovasküler hastalık

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Mg: Magnezyum

MMSE: Mini-Mental State Examination (Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi)

MOCA: Montreal Cognitive Assessment (Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği)

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PGp: p-Glikoprotein

SVO: Serebrovasküler Olay

SSS: Santral Sinir Sistemi

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YGDS: Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası

Zn: Çinko

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatoş Önen başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Ayrıca rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Kardiyoloji Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı` nın tüm öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında değerli katkılarıyla beni yönlendiren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Turan Işık'a,

Veri analizlerinde önemli katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı` ndan İstatistikçi Prof.Dr. Hülya Ellidokuz'a,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında bilgi ve önerileriyle katkıda bulunan Uzm.Dr.Pınar Soysal'a ve

Veri toplama aşamasında desteğini esirgemeyen arkadaşım Dr.Büşra Tüven'e,

Canım arkadaşlarım Pelin Eker ve Dr.Onur Öztürk'e

Birlikte çalıştığım tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Beni hayatımın her aşamasında destekleyen, hep yanımda olan ve kendimi şanslı hissetmemi sağlayan canım babam Ahmet Unutmaz,annem Gönül Unutmaz ve kardeşim Güldal Unutmaz'a

Katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Dr.DöneGülçin UNUTMAZ

ÖZET:

GERİATRİK OLGULARDA POLİFARMASİ VE AYRINTILI GERİATRİK DEĞERLENDİRME İLİŞKİSİ

DR. DÖNE GÜLÇİN UNUTMAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı 35340 İnciraltı/İZMİR

gulcin.gu@hotmail.com

Amaç:Çalışmadaki amacımız,geriatrik bir sendrom olan polifarmasinin prevelansını araştırmak,polifarmasi için olası risk faktörlerini belirlemek veayrıntılı geriatrik değerlendirme (AGD)'nin polifarmasi üzerine etkilerini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Geriatri Bilim Dalı'na Ocak 2014-Şubat 2016 tarihleri arasında başvuran, dahil edilme-dışlanma kriterlerine uygun, dosya kayıtlarında eksik olmayan 1579 hasta retrospektif çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların sosyodemografik özellikleri, komorbit hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve tipleri ile AGD parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Olgularımızın 1013 (% 63.5)'ü kadın ve 566 (%36.5)'i erkek olup, yaş ortalamaları 75,84±8,895 olarak saptandı. Polifarmasi prevelansı %54,9 idi. Polifarmasisi olanlarda olmayan gruba göre yaş ortalaması, kadın cinsiyet oranı, düşme, Charlson Komorbidite İndeks skoru daha yüksekti, ancak eğitim düzeyi daha düşüktü ($p<0.05$). Ayrıca, polifarmasi grubunda MOCA, GDS, temel ve enstrümental günlük yaşam aktiviteleri skorlarının daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Ayrıntılı geriatrik değerlendirme ile polifarmasi oranının %54,9 (n:825)'den %34,4 (n:517) e gerilediği saptandı. İlk basvuruda ilaç sayısı 5,35±3,41 iken, AGD sonrası 4,67±2,53 idi ($p<0,05$).

Sonuç: Polifarmasi geriatrik olgularda düşme, depresyon, kognitif yetersizlik ve fonksiyonel bağımlılıkta artış ile ilişkilidir. Ayrıntılı geriatrik değerlendirme ile polifarmasi belirgin şekilde azaltılarak bu komplikasyonlar önlenebilir.

SUMMARY:

INTERACTION BETWEEN POLYPHARMACY AND COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT IN GERIATRIC PATIENTS

Döne Gülçin UNUTMAZ, M.D

Dokuz Eylul University School of Medicine Hospital, Department of İnternal Medicine, Division of Geriatric Medicine, 35340 Inciraltı/IZMIR

gulcin.gu@hotmail.com

Objective: This study aims to research polypharmacy which is a geriatric syndrom, to establish the effects of thorough geriatric evaluation on polypharmacy, the risk factors and preventions.

Materials and methods: Records of 1579 geriatric patients who were treated in D.E.U. Medical Faculty Department of Geriatrics between January 2014 and February 2016 were analysed. All records were eligible to inclusion-exclusion criterions and sufficient. All records were approved and statistically evaluated.All patients' sociodemographic characteristics, comorbid diseases, medications,types of drugs, Comprehensive Geriatric Assesment parameters were evaluated.

Results: Of 1579 patients, 1013 patients (63.5%) were female and 556 patients (36.5%) were male. Mean age was 75.84±8.895.Polypharmacy prevelance was 55.3%. Average age, female/male ratio, falling rate, Charlson Comorbidity Index Score of the patients with polypharmacy were higher than the patients without polypharmacy ($p<0.005$). Also lower scores of MoCA, GDS, Basic and Instrumental Daily Living Activity were estimated in the patients with polypharmacy ($p<0.005$).Polypharmacy after thorough geriatric evaluation was also reviewed. Polypharmacy rate at first examination was 56,7% and rate after thorough geriatric evaluation amounted to 34.4%.Mean number of drugs at first examination was 5.35±3.41. After first thorough geriatric evaluation mean number of drugs amounted to 4.67±2.53 ($p<0.05$)

Conclusion:Polypharmacy is related to falling,depression,cognitive impairment and functional disability. These complications can be prevented by reducing significantly the polypharmacy with comprehensive geriatric assessment.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polifarmasi; tedavide en az bir gereksiz ilacın bulunması veya klinik olarak gerekli olandan daha fazla ilacın kullanılması veya aynı anda beş veya daha fazla ilacın kullanılması olarak tarif edilebilir(1)Geriatrik olgularda polifarmasi sıklığı %23-%39 olarak bildirilmektedir(2,3)Bununla birlikte,65 yaş üstü kadınlarda hem reçeteli, hem de reçetesiz ilaç kullanım prevalansı erkeklerden daha yüksek olarak saptanırken; bu bayanların % 12'si 10 veya daha fazla, % 23'ü en az 5 tane reçeteli ilaç kullanmaktadır. En sık kullanılan ilaç grupları arasında kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem ilaçları ilk sıralarda yer almaktadır(2)**.**Ülkemizde huzurevinde yaşayan kadınların %94'ünün, erkeklerin ise %80,4'ünün en az bir ilaç kullandığı, kadınlarda ortalama reçeteli ilaç sayısı 3,59, erkeklerde 2,39 olduğu bildirilmektedir. Bunun yanında bu olgularda reçetesiz ilaç kullanımı da %14,4 olarak saptanmıştır (4)**.**Reçetesiz ilaç kullanımının bu kadar yüksek olması geriatrik olguların değerlendirilmesi esnasında bu ilaçların rutin olarak araştırılıp sorgulanmasını gerektirmektedir. Herbal (bitkisel) ilaçlar geriatrik olgular tarafından sıklıklatercih edilmekte ve genellikle hekimler tarafından bu ilaçların sorgulanması ihmal edilmektedir. Yapılan bir çalışmada bitkisel ilaç kullananların %75'nin bu durumu doktoruna bildirmediği veya gerek görmediği ortaya çıkmıştır (5)**.** Oysa, bitkisel ilaçlar reçeteli ilaçlarla etkileşerek yan etkilere neden olabilme potansiyeline sahiptirler.

Polifarmasi gerek ilaca bağlı yan etkiler,gerekse ilaç-ilaç ve ilaç-hastalıketkileşimleri nedeniyle tıbbın her alanını ilgilendiren önemli bir geriatrik sendromdur. Bakım evlerinde kalan geriatrik olgularda bir yandan ilaç tedavileri için harcama yapılırken, bir yandan da uygunsuz ilaç kullanımının yarattığı iatrojenik problemlerin tedavisi için harcama yapıldığı bilinmektedir (6). Geriatrik olgularda, ilaca bağlı yan etkiler bazen geriatrik sendromları taklit edebilir ve hekimin yeni bir olaymış gibi tedavi rejimine yeni bir ilaç eklemesine neden olabilmektedir. "Reçete

kaskadı" olarak tanımlanan bu durum ancak her vizitte hastaların bütün ilaçlarının gözden geçirilmesi ile önlenebilmktedir (7).

Geriatrik olgular, ilaç etkilerine daha duyarlıdırlar ve ilaç yan etkisine gençlerden 2-3 kat daha sık ark rastlanmaktadır(8).Geriatrik olgularda, hastaneye yatış nedenleri arasında ilaç kullanımı ile ilgili sorunlar oldukça önemli yer tutmaktadır. Bu olguların hastaneye başvurma nedenleri arasında %28'ini ilaçla ilgili komplikasyonlar oluşturmaktadır. İlaçla ilişkili bu başvuruların %70'i ilaç yan etkilerine bağlıdır (9).Hastanın tıbbi durumunda zaman içinde meydana gelen değişiklikler, uzun süreden beri kullanılan tedavilerin etkisiz veya riskli hale gelmesine sebep olabilir. İlaçlara bağlı yan etki birçok komorbiditesi olan hastane veya bakım evlerinde kalan yaşlılar arasında sık olduğu gibi ayaktan takip edilen, toplum içinde yaşayan yaşlılarda da sık görülen bir durumdur. Uzun süreli bakım verilen kurumlarda ilaç yan etki sıklığı ve risk faktörlerini değerlendiren Gurwitz ve arkadaşlarının 1247 kişide yaptıkları çalışmada ilaç yan etkisi %78 oranında tespit edilmiş, bunların da %42'sinin önlenebilir olduğu saptanmıştır. (10)

İlaç yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleri konusundaki bilgi yetersizliği, hasta ve/veya bakıcı ile ilişkili faktörler (İleri yaş, kognitif sorunlar, görme, işitme veya azalmış fonksiyonellik, huzurevinde yaşama, bakıcı tükenmişliği gibi) nedeniyle başta ilaç uyumsuzluğu olmak üzere polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımı; kalça kırıkları, düşmeler, depresyon, fonksiyonel ve bilişsel durumda kötüleşme, kilo kaybı, sık hastaneye yatış, bakımevine yerleştirilme ve mortalitede artış gibi çok sayıda komplikasyona sebep olmaktadır. En sık yan etkiye neden olan ilaçlar arasında warfarin, atipik antipsikotikler, loop diüretikleri, orta etkili benzodizepinler, opioidler ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEi) ilk sıralarda yer almaktadır(1).

Geriatrik olgularda önemli sağlık sorunlarına yol açan polifarmasinin ülkemizdeki sıklığını ve ayrıntılı geriatrik değerlendirmeparametreleri (kognisyon, duygu-durum, denge-yürüme, nutrisyon, kırılganlık, günlük yaşam aktiviteleri) ile polifarmasi arasındakiilişki şimdiye kadar net olarak ortaya konulmamıştır. Araştırmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı'na başvuran ve dosya kayıtlarında eksiklik bulunmayan geriatrik olguların dosya

kayıtları değerlendirilmiştir. Geriatrik olguların hem ilk başvuru anında kullandığı hem de ayrıntılı geriatrik değerlendirme (AGD) yapıldıktan sonraki kullandığı ilaçlarını sayısı, türü (örneğin antihipertansif ilaç, vitamin takviyesi gibi) ve etken maddesi kaydedildi. Böylece, AGD ile polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımı arasındaki etkileşim değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER :

2.1. Yaşlılığın Biyolojisi

Canlılarda yaşlanma ilerleyici ve geri dönüşümsüzdür. Fertilizasyonla başlayıp, yaşamın sonlanmasına kadar devam eden zamana bağlı olarak, hastalık söz konusu olmaksızın ortaya çıkan anatomik yapı ve fizyolojik işlev değişiklikleridir (11). Yaşlanmanın karakteristik özellikleri; matürasyon döneminden sonra yaşla birlikte mortalite artışı, yaşla doku biyokimyasında meydana gelen değişiklikler, yaşla fizyolojik kapasitede progresif azalma, yaşla birlikte çevresel uyaranlara adaptif yanıt yeteneğinde azalma ve hastalıklara yatkınlık ve hassasiyette artış olarak özetlenebilir (12).

Yaşlanma, yaşın ilerlemesi ile doku ve hücrelerde oluşan ve artmış hastalık ve ölüm risklerinden sorumlu bir takım zararlı değişikliklerin birikimi olarak tanımlanır (13).Yaşlanma sürecinde bulunduğu ileri sürülen faktörler dikkate alındığında, yaşlanmanın bir hastalık olmadığının altını çizmek çok önemlidir. Bu durumda yaşlanma nedir? Yaşlanma, fizyolojik kapasitelerin ve yeteneklerin negatif yönde ilerlediği bir süreçtir. Fizyolojik bir değişikliktir. Hayflick, yaşlanmanın bir hastalık olmadığını ileri sürerek, ileri yaşta ölüme yol açan(beyin kanaması, iskemik kalp hastalığı, kanser gibi) sebeplerin tedavisi ile, insanın yaşam beklentisinde sadece 15 yıllık bir artışa yol açabileceğini belirtmektedir (14).Yaşlanmanın nihai sonucu yine ölümdür. Sonuç olarak, fizyolojik stres karşısında dengeyi sağlayan düzenin sürdürülmesinde yetersizlik vardır. Bu işlev kayıpları yaşamın canlılığında azalmaya ve kırılganlığında artışa yol açmaktadır. (15)

2.1.1.Yaşlanmanın Farmakolojik Tanımı

Yaşlanma sadece fonksiyonel kayıplardan oluşan süreç olmayıp, eşik kapasitenin aşılması halinde söz konusu sistemde üstesinden gelinemeyen fizyolojik ve anatomik değişikliklerortaya çıkabilmektedir. Bu değişikliklerin bir kısmı, ilaç absorbsiyonu, dağılımı, metabolizması ve atılımını içeren farmakokinetik değişiklikler ve bir kısmı da hedef doku üzerinde ilacın tesirini içeren farmakodinamik değişikliklerdir (15).Beklenen yaşam süresinin artmasıyla ilaçların

farmakokinetik ve farmakodinamik parametreleri de değişmektedir. Bu nedenle geriatrik olgularda etkin ve güvenli farmakoterapi zorlaşmaktadır. Ayrıca bu olgularda, ilaç reaksiyonlarının sıklığı ve şiddeti de artmaktadır (16)

2.1.2.Yaşlanma ile Artan Farmakokinetik Değişiklikler

İlaç atılımı, vücuttan ilacın geri dönüşümsüz kaybıdır. Bu işlev sırası ile, ilacın absorbsiyonu, dağılımı, metabolizması ve itrahı ile gerçekleşir. Yaşlanma ilaçların dağılım hacminde, metabolizmasında ve renal klirensinde klinik olarak çok önemli değişiklikler oluşur. Farmakokinetik parametreler üzerinde yaşlanma ile oluşan önemli değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Farmakokinetik parametreler üzerinde yaşlanma ile oluşan değişiklikler (28)

Farmakokinetik parametreler	Farmakokinetik parametreleri etkileyen yaşa bağlı değişiklikler	Farmakokinetik sonuç	Farmakokinetik tesirin sonucu
Absorpsiyon (ka, B)	↑gastrik pH	↓B	↓B or↑B
	↓gastrik boşalma ↓	—B, ↓Ka	↓Ka
	splanik kan akımı ↓	—B, ↓Ka	
	intestinal CYP3A ↓	↑B	
	intestinal P-gp	↑B	
Dağılım (Vd)	↓albumin	↑Vd	↑Vd
	↑ α−1-asid-glikoprotein	↓Vd	
	↑Vücut Yağ Oranı	↑Vd	
	↓Total kas kütlesi ve su oranı	↑Vd	
	↓transport protein aktivitesi		
Metabolizma (KL)	↓albumin	↑KL/B	↓KL/B
	↑ α−1-asid-glikoprotein	↓KL/B	
	↓Karaciğer kütlesi (↓Vmax)	↓KL/B	
	↓hepatik kan akımı	— KL/B	
İtrah(KL)	↓renal fonksiyon	↓KL/B	↓KL/B
	↓transport işlevi	↓KL/B	
Ka = Absorpsiyon Hız Sabiti, B= Biyoyararlanım, Vd = Dağılım Hacmi, KL/B = Sanal Oral Klirens			

2.1.2.1.İlaçların Absorbsiyonu

Yaşlanmanın ilaç absorbsiyonu üzerine etkileri ile ilgili farmakokinetik çalışma bulguları farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalarda absorbsiyon oranında

yaşa bağlı farklılık göstermezken, bazı çalışmalarda levodopa gibi ilaçların absorbsiyon hızında bir artış olduğu bildirilmektedir. Pasif difüzyon ile absorbe edilen ilaçlarda, yaşa bağlı düşük derecede değişiklikler oluşmaktadır. Bu nedenle doz ayarlaması gerekmemektedir (17). Yaşlanma ile gastrik pH'da artış, gastrik boşalmada gecikme, splanik kan akımında azalma, gastrointestinal motilitede azalma, ilaç absorbsiyon yüzeyinde azalma olmaktadır. CYP3A gibi intestinal enzimler ve paraglikoprotein (Pgp) gibi transport proteinleri azalmaktadır. Gastrik pH artışı, asidik ilaçların absorpsiyonunu azaltmaktadır (18,19).

2.1.2.2.İlaçların Dağılımı

Yaşın ilerlemesi ile vücutta total vücut sıvı oranında ve yağ dışı kısımda azalma oluşur ve total vücut yağ oranı artar. Vücutta sıvı oranındaki azalma sonucu, hidrofilik ilaçların (gentamisin, digoksin, lityum ve teofilin gibi) serum düzeylerinde artış olmaktadır. Bu nedenle yükleme dozunu düşürmek gerekebilir. Suda çözünen ilaçlar, renal klirensdeki aşırı azalma nedeniyle eliminasyon yarı ömrü artışı üzerinden etkileri dengelenme eğilimindedir. Lipofilik ilaçlar (benzodiazepin, morfin ve amiodaron) tam tersine, düşük su çözünürlüğüne sahip olması nedeniyle yaş ile dağılım hacimleri artar. Artan dağılım hacminin en büyük etkisi ise yarılanma ömrünü artırmasıdır. Diazepam, tiopental ve lidokain gibi ilaçların dağılım hacminde ve yarı ömründe artış gözlenir. Bunun sonucu yaşlı hastalarda tedavi kesildikten sonra da etkinin sürdüğü ve ters ilaç reaksiyonları geliştiği gözlenir (16).İlerleyen yaşla birlikte, ilk geçiş metabolizmasında azalma olurken ilaç etkilerinde de artma olur. Bu azalma genelde, karaciğer kitlesindeki ve dolaşımdaki kan akımın azalması yüzünden özellikle yüksek klirensli ilaçlarda gözlenir. İlk geçiş metabolizmasına sahip aspirin, morfin, metorprolol, salbutamol, verapamil, isosorbit dinitrat ve metoklopramid gibi ilaçların biyoyararlanımları belirgin şekilde artabilir. Bu nedenle bu ilaçların düşük doz ile başlanması önerilmektedir. Buna karşın ACEi olan enalapril ve perindopril gibi bazı ön ilaçların ilk geçiş etkisiyle aktivasyonu yavaşlayabilir. Ancak kronik kullanımlarında bu etki klinik olarak anlamlı değildir (20).

Proteine Bağlanma: Asidik ilaçlar (diazepam, fenitoin, asetilsalisilik asit gibi), genelde albümine bağlanır, bazik ilaçlar (lidokain, propranolol) ise α-1 asid glikoproteine bağlanır. Bu proteinlerin her ikisinin miktarında yaşa bağlı bir değişiklik olmamakla birlikte, albumin ilerleyen yaş, kaşeksi, malnütrisyon ve akut hastalık durumlarında azalırken, α asid glikoprotein sadece akut hastalık sırasında artar. İlaçlar etkilerini protein bağlı olmayan serbest kısım ile göstermektedirler. Dolayısıyla yaş ile proteinlere bağlanma değişebilir ancak serbest kısım etkisi nedeniyle ilaçların transport proteinlerine bağlanması kliniğe yansımaz. Bununla birlikte fenitoin gibi bazı ilaçlar ilaç etkisini artırabilir ve düşük albumin konsantrasyonu nedeniyle ters ilaç reaksiyonu oluşturabilir (21). İlaçların kan beyin bariyerini geçmesinde rol oynayan Pgp gibi transport proteinlerin aktivitesinde azalma oluştuğu gözlenmiştir (22).

2.1.2.3.İlaçların Klirensi

Klirens, birim zamanda, idrar (veya karaciğer) ile belirli miktarda maddeden temizlenen plazma hacmidir. Birimi, ml/dk olarak ifade edilir. Bir maddenin klerensi şunlara plazma konsantrasyonu ve idrarla itrah hızı (GFR ve renal plazma akımına bağlı) bağlıdır. Klirens formülü:

C (ml/dk) = U/P x V

U; idrardaki madde konsantrasyonu (mg/dl) ,

P; plazmadaki madde konsantrasyonu (mg/dl)

V; 1 dk'lık idrar hacmi (ml/dk)

Karaciğer: Yaşlanma ile karaciğer fonsiyonları azalmış, ilaç klirensi ve ilaçların ortalama kararlı durum konsantrasyonlarını sürdürmeleri bozulmuştur. Karaciğer ilaç metabolizmasında temel organ olmakla beraber, intestinal sistem, böbrek ve diğer dokularda ilaç metabolizmasına katkı sağlar. Genel olarak yaşlanma ile karaciğerin kütlesi, kan akımı, ve karaciğer klirensine yönelik proteine bağlanma azalmıştır (22).

Yaş ile karaciğer kan akımında azalma, yüksek ekstraksiyon oranlı ilaçların klirensini etkiler. Daha önemlisi yaş ile karaciğer volümünde (%30) azalma da olur. Bunların hepsi klirenste benzer oranda azalma oluşturular.Bazı çalışmalar, karaciğerde oksidasyon ve redüksiyon gibi reaksiyonları içeren FAZ-I yolağı ile metabolize edilen ilaçların da klirensinde yaşa bağlı anlamlı azalma oluştuğunu göstermiştir. Sitokrom P 450 klirensi, antipirin standart klirensine göre 65 yaş üstü insanlarda %30 azaldığı gözlenmiştir (23). Antiviral ilaç metabolizmasında CYP 3A ve bupropion'un metabolizmasında CYP 2B6'ya bağlı klirenslerde yaşlılarda %20'e yakın azalma olmaktadır(24,25).Total metabolize edici sitokrom P450 enzimlerinin miktarı 70 yaşın üstündeki hastalarda %30-50 arasında azalır (26). FAZ-II ile metabolize olan ilaçlara yaşın katkısı net değildir. Ancak, glukoronidasyon gibi FAZ-II yolakların, genç insanlara göre yaşlılarda 1,4 kat az olduğu gözlenmiştir (27). Özetle söyleyecek olursak, hepatik klirensteki azalmanın klinik önemi yoktur ve doz azaltılması gerekmez.

Böbrek: Farmakokinetik işlevlerde yaşa bağlı en önemli değişiklikler muhtemelen böbrek işlevlerinde azalmadır. Bu değişilikleri glomerüler filtrasyon hızında azalma, böbrek kütlesinde azalma, nefron sayısında ve boyutlarında azalma, glomerül yüzey alanında azalma, tübüler işlevlerde azalma, böbrek kan akımında azalma şeklinde sıralayabiliriz (28).Glomerüler filtrasyon hızında yaşa bağlı azalma, suda çözünebilen antibiyotik, diüretik, digoksin, β-bloker, lityum, NSAİ ve dabigatran ve rivaroksaban gibi ilaçların klirensini etkiler. Renal itrahın azalmasının klinik önemi ilacın toksitesine bağlıdır. Aminoglikozid, digoksin ve lityum gibi terapötik indeksi dar ilaçlar, fazla miktarda birikirse, ciddi yan etkilere sahiptir. Yaşlı hastalarda renal fonksiyon belirgin şekilde bozulurken, serum kreatinini referans değerlerde olabilir. Cockcroft ve Gault veya Renal Hastalık Diyet Modifikasyon hesabı ile kreatinin klirensi veya glomerüler filtrasyon hızı tahmini faydalı olabilir. Bununla birlikte bu metodlar yaşlı hastalarda valide edilemediği göz önünde bulundurulmalıdır (29, 30).

2.1.3.Yaşlanma İle Oluşan Farmakodinamik Değişiklikler

İlaç etkinliğinin ölçülmesi gibi ilaç duyarlılığının değerlendirilmesi için de plazmada ilaç konsantrasyonunun ölçülmesi gerekir. Farmakodinami değerlendirmesi, reseptördeki ilaç konsantrasyonu, ilaç reseptör etkileşimi, reseptör sayısı, reseptör afinitesi, ikincil ulak cevabı ve hücresel yanıtlar ile değerlendirilir. Geriatrik olgularda yaşa bağlı farmakodinamik değişiklikleri gösteren çalışma sayısı azdır.Bunlarda gözlenen önemli değişiklikler tablo 2'de sunulmuştur. İlerleyen yaşta farmakodinamik değişikliklerin altındaki mekanizmaları açıklayabilmek için, her bir ilaç molekülü için değişimleri ayrı ayrı değerlendirmek gerekir (31).

Tablo 2.Yaşlılık ile ilişkili önemli farmakodinamik değişikler(28)

İlaç	Farmakodinamik Etki	Yaşa Bağlı Değişim
Antipsikotikler	Sedasyon, ekstrapiramidal semptom	↑
Benzodiazepinler	Sedasyon, postural salınım	↑
β Reseptör Agonistler	Bronkodilatasyon	↓
β Blokerler	Antihipertansif etkiler	↓
Vitamin K Antagonistleri	Antikoagülan etkiler	↑
Furosemid	Dik diüretik yanıt	↓
Morfin	Analjezik etkileri, sedasyon	↑
Propofol	Anestezik etkisi	↑
Verapamil	Antihipertansif etkisi	↑

Reseptör yoğunluğunda ve afinitesinde, sinyal iletimi mekanizmalarındaki değişiklikler ve patolojik durumdan etkilenen organlardaki hücresel cevaplardaki bozulma, yaşlanma süreci ile ilişkili olabilir. Adrenerjik reseptör özellikle kardiyovasküler akivitenin kontrolunde düzenleyici rol oynar ve yaşa bağlı adrenerjik reseptör aktivitesinde değişiklik oluşur (31). Bu nedenle, kan basıncının baroreseptör refleks mekanizma ile düzenlenmesinde yaşa bağlı α-1 adrenerjik reseptör işlevinde azalma gözlenir (32). Sempatik sinir sistemi, mesanenin dolumu sırasında mesanenin düz kasının kasılmasını engeller ve β-3 reseptör stimülasyonu ile mesane dolumu sağlanır (33). Mesane işlev bozukluğu yaşlıda yaygın olarak gözlenir ve bu kısmen yaşa bağlı mesane ve detrusitör kaslarındaki β reseptör işlevindeki azalmadan kaynaklanır (34).

Muskarinik reseptörler, beyinde bilişsel işlevlerin yerine getirilmesinde kilit rol oynar. Demans ve Alzheimer hastalığında yaşa bağlı öğrenme ve bellek bozukluklarda bu reseptörlerin katkısı olduğu düşünülmektedir (35). Ayrıca asetilkolin esteraz inhibitörleri gibi kolinomimetik ilaçların Alzheimer hastalarında bilişsel işlevleri iyileştirmesi de kolinerjik yetersizliği desteklemektedir (36) .

2.1.4. Merkezi Sinir Sistemine Etkili İlaçlar

İlerleyen yaşla birlikte beyin plastisitesinde belirgin bir azalma olmaktadır. En belirgin olarak Parkinson hastalığında gözlenmektedir. L-DOPA tedavisi ile motor işlevlerdeki iyileşme ile gerçekleşen motor performans artışı farmakodinamik değişikliğin en çarpıcı bir göstergesidir (37). Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'ni etkileyen birçok ilaç geriatrik olgularda aşırı yanıt oluşturabilir. Geriatrik olgular, ekstrapiramidal sistem bulguları, aritmi ve postural hipotansiyon gibi antipsikotiklerin yan etkilerine duyarlı olabilirler. Antikolinerjik etkili ajanlar Alzheimer Hastalığı gibi kolinerjik bozukluğu olan hastalarda oryantasyonu ve bilişsel sistemi bozabilirler. İleri yaşta, benzodiazepinlerin etkisine aşırı duyarlılık artar ve özellikle kısa etkili benzodiazepinlerde bu duyarlılık daha belirgin hale gelir. Postural salınım artışı da olabilir ve hastalar triazolam verildikten sonra denge sorunları gelişebilir. (38). Midazolam'ın sedatif etkisi düzenli verilen dozlarda daha yüksektir. Yaşlıların bu ilaçlara duyarlılığında artış olmasının gerçek sorumlu mekanizması bilinmemekle birlikte geriatrik olgularda ilaçlar MSS'ye daha fazla penetre olmasından kaynaklanabilir (39). Örneğin, kan-beyin bariyerindeki Pgp pompasının işlevsel gücü yaşla azalmış olabilir. Benzodiazepinler için bildirilen farklılıklarda MSS'de ilaçların dağılımındaki farklılık da etkili olabilmektedir (40). CYP2D6 ve Pgp polimorfizmi de suçlanmaktadır (41).

Geriatrik olgularda anestezik ajanlara da duyarlılık artmaktadır. Örneğin, propofol duyarlılığı yaşla artar. Nöromüsküler blokerler duyarlılık artışı göstermez, farmakokinetik değişiklikler yüzünden düşük dozlarda kullanılması gerekebilir. Opiyat duyarlılığı yaşlı bireylerde yaklaşık %50 artmaktadır (42).

2.1.5.İlerleyen Yaşa Bağlı İlaç Yanıtında Oluşan Değişiklikler

Geriatrik olgularda, ters ilaç reaksiyonları ilaçların çok farklı türde değişken yanıtlar vermesine sebep olabilir. Hastalar, demansta, deliryum ve psikolojik semptomlara yönelik antipsikotiklerden yararlanabilirler (43). Diğer bir çok antipsikotik fayda göstermez, fakat ters etkiler bunu yapar. Haloperidol ile tedavi edilen hastaların yaklaşık yarısı, günlük kullanılan dozlarda ekstrapramidal motor bozukluk gösterir (44). Farmakogenetik faktörlerde bir değişiklik yoktur. Diğer bir örnek antikoagulanlara cevapta gözlenen değişikliktir. Vitamin K antagonistleri, yaşlı hastalarda hastane yatışına neden olan önemli ters etki riskiyle ilişkili olabilir. Yaşı, ağırlığı ile farmakokinetik (CYP2C9) ve farmakodinamik (VKORC1) belirleyicilerinin gen tipi, varfarin doz değişmelerinde yaklaşık %60 etkili olur (45). İlaç yanıtındaki değişkenlikler çok faktörlüdür ve organ işlevi, vücut bileşeni, postreseptör yanıtı, homeostatik reservi ve eşlik eden hastalık değişimlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkar (46,47). Farmakokinetik faktörler de önemli rol oynar. Kırılganlık geriatrik olgularda sağlık durumunun kötüye gidişin bir belirtisi veya fenotipi olarak tanınır (48). İnflamasyon ile ilişkili düşkünlük, ilaç klirensinde değişkenliğe yol açan ilaç metabolize edici enzimleri ve ilaç transport proteinlerini değiştirme potansiyeline sahiptir (48). Gen ekspresyonundaki değişiklikler genlerin küçük bir kısmı ile ilişkilidir (49). Sonuçta, ilaca yanıttaki değişkenliklerde güçlü bir farmakogenetik bileşenin bulunması söz konusu değildir (43).

2.2.Yaşlı Hastalarda Tedavi Amaçlı İlaç İzleme

Geriatrik olgularda ilaç etkinlik göstergeleri ve ters ilaç reaksiyonları izlemi bir zorunlulukdur. Ters ilaç reaksiyonları çok farklı belirtiler ile kendini gösterir. Günümüzde ilaçlar arasında istenmeyen etkiler yönünden benzerlikler vardır. Bu nedenle klinik durumlarda hızlı değişikliklerin düzenli olarak gözden geçirilmesi gerekmektedir. Yaşlı hastalarda ilaç etkinliği göstergelerini takip ve kontrol etmek için ilaç izleminin gerekliliğini ve klinikönemi daha da artırmaktadır (50).

2.3.Yaşlı Hastalarda Önemli İlaç İlaç Etkileşimleri

Son yıllardaki çalışmalar, 60 yaşın üzerindeki bireylerin üçte ikisinin düzenli ilaç almakta ve bunların yaklaşık %20'sinin beşten fazla ilaç kullandığını bildirmektedir (51). Bu tarz çoklu ilaç kullanımları gerek ekonomik açıdan gerekse kullanım hataları ve ilaçlar arasındaki etkileşmeler açısından dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Ayrıca anti-asidler, laksatifler, analjezikler ve vitaminler gibi reçetesiz satılan ilaçların yaşlılarda sık kullanımının neden olduğu etkileşmeler de çoğunlukla ihmal edilmektedir (52).2005-2006 yıllarında ABD'de yapılan bir araştırmada, 57-85 yaşları arasındaki bireylerin %81'inin en az bir ve %29'unun beş veya daha fazla reçeteli ilaç kullandığı, reçeteli ilaç kullanan bireylerin %46'sının ise en az bir adet reçetesiz ilaç kullandığı bildirilmiştir (53).Yaşlılık, çeşitli organ ve sistemlerin fizyolojisinde ve işlevsel kapasitesinde değişiklikler ile karakterize doğal bir süreç olup ilaçların farmakokinetikleri ve farmakodinamiklerinin değiştiği ve dolayısıyla ilaçlara verilen yanıtın değişerek istenmeyen yanıt görülme riskinin arttığı bir durumdur. Bununla beraber çoklu ilaç kullanımı bu riski daha da artırmaktadır (54). Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi) sonucu ilaç-ilaç etkileşimleri, yaşlanmaya bağlı ilaç farmakokinetik ve farmakodinamiğindeki değişiklikler, ilaç-besin, ilaç-hastalık etkileşmeleri gibi nedenlerle istenmeyen ilaç yanıtları ve/veya zehirlenmeler yaygın olarak görülmektedir.(1)

İlaç-ilaç etkileşmeleri, önemli bir ilaç etkileşme türü olup önceki raporlar, klinik çalışmalar ve farmakolojik prensiplerin gelişmesiyle önceden tahmin edilebilmektedir. Bazı etkileşimler o kadar önemli olmaktadır ki bu istenmeyen etkileşmeler nedeniyle ilaçlar piyasadan çekilebilmektedir (55). Polifarmasi nedeniyle yaşlı hastalarda ilaç-ilaç etkileşimi görülme sıklığı artmaktadır. Zira, Mendes-Netto ve ark. tarafından 34 yaşlı hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, 2-3 ilaç kullananların %39'unda, 4-5 ilaç kullananların %88.8'inde, 6-7 ilaç kullananların ise %100'ünde ilaç etkileşmesi meydana geldiği bildirilmiştir (56). Hohl ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ters ilaç reaksiyonları nedeniyle hastaneye başvuran 300 kişide yapılan değerlendirmelerde, bu hastaların %90.8'inin bir veya daha fazla ilaç kullandığı, hastaların kullandığı ilaç sayısının 0 ile 17 arasında, ortalama sayının

ise 4,2 adet ilaç olduğu, bu ilaçlar arasında en az bir ilaç-ilaç etkileşimi olduğu bildirilmiştir (57).

Yaşlılarda ilaç etkileşimlerinin görülme sıklığını ortaya koyan çalışmalardan birinde, altı Avrupa ülkesinden 1601 yaşlı poliklinik hastasındaki ilaç-ilaç etkileşimi incelenmiş ve %46'sının en az bir adet klinik olarak önemli ilaç etkileşimi gösterdiği ve bunların %10'unun yüksek ciddiyetli olduğu bildirilmiştir (58). Özellikle CYP2D6 ve CYP2A4 substratının psikiyatrik ilaçlarla etkileşimlerinin sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir. Diyabet, kalp yetmezliği ve hipertansiyon tedavisi özellikle yaşlılıkta yaygın olarak görülen ve oldukça uzun süre ilaç kullanılan hastalıklardır. Gliburid gibi sulfonilüre grubu antidiyabetik ilaç kullanan yaşlı hastalarda eş zamanlı sülfonamid grubu antibiyotik alınmasıyla, gliburidin metabolizmasından sorumlu CYP2C9 enziminin inhibisyonuna bağlı hipoglisemi gelişmesi; eş zamanlı olarak digoksin ve klaritromisin kullanılması sonucu digoksinin hücreden atılmasına aracılık eden P-glikoproteinin inhibisyonuna bağlı olarak digoksin toksisitesinin kolayca gelişmesi; bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörüyle birlikte potasyum tutucu diüretiklerin birlikte kullanılmasına bağlı olarak hiperkalemi gelişmesi, özellikle geriatrik olgulardaki ilaç etkileşimleri için önemli örneklerdir (55).Elde edilen literatürlerin değerlendirilmesinden sonra yaşlılıkta görülmesi muhtemel ilaç-ilaç etkileşimleri toplu halde aşağıdaki tablo 3'de yer almıştır.

Tablo:3 Yaşlılıkta sık görülmesi muhtemel ilaç etkileşimleri(59-64)

İlaç kombinasyonu		Klinik sonuç
Digoksin	Furosemid	Digoksin toksisitesinde artış
	Spironolakton	Digoksin toksisite riskinde artış
	Hidroklorotiyazit	Digoksin toksisite riskinde artış
	Furosemid/Hidroklorotiyazit	Dijital toksisitesi riski
	Amiodaron	Digoksin klirensinde azalmaya bağlı kan digoksin düzeyinde ve dolayısıyla toksisitede artış
	Kinidin	Digoksin serum düzeylerinde artış ve dolayısıyla toksisitede artış
	Verapamil	Bradikardi ve AV blok
Varfarin	Klaritromisin	Antikoagülen etkide artma ve kanama riski
	Ginkgo biloba	Kanama riskinde artış
	Asprin/NSAİ	Kanama ve gastrointestinal lezyonlar
	Kinolon antibiyotikler	Varfarinin etkisinin artması nedeniyle kanama riski
	Sülfonamid antibiyotikler	Kanda varfarinin düzeyinin artması nedeniyle kanama riski
	Fenitoin	Fenitoin ve/veya varfarin etkisinde artış
Omeprazol	Omeprazol	Protrombin zamanında uzama
	Simvastatin	Miyopati
	Ketokonazol	Ketokonazolün absorbe edilen miktarında azalma
	Fenitoin	Fenitoin serum konsantrasyonunda artma
Amiodaron	β bloker	Hipotansiyon, bradikardi veya kalp durması
	Simvastain	Rabdomiyolizin de içinde bulunduğu miyopati riskinde artış
	Spironolakton	Ventriküler aritmi
	Simvastatin	Miyopati ve rabdomiyoliz
	Haloperidol	Q-T aralığında uzama
	Fenotiyazinler	Torsades de pointes riskinde artış
Statin	Kalsiyum antagonisti	Rabdomiyolizin de içinde bulunduğu miyopati riskinde artış
	Siklosporin	Rabdomiyoliz ve miyopati riskinde artış
Pravastatin	Gemfibrozil	Miyopati riski nedeniyle birlikte kullanılması önerilmez
Simvastatin Atorvastatin	İtrakonazol	Statinlerin kan düzeyinde artış
Simvastatin	Bezafibrat	Miyopati ve rabdomiyoliz
	Diltiazem	Miyopati
Potasyum tutucu diüretikler (Amilorid Spironolakton)	ACE inhibitörleri (Kaptopril/Losartan)	Hiperkalemi riskinde artış
	Potasyum tuzları	Hiperkalemi riskinde artış
Kaptopril	Potasyum tuzları	Serum potasyumunda önemli değişikliklere yol açabilir
	Diğer antihipertansif ilaçlar	Kaptoprilin hipotansif etkisi artabilir
	Glibenklamid	Hipoglisemi riskinde artış
Asprin (düşük doz)	Klopidogrel veya Tiklopidin	Kanama riskinde artış
Asprin NSAİ	Metotreksat	Toksisite artışı

Tablo:3 Yaşlılıkta sık görülmesi muhtemel ilaç etkileşimleri(59-64)(devam)

İlaç kombinasyonu		Klinik sonuç
Aspirin	Kaptopril	Akut böbrek yetmezliği görülebilir
Klopidogrel	Proton pompa inhibitörleri	Klopidogrelin klinik etkinliğinde azalma ve tromboz riskinde artış
Allopurinol	Enalapril	Hipersensitivite reaksiyonları (Stevens-Johnson sendromu ve deri döküntüleri
Klaritromisin	Siklosporin	Siklosporin konsantrasyonunda ve nefrotoksisite riskinde artış
Kalsiyum karbonat	Levotiroksin	Birlikte verildiği takdirde levotiroksinin emiliminde azalma
Donepezil+Siklosporin+Losartan		Hepsi de CYP3A4 substratı oldukları için etkileşme potansiyeli
Losartan	Gliklazid	CYP2C9 substratı oldukları için etkileşme potansiyeli
Klaritromisin		CYP3A4 inhibitörüdür ve etkileşme gösterir
Gatifloksasin	Kalsiyum ve antasit	Gatifloksasin emiliminde azalma
Siprofloksasin	Olanzapin	Siprofloksasin CYP1A2'yi inhibe eder ve sonuç olarak a olanzapin konsantrasyonunda artma görülür
	Glibenklamid	Sinerjik etkiyle hipoglisemi görülür
Antikolinerjik ilaç	Donepezil	Antagonizma görülür
Amitriptilin	Fluoksetin Diazepam	Amitriptilin toksisitesi Aşırı veya uzamış merkezi sinir sistemi ve solunum depresyonu
Verapamil	Atenolol	Bradikardi, sinüs ve atrioventriküler depresyon
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Nitratlar	Hipotansif etkide artış riski
İmipramin	Moklobemid	Hipertansiyon, ateş yükselmesi, miyoklonüs, ajitasyon, nöbet, deliryum, komada kontrendikedir
Lityum	Haloperidol ADE inhibitörleri/Diüretikler Fenotiyazinler	Nörotoksisite riskinde artış Kan lityum düzeyi ve lityum toksisitesinde artış Nörotoksisite riskinde artış
Triptanlar	Ergo alkaloitleri MAO inhibitörleri SSRI'lar	Vazospastik reaksiyon riskinde artış Etkileşme ihtimali vardır, bu nedenle birlikte kullanılmaması gerekir Serotonin sendromu riski vardır
Diklofenak	Heparin	Ender olarak kanama riskinde artış
Diüretikler	Nonsteroit antiinflamatuar ilaçlar	Diüretiklerin natriüretik etkisi azalır
Oral hipoglisemikler	Tiyazit diüretikler	Hiperglisemi riski.
Teofilin	Kinolon antibiyotikler	Teofilin kan düzeyi artışı nedeniyle toksisitede artış

2.4.Yaşlılıkta İlaç Hastalık Etkileşimleri

İlaç kullanımında hedef yaşam kalitesini arttırmak olsa da yaşlanmayla birlikte sıklığı artan hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı ile hastalık-ilaç etkileşim riski de artmaktadır (65). İlaç hastalık etkileşimleri, bir hastalığın tedavisinde kullanılan bir ilacın, başka bir hastalığı tetiklemesi veya ilerletmesi olarak tanımlanabilir (66). Geriatrikolgularda potansiyel ilaç hastalık etkileşimlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, yaşlıların % 40'nda bir veya daha fazla ilaç hastalık etkileşimi saptandığı; en yaygın olarak kalsiyum kanal blokerleri ve kalp yetmezliği, β blokerler ve diyabet etkileşimi bildirilmiştir (65). Peptik ülser hastalığında NSAİ ilaçların kullanımı önerilmemekte; ancak NSAİ ilaçlar yaşlı hastalara oldukça sık reçetelenmekte, bununla birlikte gastrointestinal kanama yaşlılıkta en yaygın görülen ve hastaneye yatışa yol açan advers ilaç reaksiyonları arasında listelenmektedir (Tablo 4) (67).

Tablo 4.Yaşlılıkta Uzak Durulması Gereken İlaçlar(67)

Hastalık/ İlaç	Muhtemel yan etki	Terapötik yaklaşım
Kalp yetmezliği		
Yüksek sodyum içerikli ilaçlar	Sıvı tutulumu artar ve kalp yetmezliği alevlenir	Yüksek sodyum içerikli ilaçları kullanmaktan kaçınmak
Ca-kanal blokerleri	Negatif inotropik etki	Verapamil ve diltiazem kullanılmamalı
Uzun süre NSAİ kullanımı	Sıvı tutulumu artar ve kalp yetmezliği alevlenir	Asetaminofen veya tramadol gibi zayıf opioid
Hipertansiyon		
Psödoefedrin	Kan basıncını arttırabilir	Soğuk algınlığı ve öksürük ilaçlarından uzak durulmalı
Kronik böbrek yetmezliği		
Uzun süre NSAİ kullanımı	Renal kan akışını azaltabilir ve renal hasarı indükler	Asetaminofen veya tramadol gibi zayıf opioid tercih edilmeli, renal fonksiyon izlenmeli
Gastrik veya duedonal ülser		
NSAİ	Varolan ülseri alevlendirebilir veya ülser oluşumuna yol açabilir	Asetaminofen veya tramadol gibi zayıf opioid tercih edilmeli. Proton pompa inhibitörü ile kullanılabilir
Parkinson		
Metoklopromid	Antidopaminerjik/kolinerjik etkilere bağlı etkileşim	Başka bir antiemetik ilaç ile değiştirilmeli
Diyabet		
Kortikosteroid	Diyabeti olumsuz etkiler	Eğer kortikosteroid tedavisi şartsa, mümkünse en düşük doz kullanılmalı ve kan glukoz düzeyi izlenmeli
Demans		
Antikolinerjikler	Kognitif hasarı arttırabilir	Antikolinerjikler kullanılmamalı
Barbitüratlar		Kullanmaktan kaçınılmalı
Biperiden		Başka bir antiparkinson ilaç ile değiştirilmeli

İlaca yanıt non-farmakolojik faktörlerle de etkilenmekte, hastalık durumu yanıtı değiştirebilmektedir. Örneğin buspironun anksiyete tedavisi üzerine etkinliğinindeğerlendirildiği bir çalışmada, ilacın genel olarak anksiyeteyi iyileştirdiği ancak yaşlılıkta sosyal destek ve sağlık durumunun da tedavi başarısında önemli rol oynadığı vurgulanmıştır (68).

Yaşlılıkta görülen renal klirenste azalma ilaçların yarılanma süresini uzatmakta, buna çoklu ilaç kullanımı da eklenince birçok ilaca karşı hassasiyet artmaktadır. Non-valvular atriyal fibrilasyonda inme ve sistemik embolilerin önlenmesinde kullanılan ve %80 oranında renal yolla itrah edilen dabigatran kullanımının yaşlı grupta kanama riskini arttırabileceği bildirilmiş; renal fonksiyon bozukluğu dabigatran farmakokinetiğini önemli ölçüde değiştireceğinden yaşlı grupta dikkatli kullanılması önerilmiştir (69)

Aspirin kullanımının yaşa bağlı makula dejenerasyonuna (sarı nokta) etkisinindeğerlendirildiği bir meta analizde, ilaç kullanımına bağlı hastalık gelişimi arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (70).

Yaşlılarda düşme riskini arttıran ilaçların, sağlık durumu ve yaşam tarzının etkisi araştırıldığında, dört ve daha fazla ilaç kullanımının yaşlılarda düşme riskini de arttırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmada özellikle tranklizan, uyku ilaçları ve antidepresan kullanımının etkisi üzerinde durulmuştur (71).

İlaç-hastalık etkileşimine örnek olarak ilaçların kesilmesine bağlı geliştiği düşünülen hastalıklar da verilebilir. Örneğin β bloker tedavisinin aniden kesilmesi miyokard enfarktüs riskini artmaktadır. Dolayısıyla ilacın yavaşça, doz azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (72). 14 yıl boyunca atorvastatin tedavisi gören 72 yaşındaki hastada ilacı bıraktıktan sonra, tedaviye eklenen diğer miyotoksik ilaçların da etkisiyle geliştiği düşünülen rabdomiyoliz de ilaç kesilmesi ve hastalık etkileşimine örnek olarak verilebilir (73).

2.5.Yaşlılıkta Gıda-İlaç Etkileşimleri

Çoklu hastalıklar, polifarmasi, malnutrisyon ve yaşlılıkla birlikte değişen metabolizma gıda ilaç etkileşimine bağlı advers reaksiyon riskini arttırmaktadır. Yaşlanmayla değişenfarmakodinamik ve farmakokinetik etkilere; anksiyete, demans, depresyon, intolerans,gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, sosyal ve ekonomik

faktörler, çiğneme ve yutma zorlukları eklenince gıda-ilaç etkileşim riski daha da artmaktadır (74).

Yaşlı hastalarda kronik hastalıklar nedeniyle genellikle çoklu ilaç kullanımı, gıda-ilaçetkileşimleri açısından risk oluşturmaktadır. Gıda-ilaç etkileşimleri en çok kardiyovasküler,psikoaktif,anti-enfektif, endokrinolojik, gastrointestinal ve respiratuvar ilaç gruplarındagörülmektedir (75).İlaç-ilaç etkileşimleri konusunda sık sık uyarılar yapılmakla birlikte gıda-ilaç etkileşimleri nadiren tartışılmaktadır. Gıda-ilaç etkileşimi farmakodinamik veya farmakokinetik olabilir.Örneğin yaşlanmayla görülen gastrik boşalmada gecikme ve gastrik pH'da artışa, gıdalarla alınan birçok ilaç da eklenince, ilaç absorbsiyonunda ilaç-gıda bağlanmasına ve gastrik boşalmanın değişimine bağlı çok önemli etkilere yol açabilir.

Greyfurt suyu, kafein, eski kaşar gibi her gün tükettiğimiz bazı gıdalar ilaçların absorbsiyonunu azaltabilir, arttırabilir, geciktirebilir ya da hızlandırabilir. Kalsiyum içeren süt ve benzeri ürünler flurokinolonlar (siprofloksasin, norfloksasin vb) gibi bazı ilaçlarla kompleks yapabilir ve absorbsiyonlarını azaltabilir. Kuşkonmaz, kırmızı yapraklı marul gibi K vitamini içeriği yüksek sebzeler, varfarinin antikoagülan etkilerini farmakodinamik olarak antagonize ederler(Tablo 5) (75). Kulak çınlaması, vertigo ve periferal arterial hastalık tedavisinde popüler bir bitkisel ilaç olan Ginko biloba yaprak ekstraktı (GYE) da yaşlı hastalar tarafından tercih edilmekte, ancak CYP substratı ilaçlar ile etkileşimine dair birçok çalışma bulunmaktadır (76).Yeşil çayın bileşenleri de birçok ilaçla aynı yolaklardan emildiği, metabolize edildiği veyaeliminasyona uğradığı için yaşlılıkta yaygın kullanılan ilaç etkileşimi çok muhtemeldir. Dolayısıyla,koruyucu veya tedaviye yardım edici amaçlarla yeşil çay veya başka bir bitkisel ürün alınmasınınhekim veya eczacı tarafından değerlendirilmesi önemlidir (77).

Tablo 5. Yaşlılıkta sık görülen gıda-ilaç etkileşimleri(75)

İlaç grubu	Gıdaların etkileri	Potansiyal klinik etkiler
Kardiyovasküler ilaçlar		
Digoksin	Kepek, pektin gibi yüksek lifli ürünlerle emilim azalır	Konjesfik kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyonun başarısız tedavisi
Varfarin sodyum	Gıdalardaki K vitamini, etkiyi antagonize eder	Antikoagülan etki azalır
Merkezi Sinir Sistemi İlaçları		
MAO inhibitörleri: izokarboksazid Fenelzin sülfat	Tiramin içeren gıdalar (yumurta, eski kaşar, balık, salamura bakla, kırmızı şarap, incir)	Şiddetli hipertansif atak, kardiyovasküler problemler
Lityum	Yüksek Na diyeti ile Li kan düzeyi azalır Düşük Na diyeti sonucu Li kan düzeyi artar	İlaç etkisinde değişim
Levadopa/karbidopa	Yüksek protein içerikli gıdalarla emilim azalır	Anti-parkinson etkide azalma
Anti-enfektifler		
Tetrasiklinler	Ca, Fe, Mg, Zn gibi katyonlarla birlikte emilimde ciddi azalma	Antibakteriyel etkide anlamlı azalma
İzoniazid Linezolid	Tiramin içeren gıdalarla	Şiddetli hipertansif atak, kardiyovasküler problemler
Fluorokinolonlar Norfloksasin Siprofoksasin, Levofloksasin	Ca, Fe, Mg, Zn gibi katyonlarla birlikte emilimde ciddi azalma	Antibakteriyel etkide anlamlı azalma; başarısız tedavi
Gastrointestinal Sistem İlaçları		
Al içeren antiasitler	Narenciye suyu ile emilimde artış	Artan Ca kaybı; osteoporoz riski
Antihistaminikler Setirizin HCl Loratadin	Gıdalarla emilimde ciddi azalma Greyfurt suyuyla emilimde artış	Yetersiz tedavi riskinde artış İlaç etkisinde ve toksisitesinde artış
Diğer		
Sildenafil sitrat	Greyfurt suyu emilimi ciddi arttırır.	Kardiyovasküler/serebrovasküler toksisite riskinde ciddi artış

2.6.Yaşlılıkta İlaç Etkileşiminin Önlenmesi

Yaşlılıkta özellikle önemli hale gelen ilaç-ilaç etkileşmelerinin önlenmesi için,

•Muhtemel etkileşmeler hakkında uyanık olunması ve etkileşme riski olmayan alternatifler tercih edilmesi;

•Etkileşmelerin girilmiş olduğu elektronik veri tabanlarının hayata geçirilmesi ve kullanılmasının sağlanması;

• Klinik eczacıların ilaç reçete edilmesinde katkısının sağlanması;

•Doktor, hemşire ve eczacıdan oluşan bir ekiple yaşlılarda ilaçların kullanılmasının sağlanması

• Reçete edilmiş ilaçların ne zaman kullanımına son verileceği hakkında yaşlı hastaların mutlaka uyarılması; yaşlı hastalara özellikle anlayacağı türden ifadelerle ilaçlar hakkında bilgi verilmesi;

• Sağlık görevlilerinin yaşlı hastalar için ilaç seçimine dikkat ederek ve gıda-ilaç etkileşimleri konusunda danışmanlık yapması (75);

• Yaşlanmayla toplam vücut su içeriğinin azalması, yağ oranının artıp, serum albümin ve diğer taşıyıcı proteinlerin azalması, uygun olmayan beslenme şekli ile artan yağ miktarı sonucu benzodiyazepinler gibi yağda çözünen ilaçlar vücutta sekestre olurlar ve etki süreleri ciddi uzayabilir. Dolayısıyla yaşlılar için daha hidrofilik ve yarılanma ömrü daha kısa ilaçların reçetelenmesi (75);

• Hastalığın doğru teşhisi, mümkünse gerekli tedaviyi sağlayacak minimum sayıda ilaçla tedavinin hedeflenmesi, seçilen tedavinin sık sık gözden geçirilmesi, nutrisyonel değerlendirmenin yapılması (74);

• Yaşlılarda sık sık rastlanan ilaçların yanlış kullanımı, fazla dozda kullanımı veya yetersiz kullanımı gibi sorunların en aza indirilmesi, advers ilaç reaksiyon riskini arttıranpolifarmasiden mümkünse uzak durulması ve endikasyona uygun en az sayıda ilacınkullanılması (67)gibi önlemlerin alınması ve uygulamaların yapılması hastaneye yatışlara, ciddi morbiditeyi, hatta ölümlere yol açarak halk sağlığını tehdit eden ciddi advers ilaç reaksiyonlarının önlenmesinde son derece önemli olacaktır.

2.7.Polifarmasi

Polifarmasi “fazla ilaç kullanımı” anlamına gelir. Hem klinisyenler hem de hastalar için ortak bir problemdir. Yaşlanma ile komorbiditelerin sayısında artış olması polifarmasiyi sıklıkla beraberinde getirir. Ancak fazla ilaç kullanımı; yaşlanma ile olan fizyolojik değişimler, sıklığı artan komorbid durumlar nedeniyle geriatrik olgularda çeşitli problemlere neden olmaktadır. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça olumsuz ilaç-ilaç etkileşimi sıklığı da artar. Bu nedenle “ilaç değerlendirmesi” ayrıntılı geriatrik değerlendirmenin önemli ve temel bileşenlerinden biridir.Polifarmasinin kesin bir sayısal değeri olmamakla birlikte genellikle 4 veya 5 ten fazla ilacın aynı anda kullanılması olarak tanımlanır (78-80). Ancak bu tanımın klinik uygulaması sınırlıdır, çünkü hastanın 4 veya 5 ten fazla ilacı aynı anda kullanması gerekebilir ve bu mutlaka uygunsuz değildir. Ancak yine de “çok sayıda ilaç kullanımı” uygunsuz ilaç kullanımı ve ilaç yan etkileri geliştirilmesi bakımından bilinen bağımsız bir risk faktörüdür (81,82). Polifarmasi, klinik endikasyondan fazla ilaç reçetelemek veya en az 1 gereksiz ilaç kullanımı şeklinde de tanımlanabilir (83).

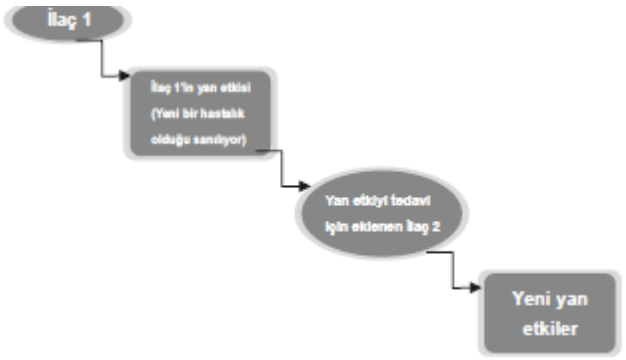
Polifarmasi görülme sıklığı ilerleyen yaş ile artış gösterir ve ülkeler arasında değişiklikgöstermektedir. ABD'den bildirilen çalışmalarda toplumda yaşayan 65 yaş üzerindeki kadınların %23'ünde, 75-85 yaş arasındakilerin ise %35-40'ında 5 ten fazla ilaç kullanımı olduğu gösterilmiştir. Bu oran 75-85 yaş aralığında %35-40'lara çıkmaktadır (84,85). İngiltere'de ise 75 yaş üzerindeki bireylerin %36'sının > 4 adet ilaç kullandığı gösterilmiştir (86). Ülkemizde bu konuda toplumda yaşayan yaşlılarla ilgili kapsamlı veri olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda 65 yaş ve üzerinde > 5 adet ilaç kullanım oranı kadınlarda %63,2 erkeklerde ise %55,3 ile oldukça yüksek saptanmıştır (87,88).

Polifarmasi görülme sıklığı toplumda yaşayan yaşlılar ile bakım evinde yaşayan yaşlılar arasında da farklılık gösterir. Bakımevlerindeki yaşlılar toplumdaki yaşlılara göre daha fazla sayıda ve gereksiz ilaç kullanımı için risk altındadırlar (84). ABD'de, bakım evinde kalan yaşlıların yaklaşık %40'ının aynı anda ≥9 ilaç kullandığı bildirilmiştir (89). Avrupa'daise Shelter çalışmasının bir raporu olarak 8 farklı Avrupa ülkesindeki bakım evlerinden bildirilen çalışmada, polifarmasi sıklığı %49,7 olarak bildirilmiştir (90).

2.7.1.Polifarmasi-Reçete kaskadı

Polifarmasi etiyolojisi genellikle çokludur ve bunlardan biri de 'reçete kaskadı'dır. Verilen bir ilacın yan etkisini tedavi etmek için başka bir ilaç verilmesi ile oluşan durum “reçete kaskadı” olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1) (80,91).

Şekil 1. Reçete kaskadı (1)



Yaşlılarda görülen semptomların nedeninin genellikle bir hastalık süreci veya yaşlanmanın kendisi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, geriatrik olgularda mevcut ilaç rejiminin öngörülmeyen bir etkisini telafi etmek için yeni bir ilacın yazılması maalesef olağandışı değildir. Oysa, bu olgularda ortaya çıkan her yeni semptomda öncelikle kullanılan ilaçlar gözden geçirilmelidir (90). Örneğin demans tedavisinde verilen kolinesteraz inhibitörlerinin neden olduğu üriner inkontinans için antikolinerjik etkili bir başka ilacın verilmesi, nöroleptik veya metoklopramid kullanımına bağlı ortaya çıkan ekstrapiramidal semptomların İdiopatik Parkinson Hastalığı olduğu düşünülerek antiparkinson ilaç verilmesi reçete kaskadı örnekleridir.Oysa ilk örnekte üriner inkontinans için verilen oksibutinin de demans hastasında kognitif yetersizliğe katkıda bulunabilir. İkinci örnekte ise antiparkinson ilacın kullanımı ortostatik hipotansiyon ve deliryuma yol açabilir. Bu durumlar reçeteleme kaskadını devam ettirerek uygunsuz ek ilaç kullanımlarına zemin hazırlar. Farklı bir reçete kaskadı örneği olarak, literatürde yayınlanmış bir vaka sunumunda ACEi kullanmakta iken öksürük sebebiyle doktorabaşvuran bir yaşlı kadına kodeinli antitusif tedavi verildiği, öksürük persiste edince antibiyotik başlandığı ve bu reçete kaskadının hastanın antibiyotik sonrası gelişen Clostridium difficile diyaresi ve deliryum sebebiyle hospitalizasyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir (92).

Tablo 6 da reçete kaskadından sıklıkla sorumlu olan ilaçlar görülmektedir

Tablo 6.Reçete kaskadından sıklıkla sorumlu ilaçlar(91,92,94,101-106)

İlaç	Yan Etki	İlk İlacın Yan Etkisi İçin Önerilen 2. İlaç
Kolinesteraz inhibitörleri	İnkontinans	Antikolinerjikler (ör. oksibutinin)
Vazodilatörler, Diüretikler, β blokerler, KKB, ACEi, NSAİİ, Sedatifler, Statinler	Baş dönmesi	Fenotiazin grubu nöroleptikler (örn.proklorperazin)
NSAİİ	Hipertansiyon	Antihipertansifler
Tiazid diüretikler	Hiperürisemi, gut	Allopurinol veya Kolşisin
Metoklopramid	Hareket bozukluğu	L-Dopa
ACEİ	Öksürük	Antitusifler veya antibiyotikler
Paroksetin, Haloperidol	Tremor	L-Dopa-Karbidopa
Eritromisin	Aritmi	Antiaritmikler
Antiepileptikler	Döküntü	Topikal kortikosteroidler
	Bulantı	Metoklopramid, Domperidon
Digoksin, nitratlar, loop diüretikleri, ACEi, kortikosteroidler, Opioidler, antibiyotikler, NSAİİ, Metilksantinler	Bulantı	Metoklopramid
Antipsikotikler	Ekstrapiramidal etkiler	L-Dopa, antikolinerjikler

ACEi: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri, NSAİİ: Non steroidal antiinflamatuar ilaçlar, KKB: Kalsiyum kanal blokörler

Üç bin beş yüz on iki hastanın değerlendirildiği bir vaka-kontrol çalışmasında son 90 gün içinde antipsikotik tedavi almış olan hastalara, almayanlara göre 5,4 kat daha fazla anti-parkinson ilaç tedavisi reçete edildiği gösterilmiştir (93). Kanada'da 44884 hastanın incelendiği bir diğer retrospektif kohort çalışmasında üriner inkontinans tedavisi için antikolinerjik ilaç reçetelenen hasta grubunun daha çok kolinesteraz inhibitörü alan hastalar olduğu gösterilmiştir (hazard oranı 1,53). Bu çalışmada klinisyenler yeni çıkan veya kötüleşen bir üriner inkontinans varlığında, bunun kolinesteraz inhibitörünün etkisi olabileceğinin mutlaka akla getirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (94).Yine ilaç yan etkisine sekonder gelişen üriner inkontinans tedavisi ile ilgili yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, kalsiyum kanal blokerleri, ACEi, Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ve hipnotik

sedatiflerin kullanımına bağlı ortaya çıkan inkontinans tedavisi için başlanan oksibutinin tedavisindeki artışa dikkat çekilmiştir (95).

Yaşlı hastada yeni ortaya çıkan şikayetler araştırılmalı ve aksi kanıtlanana kadar kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle olduğu kabul edilmelidir (91). İleri yaş, kırılganlık, artmış ilaç kullanımı, kognitif yetersizlik gibi faktörlerin hepsi birden ilaca bağlı yan etki çıkma olasılığını; dolayısıyla yeni bir reçete kaskadı ihtimalini arttırır. Yaşlılarda ilaç yan etkisi nedeniyle hospitalizasyon sıklığı sanıldığı kadar düşük değildir. ABD'de 2007-2009 yılları arasında 65 yaş ve üzerinde 99628 hastanın ilaç yan etkisi sebebiyle acile başvurduğu ve bunların da 2/3'ünde sebebin uygunsuz doz olduğu gösterilmiştir (96). Bir meta-analizde yaşlılarda gençlere kıyasla ilaç yan etkisi sebebiyle hastaneye yatışın 4 kat daha fazla olduğu (sırasıyla %16,6'ya %4,1) ve bu başvuruların önlenebilirlik oranının da geriatrik olgularda %88 iken genç hastalarda % 24 olduğu gösterilmiştir (97). Yani geriatrik olgularda ilaç yan etkilerini çok büyük oranda önlemek mümkündür. Hastaların %25'i olası ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirilmediklerini belirtmektedirler (98). Sağlık çalışanı ve hasta arasındaki iletişim zayıflığı ilaç etkileşiminin ortaya çıkma ihtimalini arttırmaktadır (99). Öte yandan hastaların yaklaşık %15'i bir ilaç yan etkisi oluştuğunda doktora gitmeden ilacı kesme eğilimindedir (100).

2.7.2.Reçete kaskadının önlenmesi

İlaç yan etkileri reçete kaskadının en önemli sebebidir. Bu nedenle reçete kaskadınıönlemenin anahtarı yan etkilerin erkenden fark edilmesi ve mümkünse yan etkilerdenkaçınılmasıdır. Geriatrik olgularda ilaç yan etkilerinin çoğu doz bağımlı olduğundan tedaviyedüşük dozla başlamak ve dozu yavaş artırmak önerilmektedir. İlaç yan etkilerinin çoğu ilaçbaşlandıktan sonraki ilk birkaç ay içinde görülür. Bu nedenle yeni başlayan bir semptomun;özellikle de son dönemde yeni bir ilaç başlanma veya değiştirilme hikayesi varsa, öncelikle ilaç yan etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca hastalar farkındaolmadıklarından genellikle yan etkileri söylemezler; bu nedenle sağlık çalışanlarının hastaya olası yan etkileri ve yeni gelişen şikayetleri sormaları önerilir. Bir ilaç yan etkisi ortaya çıktığında yeni bir ek ilaç başlamak yerine, ilk basamakta non-medikal tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilir. Yan etki doz bağımlı ise ilk etapta doz azaltımı uygun

olacaktır. Aynı etkinliğe fakat daha düşük yan etki profiline sahip bir başka ilaç ile değişim de reçete kaskatını önleyecektir. Örneğin bulantı sebebiyle kullanılan metoklopramid ile ekstrapiramidal yan etkiler geliştiğinde, ekstrapiramidal yan etkisi daha düşük olan domperidon veya başka bir antiemetiğe değişim yapılması düşünülebilir. Ayrıca kullanılmakta olan ilacın gerekliliğinin gözden geçirilmesi de uygun olacaktır. Şayet ilacın mevcut yan etkileri yararından daha ağır geliyorsa ilacı bırakmak en uygun yaklaşım olacaktır.

İlk ilacın yan etkisine karşı koymak için ikinci bir ilaç reçeteleme kararı çok dikkatlice alınmalıdır. Bunun için ilk ilacın beklenen yararı, ikinci ilacın yan etkilerini göze alacak kadarönemli olmalıdır.Hastalar ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirilmeli ve reçete kaskadı konusundabilinçlendirilmelidir. İlaç yan etkisi olması durumunda ne yapacağı söylenmelidir. Hastanınalmakta olduğu tüm tedavilerin birarada değerlendirilmesi, olası yan etkiler konusunda bilinçlenme ve reçete kaskadında azalma ile sonuçlanacaktır. Reçete kaskadının önlenmesi için

- Yeni bir ilaca başlarken düşük dozda başlamalı,yan etkileri azaltmak için dozu dikkatli titre etmeli
- Yakın zamanda yeni ilaç başlanan hastalarda gelişebilecek semptomlar için uyanık olmalı
- Yakın zamanda ilaç başlanan veya doz değişikliği yapılan hastalara yeni gelişen semptom olup olmadığı sorgulanmalı
- Kullanılan ilacın yan etkisini geçirmek için bir ilaç başlanacaksa eğer,ilk ilacın yararının ikinci ilacın olası yan etkilerinden daha önemli olması gerektiği akılda tutulmalıdır (91).

2.7.3.Artan Komorbidite ve İlaçlar

Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan bir araştırmaya göre, 65 yaş üzerindeki yaşlıların; %90'ında genellikle bir, %35'inde iki, % 23'ünde üç ve %14'ünde dört veya daha fazla kronik hastalığın bir arada bulunduğu belirtilmektedir (107). Ülkemizde yapılan diğer araştırmalarda da huzurevinde yaşayan yaşlılarda hipertansiyon, diyabet, görme ve işitme bozukluğu, dolaşım ve solunum sistemi hastalıkları, eklem ve romatizma hastalıkları, demans ve depresyonun yaygın olduğu saptanmıştır (107).Yine yapılan çalışmalarda; 65 yaş ve üzeri kadın hastaların

ortalama kronik hastalık sayısının 2,8 olduğu, %61,1'inin 3'ten fazla kronik hastalığının olduğu ve en yaygın ilk 3 hastalığın hipertansiyon (%75,3), depresyon (%45,5) ve demans (%39.4) olduğu (87) bildirilmiştir. Erkek olgularda ise ortalama hastalık sayısı 2,6 ve en yaygın tanı %65 sıklıkla yine hipertansiyon olarak bildirilmiştir (88). Geriatrik olgularda polifarmasinin en önemli sebebiçoklu komorbiditelerdir(80,109,110). Kronik hastalıklar için önerilen klinik kılavuzlar yaşlı ve çoklu komorbiditeleri bulunan hastalar için sıklıkla modifiye edilmemiştir ve bu konuda yetersiz kalmaktadır. Özellikle de tedavi planlarının dayandırıldığı bilimsel verilerin, hastanın tercihlerinin göz önünde bulundurulması konusunda yetersiz olduğu gösterilmiştir (108).

Polifarmasi sebeplerini kısaca özetleyecek olursak

- Multiple komorbidite
- Multiple reçete
- Reçete kaskadı
- İlaç yan etkileri ve ilaç etkileşimeri konusunda bilgi yetersiziliği
- Hasta ve/veya bakıcı ile ilişkili faktörler:İleri yaş, kognitif sorunlar, görme, işitme problemleri, fonksiyonel kapasite gerileme, huzurevinde yaşama, hastalıklar veya ilaçlar konusunda yetersiz eğitim(80,109,110)

Diğer bir önemli faktör çoklu hastalığı olan bireylerin farklı uzman hekimlere başvuruları sırasında hekimlerin birbirinden habersiz ilaç reçetelemeleridir. Bunun neticesinde birden fazla aynı içerikli muadil ilaçların kullanımı dahil çoklu ilaç kullanımı ortaya çıkmaktadır (109,110). Çoklu komorbiditelerin kendisi polifarmasiye sebep olurken aynı zamanda hastayı ilaç-ilaç etkileşimlerine ve ilaç yan etkilerine de daha duyarlı kılmaktadır (111).

2.7.4.Uygunsuz ilaç kullanımı ve tedavi hataları

Polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımının birçok istenmeyen etkisi vardır. Fonksiyonellikte azalma, disabilite, kırılganlık, kognitif kötüleşme, ürinerinkontinans, düşmeler ve düşmeden bağımsız kalça fraktür riskinde artış

yapabileceğibilinmektedir (112-116). Ayrıca bakımevine yerleşme ihtimalini, hastalık oranını, hastanede yatma oranını ve ölüm riskini arttırmaktadır (111,117).

Bu nedenle uygulanan tedavi rejiminin hastaya ve bakım hedeflerine uygunluğu önemlidir. Yaşlıda kullanılan ilacın türü, dozu, yan etkileri ve bunlara hastanın duyarlılığının artmış olabileceği, ilacın etkisine cevabın azalabileceği veya artabileceği mutlaka dikkate alınmalıdır.Ayrıca ilacın vücutta dağılım özelliği (örneğin suda eriyen ilaçların serum düzeyleri artabilir, yağda eriyen ilaçların yarı ömrü uzayabilir), diğer ilaçlarla etkileşimi (ilaç-ilaç etkileşimi), mevcut diğer hastalıklarla etkileşimi (ilaç-hastalık etkileşimi) göz önünde bulundurulmalıdır. Kullanmakta olduğu bütün ilaç listesi vitamin, mineral ve bitkisel tedaviler de dahil olmak üzere mutlaka gözden geçirilmelidir. Çünkü yaşlıların sıklıkla kullandıkları herbal ilaçlar ve vitaminler ilaç yan etkilerinden sorumlu olabilir. İlaç endikasyonu ve dozu hastanın her kontrolünde gözden geçirilmelidir. Özellikle geçmişte başlanmış olan ilaçların endikasyonu tekrar irdelenmelidir. Örneğin, hayatının bir döneminde göğüs ağrısı sebebiyle doktora başvuran ve muhtemel iskemik kökenli olabileceği düşünülerek nitrat başlanmış olan bazı hastalarda öyküyü derinleştirdiğinizde bu tanıyı kuvvetlendirebilecek herhangi bir şüphe ve somut delil bulunmayabilir. Hatta geçmişte yaşanan göğüs ağrısı atipik de olabilir. Fakat hasta uzun süredir bu tedaviyi almaya devam etmektedir. Bilindiği gibi nitrat bir vazodilatördür ve kan basıncını düşürerek hastada istenmeyen düşmelere ve kırklara sebep olabilir. Bu nedenle nitrat tedavisinin kesilmesi bu hasta için belki uygun bir yaklaşım olacaktır. Yaşlılarda potansiyel zararlarından ötürü büyük bir dikkatle kullanılması veya kaçınılması gereken bazı ilaçlar vardır.Bunlar Tablo 7'de özetlenmiştir (78,79).

Tablo 7. Yaşlılar için yüksek riskli ilaçlar(78,79)

İlaç	Potansiyel zarar	Açıklama
İnsülin ve sülfonilüre	Hipoglisemi	Genellikle uygundur, fakat agresif glisemik kontrolünün yaşlı yetişkinlerde genellikle faydadan çok zarar verebileceği göz önünde tutulmalıdır
Varfarin	Gastrointestinal kanama, intraserebral kanama	Yüksek riskli bir ilaç olmasına rağmen, varfarin tedavisinin faydaları zararlarından ağır basmaktadır; terapotik INR düzeyinin devamlılığı önemlidir
Digoksin	Kognitif bozukluk, kalp bloğu	Sistolik kalp yetersizliği tedavisinde üçüncü derecede endikasyona sahiptir; atriyal fibrilasyonda hız kontrolü için suboptimal seçenektir
Benzodiazepin	Düşmeler	Düşme riskinde %60'lık artışla ilişkilidir
Difenhidramin, diğer birinci jenerasyon antihistaminikler	Kognitif bozukluk, erkeklerde üriner retansiyon	Antikolinerjik etkiler, ertesi gün etkisi, araç kullanma dahil performans üzerinde olumsuz etkileri nedeniyle uyumaya yardımcı olarak kötü bir tercihtir; yakın ilaç uyumu önemlidir çünkü hastalar reçetesiz yazılan ilaçlara da ulaşabilirler
Antipsikotikler	Ölüm, pnömoni	Demansın davranışsal komplikasyonlarını tedavi etmek için kullanıldığında ölüm riskini artırır, fakat seçilen vakalarda, eğer hastanın bakım hedefleri ile tutarlı ise kullanılabilir.

Özellikle antikolinerjik ve sedatif ilaçlar yaşlıdaki uygunsuz ilaçlar kategorisinde majör role sahiptirler.Antikolinerjik ilaçlar yaşlıda pek çok istenmeyen etkiye sebep olabilir. Bunlar; unutkanlık, konfüzyon, halüsinasyon, ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, konstipasyon, bulantı, üriner retansiyon, terleme bozukluğu ve taşikardidir (80). Amitriptilin, atropin, klozapin, disiklomin, doksepin, L-hyosinamin, tioridazin ve tolretodinin normal dozlarda kullanımlarında dahi antikolinerjik yan etki riski büyüktür (20). Antikolinerjik etkiler ayrıca paroksetin,klorpromazin, difenhidramin, nortriptilin, olanzapin ve oksibutinin kullanımlarında da görülür. Normalde düşük ya da orta düzeyli antikolinerjik yan etkiye sahip bir ilacın yüksek dozlarda kullanımında belirgin antikolinerjik yan

etkiler oluşabileceği de unutulmamalıdır (118). Ayrıca düşük antikolinerjik yan etki profilindeki birkaç ilaç aynı anda kullanıldığında da kümülatif etki sebebiyle güçlü antikolinerjik yan etkilere sebep olabilir. Öte yandan, uzun dönemde yapılan çalışmalarda önlenebilir ilaç yan etkisinin en çok antipsikotikler ve varfarin kaynaklı olduğu görülmüştür.65 yaş ve üzeri hastaların yaklaşık %20-30'unun antikolinerjik antihistaminikler trisiklik antidepresanlar gibi yaşlıda 'kaçınılması gereken ilaçları kullandığı bilinmektedir (119-121). Bu nedenlerle yaşlıda uygunsuz ilaç kullanımını azaltmayı amaçlayan, kabul görmüş bazı öneriler vardır. Bunlar: İlaç Yükü İndeksi (Drug Burden Index- DBI) (122,123), Beer's kriterleri, STOPP/START kriterleri, İlaç uygunluğu indeksi (Medication Appropriateness Index) (124), Yaşlı BakımınınDeğerlendirilmesi (Assessing Care of Elders-ACOVE), Yaşlı kompleks hastalarda uygun ilaçkullanımın değerlendirme Kriterleri (Criteria to Assess Appropriate Medication Use AmongElderly Complex Patients-CRIME) (125,126) ve PATH (Palyatif ve terapötik harmonizasyon) (127) projeleridir. Bunlar içerisinde Beer's ve STOPP/START kriterleri en çok kullanılan kriterlerdir.

Beer kriterleri ilk olarak 1991'de huzurevlerinde uygunsuz ilaç kullanımını önlemek üzere geliştirilmiştir (128). En son 2012'de olmak üzere sonradan birkaç kez yenilenerek tüm yaşlı popülasyonunda uygunsuz ilaç kullanımını önlemek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (129-131).Beer's kriterlerine göre yaşlıda uygunsuz ilaçlar 3 gruptadır:

1. Daima kaçınılması gerekenler,
2. Nadiren uygun olabilen ilaçlar,
3. Sınırlı endikasyonlarda kullanılması gereken fakat çoğu zaman hatalı kullanılan ilaçlar geliştirilmiştir (128).

İkinci öneri olan STOPP kriterleri ise ilk kez 2008 yılında yayınlanmıştır (119,131). 65 yaş ve üzerinde özellikle belirli durumlarda potansiyel uygunsuz olan ilaçları listeleyip açıklamaktadır.Öte yandan yaşlı hastada uygun olmadan reçetelenen ilaçların yanısıra, reçetelenmesi gereken ama gözden kaçarak reçetelenmeyen ilaçlar da vardır. Yaşlılarda uygun endikasyonlarda ve kanıta dayalı olarak kullanımı önerilen ilaçların gözden kaçmaması için 2007 yılında START kriterleri geliştirilmiştir (132). Bu tedaviler 65 yaş ve üzerindeki uygun

endikasyonlarda, kontrendikasyon yok ise başlanmalıdır. STOPP ve START kriterleri 2014 yılı sonlarında revize edilmiştir (133).

Biz çalışmamızda Beers 2012 ve START/STOPP Kriterlerini kullandık.

Beers 2012 Kriterleri ek de sunulmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Etik kurul onayı:

‘’60 yaş üstüGeriatrik Olgularda Polifarmasinin Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme Parametreleri Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması” başlıklı bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’nun 14.07.2016 tarih 2016/19-06 no'lu kararı (EK-1) ile uygun bulunmuştur.

3.2. Hasta Seçimi:

Ocak 2014-Şubat 2016 tarihleri arasında, geriatri kliniğine başvuran ve ayrıntılı geriatrik değerlendirme (AGD) uygulanan 1579 geriatrik olgu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalındaki hasta dosya arşivinden hasta dosyaları incelenerek retrospektif çalışmaya dahil edildi.

Dahil olma kriterleri:

60 yaş üstü olup geriatri polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya alınabilecektir

Dışlama kriterleri:

Herhangi bir dışlama kriteri olmadığından çalışmaya 60 yaşın üzerinde olan, herhangi bir sebeple merkezimize başvuran tüm hastalar çalışmaya dahil olabilecektir.

Hasta özellikleri:

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu), kronik hastalık özgeçmişleri (HT, DM, KAH, SVO, KKY, hiperlipidemi, periferik vasküler hastalık, depresyon, demans), kullandığı ilaçlar ve ilaç sayısı detaylı olarak incelendi. Ayrıca, Charlson komorbidite indexi kullanılarak hastaların komorbidite durumları değerlendirildi.

Geriatri Bilim Dalı’na başvuran her hastaya ayrıntılı geriatrik değerlendirme amacıyla, nörokognitif değerlendirme için; Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MOCA) (9 yıl ve üstü eğitim almış bireylere)**,** Mini Mental Durum Muayenesi

(MMSE) (5-8 yıl eğitim almış bireylere) ve Kognitif Durum Testi (COST) (4 yıl ve altı eğitim almış bireylere)**,** duygu durum değerlendirmesi için; Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği (YGDS), günlük yaşam aktiviteleri değerlendirmesi için; Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktivite Skalası (IADL) ve Barthel İndeksi (BI)**,** denge ve yürümenin değerlendirilmesi için; Tinetti Performans ve Mobilite Değerlendirmesi (POMA), nutrisyonel değerlendirme için; Mini Nütrisyonel Değerlendirme ve klinik değerlendirme için; Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği (CDR) uygulanmaktadır.

3.3.Polifarmasi tanımı:

Polifarmasi; tedavide en az bir gereksiz ilacın bulunması veya klinik olarak gerekli olandan daha fazla ilacın kullanılması veya kısaca aynı anda beş veya daha fazla ilacın kullanılması olarak tanımlanmıştır(1)**.**Çalışmamızaa 5 ve üzeri ilaç kullanımı polifarmasi olarak kabul edilmiştir.Uygunsuz reçeteli ilaç kullanımı ve ilaç kesme kriteri olarak Beer 2012 ve START/STOPP Kriterleri kullanılmıştır.Hastaların Dokuz Eylül Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı'nda ayrıntılı geriatrik değerlendirme öncesi ve sonrası ilaç kullanımları kaydedilmiş,hastaların polifarmasi durumu,polifarmasi için olası risk faktörleri ile polifarmasinin kognitif fonksiyonlara etkisi araştırılmıştır.

3.4. Laboratuar Ölçümleri:

Geriatri polikliniğimizde hastaların biyokimyasal, metabolik ve nutrisyonel durumlarının tespiti rutin laboratuvar testleri yapılmaktadır. Çalışmada bu kayıtlar kullanıldı. Geriatri polikliniğimizde hastaların biyokimyasal, metabolik ve nutrisyonel durumlarının tespiti rutin laboratuvar testleri yapılmaktadı. Çalışmada bu kayıtlar kullanıldı. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid stimülan hormon (TSH), glukoz, vitamin B_{12}, folik asit ve vitamin D düzeyleri, DEÜ Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Tüm bu biyokimyasal testler Diagnostic Modular Systems Autoanalyzer (Roche E170 and P-800, İsviçre) cihazında çalışıldı. Serum 25 (OH) vitamin D düzeyi radyoimmünoassay yöntemle ölçüldü. Serum 25 (OH) vitamin D düzeyi <20 ng/mL olan hastalarda vitamin D

yetersizliği olduğu kabul edildi (134)Serum vitamin B_{12} düzeyi ≤200pg/mL olan hastalarda vitamin B_{12} eksikliği olduğu kabul edildi(135).

3.5. İstatistiksel İncelemeler

Parametrik değerler ortalama±SS, skorlama sistemlerinden elde edilen veriler median [IQR], kategorik veriler yüzde olarak ifade edilecektir. Parametrik değerleri karşılaştırmak için normal dağılım varlığında *t* test, dağılımı normal olmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon Testi kullanılacaktır. Çoklu değişken analizinde lojistik regresyon analizi yapılacaktır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanılacaktır. P değeri 0.05'in altındaki sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Geriatri Bilim Dalı'na Ocak 2014-Şubat 2016 tarihleri arasında başvuran ve dahil edilme-dışlanma kriterlerine uygun ve dosya kayıtlarında eksiklik olmayan 1579 hasta çalışmaya dahil edildi.

Olgularımızın 1013 (% 63.5)'ü kadın ve 566 (%36.5)'i erkek olup, yaş ortalamaları 75,84±8,895 olarak saptandı.Hastaların medeni durumları incelendiğinde %56,3'ünün evli, %38,8 inin eşini kaybetmiş,%3,3 ünün boşanmış olduğu görüldü.Çalışmaya dahil edilen hastaların %11,6 sının okur yazar olmadığı; %9,1 in ilkokul mezunu olduğu; %9,2 nin ortaokul mezunu olduğu; %17,8 in lise mezunu olduğu; %18,5 un üniversite mezunu olduğu görüldü.Hastaların eğitim yılı ortalaması 6,79±4,06 olarak saptandı. Dahil edilen hasta grubunun %16,6 sının yalnız yaşadığı; %48,8 in eşi ile yaşadığı; %27,6 sının akrabası ile yaşadığı; %3,1 in bakıcı ile %3,9 un huzur evinde yaşadığı görüldü.Hastaların eğitim yılı ortalaması 6,79±4,06 idi. BMI ortalaması 28,29±5,34 tü.

Komorbidler açısından incelendiğinde hastaların%68,0 inde hipertansiyon olduğu; %41,4 ünde katarakt; %31,4 ünde depresyon olduğu; %27,7 sinde diyabet olduğu; %20,9 unda osteoporoz olduğu;%18,6 sında hiperlipidemi olduğu olduğu;%18,1 inde tiroid hastalığı olduğu; %17,8 inde iskemik kalp hastalığı olduğu;%9,0 unda SVO olduğu; %3,2 sinde periferik arter hastalığı olduğu; %7,7 sinde kalp yetmezliği olduğu; %8,9 sunda KOAH olduğu saptandı.

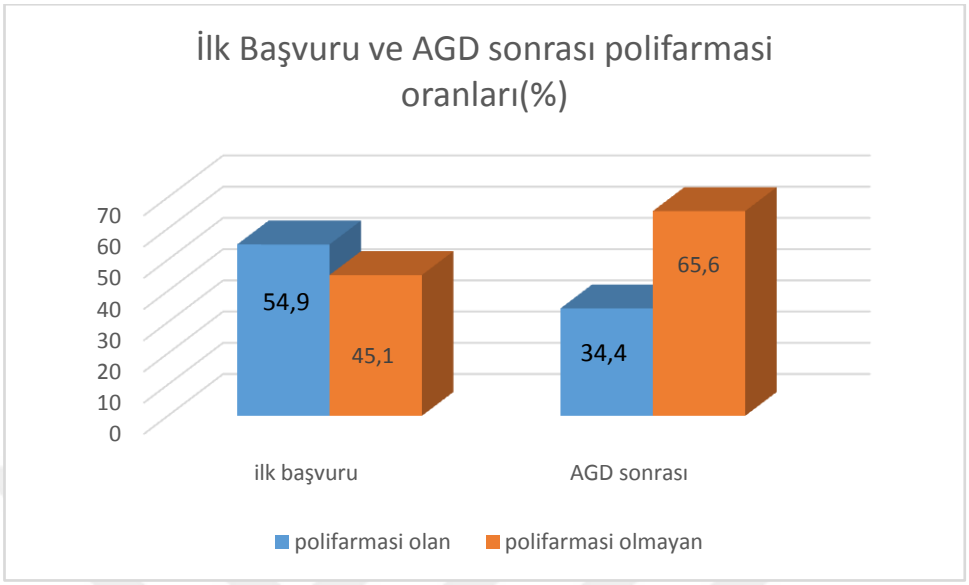
Tablo.8:Hastalardaki Komorbidite Sayı Ve Oranı

KOMORBİDİTE SAYISI	HASTA SAYISI Yüzde Oranı(n)
9 komorbiditesi olan	%0,12 (2)
8 komorbiditesi olan	%0,5 (8)
7 komorbiditesi olan	%1,2 (20)
6 komorbiditesi olan	%4,1 (66)
5 komorbiditesi olan	%9,6 (153)
4 komorbiditesi olan	%14,8 (235)
3 komorbiditesi olan	%22,9 (362)
2 komorbiditesi olan	%23,7 (375)
1 komorbiditesi olan	%14,3 (226)
Komorbiditesi olmayan hastalar	%8,3 (132)

Ortalama komorbidite sayısı 4,36 olarak saptandı.Charlson komorbidite indeksi ortalaması 0,99±1,055 ti.

Polifarmasi prevelansı %54,9 idi. Polifarmasi olan ve olmayan gruplardaki olguların özellikleri tablo 9'da gösterilmiştir. Düşme sıklığı, polifarmasi olmayanolgularda %23.6'sında, polifarmasi olanlarda %38,3 ve≥10 ilaç alanlarda ise %45,9 idi ($p<0,05$). AGD ile polifarmasi oranı %54,9 dan (n:825)'den %34,4 (n:517)'e gerilemiştir. İlk basvuruda ilaç sayısı 5,35±3,41 iken, AGD sonrası 4,67±2,53 olmuştur ($p<0.05$).

Grafik 1.İlk Başvuru ve Ayrıntılı geriatrik değerlendirme sonrası polifarmasi yüzde oranları



Tablo:9 Polifarmasi saptanan ve saptanmayan grup hasta özellikleri

	Polifarmasi yok (706)	**Polifarmasi var (873)**	*P değeri*
Yaş (yıl)	74,07±9,11	77,28±8,45	0,000
Cinsiyet *(%)*			
Kadın	458(%64,9)	566(%63,6)	0,593
Eğitim yılı (yıl)	7,12±4,67	6,53±4,52	0,025
VKİ (kg/m²)	27,72±5,21	28,75±5,41	0,001
Ortam (%)			
Yalniz	18	15,5	*0,006*
Eşi ile	51,8	46,4	
Akraba ile	25,5	29,3	
Bakıcı ile	2,0	4,0	
Huzurevi	2,6	4,9	
***Eğitim* (%)**			
Okur yazar değil	9.8	13.0	*0.175*
Okur yazar	8,6	9.4	
İlkokul mezunu	34	34,0	
İlköğretim mezunu	8,6	9,7	
Lise mezunu	18,2	17.4	
Üniversite mezunu	20,9	16,5	

Tablo:9 Polifarmasi saptanan ve saptanmayan grup hasta özellikleri(devam)

Medeni durum (%)	**Polifarmasi yok (706)**	**Polifarmasi var (873)**	**p değeri**
Bekar	1,9	1,3	*0.001*
Evli	60,8	52,7	
Boşanmış	4.5	2.4	
Dul (eşi ölmüş)	32,8	43,7	

Tablo:9 Polifarmasi saptanan ve saptanmayan grup hasta özellikleri(devam)

Komorbiditeler (%)	**Polifarmasi yok (706)**	**Polifarmasi var (873)**	**p**
Depresyon	28,1	34.1	*0,013*
SVO	5,2	12,0	*0.000*
Katarakt	37,1	44.9	*0.003*
Diyabetes Mellitus	12,6	39.9	*0.000*
Hiperlipidemi	13,7	22,5	*0.000*
İşitme problemi	23,7	29,8	*0.01*
Hipertansiyon	54,1	79,3	*0.000*
İskemik kalp hastalığı	9,2	29,8	*0.000*
Konjestif kalp yetmezliği	2,8	11,3	*0.000*
Periferik arter hastalığı	3,0	3,4	*0.667*
KOAH	3,4	13.3	*0.000*
Tiroid hastalığı	12,9	40.4	*0.148*
Osteoporoz	19,3	22,1	*0,196*
Demans	12,2	20,9	*0.000*
Unutkanlık	79,0	81,9	*0,156*
Düşme (%)	23,6	38.3	*0.000*
CCI	0,57±0,83	1,35±1,08	*0,000*

Tablo:9 Polifarmasi saptanan ve saptanmayan grup hasta özellikleri(devam)

Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme Testleri	**Polifarmasi yok (706)**	**Polifarmasi var (873)**	**p değeri**
MMSE	24,75±5,90	23,98±5,70	0,070
COST	23,36±5,48	22,26±6,20	0,062
MOCA	24,12±4,12	21,78±5,35	0,000
YGDS	3,14±3,44	3,72±3,59	0,008
Temel GYA	90,87±16,88	84,63±21,11	0,000
Enstrumental GYA	12,13±5,13	10,06±6,06	0,000
Laboratuvar testleri			
Kreatinin (mg/dl)	0,84±0,28	1,01±0,53	0,000
TSH (uIU/mL)	2,22±6,31	5,53±80,63	0,332
25(OH)D (ng/ml)	18,50±14,52	17,66±13,46	0,289
Vitamin B12 (pmol/L)	426,63±333,209	544,02±415,91	0,000
Folik asit (ng/mL)	8,80±4,72	8,77±5,39	0,904

CCI: Charlson Komorbidite İndexi, TSH:Tiroid Stimule Edici Hormon, TGYA: Temel günlük yaşam aktivitesi(0 [worst]-100 [best]); COST: Cognitive State Test(0 [worst]-30 [best]); EGYA: Enstrumental günlük yaşam aktivites(0 [worst]-17 [best]); MMSE: Mini-Mental State Examination (0 [worst]-30 [best]); YGDS: Yesavage Geriatric Depression Score (15 [worst]-0 [best])

MOCA:Montreal Cognitive Test (0 [worst]-30 [best])

Ayrıca çalışmamızda ayrıntılı geriatrik değerlendirmenin kullanılan ilaç grupve dağılımlarına da etkisi araştırılmıştır (Tablo. 10)

Tablo.10:İlk Başvuruda ve AGD sonrası ilaç gruplarının incelenmesi

Tablo.10.1:AGD Sonrası Kullanım Oranı Artan İlaçlar

	İLK BASVURU Yüzde oranı (n)	AYRINTILI GERİATRİK DEĞERLENDİRME SONRASI Yüzde oranı (n)
GİS MOTİLİTE İLAÇLARI	%5,8 (93)	%6,1 (98)
AGRI KESİCİ İLAÇLAR	%8 (128)	%10,1 (160)
ANTITROMBOTİK İLAÇLAR	%33,7 (534)	%36,4 (576)
ANTIKOAGULAN İLAÇLAR	%5,2 (83)	%5,5 (88)
KBY İLAÇLARI	%2,2 (35)	%2,5 (41)
BENZODİAZEPİNLER	%2,2 (36)	%4,2 (68)
DPP4 İNHİBİTÖRÜ İLAÇLAR	%2,4 (38)	%10,1 (161)
ANTİPARKİNSONİZM İLAÇLARI	%4,3 (69)	%5 (80)
ANTİDEPRESAN İLAÇLAR	%27,8 (440)	%40,2(663)
TRAZADON	%3,4 (54)	%16,1(256)
TİROİD İLAÇLARI	%12,5 (198)	%13,4(213)
VİTAMİN-MİNERAL	%20 (317)	%61,6(975)
ASETOZOLAMİD	%0,2 (4)	%0,4 (7)
ANTİLİPİDEMİK İLAÇLAR	%16,5 (262)	%17,4 (276)

Tablo.10.2:AGD sonrası kullanım oranı azalan ilaçlar

	İLK BASVURU Yüzde oranı(n)	AGD SONRASI Yüzde oranı(n)
REFLÜ İLAÇLARI	%17,5 (277)	%10,6 (168)
ANTİEMETİK İLAÇLAR	% 0,6 (10)	%0,1 (3)
MİYORELAKSAN İLAÇLAR	%0,6 (11)	%0,1 (3)
TEBOKAN	%0,8 (13)	%0,5 (8)
DIGOKSIN	%0,8 (14)	%0,4 (7)
ANTIANGINAL İLAÇLAR	%11,5 (183)	%7,4 (118)
ANTİVERTIGO İLAÇLARI	%4,8 (76)	%2 (32)
ANTİALLERJIK İLAÇLAR	%4,2 (67)	%2 (32)
ASTIM İLAÇLARI	%10,6 (169)	%8,2 (139)
ORAL ANTiDiYABETIKLER	%18,3 (290)	%14,3 (277)
NÖROPATİ İLAÇLARI	%4,5 (72)	%3,4 (55)
ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR	%2,7 (43)	%2,6 (42)
ANTİDEMANS İLAÇLARI	%20,2 (320)	%13,7 (217)
ALFA BLOKER İLAÇLAR	%6,9 (109)	%5,3 (84)
BETA BLOKER İLAÇLAR	%23,6 (374)	%20,2 (321)
ÜRİNER ANTİSEPTİK İLAÇLAR	%3,7 (59)	%2,4 (38)
ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR	%9,4 (149)	%4,0 (64)
ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR	%56,1 (888)	%54,2(859)
PREMEAL İNSULİN	%3,7 (60)	2,4 (39)
KARIŞIM İNSULİN	%0,8 (13)	%0,75 (12)
BPH İLAÇLARI	%3,2 (51)	%2,9 (46)
OSTEOPOROZ İLAÇLARI	%6,9 (118)	%4,1 (66)

Tablo 10.3:AGD Sonrası Kullanım Oranı Değişmeyen İlaçlar

	İLK BASVURU Yüzde oranı(n)	AGD SONRASI Yüzde oranı(n)
BAZAL İNSULİN	%5,4 (86)	%5,4 (86)
ANTİARİTMİK İLAÇLAR	%2,1 (34)	%2,1 (34)

En çok kullanılan ilaç grubunun ilk başvuruda antihipertansifler olduğu, ve bu ilaçları antitrombotikler,antidepresanlar ve antidemans ilaçların takipettiğigörülmüştür.Ayrıntılı geriatrik değerlendirme sonrası en çok kullanılan ilaç grubu vitamin ve mineral desteği,antihipertansifler,antidepresanlar ilaç,anti-trombotikler ile beta blokerler ön sıraya yerleşmiştir.Anti demans grubu ilaçların kullanım sıklığı ayrıntılı geriatrik değerlendirme sonrası gerilemiştir.Oral antiditabetik ilaçların kullanım oranı azalırken DPP4 inhibitörü oral antidiyabetik ilaçlardaki artış dikkati çekmiştir.

Tablo 11 AGD öncesi ve sonrası kullanılan ilaçların Beer Kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanım oranlarını göstermektedir.

Tablo 11:Beer Kriterlerine Göre Etken Maddelerin İlk Başvuru Ve Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme Sonrası İncelenmesi

	İLK BAŞVURU Yüzde Oranı(n)	AYRINTILI GERİATRİK DEĞERLENDİRME SONRASI Yüzde Oranı(n)
ANTİHİSTAMİNİK GRUBU	%3,6(58)	%1,6(26)
DİPİRİDAMOL	%0,6 (11)	%0,3(6)
ALFABLOKERLER	%6,9(104)	%5,3(84)
DİGOKSİN	%0,8(14)	%0,4(7)
NİFEDİPİN	%1,7(28)	%0,6(11)
SPİRİNOLAKTON	%0,2 (35)	%0,17(28)
AMİTRİPTİLİN	%0,37 (6)	%0,06(1)
FENOBARBİTAL	%0,03(2)	%0,03(2)
BENZODİAZEPİNLER DİAZEPİN ALPRAZOLAM KLONEZEPAM LOREZEPAM	%2,2(36) %0,37 (6) %0,8 (14) %0,6 (10) %0,31(5)	%4,2(68) %0,18(3) %0,18(3) %3,6(60) %0,06(1)
PREMEAL İNSULİN	%3,7 (60)	2,4 (39)
BAZAL İNSULİN	%5,4 (86)	%5,4 (86)
KARIŞIM İNSULİN	%0,8 (13)	%0,75 (12)

Tablo 11:Beer Kriterlerine Göre Etken Maddelerin İlk Basvuru Ve Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme Sonrası İncelenmesi

	İLK BAŞVURU Yüzde Oranı(n)	AYRINTILI GERİATRİK DEĞERLENDİRME SONRASI Yüzde Oranı(n)
SULFONİLÜRE	%5,31 (84)	%1,5 (24)
DİLTİZEM	%0,2(32)	%1,2(24)
VERAPAMİL	%1,2(20)	%%0,8 (14)
PİOGLİTAZON	%2,4(38)	%1,1(16)
ÜRiNER İNKONTİNANS İÇİN KULLANILAN ORAL ANTİMUSKARİNİKLER	%2,3(37)	%1,5(24)
SOLİFENASİN	%0,8(14)	%075(12)
FESOTERODİN	%0,44(7)	%0,25(4)
OKSİBUTİNİN	%0,44(7)	%0,25(4)
TOLTERODİN	%0,6 (9)	%0,37(6)
METOKLOPRAMİD	%0,37(6)	%0,06(1)
NSAİ	%5,5(87)	%1,2(24)
PARASETAMOL	%2,6(42)	%6,5(103)
KAS GEVSETİCİLER	%0,6 (11)	%0,1(3)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ :

Çalışmamızda polifarmasinin geriatrik olgularda oldukça sık görüldüğü, düşme, depresyon, kognitif yetersizlik ve fonksiyonellikte azalma ile ilişkili olabileceği saptanmıştır.Ayrıntılı geriatrik değerlendirme ile polifarmasinin ve kullanılan ilaç sayısının azaldığı da gösterilmiştir.

Ülkemizde polifarmasi sıklığı ile ilgili toplumda yaşayan yaşlılarda yapılan çalışmalarda 65 yaş ve üzerinde > 5 adet ilaç kullanım oranı kadınlarda %63,2 erkeklerde ise %55,3 ile oldukça yüksek saptanmıştır (106,107). Yine dünya genelinde yapılan araştırmalara bakıldığında ise, Avusturalya'da Hubbard RE ve arkadaşlarının 70 yaş üstü 1216 geriatrik olguyu dahil ettiği çalışmada polifarmasi oranı %76 bulunurken(136); Almanya'da U Junius-Walker ve ark.larınınçalışmasında polifarmasi oranı %26,7 bulunmuş veOTC(Over the counter:reçete dışı ilaçlar) ilaçları dahil edildiğinde bu oranın %53,6'ya ulaştığı saptanmıştır(137) Bizim çalışmamızda polifarmasi prevelansı%54,9 olarak bulunmuştur ve bu oran yapılan diğer çalışmalarla benzerdir. Ayrıca, geriatri kliniklerinde yapılan ve yaklaşık bir saat süren AGD sonrası %20 hastada polifarmasi ortadan kalkmıştır ve prevelans%34,4 (n:517)'e kadar düşürebilmiştir.Kognitif yetersizlik, kırılganlık, üriner inkontinans, depresyon, malnutrisyon, denge ve yürüme sorunları, düşmeler, fonksiyonel kapasitede azalma gibi çok sayıda komplikasyonu olduğu bilinen ve ayrıca, bakımevine yerleşme ihtimalini, hastaneye başvuru oranını ve ölüm riskini arttıran polifarmasinin, %20 vakada önlenebilmesi AGD'nin ne kadar önemli olduğunu açıkça göstermektedir(125-129). Bu yolla sağlık harcamalarını azaltarak ülke ekonomisine katkıda bulunulacağı da ortadadır.

Geriatri polikliniğine başvuran hastaların incelendiği çalışmalarda; 65 yaş ve üzeri kadın hastaların ortalama kronik hastalık sayısının 2,8 olduğu, %61,1'inin 3'ten fazla kronik hastalığının olduğu ve en yaygın ilk 3 hastalığın hipertansiyon (%75,3), depresyon (%45,5) ve demans (%39.4) olduğu (87) bildirilmiştir. Erkek olgularda ise ortalama hastalık sayısı 2,6 ve en yaygın tanı %65 sıklıkla yine hipertansiyon olarak bildirilmiştir (88).Literatürlerdeki bu çalışma verileri ile bizim çalışma sonuçlarımız benzer bulunmuştur.

Esengen ve ark.'nın çalışmasında kullanılan ilaçların sıklık sıralaması; kardiyovasküler sistem ilaçları (%31.7), sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları (%22.7) ve kas-iskelet sistemi ilaçları (%22.4) olarak bildirilmiştir(4). Özbek ve ark.'nın çalışmasında en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla kardiyovasküler sistem ilaçları (%63.8), analjezik-antienflamatuarlar (%59.5) ve gastrointestinal sistem ilaçları (%36.1) olarak bulunmuştur(138). Bu sonuçlar, bizim çalışma sonuçlarımıza benzerdi. Çalışmamızda kullanılan ilaç grupları ilk başvuru ve AGD sonrası olarak ikiye ayrılmıştır.İlk başvuruda en sık kullanılan ilaçlar sırası ile anti hipertansif ilaçlar,antitrombotikler,anti demans ilaçlarken; AGD sonrası en sık kullanılan ilaçlar sırası ile vitamin D, vitamin B12 ve folik asit preperatları, antihipertansif ilaçlar ve antidepresan ilaçlar olarak saptanmıştır. AGD ile, vitamin takviyesinin ve anti depresan kullanım oranının belirgin arttığı, antidemans ilaçlarının ise azaldığı görülmüştür. Vitamin D, vitamin B12 ve folik asit eksikliği geriatrik olgularda sık görülmektedir ve her birinin eksikliğinde de kırılganlık, düşmeler, depresyon, ortostatik hipotansiyon, kognitif yetersizlik, depresyon ve mortaitede artma görülebilmektedir (139,140)Ancak, vitamin takviyelerinin yerinde ve gerektiğinde kullanımının bu komplikasyonları azaltabileceği; uygunsuz kullanımının ise çok sayıda yan etkilere sebep olabileceği bilinmektedir(141).Bu nedenle, AGD içinde bu parametreler rutin olarak değerlendirilmektedir ve eksiklik saptanan olgularda uygun takviyenin yapılması son derece önemlidir.

Çalışmamızın önemli sonuçlarından bir diğeri ise anti-demans ilaçların sayısındaki azalmadır. Bunun en önemli nedeni 'Unutkanlık' sebebiyle geriatri kliniğine başvuran hastaların yaklaşık %5-20'sinde tedavi edilebilir sebepler bulunmasıdır (142)Yapılan son çalışmalarda geriatrik olgulardaki en sık sebeplerin hipotiroidizm, vitamin B12 eksikliği, depresyon, normal basınçlı hidrosefali, folik asit eksikliği ve kullanılan ilaçlar olduğu rapor edilmiştir (143)AGD ile kolaylıkla saptanabilen bu sebepler, basit bir nörokognitif tarama ve muayene ile ortaya konulamayabilmektedir. Bunun yanında, demans için referans olan merkezimizden çıkan bu sonuç, çok sayıda geriatrik olgunun subjektif bellek yakınması ile başvurdukları çeşitli kliniklerde uygun olmayandemans tanısı ile anti-demans tedavi alıp bu tedavilerin de yan etkilerine maruz kalabileceğini göstermesi açısından oldukça önemlidir(144-147)

Son olarak, AGD sonrası antidepresan ilaçların sayısında artış olmuştur; bu sonuç ağrı, kırılganlık, kognitif yetersizlik, çok sayıda komorbid hastalık ve polifarmasisi olan geriatrik olgularda depresyonun gözden kaçabildiğini ve uygun tedavi edilemediğini göstermektedir. Oysa Türk toplumunda geriatrik depresyon sıklığı %45.8'dir ve olguların büyük kısmı tedavi almamaktadır(148,149)Düşmeler, uyku bozuklukları, kognitif yetersizlik, malnutrisyon, öz-ihmal, morbidite ve mortalite riskinde artış gibi yıkıcı sonuçlar doğurabilen geriatrik depresyonun uygun tedavisi ile bu olgularda aslında depresyona bağlı olan ve tedavi edilmeye çalışılan somatik yakınmalar gerileyebilir, polifarmasiden bu yolla da korunulmuş olabilir.

Çalışmamızda, polifarmasinin ve uygunsuz ilaç kullanımınındüşme,bilişsel fonksiyonlarda bozulma, depresif duygudurum, azalmış fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar literaürdeki önceki çalışmalarda da gösterilmiştir(1).Geriatrik olguları polifarmasinin neden olabileceği bu sonuçlara daha duyarlı kılan multipl komorbiditelerin varlığı ile birlikte yaşlanmayla oluşan fizyolojik değişikliklere bağlı olarak ilaçların farmakodinamiği ve farmakokinetiğinin değişmesi gibi birçok faktör vardır (1).Ancak, polifarmasi ve yukarıda bahsedilen sonuçları arasında karşılıklı bir ilişki var gibi görünmektedir.Polifarmasi ile düşme, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, depresif duygudurum gibi geriatrik sndromlar ve bu yaş grubunda sık görülen diğer komorbit hastalıklar arasında karşılıklı sebep ve sonuç ilişkilerinin olabileceği gözönünde bulundurulduğunda; polifarmasiye yönelik müdehalelerin, geriatrik olgularda bilişsel fonsiyonların, fonksiyonel kapasitenin ve genel sağlığın iyileştirilmesine katkıda bulunacağı açıkça ortadadır.

Yaşlıda uygunsuz ilaç kullanımını azaltmayı amaçlayan, kabul görmüş bazı öneriler vardır. Bunlar: İlaç Yükü İndeksi (Drug Burden Index- DBI) (122,123), Beer's kriterleri, STOPP/START kriterleri, İlaç uygunluğu indeksi (Medication Appropriateness Index) (124), Yaşlı Bakımının Değerlendirilmesi (Assessing Care of Elders-ACOVE), Yaşlı kompleks hastalarda uygun ilaç kullanımınI değerlendirme Kriterleri (CRIteria to Assess Appropriate Medication Use AmongElderly Complex Patients-CRIME) (125,126) ve PATH (Palyatif ve terapötik harmonizasyon) (127) projeleridir. Bunlar içerisinde Beer's ve STOPP/START kriterleri en çok kullanılan

kriterlerdir. Çalışmamızda ve ayrıntılı geriatrik değerlendirme de kullanılmaması gereken ilaçlar ve ilaç stopkriterleri olarak Beer kriterlerini kullandık.Beer kriterlerine göre ilaç etken maddelerinin ilk basvuru ve ayrıntılı geriatrik değerlendirme sonrası kullanımlarını inceledik.Çalışmamız sonucunda ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapılırken Beers kriterlerine sadık kaldığımızı ve bu ölçüde sadece bir visitte önemli oranda polifarmasiyi azaltığımızı gördük.Fakat bu kriterleri mutlak kural olarak almadık.Her hastayı kendi sosyokültürel düzeyi,sosyal desteği ve kendi kliniği içinde değerlendirmeye özen gösterdik.

Beer kriterlerinde benzodiazepinlerin düşmeler artırdığı gerekçesiyle yaşlıda kullanılmaması-dikkatli kullanılması gereken ilaçlar grubunda olduğu halde çalışmamızda benzodiazepin kullanımı artmış gibi görünmektedir. Benzodiazepin alt grupları incelendiğinde, bunun klonazepam kullanımından kaynaklandığı görülmektedir. Sebebi incelendiğinde AGD sırasında uyku bozukluklarının da detaylıca sorgulanması ve özellikle Rem Uyku Davranış Bozukluğu tanısı ile sonucu klonazepam endikasyonunun doğmasıdır. Diğer tüm bezodiazepinve ilaç gruplarında kriterlere uygun bir şekilde azalma olduğu dikkati çekmiştir.

Çalışmamızın yüksek örneklem sayısı olması, laboratuar, sosyodemografik özelliklerin, komorbit hastalıkların, tüm ilaç alt gruplarının tek tek incelenmiş olması ve her hastaya ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapılmış olması güçlü yönleridir. Ancak çalışmanın retrospektif olarak kurgulanması; ilk AGD sonrasında düzenlenen yeni tedavinin uzun dönemde düşme, depresyon, kognisyon ve fonksiyonel kapasite dahil AGD parametreleri üzerine etkisinin değerlendirilmemiş olması; yalnızca kliniğe ayaktan başvuran hastalarda yapılmış olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

SONUÇ

Polifarmasi geriatrik olgularda oldukça sık görülmektedir ve düşme, depresyon, kognitif yetersizlik ile fonksiyonellikte azalma ile ilişkilidir. Çok sayıda komorbit hastalığın ve geriatrik sendromun olması, yaşlanmayla oluşanfizyolojik değişikliklere bağlı olarak ilaçların farmakokinetiği,farmakodinamiği ve olası yan etkilerinin tolereedilebilirliğinin değişmesi bu olgularda tedavinin uygun şekilde düzenlenmesini zorlaştırmaktadır.Bu nedenle hastaya yenibir ilaç başlanmadan önce interdisipliner bir yaklaşımlaayrıntılı geriatrik değerlendirme yapılarak endikasyondanemin olunmalı, uygunsuz ilaçların kullanımı sonlandırılmalı veya uygun yeni bir ilaç başlanmalıdır.Kognitif yetersizlik, kırılganlık, üriner inkontinans, depresyon, malnutrisyon, denge ve yürüme sorunları, düşmeler, fonksiyonel kapasitede azalma gibi çok sayıda komplikasyonu olduğu bilinen ve ayrıca, bakımevine yerleşme ihtimalini, hastaneye başvuru ve yatış oranı ile mortaliteyi arttıran polifarmasinin, %20 vakada önlenebilmesi ayrıntılı geriatrik değerlendirmenin ne kadar önemli olduğunu açıkça göstermektedir. Bu yolla sağlık harcamalarının azaltarak ülke ekonomisine katkıda bulunulacağı da açıkça ortadadır.

KAYNAKLAR

1.Geriatri Pratiğinde İlaç Tedavisi,2015
EDİTORLER:Prof Dr Ahmet Turan IŞIK,Prof Dr Turgay ÇELİK

2. Kaufman DW, Kelly JP, Rrosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. JAMA 2002; 287: 337-344.

3.Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallender MA, Svardsudd K. Prescription drug use, Diagnosis, and healthcare utilization among the elderly. Ann Pharmacother 2001; 35: 1004-1009.

4. Esengen S, Seçkin U, Borman P, et al. Drug consumption in a group of elderly residents of a nursing home: relationship to cognitive impairment and disability. J Am Med Dir Assoc 2000;1:197-201.

5. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR. Unconventional medicine in the United States: Prevalance, costs, and patterns of use. N Eng J Med 1993; 328: 246-252

6. Zachry III, W.M.,Bootman, J.L.The role of the pharmacist in reducing preventable adverse drug events .Volume 26, Issue 8, 2001, Pages 441-442

7. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimizing drug treatment for elderly people: The prescribing cascade. BMJ 1997; 315:1096-1099.

8. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. Exp Gerontol 2004; 39: 1731-1738.

9. Manesse CK, Derkx FHM, de Ridder MA, Man ın't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contrubition of adverse drug reactions to hospital admission in older patients. Age Aging 2000; 29: 35-39.

10. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, Lee M, White K, LaPrino J, Erramuspe-Mainard J, DeFlorio M, Gavendo L, Auger J, Bates DW. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. Am J Med 2005; 118: 251-258.

11.Campisi J. Cellular Senescence and Cell Death. Physiological Basis of Aging and Geriatrics. 3rd ed.Florida: CRC Press; 2003.

12. Troen BR. The biology of aging. Mt Sinai J Med 2003;70(1):3-22.

13. Harman D. The free radical theory of aging.Antioxid Redox Signal,2003:5;557-61.

14. Hayfl ick L. The future of ageing. Nature, 2000:408;267-9

15. Tosato M.,Zamboni V.,Ferrini A. Cesari M.,The aging process and potential interventions to extend life expectancy.Clinical Interventions in Aging,

2007:2;401-12.

16. United Nations, Department of Economic, Social Affairs, Population Division, "World Population Propects: The 2012 Revision"New York, http://www.un.org/en/develop- ment/desa/population/theme/trends/index.shtml

17. Gainsborough N, Maskrey VL, Nelson ML, Keating J, Sherwood RA, Jackson SH, Swift CG. The association of age with gastric emptying. Age&Ageing. 1993.22(1):37-40.

18. Butler JM, Begg EJ. Free drug metabolic clearance in elderly people. Clinical Pharmacokinetics.; 2008:47:297–321.

19. Bauer M, Karch R, Neumann F, et al. Age dependency of cerebral Pgp function measured with (R)-[11C]verapamil and PET. European journal of clinical pharmacology. 2009:65:941-6.

20. Wilkinson GR. The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans. Adv Drug Deliv Rev. 1997:15;27:129-59.

21. Musteata FM. Calculation of normalized drug concentrations in the presence of altered plasma protein binding. Clin Pharmacokinet. 2012:51;55-68.

22. Toornvliet R, van Berckel BN, Luurtsema G, et al. Effect of age on functional Pglycoprotein in the blood-brain barrier measured by use of (R)-[(11)C] verapamil and positron emission tomography. Clinical pharmacology and therapeutics. 2006:79:540-8.

23. Sotaniemi E, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans; an analysis of 226 subjects with equal histopathic conditions. Clin Pharmacol Ther. 1997:61:331-9.

24. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. Clinical Pharmacokinetics. 2005:44:33–60,

25. Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M, et al. Pharmacokinetics of single and multipledose bupropion in elderly patients with depression. Journal of clinical pharmacology. 1995:35:876-84.

26. Dorne JL, Walton K, Renwick AG. Human variability in glucuronidation in relation to uncertainty factors for risk assessment. Food and chemical toxicology. 2001:39:1153-73.

27. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. Clin Pharmacol Ther., 1997:61(3):331-9.

28.Schoen J. C., Erlandson K. M., Anderson, P.L., Clinical pharmacokinetics of antiretroviral drugs in older persons.Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013:9(5): 573–88.

29. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. Age Ageing, 2006:35(2):121-6.

30. Laroche ML, Charmes JP, Marcheix A, et al. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: Cockcroft-Gault formula versus modification of diet in renal disease formula. Pharmacotherapy. 2006:26(7):1041-6.

31. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. Am J Geriatr Pharmacother.2007:5(3):263-303.

32. Jones PP, Christou DD, Jordan J, et al. Baroreflex buffering is reduced with age in healthy men. Circulation.2003:107:1770-4.

33. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, et al. Functional and molecular or biological evidence for a possible b3-adrenoceptor in the human detrusor muscle. Br J Pharmacol. 1999:126:819-25.

34. Madersbacher S, Pycha A, Schatzl G, et al. The aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. Urology. 1998:51:206-12.

35. Zhang X. Cholinergic activity and amyloid precursor protein processing in aging and Alzheimer's disease. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2004:3:137-152.

36. Clader JW, Wang Y. Muscarinic receptor agonists and antagonists in the treatment of Alzheimer's disease. Curr Pharm Des. 2005:11:3353-61.

37. Chollet, F. Pharmacologic approaches to cerebral aging and neuroplasticity: insights from the stroke model. Brain plasticity and aging - Dialogues in Clinical Neuroscience – 2013:Vol 15 . No. 1.

38. Robin DW1, Hasan SS, Edeki T, Lichtenstein MJ, Shiavi RG, Wood AJ. Increased baseline sway contributes to increased losses of balance in older people following triazolam. J Am Geriatr Soc. 1996:44(3):300-4.

39. Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, Geisslinger G, Dingemanse J, Schwilden H, Schüttler J. The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. Clin Pharmacol Ther. 1999:65(6):630-9.

40. Toornvliet R, van Berckel BN, Luurtsema G, et al. Effect of age on functional P-glycoprotein in the blood-brain barrier measured by use of (R)-[(11)C]verapamil and positron emission tomography. Clin Pharmacol Ther. 2006:79(6):540-8.

41. Chen Y, Zhu L L, Zhou Q. Effects of drug pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, characteristics of medication use, and relevant pharmacological interventions on fall risk in elderly patients. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2014:10 :437-48.

42. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Ikeda T, Kurita T, Sato S. Investigation of effective anesthesia induction doses using a wide range of infusion rates with undiluted and diluted propofol. Anesthesiology. 2000:92(4):1017-28.

43. McLachlan AJ, Hilmer SN, Le Couteur DG. Variability in response to medicines in older people: phenotypic and genotypic factors. Clin Pharmacol Ther. 2009:85(4):431-3.

44. Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, Frijters D, Heerdink ER, Ribbe M., The course of behavioral problems in elderly nursing home patients with dementia when treated with antipsychotics. Int Psychogeriatr. 2009:21(5):931-40.

45. Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z., Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. Eur J Clin Pharmacol. 2007:63(12):1135-41.

46. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med.,2003:6;348(6):538-49.

47. Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG., Clinical pharmacology in the geriatric patient. Fundam Clin Pharmacol. 2007: 21(3):217-30.

48. Fried LP et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001:56(3):M146-56.

49. Zahn JM, at al. AGEMAP: a gene expression database for aging in mice. PLoS Genet. 2007:3(11):201.

50. Crome P. What's different about older people. Toxicology 2003:192: 49-54.

51. Lally F and Roffe C. Geriatric Medicine: an evidence-based approach. Oxford University Press, Great Britain, 2014, Therapeutics in older people, Stephen Jackson.

52. Alan J. Sinclair, John E. Morley, Bruno Vellas. 5th ed. Pathy's principles and practice of geriatric medicine. Oscar A. Cepeda and John E. Morley, Polypharmacy. Wiley-Blackwell, 2012. UK.

53. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. JAMA 2008; 300:2867.

54. Hajjar ER, Gray SL, Slattum PW, et al. eChapter 8. Geriatrics. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e. New York, NY: McGraw-Hill; 2014. http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=689&Sectionid=4881143 (06,12, 2014)

55. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA. 2003 Apr 2;289(13):1652-8.

56. Mendes-Netto RS, Silva CQV, Filho ADO, Rocha CE, Lyra-Junior DP. Assessment of drug interactions in elderly patients of a family health care unit in Aracaju (Brazil): A pilot study. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011. 5(7): 812-818

57. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. Ann Emerg Med. 2001 Dec;38(6):666-71.

58. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. for The Pharmaceutical Care Of The Elderly In Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. Ann Pharmacother 2002; 36: 1675–81.

59. Pasina L, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Mannucci PM. Drug–drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2013; 22: 1054–60.

60. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. Lancet. 2007; 370(9582): 185-91.

61. Neto PRO, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni AO, Cruciol-Souza JM, Negri da Cruz A, Gaeti WP, Cuman RKN. Prevalence and Predictors of Potential Drug- Drug Interactions in the Elderly: A Cross-Sectional Study in the Brazilian Primary Public Health System. J Pharm Pharmaceut Sci, 15(2):344 - 354, 2012

62. Dolton MJ, Pont L, Stevens G, McLachlan AJ. Prevalence of Potentially Harmful Drug Interactions in Older People in Australian Aged-Care Facilities. Journal of Pharmacy Practice and Research, 2012; 42: 33.

63. Rx MediaPharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, Editör: Levent Üstünes, Sürüm 124.1.0.0, 2014.

64. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2003; 48: 133–43.

65. Lindblad CI, Artz MB, Pieper CF, Sloane RJ, Hajjar ER, Ruby CM, Schmader KE, Hanlon JT. Potential drugdisease interactions in frail, hospitalized elderly veterans. Ann Pharmacother. 2005 Mar;39(3):412-7.

66. Gnjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013 May;40(5):320-5.

67. Matanovi SM, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly:a comprehensive protocol.Eur J Clin Pharmacol.2012 Aug;68(8):1123-38.

68. Majercsik E, Haller J. Interactions between anxiety, social support, health status and buspirone efficacy in elderly patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004 Nov;28(7):1161-9.

69. Brunetti L, Chen C, White J. Dabigatran for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: focus in the geriatric population. Consult Pharm. 2014 Mar;29(3):169-78.

70. Cheung N, Tay WT, Cheung GC, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY. Is aspirin intake associated with early agerelated macular degeneration? The Singapore Indian Eye Study. Br J Ophthalmol. 2013 ;97(6):785-8.

71. Mitchell RJ, Watson WL, Milat A, Chung AZ, Lord S. Health and lifestyle risk factors for falls in a large populationbased sample of older people in Australia. J Safety Res. 2013 ; 45: 7-13.

72. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000 Oct 7; 356(9237): 1255-9.

73. Ginanneschi F, Volpi N, Giannini F, Rocchi R, Donati D, Aglianò M, Lorenzoni P, Rossi A. Rhabdomyolysis in an elderly multitreated patient: multiple drug interactions after statin withdrawal. J Neurol Sci. 2014 Jan 15;336(12):284-7.

74. Akamine D, Filho MK, Peres CM. Drug-nutrient interactions in elderly people. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007 May;10(3):304-10.

75. Leibovitch ER, Deamer RL, Sanderson LA. Food-drug interactions: Careful drug selection and patient counseling can reduce the risk in older patients. Geriatrics. 2004; 59(3): 19-22, 32-3.

76. Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba. Drug Metab Rev. 2013; 45(3): 353-85.

77. Kelleci F, Sipahi H, Charehsaz M, Aydın A. Yeşil çay ve ilaç etkileşimleri, Türkiye Klinikleri J Pharm Sci, 2013; 2(2): 85-92.

78. Ferner RE, Aronson JK: Communicating information about drug safety. BMJ 2006;333:143-145

79. Medicines and older people: implementing medicines-related aspects of the NSF for older people 2015. www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4067247.pd f. (05.02. 2015)

80. Drug prescribing for older adults [article online], 2014. Section Editor: Schmader KE, Deputy Editor: Sokol HN. www.uptodate.com/contents/drug- prescribing-for-older-adults?topicKey=PC%2F3013&elapsedTimeMs=4&view=print&displayedView=full.(05.02.2015)

81. Steinman MA, Hanlon JT: Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". Jama 2010;304:1592-1601

82. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, Benser M, Bates DW: Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. Arch Intern Med 2001;161:1629-1634

83. Wyles H, Rehman HU: Inappropriate polypharmacy in the elderly. In Eur J Intern Med Netherlands, 2005, p. 311313

84. LeSage J: Polypharmacy in geriatric patients. Nurs Clin North Am 1991;26:273-290

85. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST: Use of prescription and over-thecounter medications and dietary supplements among older adults in the United States. Jama 2008;300:28672878

86. Prescriptionsdispensedincommunitystatisticsfor 1989–1999: England. Statistical Bulletin. 2014. www.gov.uk/government/publications?keywords=&publication_filter_option=all&topics%5B%5D=all&departments%5B%5D=de partment-of-health&official_document_status=all&world_locations%5B%5D=all&from_date=&to_date=. (05.02.2015)

87. Bahat G, Tufan F, Bahat Z, Tufan A, Aydin Y, Akpinar TS, Nadir S, Erten N, Karan MA: Comorbidities, polypharmacy, functionality and nutritional status in Turkish community- dwelling female elderly. Aging Clin Exp Res 2014;26:255-259

88. Bahat G, Tufan F, Bahat Z, Aydin Y, Tufan A, Akpinar TS, Erten N, Karan MA: Assessments of functional status, comorbidities, polypharmacy, nutritional status and sarcopenia in Turkish community-dwelling male eSWSWlderly. Aging Male 2013;16:67-72

89. Dwyer LL, Han B, Woodwell DA, Rechtsteiner EA: Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey. Am J Geriatr Pharmacother 2010;8:63-72

90. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, Gallo PF, Carpenter I, Finne-Soveri H, Gindin J, Bernabei R, Landi F: Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012;67:698-704

91. Rochon PA, Gurwitz JH: Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. BMJ 1997;315:1096-1099

92. Liu PT, Argento VS, Skudlarska BA: Prescribing cascade in an 80-year-old Japanese immigrant. In Geriatr Gerontol Int Japan, 2009, p. 402-404

93. Avorn J, Bohn RL, Mogun H, Gurwitz JH, Monane M, Everitt D, Walker A: Neuroleptic drug exposure and treatment of parkinsonism in the elderly: a case-control study. Am J Med 1995;99:48-54

94. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Streiner DL, Bronskill SE, Kopp A, Shulman KI, Lee PE, Rochon PA: A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. Arch Intern Med 2005;165:808-813

95. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Barratt JD, Rowett D, Roughead EE: Risk of medication- associated initiation of oxybutynin in elderly men and women. J Am Geriatr Soc 2014;62:690-695

96. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL: Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011;365:2002-2012

97. Beijer HJ, de Blaey CJ: Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta- analysis of observational studies. Pharm World Sci 2002;24:46-54

98. Schoen C, Osborn R, Huynh PT, Doty M, Davis K, Zapert K, Peugh J: Primary care and health system performance: adults' experiences in five countries. Health Aff (Millwood) 2004;Suppl Web Exclusives:W4-487503

99. NPS: Better choices, Better health http://www.nps.org.au/about-us/what-we-do/our-research. 2012; (05.02.2015)

100. Blendon RJ, Schoen C, DesRoches C, Osborn R, Zapert K: Common concerns amid diverse systems: health care experiences in five countries. Health Aff (Millwood) 2003;22:106-121

101. Caughey GE, Roughead EE, Pratt N, Shakib S, Vitry AI, Gilbert AL: Increased risk of hip fracture in the elderly associated with prochlorperazine: is a prescribing cascade contributing? Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:977-982

102. Vegter S, de Jong-van den Berg LT: Misdiagnosis and mistreatment of a common side-effect-angiotensinconverting enzyme inhibitor-induced cough. Br J Clin Pharmacol 2010;69:200-203

103. Mallet L, Spinewine A, Huang A: The challenge of managing drug interactions in elderly people. Lancet 2007;370:185-191

104. Corrao G, Botteri E, Bagnardi V, Zambon A, Carobbio A, Falcone C, Leoni O: Generating signals of drug-adverse effects from prescription databases and application to the risk of arrhythmia associated with antibacterials. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005;14:31-40

105. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J: Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:483-491

106. Bytzer P, Hallas J: Drug-induced symptoms of functional dyspepsia and nausea. A symmetry analysis of one million prescriptions. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1479-1484

107. Toprak I ST, Bal E ve ark. (Ed.). Yaşlı Sağlığı. 2002

108. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW: Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. Jama 2005;294:716-724

109. Green JL, Hawley JN, Rask KJ: Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for adverse drug events in an elderly outpatient population? Am J Geriatr Pharmacother 2007;5:31-39

110. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC: Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. Age Ageing 1992;21:294-300

111. Beers MH, Ouslander JG, Fingold SF, Morgenstern H, Reuben DB, Rogers W, Zeffren MJ, Beck JC: Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. Ann Intern Med 1992;117:684-689

112. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K: Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. Am J Geriatr Pharmacother 2010;8:146-160

113. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, McLachlan AJ, Cumming RG, Handelsman DJ, Le Couteur DG: Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. J Clin Epidemiol

2012;65:98999532. Talasz H, Lechleitner M: Polypharmacy and incontinence. Z Gerontol Geriatr 2012;45:464-467

114. Alagiakrishnan K, Wiens CA: An approach to drug induced delirium in the elderly. Postgrad Med J 2004;80:388393

115. Trygstad TK, Christensen D, Garmise J, Sullivan R, Wegner S: Pharmacist response to alerts generated from Medicaid pharmacy claims in a long-term care setting: results from the North Carolina polypharmacy initiative. J Manag Care Pharm 2005;11:575-583lkkl

116. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J: The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. Isr Med Assoc J 2007;9:430-434

117. Garfinkel D, Mangin D: Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. Arch Intern Med 2010;170:1648-1654

118.Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, Kirshner MA, Sorisio DA, Bies RR, Gharabawi G: Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. J Am Geriatr Soc 2008;56:1333-1341

119. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S: Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. Br J Clin Pharmacol 2009;68:936-947

120. Simon SR, Chan KA, Soumerai SB, Wagner AK, Andrade SE, Feldstein AC, Lafata JE, Davis RL, Gurwitz JH: Potentially inappropriate medication use by elderly persons in U.S. Health Maintenance Organizations, 20002001. J Am Geriatr Soc 2005;53:227-232

121. Pugh MJ, Hanlon JT, Zeber JE, Bierman A, Cornell J, Berlowitz DR: Assessing potentially inappropriate prescribing in the elderly Veterans Affairs population using the HEDIS 2006 quality measure. J Manag Care Pharm 2006;12:537-545

122. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Hanlon JT, Rubin SM, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR: A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. Arch Intern Med 2007;167:781-787

123. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR: Drug burden index score and functional decline in older people. Am J Med 2009;122:1142-1149.e1141-1142

124. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR: A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol 1992;45:1045-1051

125. Onder G, van der Cammen TJ, Petrovic M, Somers A, Rajkumar C: Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. Age Ageing 2013;42:284-291

126. Onder G, Landi F, Fusco D, Corsonello A, Tosato M, Battaglia M, Mastropaolo S, Settanni S, Antocicco M, Lattanzio F: Recommendations to prescribe in complex older adults: results of the CRIteria to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project. Drugs Aging 2014;31:33-45

127, Moorhouse P, Mallery LH: Palliative and therapeutic harmonization: a model for appropriate decision-making in frail older adults. J Am Geriatr Soc 2012;60:2326-2332

128. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC: Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med 1991;151:1825-1832

129. Beers MH: Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med 1997;157:1531-1536

130. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003;163:2716-2724

131. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012 Apr;60(4):616-31.9

132. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D: START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. Age Ageing 2007;36:632-638

133. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P: STOPP/ START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2014

134. Dawson-Hughes, B., et al., IOFposition statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int, 2010. **21**(7): p. 1151-4.

135. Werder, S.F., Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. Neuropsychiatr Dis Treat, 2010. **6**: p. 159-95.

136.Hubbard RE[1], Peel NM*Med J Aust*.Polypharmacy among inpatients aged 70 years or older in Australia.2015 Apr 20;202(7):373-7.

137.Junius-Walker U[1] Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany.Fam Pract. 2007 Feb;24(1):14-9. Epub 2006 Dec 11.

138. Özbek S, Kaya E, Tekin A, Doğan Ş. Yaşlılarda tedaviye uyum. Turk J Geriatrics 2006;9:177-81

139.Soysal P, Yay A, Isik AT Does vitamin D deficiency increase orthostatic hypotension risk in the elderly patients? Arch Gerontol Geriatr. 2014 Jul-Aug;59(1):74-7.

140. Soysal P, Isik AT, Uğur A, Kazancioglu R, Ergun F, Babacan Yildiz G. Vitamin B12 and folic acid levels are not related to length of stay in elderly inpatients. Nutrition. 2013 May;29(5):757-9.

141. Dror Y, Stern F, Gomori MJ. Vitamins in the prevention or delay of cognitive disability of aging. Curr Aging Sci. 2014;7(3):187-213

142. . Ahmet Turan IŞIK. Geriatri Pratiğinde Demans sendromları. Som Kitap. İstanbul,2009

143. Pınar SOYSAL, Ahmet Turan IŞIK Kognitif Yıkımlar: Geri Dönüşümlü. Turkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics 2015;1(2):1-6

144. Soysal P, Isik AT. Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors on Nutritional Status in Elderly Patients with Dementia: A 6-month Follow-up Study. J Nutr Health Aging. 2016 Apr;20(4):398-403.

145.Soysal P, Isik AT, Acetylcholinesterase inhibitors are associated with weight loss in older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Jun 3. pii: jnnp-2016-313660.

146. Isik AT, Soysal P, Usarel C. Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors on Balance and Gait Functions and Orthostatic Hypotension in Elderly Patients With Alzheimer Disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2016 Nov;31(7):580-584

147. Soysal P, Isik AT. Asymptomatic Bradycardia Due to Rivastigmine in an Elderly Adult with Lewy Body Dementia. J Am Geriatr Soc. 2015 Dec;63(12):2648-2650.

148.Arslantas D, Ünsal A, Ozbabalık D, 2014, Prevalence of depression and associated risk factors among the elderly in Middle Anatolia, Turkey., Geriatr Gerontol Int. 14(1):100-8.

149.Soysal P, Isik AT, Usarel C, Kaya D, Ellidokuz H, George T. Grossberg. Validity and reliability of "AM SAD", a short geriatric depression screening tool, in Turkish elderly people. Bulletin Of Clinical Psychopharmacology. 2015;26;93-214.

EKLER

EK-1

BEER KRİTERLERİ

Tablo 12:Yaşlılarda kullanımı uygun olmayan ilaçlar için 2012 AGS Beer kriterleri

Organ sistemi/ Terapötik Kategori/İlaç(lar)	Öneri *Kanıt niteliği (KN) & Önerinin gücü (ÖG)*
Antikolinerjikler (TCA'lar hariç)	
Birinci kuşak antihistaminikler (tek ilaç veya kombinasyonda) Bromfeniramin Karbinoksamin Klorfeniramin Klemastin Siproheptadin Deksbromfeniramin Deksklorfeniramin Difenhidramin (oral) Doksilamin Hidroksizin Prometazin Triprolidin	**Kullanmaktan kaçının.** Yüksek antikolinerjik etki gösterir. İleri yaş ile klirens azalmaktadır. Hipnotik olarak kullanıldığında tolerans gelişmektedir. Ağız kuruluğunda, konstipasyonda ve diğer antikolinerjik etkilerde / toksisitede artmış risk ile birliktedir. Difenhidramin 'in ciddi allerjik reaksiyonların akut tedavisinde kullanılması bir istisna olarak uygun kabul edilebilir. *KN: Yüksek (Hidroksizin ve Prometazin), Orta (Diğerleri); ÖG: Güçlü*
Antiparkinson ajanlar Benztropin (oral) Triheksifenidil	**Kullanmaktan kaçının.** Antipsikotiklerin ekstrapiramidal semptomlarının giderilmesinde kullanılması önerilmemektedir. Parkinson hastalığının tedavisinde daha etkili ajanlar mevcuttur. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Antispazmotikler Belladonna alkaloidleri Klidinyum-klordiazepoksit Disiklomin Propantelin Skopolamin	**Oral sekresyonların azaltılmasında kısa dönemli palyatif tedavi dışında kullanmaktan kaçının.** Yüksek antikolinerjik etki ve belirsiz etkinlik gösterir. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Antitrombotikler	
Dipiridamol, oral kısa-etkili* *(aspirin ile kombine olan uzun süreli salınımlı preparat için geçerli değildir)*	**Kullanmaktan kaçının.** Ortostatik hipotansiyona yol açabilir. Daha etkili alternatifleri mevcuttur. IV formunun kardiyak stres testinde kullanımı uygundur. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Tiklopidin*	**Kullanmaktan kaçının.** Daha güvenilir ve etkili alternatifleri mevcuttur. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*

Tablo 12:Yaşlılarda kullanımı uygun olmayan ilaçlar için 2012 AGS Beer kriterleri(devamı)

Organ sistemi/ Terapötik Kategori/İlaç(lar)	Öneri *Kanıt niteliği (KN) & Önerinin gücü (ÖG)*
Anti-infektif	
Nitrofurantion	**Uzun süreli supresyonda kullanmaktan kaçının. CrCl <60 mL/dk olan hastalarda kullanmaktan kaçının.** Pulmoner toksisite potansiyeli vardır. Daha güvenilir alternatifleri mevcuttur. CrCl <60 mL/dk olan hastalarda idrarda yetersiz ilaç konsantrasyonuna ulaşıldığından etkinlikte azalma görülmektedir. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Kardiyovasküler	
α1- blokerler Doksazosin Prazosin Terazosin	**Antihipertansif olarak kullanmaktan kaçının.** Yüksek ortostatik hipotansiyon riski taşırlar. Hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanılması önerilmemektedir. Daha az risk taşıyan ve daha faydalı alternatif ajanlar vardır. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
α-agonistler Klonidin Guanabenz* Guanafasin* Metildopa* Rezerpin (>0.1 mg/gün)*	**Klonidin'i birinci sıra antihipertansif olarak kullanmaktan kaçının. Diğerlerini kullanmaktan kaçının.** SSS yan etkileri açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Bradikardi ve ortostatik hipotansiyona yol açabilirler. Hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanımları önerilmemektedir. *KN: Düşük; ÖG: Güçlü*
Antiaritmik ilaçlar (Klas Ia, Ic, III) Amiodaron Dofetilid Dronedaron Flekainid İbutilid Prokainamid Propafenon Kinidin Sotalol	**Atriyal fibrilasyonun birinci sıra tedavisinde antiaritmik ilaçları kullanmaktan kaçının.** Çalışmalar, yaşlı hastaların çoğunda ritm kontrolünden ziyade hız kontrolü sağlanmasının yarar-zarar dengesini korumada daha faydalı olduğunu göstermektedir. Amiodaron; tiroid hastalığı, pulmoner bozukluklar, QT intervalinde uzama gibi çok sayıda toksisite ile ilişkilidir. *KN: Yüksek ; ÖG: Güçlü*

Tablo 12:Yaşlılarda kullanımı uygun olmayan ilaçlar için 2012 AGS Beer kriterleri

Organ sistemi / Terapötik Kategori/İlaç(lar)	Öneri *Kanıt niteliği (KN) & Önerinin gücü (ÖG)*
Disopiramid	**Kullanmaktan kaçının.** Disopiramid, potent bir negatif inotroptur ve yaşlılarda kalp yetmezliğini tetikleyebilir. Güçlü antikolinerjik etkileri vardır. *KN: Düşük; ÖG: Güçlü*
Dronedaron	**Kalıcı atriyal fibrilasyon veya kalp yetmezliği olan hastalarda kullanmaktan kaçının.** Kalıcı atriyal fibrilasyon veya kalp yetmezliği olan hastalarda dronedaron'un kullanımında kötü sonuçlar rapor edilmiştir. Atriyal fibrilasyonda ritim kontrolünden çok hız kontrolü tercih edilmelidir. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Digoksin >0.125 mg/gün	**Kullanmaktan kaçının.** Kalp yetmezliğinde daha yüksek dozların kullanımı ek fayda sağlamazken toksisite riskini arttırabilir. Azalmış renal klirens toksisite riskini arttırabilir. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Nifedipin, hızlı salınımlı*	**Kullanmaktan kaçının.** Hipotansiyon potansiyeli taşımaktadır. Miyokardiyal iskemiyi arttırma riski vardır. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Spirinolakton >25 mg/gün	**Kalp yetmezliği olan veya CrCl <30ml/dk olan hastalarda kullanmaktan kaçının.** Kalp yetmezliğinde özellikle yaşlılarda >25 mg/gün üzerinde dozların kullanımı daha fazla hiperkalemi riski taşımaktadır. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Santral Sinir Sistemi	
Üçüncü kuşak TCA' lar Amitriptilin Klordiazepoksi t-amitriptilin Klomipramin Doksepin >6 mg/gün İmipramin Perfenazin-amitriptilin Trimipramin	**Kullanmaktan kaçının.** Yüksek antikolinerjik, sedatif ve ortostatik hipotansiyona yol açıcı etki taşımaktadırlar. Doksepin'in düşük doz (≤6 mg/gün) kullanımının güvenlilik profili plasebo ile benzerdir. *KN: Yüksek; ÖG: Güçlü*

Tablo 12:Yaşlılarda kullanımı uygun olmayan ilaçlar için 2012 AGS Beer kriterleri

Organ sistemi / Terapötik Kategori/İlaç(lar)	Öneri *Kanıt niteliği (KN) & Önerinin gücü (ÖG)*
Antipsikotikler, birinci - (klasik) ve ikinci - (atipik) kuşak	**Demansta davranışsal problemler için farmakolojik olmayan yöntemler yetersiz kalmadıkça ve hasta kendisine ve çevresine zarar verme potansiyeli taşımadıkça kullanmaktan kaçının.** Demansı olan hastalarda artmış serebrovasküler olay (inme) ve mortalite riski taşımaktadır. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Tioridazin Mezoridazin	**Kullanmaktan kaçının.** Yüksek antikolinerjik etki ve QT intervalinde uzama riski taşımaktadırlar. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Barbitüratlar Amobarbital* Butabarbital* Butalbital Mefobarbital* Pentobarbital Fenobarbital Sekobarbital*	**Kullanmaktan kaçının.** Yüksek fiziksel bağımlılık oranı, uykuya olan faydalarında tolerans gelişme potansiyeli ve düşük dozlarda bile doz aşımı riski taşımaktadırlar. *KN: Yüksek; ÖG: Güçlü*
Benzodiazepinler *Kısa ve orta etkili olanlar:* Alprazolam Estazolam Lorazepam Oksazepam Temazepam Triazolam *Uzun etkili olanlar:* Klorazepat Klordiazepoksit Klordiazepoksit-amitriptilin Klidinyum-klordiazepoksit Klonazepam Diazepam Flurazepam Kuazepam	**İnsomnia, ajitasyon veya deliryum tedavisinde benzodiazepinleri (herhangi biri) kullanmaktan kaçının.** Yaşlılarda benzodiazepinlere olan hassasiyet artmıştır ve uzun etkili olanların metabolizması azalmıştır. Genel itibariyle tüm benzodiazepinler, yaşlılarda kognitif bozukluk, deliryum, düşme, kırık ve motorlu taşıt kazası riskini arttırmaktadır. Epilepsi, REM uykusu bozuklukları, benzodiazepin yoksunluğu, etanol yoksunluğu, ciddi anksiyete bozukluklarının tedavisinde, cerrahi işlemlerin anestezisinde, yaşam sonu bakımda kullanımı yerinde olabilir. *KN: Yüksek; ÖG: Güçlü*

Tablo 12:Yaşlılarda kullanımı uygun olmayan ilaçlar için 2012 AGS Beer kriterleri

Organ sistemi / Terapötik Kategori/İlaç(lar)	Öneri *Kanıt niteliği (KN) & Önerinin gücü (ÖG)*
Gastrointestinal	
Metoklopramid	**Gastroparezi tedavisi dışında kullanmaktan kaçının.** Tardiv diskinezi de dahil olmakla beraber ekstrapiramidal etkilere yola açabilmektedir. Kırılgan yaşlılarda risk artabilmektedir. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Mineral yağı, oral kullanılan	**Kullanmaktan kaçının.** Aspirasyon ve yan etki ihtimali daha fazladır. Daha güvenli alternatifleri mevcuttur. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Trimetobenzamid	**Kullanmaktan kaçının.** En zayıf etkili antiemetik ilaçlardan biridir. Ekstrapiramidal yan etkilere yola açabilmektedir. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Ağrı Kesiciler	
Meperidin	**Kullanmaktan kaçının.** Yaygın kullanılan dozlarda etkili bir oral analjezik değildir. Nörotoksisiteye yol açabilmektedir. Daha güvenli alternatifleri mevcuttur. *KN: Yüksek; ÖG: Güçlü*
COX-selektif olmayan NSAİİ, oral Aspirin >325 mg/gün Diklofenak Diflunisal Etodolak Fenoprofen İbuprofen Ketoprofen Meklofenamat Mefenamik asit Meloksikam Nabumeton Naproksen Okzaprozin Piroksikam Sulindak Tolmetin	**Diğer alternatifleri etkisiz kalmadıkça ve hasta, gastroprotektif ajan (PPI veya mizoprostol) kullanmadıkça kronik kullanımından kaçının.** ≥75 yaş veya oral/parenteral kortikosteroid, antikoagülan veya antiplatelet ajan kullanan yüksek risk grubunda GİS kanama/peptik ülser hastalığı riskini arttırmaktadır. PPI veya mizoprostol kullanımı riski azaltmaktadır ancak ortadan kaldırmamaktadır. NSAİİ bağlı üst GİS ülseri, gros kanama veya perforasyon oranı 3-6 ay süreyle tedavi alan hastada %1, 1 yıl süreyle tedavi alan hastada %2-4 civarındadır. Bu artış tedavi süresi uzadıkça sürmektedir. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*

Tablo 12:Yaşlılarda kullanımı uygun olmayan ilaçlar için 2012 AGS Beer kriterleri

Organ sistemi / Terapötik Kategori/İlaç(lar)	Öneri *Kanıt niteliği (KN) & Önerinin gücü (ÖG)*
İndometazin Ketorolak, parenteral form dahil	**Kullanmaktan kaçının.** Yüksek risk grubunda (bknz. COX -selektif olmayan NSAİİ) GİS kanama/peptik ülser hastalığı riskini arttırmaktadır. Tüm NSAİİ arasında indometazin en fazla yan etki profiline sahiptir. *KN: Orta (İndometazin), Yüksek(Ketorolak); ÖG: Güçlü*
Pentazosin*	**Kullanmaktan kaçının.** Mikst agonist ve antagonist olan diğer narkotik ilaçlara kıyasla konfüzyon ve halüsinasyon gibi SSS yan etkileri daha sıktır. Daha güvenli alternatifleri mevcuttur. *KN: Düşük; ÖG: Güçlü*
İskelet kası gevşeticiler Karizoprodol Klorzoksazon Siklobenz aprin Metaksalon Orfenadrin	**Kullanmaktan kaçının.** Kas gevşeticilerin çoğu, antikolinerjik yan etkiler, sedasyon, artmış kırık riski nedenleriyle yaşlılar tarafından zayıf tolere edilirler. Yaşlıların tolere edebildiği dozlarda etkileri tartışmalıdır. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*

*Nadir kullanılan ilaçlar. IV: İntravenöz, CrCl: Kreatinin klirensi, SSS: Santral sinir sistemi, REM: Rapid eye movement, ADH: Antidiüretik hormon, GİS: Gastrointestinal sistem, PPİ: Proton pompa inhibitörü, NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaç, COX: Siklooksijenaz, KN: Kanıt niteliği, ÖG: Önerinin gücü

Tablo 13:Yaşlılarda İlaç-Hastalık veya İlaç-Sendrom Etkileşimine Yol Açarak Hastalık veya Sendromu Şiddetlendirebilecek Uygun Olmayan İlaç Kullanımı için 2012 AGS Beer Kriterleri

Hastalık veya Sendrom	İlaç(lar)	Öneri *Kanıt niteliği (KN) & Önerinin gücü (ÖG)*
Kardiyovasküler		
Kalp yetmezliği	NSAİİ'lar ve COX -2 inhibitörleri	
	Nondihidropiridin KKBleri (yalnızca sistolik kalp yetmezliğinde kaçının) Diltiazem Verapamil	**Kullanmaktan kaçının.** Sıvı retansiyonunu tetikleyebilir ve/veya kalp yetmezliğini alevlendirebilir.
	Pioglitazon, roziglitazon	*KN: Orta (NSAİİ'ler, KKBleri, Dronedaron), Yüksek (Tiazolidinedionlar), Düşük (Silostazol); ÖG: Güçlü*
	Silostazol Dronedaron	
Senkop	Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI'leri) Periferal α blokerler Doksazosin Prazosin Terazosin	**Kullanmaktan kaçının.** Ortostatik hipotansiyon ve bradikardi riskini arttırır.
	Üçüncü kuşak TCA'lar	*KN: Yüksek (α blokerler), Orta (AChEI'leri, TCA'lar ve antipsikotikler); ÖG: Güçlü (AChEI'leri, TCA'lar), Zayıf (α blokerler ve antipsikotikler)*
	Klorpromazin, tioridazin ve olanzapin	
Merkezi Sinir Sistemi		
Kronik nöbetler veya epilepsi	Bupropion Klorpromazin Klozapin Maprotilin Olanzapin Tioridazin Tiotiksen Tramadol	**Kullanmaktan kaçının.** Nöbet eşiğini düşürür; nöbetleri kontrol altında olan hastalarda alternatif ajanların etkili olmadığı durumlarda kullanılması uygun olabilir. *KN: Orta ; ÖG: Güçlü*
Deliryum	Tüm TCA'lar Antikolinerjikler Benzodiazepinler Klorpromazin Kortikosteroidler H_2 reseptör antagonistleri Meperidin Sedatif hipnotikler Tioridazin	**Kullanmaktan kaçının.** Deliryum gelişmiş olan veya gelişme riski yüksek olan hastalarda kullanmaktan kaçının. Yaşlılarda deliryum gelişimini tetikler veya kötüleştirir. Yoksunluk semptomlarının önüne geçmek için kronik kullanılan ilaçlar ı tedrici azaltın . *KN: Orta ; ÖG: Güçlü*

Tablo 13:Yaşlılarda İlaç-Hastalık veya İlaç-Sendrom Etkileşimine Yol Açarak Hastalık veya Sendromu Şiddetlendirebilecek Uygun Olmayan İlaç Kullanımı için 2012 AGS Beer Kriterleri

Hastalık veya Sendrom	İlaç(lar)	Öneri *Kanıt niteliği (KN) & Önerinin gücü (ÖG)*
Demans & Kognitif bozukluk	Antikolinerjikler Benzodiazepinler H_2 reseptör antagonistleri Zolpidem Antipsikotikler, kronik veya lüzumu halinde kullanımları	**Kullanmaktan kaçının.** MSS yan etkilerine yol açtığında kullanımlarından kaçının. Hasta kendisine veya çevresine zarar vermedikçe ve diğer farmakolojik olmayan seçenekler başarısız olmadıkça demansta davranış problemleri için antipsikotik kullanımından kaçının. Demansı olan bireylerde antipsikotik kullanımının artmış serebrovasküler olay (inme) ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. *KN: Yüksek ; ÖG: Güçlü*
Düşme ve kırık geçmişi	Antikonvülzanlar Antipsikotikler Benzodiazepinler Nonbenzodiazepin hipnotikler Eszopiklon Zaleplon Zolpidem TCA'lar / SSRI'lar	**Daha güvenli alternatifleri oldukça bunları kullanmaktan kaçının. Nöbet dışında antikonvülzan kullanmaktan kaçının.** Ataksi, bozulmuş psikomotor fonksiyon, senkop ve tekrarlayan düşmelere yol açabilmektedirler. Kısa etkili benzodiazepinler, uzun etkili benzodiazepinlerden daha güvenli değildir. *KN: Yüksek ; ÖG: Güçlü*
İnsomnia	Oral dekonjestanlar Psödoefedrin Fenilefrin stimülanları Amfetamin Metilfenidat Pemolin Teobromin Teofilin Kafein	**Kullanmaktan kaçının.** SSS stimülan etkiler *KN: Orta; ÖG: Güçlü*
Parkinson hastalığı	Tüm antipsikotikler (ketiapin ve klozapin dışında) Antiemetikler Metoklopramid Proklorperazin Prometazin	**Kullanmaktan kaçının.** Dopamin reseptör agonistleri parkinsonyan semptomları kötüleştirebilir. Ketiapin ve klozapin'in, Parkinson hastalığı kliniğini kötüleştirme potansiyeli daha düşüktür. *KN: Orta ; ÖG: Güçlü*

Tablo 13:Yaşlılarda İlaç-Hastalık veya İlaç-Sendrom Etkileşimine Yol Açarak Hastalık veya Sendromu Şiddetlendirebilecek Uygun Olmayan İlaç Kullanımı için 2012 AGS Beer Kriterleri

Hastalık veya Sendrom	İlaç(lar)	Öneri *Kanıt niteliği (KN) & Önerinin gücü (ÖG)*
Gastrointestinal		
Kronik konstipasyon	Üriner inkontinans için kullanılan oral antimuskarinikler Darifenasin Fesoterodin Oksibutinin (oral) Solifenasin Tolterodin Trospiyum Nondihidropiridin KKB Diltiazem Verapamil Tek ajan veya kombinasyonda birinci kuşak antihistaminikler Bromfeniramin (çeşitli) Karbinoksamin Klorfeniramin Klemastin (çeşitli) Siproheptadin Deksbromfeniramin Deksklorfeniramin Difenhidramin Doksilamin Hidroksizin Prometazin Triprolidin Antikolinerjikler/antispazmodikler Antipsikotikler Belladonna alkaloidleri Klidinyum -klordiazepoksit Disiklomin Hiyosiyamin Propantelin Skopolamin Üçüncü kuşak TCA'lar (Amitriptilin, klomipramin, doksepin, imipramin ve trimipramin	**Kullanmaktan kaçının.** Konstipasyonu kötüleştirebilir. Üriner inkontinans için olan ajanlar ve antimuskariniklerin bu potansiyelleri farklılıklar göstermektedir. Konstipasyon gelişmesi hâlinde alternatif ajanları değerlendirin. *KN: Yüksek (Üriner inkontinans için), Orta/Düşük (Diğerleri); ÖG: Güçlü*
Gastrik veya duodenal ülser geçmişi	Aspirin (>325 mg/gün) COX-2 selektif olmayan NSAİİ'lar	**Alternatifleri yeterli etki gösterdikçe ve hasta gastroprotektif ajan (PPI veya mizoprostol) almadıkça kullanmaktan kaçının.** Mevcut ülseri kötüleştirebilir veya yeni ülserlere yol açabilir. *KN: Orta; ÖG: Güçlü*

Tablo 13:Yaşlılarda İlaç-Hastalık veya İlaç-Sendrom Etkileşimine Yol Açarak Hastalık veya Sendromu Şiddetlendirebilecek Uygun Olmayan İlaç Kullanımı için 2012 AGS Beer Kriterleri

Hastalık veya Sendrom	İlaç(lar)	Öneri *Kanıt niteliği (KN) & Önerinin gücü (ÖG)*
Böbrek/Üriner Sistem		
Evre IV - V KBY	NSAİİ'lar Triamteren (yalnız veya kombinasyonda)	**Kullanmaktan kaçının.** Böbrek hasarı riskini arttırabilir. Akut böbrek hasarı riskini arttırabilir. *KN: Orta (NSAİİ'lar), Düşük (Triamteren); ÖG: Güçlü (NSAİİ'lar), Zayıf (Triamteren)*
Kadınlarda üriner inkontinans (tüm tipleri)	Oral ve transdermal östrojen (intravajinal östrojenler hariç)	**Kadınlarda kullanmaktan kaçının.** İnkontinansta artış. *KN: Yüksek; ÖG: Güçlü*
Alt üriner sistem yakınmaları, benign prostat hiperplazisi	İnhale antikolinerjik ajanlar Güçlü antikolinerjik ilaçlar, üriner inkontinans için antimuskarinikler hariç,	**Erkeklerde kullanmaktan kaçının.** Üriner retansiyona yol açabilir. *KN: Orta; ÖG: Güçlü (İnhale ajanlar), Zayıf (Diğerleri)*
Stres veya mikst üriner inkontinans	α blokerler Doksazosin Prazosin Terazosin	**Kadınlarda kullanmaktan kaçının.** İnkontinansa kötüleşme *KN: Orta; ÖG: Güçlü*

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaç, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, TCA: Trisiklik antidepresan, SSRI: Selektif serotonin gerialım inhibitörü, SSS: Santral sinir sistemi, COX: Siklooksijenaz, KN: Kanıt niteliği, ÖG: Önerinin gücü

Tablo 14:Yaşlılarda Dikkatli Kullanılması Gereken Uygun Olmayan İlaç Kullanımı için 2012 AGS Beer Kriterleri

İlaç(lar)	Öneri *Kanıt niteliği (KN) & Önerinin gücü (ÖG)*
Kardiyak olaylardan primer korunmada aspirin	**≥80 yaş hastalarda dikkatli kullanın.** ≥80 yaş bireylerde fayda-risk dengesine dair kanıtların yetersiz olması *KN: Düşük, ÖG:Zayıf*
Dabigatran	**≥75 yaş veya CrCl <30 mL/dk olan hastalarda dikkatli kullanın.** ≥75 yaş hastalarda varfarin ile karşılaştırıldığında artış kanama riski ile birliktedir. Crcl <30 mL/dk olan hastalarda etkinlik ve güvenlik kanıtlarının yetersiz olması. *KN: Orta , ÖG:Zayıf*
Prasugrel	**≥75 yaş hastalarda dikkatli kullanın.** Yaşlılarda kanama riski artar. Yüksek riskli yaşlı bir hastada (ör: MI geçmişi veya diyabeti olan) risk ile sağlanacak fayda dengelenebilmektedir. *KN: Orta , ÖG:Zayıf*
Antipsikotikler Karbamazepin Karboplatin Sisplatin Mirtazapin SNRI'lar SSRI'lar TCA'lar Vinkristin	**Dikkatli kullanın.** Uygunsuz ADH sendromuna veya hiponatremiye neden olabilir veya kötüleştirebilir. Artmış risk nedeniyle yaşlılarda ilaca başlarken veya doz değişikliği yapılırken sodyum düzeylerinin monitörize edilmesi gerekmektedir. *KN: Orta , ÖG: Güçlü*
Vazodilatörler	**Dikkatli kullanın.** Senkop öyküsü olan hastada senkop epizodlarına neden olabilir. *KN: Orta , ÖG:Zayıf*

CrCl: Kreatinin klirensi, SNRI: Serotonin Norepinefrin Gerialım İnhibitörü, SSRI: Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörü, TCA: Trisiklik Antidepresan, MI: Miyokard İnfarktüsü

EK-2

ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 647 18.07.2016

Sayın Prof.Dr.Ahmet Turan IŞIK.

Kurulumuz tarafından 14.07.2016 tarih ve 2801-GOA protokol numaralı 2016/19-06 karar numarası ile görüşülen "**Geriatrik Olgularda Polifarmasinin Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme Parametreleri Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122581 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

EK-2

ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2801-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Geriatrik Olgularda Polifarmasinin Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme Parametreleri Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI ADI SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Ahmet Turan IŞIK	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

EK-2

ETİK KURUL ONAYI

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2016/19-06**	**Tarih:14.07.2016**
	Prof.Dr.Ahmet Turan IŞIK'ın sorumlusu olduğu **"Geriatrik Olgularda Polifarmasinin Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme Parametreleri Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KİRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Seyda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	