



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ADYAMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI
KLİNİĞİNDE 65 YAŞ VE ÜZERİ YATAN HASTALARDA KULLANILAN
İLAÇLARIN BEERS KRİTERLERİ VE AVRUPA BİRLİĞİ LİSTESİNE
GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Turgay SELÇUK

DANIŞMAN

Dr Öğr. Üyesi Nurhan BİLEN

ADYAMAN 2020



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ADYAMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI
KLİNİĞİNDE 65 YAŞ VE ÜZERİ YATAN HASTALARDA KULLANILAN
İLAÇLARIN BEERS KRİTERLERİ VE AVRUPA BİRLİĞİ LİSTESİNE
GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Turgay SELÇUK

DANIŞMAN

Dr Öğr. Üyesi Nurhan BİLEN

ADYAMAN 2020

ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Nurhan BİLEN danışmanlığında Dr. Turgay SELÇUK tarafından yapılan “Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde 65 yaş ve üzeri yatan hastalarda kullanılan ilaçların Beers Kriterleri ve Avrupa Birliği Listesine göre değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr.

**Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması,yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Nurhan BİLEN'e,

Uzun ve yorucu uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma,

Beraber çalıştığım tüm dahiliye asistanı arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr.Turgay SELÇUK

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	VII
TABLOLAR DİZİNİ	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Yaşlılığın Tanımı.....	2
2.1.1. Biyolojik yaşlanma	3
2.2. Yaşlılarda Görülen Fizyolojik Değişiklikler	3
2.2.1. Kardiyovasküler sistem.....	3
2.2.2. Solunum Sistemi	4
2.2.3. Genito-Üriner Sistem.....	4
2.2.4. Gastrointestinal Sistem	5
2.2.5. Kas iskelet sistemi	7
2.2.6. Sinir Sistemi.....	7
2.3. Yaşlılarda İlaç Kullanımı	8

2.3.1. Yaşlılarda Doğru İlaç Kullanımında Dikkate Alınması Gereken Durumlar	8
2.3.2. Yaşlılarda Farmakokinetik ve Farmokodinamik Değişiklikler	8
2.3.2.1. Yaşlılarda Farmakokinetik Değişiklikler	9
2.3.2.1.1. İlaç Emilimi	9
2.3.2.1.2. İlaç Dağılımı	9
2.3.2.1.3. İlaç Metabolizması	10
2.3.2.2. Yaşlılarda Farmakodinamik Değişiklikler	11
3.1. Polifarmasi.....	12
3.1.1. Polifarmasi tanımı ve sınıflaması	12
3.1.2. Polifarmasi Epidemiyoloji	13
3.1.3. Polifarmasi Etyolojisi	14
3.1.3.1. Sağlık Sistemiyle İlgili Faktörler	15
3.1.3.2. Demografik faktörler.....	15
3.1.3.2.1. Yaş	15
3.1.3.2.2. Cinsiyet.....	16
3.1.3.2.3. Sosyoekonomik Faktörler.....	16
3.1.3.2.4. Hastalık İle İlgili Faktörler	16
3.1.3.2.5. Tıbbi Tedaviler	16
3.1.3.2.6. Hasta Davranışı	17
3.1.3.3. Doktorlar ile İlgili Faktörler.....	17
3.1.3.3.1. Tıbbi Klavuzlar.....	17
3.1.3.3.2. Reçete Alışkanlıkları	17
3.1.3.3.3. Doktor Davranışı	18
3.1.3.3.4. Hasta ve Doktor Arasındaki Etkileşime İlişkin Faktörler	18
3.1.4. Polifarmasi'nin Sonuçları	18
3.1.4.1. Artan Sağlık Maliyetleri.....	18
3.1.4.2. Olumsuz İlaç Reaksiyonları	19
3.1.4.3. İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	19
3.1.4.4. İlaç Uyumsuzluğu	20
3.1.4.5. İşlevsellikte Azalma	20
3.1.4.6.Kognitif Bozukluk.....	20

3.1.4.7. Üriner İnkontinans	21
3.1.4.8. Beslenme	21
3.1.5. Akılcı Farmakoterapi ve Polifarmasi Yönetiminde Stratejiler	21
3.1.6. Polifarmasiyi Tanımlamak için Kullanılan Değerlendirme Araçları.....	23
3.1.7. Beers Kriterleri	24
3.1.8. Avrupa Birliği Uygunsuz İlaç Listesi (EU7-PIM).....	25
4. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	27
4.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	27
4.3. ETİK KURUL ONAYI	28
5. BULGULAR.....	29
6. TARTIŞMA	41
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
8. KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
AGD	:Amerikan Geriatri Derneği
CYP	:Sitokrom P450
EU(7)-PIM'list	:Avrupa Birliği Uygunsuz İlaç Listesi
FEV1	:İlk Saniyedeki Zorlu Eksprasyon Hacmi
FRV	:Fonksiyonel Rezerv Hacim
GİS	:Gastrointestinal Sistem
ICD-10	:Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10
NSAİD	:Steroid Olmayan Anti Enflamatuar İlaç
PUİ	:Potansiyel Uygunsuz İlaç
RV	:Reziduel Volum
SSS	:Santral Sinir Sistemi
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VA / Q	:Ventilasyon-Perfüzyon Oranı

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye Nüfusunun Yaş Gruplarına Göre Dağılımı (TÜİK, 2017)	2
Şekil 2. Yaşlılarda Çoklu İlaç Kullanımı İle İlgili Temel Faktörler	15
Şekil 3. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	29
Şekil 4. Yaş Gruplarının, Hasta sayısı ve Cinsiyete Göre Dağılımı	29
Şekil 5. Yaş Grupların Hastanede Yatılan Gün Sayısına Göre Dağılımı.....	31
Şekil 6. Gruplarının Polifarmasi Görülme Sıklığına Göre Dağılımı	33
Şekil 7. Cinsiyete Göre Polifarmasi Dağılımı.....	34
Şekil 8. Yaş Gruplarında Beers Kriterlerine Göre Uygunsuz İlaç Dağılımı.....	34
Şekil 9. Yaş Gruplarında EU(7)-PIM Listesine Göre Uygunsuz İlaç Dağılımı.....	36

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. UygunsuZ ilaç izleme kriterleri.....	24
Tablo 2.Yaşa ve Cinsiyete Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	30
Tablo 3. Uluslar Arası Hastalık Sınıflamasına (ICD)-10'a Göre Hastalık Tanı Grupları ile Kronik Hastalık Gruplarının Hasta Dağılım Çizelgeleri	31
Tablo 4. Kullanılan İlaç Sayısı ve Polifarmasi Dağılımı	32
Tablo 5. Hastaların ICD-10 'a Göre Hastalık Tanı Gruplarında; Polifarmasi ve UygunsuZ İlaç Kullanım (Beers Kriterleri ve EU(7)-PIM Listesine Göre) Dağılımları	35
Tablo 6. UygunsuZ İlaç Kullanım Sıklığı ve Dağılımı	36
Tablo 7. Beers Kriterlerine Göre UygunsuZ İlaç Dağılımı	37
Tablo 8. Beers Kriterlerine Göre UygunsuZ Kabul Edilen İlaçların, UygunsuZluk Nedenlerinin Dağılımı.....	38
Tablo 9. EU(7)-PIM Listesine Göre UygunsuZ İlaç Dağılımı	39
Tablo 10. EU(7)-PIM Listesine Göre UygunsuZ Kabul Edilen İlaçların, UygunsuZluk Nedenlerinin Dağılımı.....	40

ADİYAMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE 65 YAŞ VE ÜZERİ YATAN HASTALARDA KULLANILAN İLAÇLARIN BEERS KRİTERLERİ VE AVRUPA BİRLİĞİ LİSTESİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Yaşlanmayla karaciğer-böbrek fonksiyonları azalırken, kronik hastalıklar artmakta, her bir kronik hastalık için sürekli ve birden fazla ilaç kullanımı gerekmektedir. İlaçlar etkileşimlerine dikkat edilmeksizin reçete edildiğinde, yaşlıların ilaç yan etki riskleri artmaktadır. Bunları önlemek için sakıncalı ilaçları açıklayan kılavuzlar(Beers gibi) yayınlanmıştır. Araştırmamızda bir iç hastalıkları servisinde yatan yaşlıların, yatış süresince kullandıkları ilaçların, polifarmasi açısından ve güncellenen Beers kriterlerine ve Avrupa Birliği Uygunsuz İlaç Listesi'ne göre, uygun olup olmadıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Retrospektif özellik gösteren çalışmamız; bir iç hastalıkları kliniğine yatan 65 yaş ve üstü, 100 hasta içermiştir. Hastaların, güncel sağlık durumları ve sosyo-demografik özelliklerine ilişkin veriler, aynı kişilerin, yattıkları sürece kullandıkları ilaçlar sağlık kayıtlarından elde edilmiştir. Her bir yaşlının kullandığı ilaçlar, Beers-2012 kriterlerine ve Avrupa Birliği Uygunsuz İlaç Listesi'ne göre değerlendirilmiştir. Toplanan veriler SPSS22.0 ile analiz edilmiş, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: Katılımcılardan kadınların yaş ortalaması 76.89 ± 8.72 , erkeklerin yaş ortalaması ise 77.28 ± 6.06 idi. Yüzde 63'ü kadındı. Katılımcıların %97 'sinin bir veya daha fazla kronik ek hastalığı vardı. Yüzde %63'ünde, 5 veya üzeri ilaç kullanımı (polifarmasi) tesbit edildi. Beers-2012 kriterlerine ve Avrupa Birliği Uygunsuz İlaç Listesi'ne göre en sık kullanılan uygunsuz ilacın metoklopramid olduğu bulundu.

Sonuç: Yaşlıların çoğu, bir veya birden fazla uygunsuz ilaç kullanmaktaydı. Uygunsuz ilaç kullanımının azaltılması için Beers ve Avrupa Birliği Uygunsuz İlaç

Listesi'ne göre uygunsuz ilaçların saptanarak, yerine güvenilir alternatiflerinin kullanılması ve uygunsuz etkileşimleri azaltabilmek için sıkıca sorgulanması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı, polifarmasi, ilaç kullanımı



**EVALUATION OF THE DRUGS USED IN 65-YEARS AND OVER
INPATIENTS WHICH ARE BEING TREATED IN ADIYAMAN
EDUCATION AND RESEARCH HOSPITAL INTERNAL MEDICINE
CLINIC, ACCORDING TO THE BEERS CRITERIA AND EUROPEAN
UNION LIST**

ABSTRACT

Aim: As aging decreases liver-kidney functions, chronic diseases increase, and more than one drug should be used continuously for each chronic disease. When drugs are prescribed regardless of their interaction, the elderly patients have an increased risk of drug side effects. Guidelines describing the inconvenient drugs (such as BEERS) have been published to prevent these. In our study, it was aimed to evaluate whether the elderly people who are hospitalized in an internal diseases clinic are suitable for polypharmacy and the drugs used during hospitalization according to the updated BEERS criteria and the European Union List of Inappropriate Medications.

Material and Method: Our retrospective study included 100 people aged 65 years and over who were admitted to an internal medicine clinic. Data on their current health status and socio-demographic characteristics, and the drugs used by the same people were obtained from their health records. The drugs used by each elderly person were evaluated according to the Beers-2012 criteria and the European Union inappropriate drugs list. The collected data were analyzed by SPSS22.0 and the statistical significance level was considered as $p < 0.05$.

Results: The average age of the women was 76.89 ± 8.72 and the average age of the men was 77.28 ± 6.06 . 63 percent were women. 97% of the participants had one or more chronic co morbidities. Drug use (polypharmacy) of ≥ 5 or above was detected in 63%. According to the criteria of Beers-2012 and European Union List of Inappropriate Drugs, it was found that the most used inappropriate drug is metoclopramide.

Conclusion: Most of the elderly used one or more incompatible drugs. In order to reduce inappropriate drug use, it is recommended to identify inappropriate drugs with BEERS and similar guides, to use reliable alternatives instead, and to question the use of over-the-counter medicines and herbal products in order to reduce inappropriate interactions.

KeyWords: Elderly, polypharmacy, drug use



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerdeki hızla artan yaşlı bireyler sağlık sistemleri için en önemli zorluklardan birini oluşturmaktadır. Artan yaşam süresi, esas olarak sosyal yardım ve tıbbi bakım hizmetlerinin iyileştirilmesinin yanı sıra iyileştirilmiş yaşam koşullarından kaynaklanmaktadır. Modern farmakoterapi, kronik hastalıkların olumsuz sonuçlarını onlarca yıla kadar yavaşlatarak ve geciktirerek bu fenomene katkıda bulunabilir. Yaşlılarda, hem yaşlanma ile ilgili normal değişiklikler hem de bazı organ fonksiyonlarında yaşa bağlı düşüş nedeniyle, birçok ilacın etkileri genç hastalarda gözlenenden farklıdır. Farmakolojik etkide bir artış veya azalma istenmeyen ilaç reaksiyonları olasılığının artmasına neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı, yaşlılarda ilaç etkisini tahmin etmek, karmaşık ve zorlu bir konudur. Doktorlar yaşlı hastaları tedavi ederken, ilaç yan etkilerini iyi değerlendirip kar zarar dengesine göre kabul edilebilir uygun kombinasyonu belirlemelidir. Ne yazık ki, hastalıkları etkili bir şekilde tedavi etmek ve hastalara zarar vermekten kaçınmak arasındaki dengenin sağlanması, birden fazla kronik hastalığı olan yaşlı hastalarda çok zordur. Gerçekten de, ilaca bağlı morbidite ve mortalite yaşlı yetişkinler arasında önemli sağlık sorunları olmaya devam etmektedir.

Uygunsuz reçeteleme, kabul görmüş tıbbi standartlara uymayan, faydasından çok risk taşıyan ilaç reçetesi olarak adlandırılır. Uygunsuz reçeteyi ölçmek/tespit etmek için varolan yaklaşımlar arasında ilaç sayımı, Beers kriterleri ve Avrupa Birliği Uygunsuz İlaç Listesi gibi incelemeler sayılabilir. Bu tezin amacı, bir dahiliye servisinde yatan yaşlı hastalarda kaçınılması gereken ilaçları tanımlamak, bu ilaçların kullanımıyla gözlemlenebilecek olumsuzluklara karşı klinisyenlerin dikkatini çekmektir.

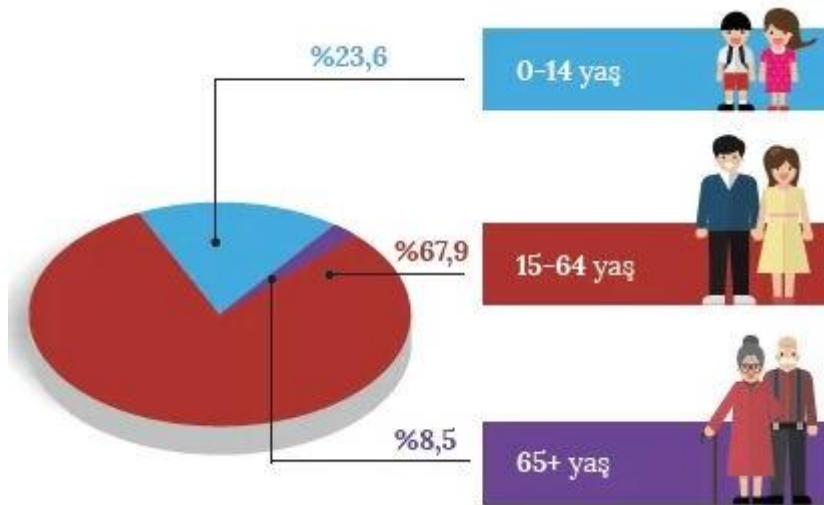
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşlılığın Tanımı

Yaşlanma, canlı organizmaların zaman içinde bireysel gelişiminde meydana gelen, dinamik ve geri dönüşümsüz fizyolojik bir süreçtir. Yaşlanma çoğu biyologa göre, yaşamın dördüncü dekatından başlar ve ölümle, biyolojik yaşamın sona ermesiyle sona erer. İnsan yaşlanma süreci karmaşık ve bireyseldir, biyolojik, psikolojik ve sosyal alanda gerçekleşir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yaşlılığı kronolojik olarak yaşlılık sınırı 64 yaşın bitimi, 65 yaşın başlaması olarak kabul etmiş ve bunu 3 evreye ayırmıştır:

1. 65-74 yaş arası; erken yaşlılık evresi
2. 75-84 yaş arası; orta yaşlılık evresi
3. 85 yaş ve üzeri; ileri yaşlılık evresi

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, Türkiye'de 65 yaş ve üstü yaşlı nüfus 2013 yılında 5.891.694 iken, son 5 yılda% 17 oranında artarak 2017 yılında 6.895.385 kişiye yükselmiştir (Şekil 1.). Nüfus projeksiyonlarına göre, Türkiye'de nüfusun yaşlı oranının 2023'te, %10,2, 2030'da %12,9, 2040'ta %16,3, 2060'ta %22,6 ve 2080'de % 25,6 olması beklenmektedir (2).



Şekil 1. Türkiye Nüfusunun Yaş Gruplarına Göre Dağılımı (TÜİK, 2017)

2.1.1. Biyolojik yaşlanma

Biyolojik yaşlanma, geri dönüşümsüzlüğün doğal ve kronolojik bir sürecidir. Metabolizma ve hücrelerin fizyo-kimyasal özelliklerinde, kendiliğinden regülasyon ve rejenerasyonun bozulmasına, doku ve organlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Bu anatomik ve fizyolojik değişiklikler, hastalıkların indüklediğinin aksine yaşa bağlı olarak daha öngörülebilir değişiklikler gösteren bir terim olan *yaşlanma* sürecini tasvir eder. Biyolojik yaşlanmada gözlenen belki de en önemli yapısal değişiklik, vücut yapısının tüm seviyelerinde anormal adaptasyon ve sistemik dengesizliklere yol açan, düzenleyici mekanizmaların zayıflığı veya başarısızlığıdır (3).

2.2. Yaşlılarda Görülen Fizyolojik Değişiklikler

Yaşlanma, birçok organ sisteminde ilerleyici yapısal değişikliklerin yanı sıra hücresel fonksiyonun kademeli olarak azalması ile karakterize doğal, ilerleyici ve kaçınılmaz bir biyolojik süreçtir. Yaşlanma ile beraber doku ve sistemlerde gözlenen olağan değişiklikler gerek ilaç metabolizması ve gereksede ilaç-ilaç etkileşimi gibi faktörler açısından önem arz etmektedir.

2.2.1. Kardiyovasküler sistem

Yaşlanma kardiyovasküler sistemde değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, yaşla beraber görülme sıklığı artan hastalıklar (izole sistolik hipertansiyon, diyastolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği, atriyoventriküler iletim kusurları ve aort kapak kalsifikasyonu) için zemin hazırlar. Yaşlanma ile ilişkili kardiyovasküler sistemdeki fizyolojik değişimler (4);

1. Bağ dokusu hücrelerinin sayısında bir artış ve kalsiyum ve lipofusin birikiminin yanı sıra amiloid dejenerasyonu, yağ dejenerasyonunun neden olduğu elastikiyette azalma ve arteriyel sistemin sertliğindeki artış,
2. Beta adrenerjik reseptör stimülasyonuna yanıt verme, baroreseptörlere ve kemoreseptörlere karşı reaktivitenin azalması ve dolaşımdaki katekolaminlerdeki artış.

3. Arter duvarlarının intima hiperplazisi ile kalınlaşması, medyanın kollajenizasyonu ve elastik liflerde kalsiyum ve fosfat birikimi yaşlanma ile birlikte olan değişiklikler olarak özetlenebilir.

2.2.2. Solunum Sistemi

Akciğerin fizyolojik yaşlanması, alveollerin dilatasyonu, hava boşluklarının genişlemesi, gaz değişim yüzey alanında azalma ve periferik hava yolları için destek dokusunun kaybı (senil amfizem) olarak tanımlanır (1). Akciğer esnekliği ve bronşiyol ve alveol sayısı azalır, fizyolojik ölü boşluk artar. Ayrıca yaşla beraber göğüs duvarının solunum işine olan uyumu da azalır. Akciğerlerde yaşla beraber oluşan değişimlerin klinik yansımaları ise aşağıda belirtildiği gibidir;

1. Yaşlı bireylerde artmış rezidual volum (RV) ve fonksiyonel rezerv hacmin (FRV) yanı sıra yaşlı bireylerde birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) değerlerinde azalma olur.
2. Yaşla artan hava yollarının erken kapanması sonucunda Ventilasyon-perfüzyon oranı (VA / Q) heterojenliği artar.
3. Karbon monoksit difüzyonu yaşla birlikte azalır ve esas olarak yüzey alanı kaybını yansıtır.

Bu değişikliklere rağmen, solunum sistemi, tüm yaşam süresi boyunca istirahat ve efor sırasında yeterli gaz değişimini koruyabilir, arteriyel oksijen basıncında hafif bir azalma olurken, arteriyel karbondioksit basıncında önemli bir değişiklik olmaz (5).

2.2.3. Genito-Üriner Sistem

Yaşlanmayla beraber böbreklerin hacminde ve ağırlığında kademeli bir azalma meydana gelir, toplam böbrek hacmi, azalan kortikal hacim ve kompanse edici medüller hacim artışı nedeniyle yaklaşık 50 yaşlarında sabit kalır, ancak 50 yaşın üzerindeki yaşlarda azalır. Böbrek başına yaklaşık 700.000 ila 1.8 milyon fonksiyonel nefron vardır; bu sayı artmış nefroskleroz ile yaşlanmaya bağlı olarak giderek azalmaktadır. Nefroskleroz prevelansı 29 yaşından küçük sağlıklı bireyler için % 2,7'den 70 yaş üstü sağlıklı bireyler için % 73'e kadar yaşlanma ile artmaktadır. Bununla beraber, serum kreatinin konsantrasyonu yaşla birlikte çok az değişmektedir. Bunun nedeni ise, kas hücresi kütlelerinde yaşla bağlı oluşan azalmanın

glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayla paralel seyirde olmasıdır (6). Böbrek fonksiyonundaki bu gerilemenin yaşlı hastaların klinik yönetimi için önemli sonuçları vardır. Fonksiyonel nefron rezerv kaybı ile yaşa bağlı nefroskleroz, şüphesiz yaşlı hastaları akut böbrek hasarına daha duyarlı hale getirir (6, 7).

Mesane fonksiyonu yaşlanma ile birlikte değişir. Yaşlanan mesane, detrüör kasının aşırı aktivitesi, bozulmuş senkronize kasılması veya her ikisinin bir kombinasyonu olarak tanımlanabilir. Yapılan ürodinamik çalışmalar ilerleyen yaşın; mesane kapasitesinin azalması, kısıtlanmamış kasımlarda artış, idrar akış hızında azalma, üretral basınçta azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (8).

2.2.4. Gastrointestinal Sistem

Yaşlanma gastrointestinal sistemin (GİS) çoğu fonksiyonunu etkiler. Bunlar; hareket, enzim ve hormon salgısı, sindirim ve emilim fonksiyonlarıdır. Bilindiği üzere GİS, ilaç emilimi ve metabolizmasında önemli rol oynamaktadır.

Yaşlılarda özofagus sorunları, özofagusun kendisinden ziyade diğer eşlik eden hastalıklarla daha fazla ilişkilidir. Yaşlanma sürecinin özofagus myenterik pleksus nöronlarının kaybına ve bunun sonucunda özofagus motilitesinde olası değişikliklere neden olduğuna dair göstergeler vardır. Yaşlı insanlarda diyabet, Parkinson hastalığı, hiatal herni, nöropati ve motiliteyi etkileyen ilaç alım öyküsü gibi bozulmuş özofagus hareketliliği ile ilişkili bozuklukların görülme sıklığında artış vardır (9). Bu hastalarda özofagus hastalıkları klasik disfaji, retro-sternal yanma, göğüs ağrısı ve mide ekşimesi şikayetleri ile ilişkilidir. Özofagus hastalıkları ayrıca; aspirasyon, yetersiz beslenme veya barrett özofagus zemininde gelişen adenokarsinom gibi komplikasyonlara da neden olabilir (10).

Değişen gastrik mikrobiyota, azalmış mukozal koruyucu mekanizmalar, azalmış gastrik kan akışı ve sonuç olarak azalmış onarım mekanizmaları yaşa bağlı gastrik değişikliklerin nedenleridir. Bu değişiklikler yaşlıları gastrik ülser, atrofik gastrit ve peptik ülser hastalığı gibi çeşitli hastalıkların gelişimine daha duyarlı hale getirir (11). Ek olarak, yaşlıların ilaçla ilişkili gastrointestinal yan etkileri yaşama olasılığı daha yüksektir, bu da ilaç uyumlarını azaltabilir ve morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabilir. Yaşın gastrik motilite üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Kolinerjik

enteral nöron kaybı, yaşlılarda motilitenin azalması için en makul açıklama gibi görünmektedir (11, 12).

Yaşlı erişkinlerde ince bağırsağın hormonal sekresyonu ve emici işlevi, gençlere kıyasla büyük farklılıklar göstermez. İnce bağırsak hareketliliğinde minimal değişiklikler ve azalmış mukozal bağışıklık görülür. (13). Yaşla birlikte kalın bağırsak hareketliliğinde azalma meydana gelir. Kolon hipotonik hale gelir, bu da artan depolama kapasitesi, daha uzun dışkı geçiş süresi ve daha fazla dışkı dehidrasyonuna yol açar. Bunların hepsi yaşlılığı etkileyen kronik kabızlıkta etyolojik faktörlerdir (14).

Karaciğer boyutunda, hepatik hücre rejenerasyonu yeteneğinin azalmasıyla ilişkili olarak yaşlanma ile bir azalma vardır. Karaciğere kan akışı yaşlanma ile %25-47 oranında azalır (15, 16). Mikroskopik seviyede, daha az mitokondri ve düz endoplazmik retikulumda bir azalma vardır. Karaciğer birçok ilacın metabolizmasında merkezi bir rol almaktadır. Karaciğerdeki ilaçların Faz I metabolizması; hidroksilasyon, N-dealkilasyon, sülfoksidasyon, indirgeme ve hidrolizi içerir. Bu reaksiyonlar baskın olarak düz endoplazmik retikulumdaki sitokrom P450 (CYP) sistemi tarafından katalize edilir. Faz II metabolizması yaşlanma ile çok daha az değişir. Yaşlanma ile Faz I aktivitesinde belirgin bir azalma vardır. Ek olarak, CYP sisteminin aktivitesinde daha fazla azalma görülen yaşlı kişilerde yaygın olarak bulunan çoklu ilaçların bir sonucu olarak hastalık ve ilaç-ilaç etkileşimleri artar (17). Serumda ölçülen bilirubin ve klasik karaciğer enzim seviyelerinde yaşlanma ile değişiklik gözlenmez (18).

Yaşlanma, pankreatik kanalların artmış ektazisi ile ilişkilidir. Ayrıca intralobüler fibrozis, duktal hiperplazi ve pankreatik kanalların daralması da artar. Ateroskleroz, pankreasa kan akışının azalmasına neden olur. Yaşlanma ile üretilen pankreatik sekresyonların hacminde bir azalma olur. Buna pankreatik enzimlerin (tripsin ve lipaz) miktarlarında bir azalma eşlik eder. Bu değişiklikler küçüktür ve bağırsak emilimi üzerinde minimum etkiye sahiptir. Bununla beraber pankreasın endokrin salgısı olan insulin sentez ve salınımı da azalır dolayısıyla diyabete yatkınlık ve/veya mevcut diyabet için hiperosmolar koma, ketoasidoz gibi durumların sıklığında artış olur (19, 20).

2.2.5. Kas iskelet sistemi

Yaşlanmaya bağlı olarak kas hücrelerinin kaybı ve atrofisi sonucu yağsız vücut kütlelerinde azalma meydana gelir. Ayrıca kasın innervasyonunda da yaşa bağlı değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. İskelet kası kütlelerinin kaybı, kemiklerde ve eklemlerde sağlanan desteğin giderek azalmasına neden olur ve bu da yaşlılıkta gözlenen postürel değişikliklere katkıda bulunur. Kemik dokusu, kemik rezorpsiyonunu sağlayan osteoklastik aktivite ile kemik oluşturan osteoblastik aktivitenin dengesi ile sürdürülen oldukça dinamik bir dokudur. Kalsiyum homeostazı kemik yapısının korunması için kritiktir önem taşımaktadır. Yaşlandıkça bu homeostaz bozulur, bu da kemiklerin zayıflamasına neden olur. Bozulmanın kesin nedenleri tam olarak anlaşılmasa da, kadınlarda kemik kaybının erkeklerden daha şiddetli olduğu gözlenmiştir (21).

2.2.6. Sinir Sistemi

Yaşlanma sürecinin beyindeki bir dizi farklı fizyolojik değişikliklerle de ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu değişiklikler karmaşık kabul edilir ve beyin çeşitli bölgelerini etkileyebilir. Yaşlılık, beyin ağırlığında bir azalmaya, beyaz cevher atrofisine, sulkusların düzleşmesine, gyrusların derinleşmesine ve lateral ventriküller ile üçüncü ventrikülün genişlemesine neden olur. Yaşla beraber beyinde, amiloid içeren senil plaklar ortaya çıkar, lipofusin hücrelerin sitoplazmasında birikir, nörotransmisyon ve sinyal iletim mekanizmalarında bozukluklara yol açar . Ayrıca reflekslerin zayıflaması ve kas tonusunun azalması da sıkça gözlenir (22, 23). Ayrıca ilerleyen yaşın, kan beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliğinde bir artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu değişmiş geçirgenliğin tam kapsamı hala tam olarak anlaşılammıştır, ancak vasküler veya Alzheimer tipi demansı olan bireylerde daha belirgin olduğuna inanılmaktadır. KBB geçirgenliğindeki bu artış, daha fazla ajanın santral siniri sistemine (SSS) geçebileceği ve bu nedenle muhtemelen daha fazla SSS ile ilişkili ilaç yan etkisi ortaya çıkarabileceği anlamına gelir (24).

2.3. Yaşlılarda İlaç Kullanımı

Biz klinisyenler için yaşlılarda ilaç kullanımının; epidemiyolojisi, farmakolojisi ve toksikolojisini anlamak önem arzemektedir. Bir grup olarak yaşlı hastalar, genç hastalardan daha fazla kronik hastalığa sahiptir ve bu doğrultuda daha fazla sayı ve çeşitlilikte ilaç alırlar. Yaşlı bireylerde, ilaç alım hataları ve tedavi planlarının anlaşılabilmesi yaygındır. Bu faktörler yaşlılarda istenmeyen ilaç reaksiyonu sıklığının artmasına katkıda bulunur.

2.3.1. Yaşlılarda Doğru İlaç Kullanımında Dikkate Alınması Gereken Durumlar

Kronik hastalıkların prevalansının artması sonucunda yaşlı birey daha fazla sayıda ilaç kullanmak durumunda kalmaktadır. İlaçların farmakokinetik özellikleri yaşla birlikte değişmektedir ve ilaçların emilimleri, vücutta dağılımları, metabolizmaları, atımları ve reseptör seviyesindeki değişikliklere bağlı olarak ilaçlara verilen yanıt yaşlılarda farklılıklar göstermektedir (25). Yaşlılarda hastaneye yatış nedenleri arasında ilaç kullanımı ile ilgili sorunlar oldukça önemli bir yer tutar. Yaşlılıkta ilaç kullanımı ile ilgili en sık karşılaşılan problemler;

İlacın farmakolojik özelliklerinde yaşa bağlı değişiklikler,

1. Polifarmasi (birden fazla ilaç kullanımı),-
2. İlaç yan etkisi,
3. Reçetesiz ilaç kullanımı,
4. Düşük veya yüksek dozda ilaç kullanımı,
5. Destek sistemi eksikliği,
6. İlaç-ilaç, ilaç-hastalık, ilaç-gıda etkileşimleridir (26).

2.3.2. Yaşlılarda Farmakokinetik ve Farmokodinamik Değişiklikler

Yaşlanma süreci, tüm organ sistemlerini kapsayan, farmakokinetik ve farmakodinamik süreçleri etkileyebilecek çeşitli yapısal, fonksiyonel ve biyokimyasal değişikliklerle karakterizedir.

2.3.2.1. Yaşlılarda Farmakokinetik Değişiklikler

Farmakokinetik, ilaçların vücutta emilimini, dağılımını, değişimini ve atılmasını nicel ve zamana bağlı olarak inceleyen farmakoloji dalıdır. Farmakokinetik, bir ilacın vücudun farklı bölümleri arasında nasıl emildiğini ve dağıldığını, ilacın vücutta terapötik olarak ne kadar aktif kaldığını ve vücuttan nasıl metabolize edildiğini ve atıldığını açıklayan bir dizi farklı süreci kapsar. Uygun olan ilaç rejimini etkili bir şekilde tasarlamak için her bir ilacın farmakokinetik profilinin derinlemesine anlaşılması önemlidir (27). Farmakokinetik süreçler; ilaç emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımından oluşur (28).

2.3.2.1.1. İlaç Emilimi

İlerleyen yaşla birlikte, ilaçların GİS'den emiliminde bir azalma olduğu ileri sürülmüş ve aşağıdaki mekanizmalar suçlanmıştır:

1. Azalmış tükürük salgısı, artmış gastrik asit pH'sı,
2. Gastrik asit sekresyonunda azalma, mide boşalma hızındaki yavaşlama,
3. Mide yüzey alanında azalma,
4. İnce bağırsağın emme kapasitesi ve splanknik kan akışında azalma.

Yaşlanmaya bağlı GİS'deki değişiklikler emilimi azaltsa da ilaçların çoğu pasif difüzyon yoluyla emildiğinden çoğu ilacın emilim oranında küçük değişiklikler olmaktadır. Asıl buradaki belirleyici faktör ilaç emilim süresindeki göreceli uzamadır. Böylece maksimum konsantrasyona ulaşmak için gecikme yaşanacak, ancak uzun süreli ilaç kullanan kişilerde, kararlı duruma ulaşıldığında ilaç konsantrasyonunda belirgin bir değişiklik olmayacaktır. Sonuç olarak, yaşlılıkta ilaç emilimi, çoğu ilaç için klinik olarak anlamlı ölçüde azalmaz.(29, 30).

2.3.2.1.2. İlaç Dağılımı

İlaçların vücuttaki dağılımını etkileyen çok sayıdaki değişiklik yaşlanma ile birlikte gelişmektedir. Bu değişikliklerin en önemlilerinden biri kalp debisinde meydana gelen azalmadır. Bu azalma, periferik vasküler direncin artmasına ve orantılı olarak hepatik ve renal kan akımının azalmasına neden olur. Ancak koroner arter hastalığı veya bireyi güçsüzleştiren sağlık sorunları olmayan

yaşlılarda kalp debisindeki azalma önemsiz düzeydedir (31). Diğer yandan vücut sıvılarının bileşiminde yaşla meydana gelen değişiklikler ilaçların dağılım hacmini etkiler ve bununla ilişkili olarak ilaçların yarı ömrü ve etki süreleri değişir. Total vücut sıvısının ve yağsız vücut kütlelerinin azalması sonucu dağılım hacmi dar olan bazı ilaçların (alkol, digoksin gibi) kan konsantrasyonları artar ve bu ilaçların yaşlılarda toksisite potansiyeli artar (29, 31).

Proteinlere bağlanma: Albümin ve α -1-asid glikoprotein plazmada bulunan iki önemli ilaç bağlayan proteindir. α -1-asid glikoproteinin kanser, inflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere yaşa bağlı olarak gelişen çok sayıdaki hastalıkta düzeyi artar ve bu nedenle lidokain, propranolol ve diğer bazı ilaçların serbest ilaç fraksiyonu azalabilir. Yaşlı bireylerde albümin düzeyi %20 oranında azalabilir; naproksen, fenitoin ve warfarin gibi ilaçların serbest ilaç fraksiyonları artabilir (29, 30).

2.3.2.1.3. İlaç Metabolizması

İlaçlar deri, bağırsaklar, böbrekler ve akciğerler olmak üzere çeşitli organlarda metabolize edilir; ancak en önemli organ karaciğerdir. Çok sayıda ilaç vücuttan atılmadan önce karaciğerde biyotransformasyon ile daha fazla suda-çözünür bileşikler haline getirilir. Yaşlılıkla beraber karaciğerin ilaç metabolize etme yeteneğinde belirgin bir değişiklik saptanmaz. Ancak bazı ilaçların hepatik klirensinde yavaşlama olabilir. Yaşlanma ile gelişen önemli değişiklikler mikrozomal enzimler tarafından gerçekleştirilen Faz I reaksiyonlarında meydana gelir ve membrana bağlı sitokrom P450, mikrozomal sitokrom P450 enzimleri etkilenir. Bu reaksiyonlar oksidasyon, indirgenme ve hidrolizdir. Bu nedenle klordiazepoksid, diazepam, klorazepat, prazepam gibi benzodiazepinler oksidatif metabolizmaya uğradıklarından yaşlılıkta bu ilaçların hepatik klirensi azalmış, yarı ömürleri uzamıştır. Oysa oksazepam, lorazepam, temazepam gibi konjugasyonla hepatik eliminasyona uğrayan benzodiazepinlerde bu durum söz konusu değildir (29, 32, 33).

İlerleyen yaş, böbrek fonksiyonlarında giderek azalmaya neden olmaktadır. Böbrek kan akımı, artan anjiyotensin-II ve endotelin seviyeleri ve azalmış prostaglandin konsantrasyonları gibi faktörler nedeniyle yılda yaklaşık % 1 azalır

(29). Böylece renal klirens ve eliminasyona bağımlı olan ilaçlar, yaşlı bireylerde önemli ölçüde daha uzun yarı ömre sahip olacak ve ilaç etkileşimleri daha kolay ortaya çıkacaktır (29, 30).

2.3.2.2. Yaşlılarda Farmakodinamik Değişiklikler

Farmakodinami, bir ilacın vücutla nasıl etkileşime girdiğini yani hücresel düzeyde reseptörlerle nasıl etkileştiğini açıklar. Genel olarak, farmakodinamideki yaşa bağlı değişiklikler yaşlılarda ilaçlara duyarlılığı artırma eğilimindedir. Yaşlı insanlardaki farmakodinamideki değişiklikler; ilaç reseptör sayılarını, reseptör afinitesini veya homeostatik mekanizmaları etkileyebilir (29, 34).

Yaşlanmanın, birçok reseptör sayısı, aktivitesi ve ekspresyonu üzerine etkileri bildirilmiştir (35). Bununla birlikte, bu reseptörlere etki eden ilaçların farmakodinamiğindeki yaşa bağlı değişiklikler daha azdır. İlaç etkisine karşı artan duyarlılık genellikle bozulmuş homeostatik mekanizmaların bir sonucu olabilir. Bozulmuş hemostatik mekanizmalar ve sonuçları kısaca;

1. Ortostatik dolaşım yanıtı bozukluğu; senkop, düşme ve kalça kırığı riskindeki artış,
2. Bozulmuş termoregülasyon sonucu olarak, hipertermi veya hipotermi riskindeki artış,
3. Azalmış laringeal refleksler ile ilişkili olarak, aspirasyon ve pnömoni riskindeki artış,
4. Azalmış bilişsel fonksiyonlar nedeniyle ; deliryum veya kötüleşmiş demans riski görülme sıklığı artışı şeklinde özetlenebilir.

Homeostatik rezervdeki bu kısıtlamalar nedeniyle, potansiyel olarak ihmal edilebilir düzeydeki yan etkiler bile yaşlı hastalarda ciddi sonuçlar doğurabilir (36).

Sonuç olarak, yaşlı bireylerin gençlere kıyasla farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri arasında belirgin bir fark olduğu görülmektedir. Bu, bazı ilaçların yaşlı bireylerde kullanıldığında daha sorunlu olabileceği anlamına gelir.

Farmakokinetik ve farmakodinamikteki bu varyasyonlar, yaşlı bireylerde reçete edilirken her zaman dikkate alınmalıdır (35)

3.1. Polifarmasi

3.1.1. Polifarmasi tanımı ve sınıflaması

Polifarmasi, aynı hasta tarafından beş veya daha fazla ilacın aynı anda kullanılması olarak tanımlanabilir. Klinik olarak, polifarmasiyi tanımlamak için kullanılan kriterler şunları içerir (37):

1. Belirgin bir endikasyonu olmayan ilaçların alınması,
2. Aynı hastalığı tedavi etmek için terapötik duplikasyon,
3. Etkileşen ilaçların eşzamanlı kullanımı,
4. Dozajın altında / aşırı dozda kullanılması
5. Olumsuz ilaç reaksiyonlarını tedavi etmek için diğer ilaçların kullanılması

Polifarmasi kavramı her türlü ilacı, diğer bir deyişle reçeteli ilaçları, reçetesiz satılan ilaçları, tamamlayıcı ve alternatif ilaçları ve diyet takviyelerini kapsamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü Çoklu ilaçları “Klinik olarak gerekenden daha fazla ilaç kullanımı” olarak tanımlamış ve günde ≥ 5 ilaç sayı eşiği önermiştir (38, 39).

Polifarmasi kavramı literatürde ilk olarak 150 yıl önce tartışılmış olmasına rağmen, hala standart ve üzerinde uzlaşmış bir tanım yoktur (40). Genel tanımlar arasında literatürde günümüze kadar çoklu ilaç kullanımı ile ilgili, 240 gün veya daha uzun süre iki veya daha fazla ilaç kullanımı, iki veya daha fazla ilacın eşzamanlı kullanımı, dört veya daha fazla ilaç kullanımı, beş veya daha fazla ilaç kullanımı ile ilgili tanımlamalar kullanılmaktadır. Ek tanımlar arasında günlük olarak çoklu ilaç tüketimi ve yüksek riskli ilaçların kullanımı ve şüpheli dozlar bulunmaktadır (41, 42).

Her ne kadar Avrupa kaynaklı çalışmalar polifarmasiyi basit ilaç sayımı olarak nitelendirse de, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar, polifarmasiyi kendi arasında aşağıda belirtildiği gibi sınıflandırmıştır(43).

1. Uygun polifarmasi: Hastanın bilinen ve varolan endikasyonlar için birkaç ilacı eşzamanlı olarak alması.

2. Uygunsuz polifarmasi: Hastanın gereğinden fazla ve endikasyon dışı ilaç alması.
3. Yalancı polifarmasi: Hastaların gerçekte aldıklarından daha fazla ilacı, yanlış yorumlayıp daha fazla alıyormuş gibi düşünmesi yada bildirmesi.

3.1.2. Polifarmasi Epidemiyoloji

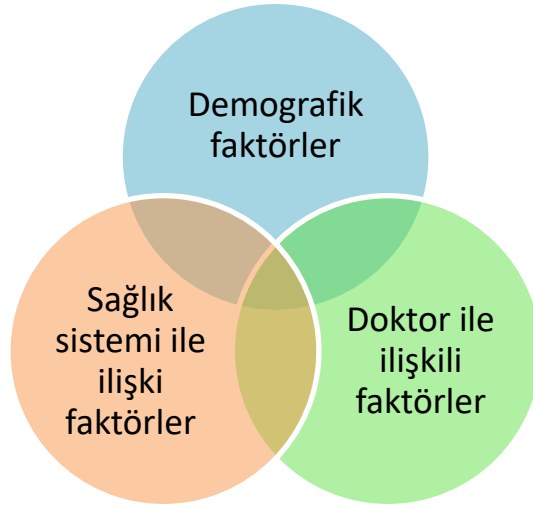
Polifarmasi görülme sıklığı ülkeler arasında da farklılık gösterir. Belirli bir popülasyonda gözlenen polifarmasi sıklığı, tanıda uygulanan ölçüm metodalarıyla da yakın ilişkilidir. Bu nedenle yapılan prevelans çalışmalarında çoğu sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalar kısa zaman periyotlarını kapsayan belirli gün veya hafta boyunca farklı yaş ve cinsiyetteki bireylerin sayısını irdelerken bazı çalışmalar, daha uzun zaman periyotlarını (2 ila 12 ay gibi) baz alır. Zaman periyotlarındaki büyük değişikliklere ek olarak, polifarmasi çalışmaları ilgili tanının literatürde net olarak yapılamayışı (örneğin iki, üç, dört, beş, altı yedi, dokuz veya 10'dan fazla ilaç gibi farklı tanımlara dayanarak), ayrıca çalışmalar ayaktan hastalar, hastanelere veya huzurevlerine başvuran hastaları ayırt etmeden, farklı yaşlardaki hastalar veya psikiyatrik hastalıklar gibi farklı tıbbi durumları olan hastaları içeren farklı ortamlardan gelen hastaları kapsamaktadır. Çalışma ortamlarındaki büyük farklılıklar nedeniyle, çoklu ilaç kullanımının yaygınlığına ilişkin sonuçlarda da bahsettiğimiz gibi büyük farklılıklar gözlenmektedir. Ayrıca, farklı çalışmalarda yer alan ilaç türlerinde de büyük farklılıklar vardır. Birçok çalışma ayrıca kronik hastalıklar için kullanılan ilaçlara odaklanır ve bu nedenle, topikal ilaçları ve antibakteriyeller gibi kısa süreli kullanımı olan ilaçları hariç tutar (44-46) Diğer çalışmalar sadece devlet destekli ilaçları içerir (46, 47) Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda ve ülkeler arasında farklılık izlenmekle birlikte polifarmasi, 75 yaş üzerinde %40 dolaylarında görülmektedir (48). Polifarmasinin prevalansı polifarmasinin tanımına göre değişir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden bildirilen çalışmalarda toplumda yaşayan 65 yaş üzerindeki kadınların %23'ünde, 75-85 yaş arasındakilerin ise %35-40'ında 5 adet ve üzeri ilaç kullanımı olduğu gösterilmiştir. Bu oran 75-85 yaş aralığında %35-40'lara çıkmaktadır (4,5). İngiltere'de ise 75 yaş üzerindeki bireylerin %36'sının 4 adet ve üzeri ilaç kullandığı gösterilmiştir. Ülkemizde toplumda yaşayan yaşlılarla ilgili bu konuda kapsamlı veri olmamakla birlikte, polikliniğe başvuran bireylerde

yapılan çalışmalarda 65 yaş ve üzerinde 5 adet ve üzeri ilaç kullanım oranı kadınlarda %63,2; erkeklerde ise %55,3 ile oldukça yüksek olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre bir kişi için kullanılan ortalama ilaç sayısı 4,5 olup; 10 adet ve üzeri ilaç kullanımı %7,9 dur (49, 50)

3.1.3. Polifarmasi Etyolojisi

Genellikle yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı  faktörden kaynaklanır: demografik faktörler, sağlık faktörleri ve sağlık hizmetlerine erişim. (şekil 2) oklu ilaç kullanımı etyolojisinde yer alan önemli nedenler (44, 51) ;

1. Kadın cinsiyet
2. Komorbid hastalıkların varlığı
3. Hastanın farklı hekimlere giderek çok sayıda reçete alması
4. Reetelere çok sayıda ilaç yazılması
5. Hekimlerin fazla sayıda ilaç yazmaya eğilimli olmaları
6. Hastaların fazla ilaç beklentileri
7. Yaşlılarda tanıdan ziyade semptomaya yönelik olarak ilaç kullanılması
8. Hekimlerin eski ilacı kesip yeni ilaca bařlama eėilimi
9. Hastanın veya hekimin tercihi olan ilaçların düşünülmeden tekrar yazılması
10. Çok sayıda reçetesiz ilaç satılması
11. Yaşlı hastaların aile bireylerinden veya çevreden ilaç alarak kullanma eğilimi olarak sıralanabilir.



Şekil 2. Yaşlılarda Çoklu İlaç Kullanımı İle İlgili Temel Faktörler

3.1.3.1. Sağlık Sistemiyle İlgili Faktörler

Polifarmasiye neden olan bazı faktörler toplumun ve sağlık hizmetlerinin gelişimi ile ilişkilidir. Devam eden tıbbi gelişmeler, genel yaşam süresinin artmasına katkıda bulunmuştur. Yaşam süresi artışı nedeniyle kronik hastalığı olan yaşlı bireylerin sayısı artmıştır (52, 53). Tıbbi gelişmeler tedavi edilebilecek hastalık sayısını artırmış ve ayrıca mevcut tedavileri daha da geliştirmiştir (52, 54). Yeni ilaçların gelişimi ve toplumun bilinçlenmesi sağlık hizmetlerinin kullanımının artmasıyla sonuçlanmıştır (52). Bu gelişmelerin olumsuz sonuçlarından biri ise polifarmasi için bir risk faktörü olan hastaneye yatıştır (55).

3.1.3.2. Demografik faktörler

3.1.3.2.1. Yaş

Polifarmasi saptanan bireylerin çoğu yaşlı olup, yaşın polifarmasi için en yaygın risk faktörlerinden biri olduğu saptanmıştır ve yapılan çalışmalar yaşla birlikte alınan ortalama ilaç sayısının arttığını göstermektedir (41, 56, 57). Yaş ilerledikçe, hastalıkların prevalansı artar, bu da reçetelenen ilaç sayısının artmasıyla sonuçlanır. Reçete yazma en yaygın tıbbi müdahale olup genellikle reçete edilen ilaç sayısı 85 yaşına kadar artar ve 90 lı yaşlarda azalmaya başlar (58).

3.1.3.2.2. Cinsiyet

Genellikle kadınlar erkeklerden daha fazla sayıda ilaç alır ve polifarmasi yaygınlığı erkeklerden daha yüksektir. Bu nedenle, birçok çalışma cinsiyeti polifarmasi için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (47, 52, 59). Yapılan büyük örneklemlilerde, kadınların polifarmasi için erkeklere göre göreceli riski, 20-29 yaş grubunda 1.1 kat, 70 yaş ve üstü yaş grubunda ise 3.1 kat artmıştır (60).

3.1.3.2.3. Sosyoekonomik Faktörler

Polifarmasi riski hastaların sosyoekonomik durumu ile de ilişkilendirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda bu konuda bazı çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Daha az varlıklı bireylerin polifarmasi yaşama riski daha yüksek olarak bildirilmiş ise de bazı çalışmalarda gelir seviyesinin artmasının polifarmasiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (56, 61, 62). Hastanın eğitim düzeyi de polifarmasi için bir risk faktörü olabilir. Bu konuyla ilgili veriler de çelişki barındırmaktadır. Bazı çalışmalar daha az eğitilmiş bireylerin polifarmasi riskinin arttığını (49, 52), bazı çalışmalar da polifarmasi ve eğitim düzeyi arasında bir ilişki bulunmadığını iddia etmektedir (60, 63).

3.1.3.2.4. Hastalık İle İlgili Faktörler

Polifarmasi konulu araştırmalar arasında hastaların klinik durumlarıyla ilişkili faktörler yaygındır. Yapılan çalışmalarda ek ve kronik hastalıkların polifarmasiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, algılanan sağlık ve yaşam doyumu kötü olması polifarmasi için hasta kaynaklı risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (62, 63).

3.1.3.2.5. Tıbbi Tedaviler

Polifarmasiyle ilişkili ilaçların, türüne ilişkin çalışmalar büyük bir çeşitlilik göstermektedir ve farklı çalışma ortamları nedeniyle sonuçların karşılaştırılması genellikle zordur. Kardiyovasküler ilaçlar ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle listenin en üstünde yer almaktadır (47). Ulusal bir toplumun tamamında yapılan bir çalışmada, beş yada daha fazla ilaç için polifarmasi tespit edilen 2.2 milyon kişide en sık yazılan beş ilaç grubu; antibakteriyeller (% 48.2), analjezikler (% 40.3), psikoleptikler (% 35.9), antitrombotik ajanlar (% 33.4) ve beta blokerler (% 31.7) olarak bildirilmiştir (60).

3.1.3.2.6. Hasta Davranışı

Polifarmasi riski ile ilgili bir diğer perspektif hasta davranışına odaklanmaktadır. Bu konuyla ilgili yaşlı popülasyonda sıkça karşılaşılan nedenler arasında; reçetesiz satılan ilaçlarla kendi kendine ilaç tedavisi almak ve arkadaşlardan, aile üyelerinden ilaç ödünç almak bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda koşullara bakılmaksızın hastanın kendi kendine ilaç tedavisi almasının polifarmasi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.(64-66). Ülkemizde yapılan bir çalışmada yaşlıların ilaç kullanmalarında, %52,6'sının doktor, %21,1'inin kendi isteği, %13,2'sinin arkadaş, %7,9'unun eczacı, %5,2'sinin komşu önerisi olduğu gösterilmiştir(67). Yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %37'sinin reçeteli ilaçları doktor bilgisi olmadan aldığı bulunmuştur (68). Başka bir çalışmada, bu oranın %24 olduğu saptanmıştır(69).

3.1.3.3. Doktorlar ile İlgili Faktörler

Polifarmasiye maruz kalabilecek hastalar için en önemli risk faktörlerinden biri doktorun kendisiyle ilgilidir:

3.1.3.3.1. Tıbbi Kılavuzlar

Tıbbi kılavuzlar, hekimleri ilaç tedavisi seçimlerinde desteklemeyi amaçlamaktadır. Bununla birlikte, çoğu kez kılavuz bilgileri polifarmasi için önemli bir risk faktörü olabilir. Özellikle ko-morbiditesi olan hastalar için tek bir hastalığa yönelik tedavi diğer hastalıklar için istenmeyen etki oluşturabilir. Kılavuzlar, yaşlı hastaların sık sorunlarından biri olan ko-morbiditeleri için bir yandan çözümleyici bir kaynak olurken öte yandan polifarmasi için bir neden teşkil ederler. (70)

3.1.3.3.2. Reçete Alışkanlıkları

Doktor tarafından polifarmasiye yol açan aktif süreç, belirli bir ilacın hastaya reçete edilmesiyle başlar. (58). En çok çoklu ilaç kullanma riski yaşlılarda ve birden fazla hastalığı olan hastalarda olmasına rağmen; yakın zamanda hastaneye yatış, sık doktor ve eczacı değiştirme gibi başka etkileyen faktörler de vardır. Daha sonra, yanlışlıkla yeni bir tıbbi sorun olarak teşhis edilebilecek bir advers reaksiyon meydana gelebilir ve bu da ek ilaç reçetesine yol açabilir (64, 65).

3.1.3.3.3. Doktor Davranışı

Polifarmasi risk faktörleri arasında doktorun uygun bir tıbbi inceleme yapmaması bulunmaktadır. Birinci ve ikinci basamak hekimleri arasındaki iletişim ve koordinasyonun doğru olması hayati önem taşımaktadır, böyle bir iletişim eksikliği polifarmasi açısından önemli bir risk faktörüdür (57, 69). Doktorların bir ilacı keserken belirsiz talimatlar vermesi, kılavuzlara ilişkin şüpheciliği polifarmasiye yol açabilmektedir. Örneğin, psikiyatristler kılavuzların belirttiği optimal antipsikotik tedavisi önerilerine güvensizlik duyuyorsa ve çok ilaçlı, aşırı dozlamalı eski reçete geleneklerine sadık kalıyorsa polifarmasi gelişmesi kaçınılmaz olmaktadır. (71, 72).

3.1.3.3.4. Hasta ve Doktor Arasındaki Etkileşime İlişkin Faktörler

Uygun bir tedavi için hasta ve hekim arasında iyi bir etkileşim şarttır. Hastaların ilaç tedavisine uyumu, diğer birçok şeyin yanı sıra, hasta ve doktor arasındaki güvene bağlıdır. Hasta ve hekim arasındaki etkileşim, polifarmasiye yol açan olası bir faktör olarak tanımlanan bir konudur. Doktorlar tarafından tüm ilaç listeleri gözden geçirilemeyen hastalar, polifarmasi açısından büyük bir risk altındadır (41, 73) Hastaların doktorlardan ilaç talep etmesi, hastalar ve doktorlar arasında tedavi konusundaki anlaşmazlıklar, polifarmasi gelişmesine yol açabilecek faktörler olarak kabul edilmektedir (19, 41, 51).

Çoklu ilaç kullanımı yaygın bir sorundur ve yanlış tedavi, hastaların, özellikle yaşlıların refahını, finansal sağlığını ve yeteneğini önemli ölçüde etkilediğinden, hem doktorlar, eczacılar hem de hastalar sorumluluğu üstlenmek zorundadır (45).

3.1.4. Polifarmasi'nin Sonuçları

Ne yazık ki, çoklu ilaç ile ilişkili birçok olumsuz sonuç vardır. Özellikle, birden fazla ilaç almanın yükü, daha yüksek sağlık maliyetleri, advers ilaç olayları, ilaç etkileşimleri, ilaç uyumunun bozulması ve çoklu geriatrik sendrom riski ile ilişkilendirilmiştir.

3.1.4.1. Artan Sağlık Maliyetleri

Polifarmasi, sağlık sisteminde artan sağlık maliyetlerine neden olur. Yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, polifarmasinin uygun olmayan ilaç kullanım

riski ile ilişkili olduğunu ve gerek hastaneye yatış ve gerekse de artan ilaç maliyetlerinde toplamda yaklaşık %30 artışa neden olduğu bulunmuştur (74). İsveç'te yapılan bir başka çalışmada, 5 veya daha fazla ilaç alanların reçeteli ilaç harcamalarında % 6,2'lik bir artış, 10 veya daha fazla ilaç alanlarda ise % 7,3'lük bir artış olduğu bildirilmiştir (75).

3.1.4.2. Olumsuz İlaç Reaksiyonları

İlaçların reçete edilmesi ve uygulanması, hastaların acılarını ve rahatsızlıklarını hafifletmeyi amaçlamaktadır. Bununla birlikte polifarmasi, çoğu önlenilebilen fiziksel ve psikolojik zarara yol açan olumsuz yan etkiler veya olumsuz ilaç reaksiyonları ile ilişkili olabilir. Olumsuz İlaç reaksiyonları, DSÖ tarafından, hastanın sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından verilen herhangi bir dozdaki ilaca istenmeyen reaksiyon olarak tanımlanmaktadır (76, 77). Nüfus temelli bir çalışmada, 5 veya daha fazla ilaç alan ayaktan hastalarda, daha az ilaç kullananlara kıyasla olumsuz ilaç reaksiyonları riski %88 artmıştır(78). Huzurevi sakinlerinde, 9 veya daha fazla ilaç alan hastalarda olumsuz ilaç reaksiyonları oranlarının daha az alanlara göre iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (79). Tahmin edilebileceği gibi, olumsuz ilaç reaksiyonlarıyla ilişkili yaygın ilaç sınıfları antikoagülanlar, steroid olmayan anti enflamatuar ilaç (NSAİD)'lar, kardiyovasküler ilaçlar, diüretikler, antibiyotikler, antikonvülzanlar, benzodiazepinler ve hipoglisemik ilaçları içerir (80-82).

3.1.4.3. İlaç-İlaç Etkileşimleri

Ko-morbiditesi olan yaşlı yetişkinler polifarmasi açısından risk altındadır ve buna bağlı olarak ilaç etkileşimlerine daha yatkındırlar (83). 5 veya daha fazla ilaç alan hastanede yatan yaşlıların prospektif kohort çalışmasında, potansiyel hepatik sitokrom enzim aracılı, ilaç-ilaç etkileşiminin yaygınlığı % 80 idi. İlaç-ilaç etkileşimi olasılığı, ilaç sayısı ile artmıştır. Spesifik olarak, 5-9 ilaç alan bir hastanın% 50 olasılığı varken, bir hastanın 20 veya daha fazla ilaç aldığı tespit edildiğinde risk % 100'e yükselmiştir (84). Toplumda yaşayan yaşlı yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların neredeyse %50'sinde potansiyel bir ilaç-ilaç etkileşimi vardı (85). İlaç-ilaç etkileşimleri, önlenilebilir olumsuz ilaç reaksiyonlarının ve ilaçla ilişkili yatışların sık görülen bir nedenidir. Böylece doktorlar, herhangi bir yeni ilaç reçete

ederken bir ilaç-ilaç etkileşimi olasılığını göz önünde bulundurmalıdırlar(82). Çalışmalar, zayıf yaşlı hastalarda ilaç-ilaç etkileşimi yaygınlığının %15-40 olduğunu bildirmiştir (86, 87).

3.1.4.4. İlaç Uyumsuzluğu

İlaç uyumsuzluğu, yaşamı tehdit edebilecek potansiyel hastalık, tedavi başarısızlığı, hastaneye yatış sayısı ve sıklığında artış ile ilişkilidir (75, 88). Yapılan çalışmalarda, yaşlı erişkinlerde ilaç uyumsuzluğu, karmaşık ilaç rejimleri ve polifarmasi ile ilişkilendirilmiştir (51, 56, 88, 89). Toplum bazlı çalışmalarda, yaşlı erişkinlerdeki ilaç uyumsuzluk oranlarının %43-100 arasında olduğu bildirilmiştir (88, 90). Uyumsuzluk oranlarındaki büyük farklılıklar, uyumu sınıflandırmak için uygulanan farklı yöntemlere, araçlara, eşiklere ve incelenen popülasyonların çeşitliliğine bağlanabilir (91).

3.1.4.5. İşlevsellikte Azalma

Günlük yaşamsal aktiviteler (işlevsellik) bir bireyin toplulukta bağımsız olarak yaşayabilmesi olarak tanımlanmaktadır. Polifarmasi yaşlı hastalarda işlevsellikte azalma ile ilişkilendirilmiştir. Toplumda yaşayan yaşlı bireyleri kapsayan prospektif bir çalışmada, reçeteli ilaç kullanımının artması, işlevselliğin azalması ve azalmış fiziksel aktivite ile ilişkilendirilmiştir (92). Yapılan bir çalışmada, 5 veya daha fazla ilaç kullanımının yaşlıların işlevsellik yeteneğinin azalması ile ilişkili olduğunu bulmuştur (93). Yaklaşık 300 yaşlı yetişkinden oluşan prospektif bir kohort da ise, 10 veya daha fazla ilaç alan hastaların günlük yapmaları gereken işleri yerine getirmekte güçlük çektikleri bulunmuştur (94).

3.1.4.6.Kognitif Bozukluk

Hem deliryum hem de bunama ile birlikte görülen bilişsel bozukluklar, polifarmasi ile ilişkilendirilmiştir. Hastanede yatan yaşlı erişkinlerde yapılan bir çalışmada ilaç sayısının deliryum için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (95). 294 yaşlıya yönelik prospektif bir kohort çalışmasında, 5 veya daha az ilaç kullanan hastaların %22'sinde, 6-9 ilaç alan hastaların %33'ünde ve 10 veya daha fazla ilaç alan hastaların ise %54'ünde bilişsel bozukluk olduğu saptanmıştır (94).

3.1.4.7. Üriner İnkontinans

Üriner inkontinans, çoklu ilaçların kullanımı ile ilişkili başka bir sorundur. 70 yaş ve üstü kadınlarda popülasyon temelli, boylamsal bir çalışmada, çoklu ilaç kullanımı, alt üriner sistem semptomları riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir . Birçok ilacın üriner inkontinansı şiddetlendirdiği bilinmektedir, bu nedenle hem ilaç sayısını hem de hastanın aldığı spesifik ilaç tiplerini değerlendirmek için ilaç listesi incelemesi yapılmalıdır (96).

3.1.4.8. Beslenme

Çoklu ilaç kullanımının bir hastanın beslenme durumunu da etkilediği bildirilmiştir. Prospektif bir kohort çalışması, 10 veya daha fazla ilaç alanların %50'sinin yetersiz beslendiğini veya yetersiz beslenme riski bulunduğunu saptamıştır (94). Toplumda yaşayan yaşlılar üzerinde yapılan bir araştırmada, polifarmasinin, lif, yağda çözünen vitaminler, B vitamini kompleksleri ve mineral alımının azalmasının yanı sıra kolesterol, glikoz ve sodyum alımının artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (97).

3.1.5. Akılcı Farmakoterapi ve Polifarmasi Yönetiminde Stratejiler

Akılcı ilaç kullanımı; bilimsel olarak haklı, ekonomik açıdan sağlam ve kullanımı pratik bir farmakoterapinin kullanılmasıdır. Tıbbi tedaviler, açıkça tanımlanmış bir popülasyonu içeren ve plasebo ile halihazırda kanıtlanmış bir tedavi ile yeni tedavi arasındaki terapötik farkı gösteren sonuçlar sunan randomize kontrollü çalışmalara dayanmalıdır. Bununla birlikte, bu tercih edilmesine rağmen, piyasada mevcut olan tüm tedaviler için belirgin değildir. Bu nedenle, hekimlerin reçete yazarken en akılcı ilaç kullanımını elde etmek için dikkat etmeleri önemlidir, bu da hem hastalara hem de sosyoekonomiye fayda sağlar. Genel olarak, rasyonel farmakoterapi dört köşe taşına dayanır: en yüksek etkiye sahip bir tedavi, en az ciddi yan etki, en az yan etki ve en az pahalı (98, 99).

Yaşlılar için reçete yazarken, doktorların reçetelemeden önce iyi düşünülmüş kararlar alması özellikle önemlidir. Spesifik bir tedavi endikasyonu yaşa, diğer tıbbi tedavilere ve hasta için beklenen etkiye göre dikkatle düşünülmelidir (65). İlacın günde 1-2 kez uygulanması genellikle avantajlıdır. Daha sık uygulama ve özellikle üçten fazla ilaç tüketimi, uyumluluğun azalmasına ve etkileşim riskinin artmasına yol

açar. Yaşlılar için reçete yazarken, tablet boyutu ve görünümü, tabletin bölünebilirliği ve yutma kolaylığı gibi faktörleri dikkate almak gerekir. (65). Önceden belirlenmiş bir tedavi süresi genellikle tercih edilir, çünkü azaltılmış etkiye sahip bir tedavinin gereksiz yere devam etmesini önleyebilir, ilacın doğru aşamalı olarak bırakılmasını sağlayabilir ve önerilen tedavi süresinin aşılmasını önleyebilir (65). Yaşlılarda akılcı farmakoterapi yaklaşımları aşağıda özetlenmiştir:

1. Yaşlı hastaya ilaç önerilirken tedavi bireye özgü olmalı, o hastaya en uygun ilaç seçilmelidir.
2. Hastaya verilen ilaçlar, vitaminler, nutrisyonel destek ürünleri, bitkisel ilaçlar konusunda hasta ve bakıcıları bilgilendirilmeli. Verilen preparatların ayrıntılı listesi, kullanım sıklığı, dozajı, hem jenerik hem de piyasa ismi konusunda yazılı ve sözlü bilgilendirilmelidir.
3. Rasyonel farmakoterapi ilkeleri doğrultusunda hekimi tedavi hedeflerine ulaştırabilecek ilaç alternatifleri etkinlik (yeterli doz, süre), güvenlik (yan etki, ilaç etkileşimleri), uygunluk (kontrendikasyonlar, saklama-kullanım kolaylığı) ve tedavi maliyeti açısından birbirleriyle karşılaştırılmalı ve en iyi seçenek belirlenmelidir.
4. Hasta tarafından alınan ilaçlar hekim tarafından kontrol edilmeli.
5. Verilen ilaçların sık görülen yan etkileri konusunda hasta ve bakıcılar eğitilmeli ve hangi durumlarda hekime başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.
6. En az sayıda ilaçla yetinilmelidir. Tedavide az sayıda ama özellikleri iyi bilinen ilaçlar kullanılmalıdır.
7. İlaça mümkün olan en düşük dozda başlanmalıdır ve eğer gerekiyorsa ilacın dozu kontrollü olarak artırılmalıdır.
8. Hastanın tedaviye uyumunu artırmak için ilaç tedavisi basitleştirilmelidir. İlaçların sıvı formülasyonları veya olanak varsa günde tek uygulamalı olanlar tercih edilmelidir.
9. Hekim ile hasta ve/veya bakıcıları arasında iyi bir iletişim olmalıdır.

10. Düzenli olarak tedavi gözden geçirilmeli ve gereksiz ilaçlar tedaviden çıkarılmalıdır. Yeni ilaç ilavesi hastanın yaşam kalitesini artırıyorsa tercih edilmelidir, yeni ilaçların yeni sorunlar yaratacağı unutulmamalıdır.
11. Tıbbi sorunlar olanaklar elverdiğince ilaçsız olarak tedavi edilmeye çalışılmalıdır.
12. Sedasyon yapan, sakinleştirici özelliği olan ilaçlar kişinin günlük yaşamındaki faaliyetlerini etkileyebileceği için dikkatle önerilmeli ve kullanılmalıdır

Herhangi bir çoklu ilaç tedavisi ölçüsü klinik bağlama göre yorumlanmalıdır. Az sayıda ilaç kullanan hastalarda bile polifarmasiden kaynaklanabilecek potansiyel sorunları dikkate almak mantıklıdır. Bu bağlamda, çoklu ilaçların tanımlanması için uygulanabilecek ideal bir tanım yoktur (98, 99)(65) .

3.1.6. Polifarmasiyi Tanımlamak için Kullanılan Değerlendirme Araçları

Polifarmasi kaynaklı yan etkiler sıklıkla 65 yaş ve üzeri hasta popülasyonlarında görülmektedir. En sık yan etki yapan ilaçlar kardiyovasküler ilaçlar ve antibiyotiklerdir. Kullanılan ilaçlar sıklıkla; dermatolojik, gastrointestinal ve nörolojik yan etkilere neden olmaktadır. Bu sebeple yaşlı hastalarda potansiyel olarak uygunsuz olabilecek ilaçların kullanımını belirleme ve değerlendirme önem arz etmektedir. Bu ölçümlere dayandırılarak uluslararası kabul görmüş, yaşlı hastalarda kullanımı riskli olabilecek ilaçları içeren ve bu ilaçların kullanımını ve bu ilaçların kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek problemleri azaltmak için öneriler/kriter yayınlanmıştır (99)

Tablo 1. Uygunsuz ilaç izleme kriterleri

Kriter adı	Yılı	Menşei
Beers kriterleri	1991	Amerika
İlaç uygunluğu indeksi	1992	Amerika
McLeod kriterleri	1997	Kanada
IPET kriterleri	2000	Kanada
Health plan employer data and information set (HEDİS)	2006	Amerika
Laroche kriterleri	2007	Fransa
Winit-Watjana kriterleri	2008	Tayland
START/STOPP kriterleri	2008	İrlanda
Norwegian general practice (NORGE) kriterleri	2009	Norveç
PRİSCUS listesi	2010	Almanya
Avrupa Birliği listesi (EU7-PIM)	2015	İsveç

Kaynak: Kahveci R. Hastanede Yatan Yaşlı Hastalarda Uygunsuz İlaç Kullanımı, Inappropriate Drug Use in Hospitalized Elderly Patients. 2015;117–25.

Yaşlı bir popülasyonda çoklu ilaç kullanımını değerlendirmek için Tablo1. de gösterildiği gibi çeşitli değerlendirme araçları kullanılmaktadır.Beers kriterleri, yaşlı hastalarda potansiyel uygunsuz ilaç (PUİ) kullanımını tanımlamak ve izlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yakın zamanda oluşturulan ve sık kullanılmaya başlanan bir diğer kriter ise, Avrupa Birliği'nde uygunsuz olabilecek ilaçların listesidir (100)

3.1.7. Beers Kriterleri

Beers kriterleri ilk olarak 1991 yılında yaşlı hastalar için ilaçların uygunsuz reçete edilmesini belirleme aracı olarak geliştirilmiştir. Kriterler uzman fikir birliğine ve kapsamlı literatür incelemesine dayanmaktadır. Bu bağlamda, Beers kriterleri'nin sağlık profesyonellerinin yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanımıyla ortaya çıkabilecek risklerin ve komplikasyonların daha yakından izlenmesinde, yaşlılara ilaç reçete edilmesinde, ilaç tedavisinde belli bir standart geliştirilmesinde ve yaşlılarda ilaç yan etkilerinin azaltılması ile paralel olarak daha olumlu sonuçlar elde edilmesinde sıklıkla kullanılan önemli bir kaynak olduğu belirtilmektedir. Kriterler günümüze

kadar dört kez revize edilmiş olup, en son 2015 yılında güncellenmiştir. Bu güncellenmede mevcut kriterlere ek olarak, iki ana bileşen eklenmiştir:

1. Böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlaması gereken ilaçlar,
2. İlaç- ilaç etkileşimleri.

Beers kriterleri, Amerikan Geriatri Derneği (AGD) tarafından onaylanmış, yaşlılarda uygunsuz çoklu ilaç kullanımı için en çok alıntı yapılan ve en çok kullanılan tarama aracıdır. Beers kriterleri geriatrik klinik bakım, eğitim ve araştırmada ve kalite göstergelerinin geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kriterler konfüzyon, fonksiyonel bozukluklar, düşmeler ve mortalite dahil olmak üzere kötü sağlık sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Kapsamlı, iyi organize edilmiş ve erişilebilir bir uygunsuz çoklu ilaç kullanımı listesi içerir. Son güncellenmiş hali, uygun olmayan ilaçlar için alternatifleri tartışan ek belgeleri ve güncellenmiş kriterlerin nasıl uygulanacağını kısa bir özetini içerir. Beers kriterleri, ilaç-besin etkileşimleri, az kullanılan ilaçlar, reçetesiz ilaçlar veya ilaçlara uyum konusunda bilgi içermez. Benzer şekilde bu kriterler, uygun dozlama ve dozlama sıklığı için net önerilerden yoksundur. Piyasaya yeni ilaçlar geldikçe, kriterler sürekli güncellenmeyi gerektirir. (101). AGS 2012 Beers Kriterleri listesinde, belirli bir durumda kullanılmaması gereken 53 adet ilaç ya da ilaç grubu ile dikkatle kullanılması gereken 14 adet ilaç bulunmaktadır. Kriterlerde bu gruplardaki her bir ilacın etki ve yan etkisi belirtilmiş, kullanımının uygunluğu ile ilgili önerilerde bulunulmuştur. AGD 2012 Beers Kriterleri'nde kullanımı uygun olmayan ilaçlar üç grupta toplanmıştır (102):

1. Yaşlılarda kullanımı uygun olmayan ilaç ve ilaç grupları.
2. Yaşlılarda var olan bir hastalığı ya da semptomu şiddetlendirdiğinden dolayı kullanımı uygun olmayan ilaç ve ilaç grupları.
3. Yaşlılarda dikkatle kullanılması gereken ilaç grupları.

3.1.8. Avrupa Birliği Uygunsuz İlaç Listesi (EU7-PIM)

Şimdiye kadar, PUI kullanımını tanımlamak için sadece ülkeye özgü kılavuz ilkelere göre geliştirilen değerlendirme araçları mevcuttur. Örneğin, Beers kriterleri yaşlı insanlar arasında PUI kullanımının değerlendirilmesinde en sık

kullanılan araçlardan biridir. Bununla birlikte, ilaç kullanımı Avrupa ile ABD arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir ve bu da bu kriterlerin Avrupa'da kullanımını engellemiştir (103, 104). Mayıs 2015'te, Avrupa ülkelerindeki yaşlı insanlar için reçetelenen PUI örüntülerinin tanımlanması ve karşılaştırılması amacıyla açık bir Avrupa PUI listesi yani Avrupa Birliği (EU(7)-PIM) listesi kurulmuştur. Bu liste, klinik uygulamada, bireysel bir karar almanın yerini alması bile daha uygun ilaç seçimleri yapmak için de kullanılabilir. 7 Avrupa ülkesinden (Finlandiya, İsveç, Fransa, İspanya, Almanya, Hollanda ve Estonya) katılan ve klinik Farmakoloji, eczacılık, hemşirelik ve geriatri alanında uzman 30 kişilik bir ekip tarafından oluşturulan bir listedir. Öncelikle Priscus listesi, Beers, Kanada ve Fransa Kriterlerinden faydalanılarak bir ön liste hazırlanmış ve bu liste üzerinde çalışmalar sürdürülmüştür. Avrupa Birliği Listesi, esaslı bir izleme aracı olup tüm Avrupa ülkelerinde yaşlılarda uygunsuz ilaç tanımlamada, klinik uygulamalarda, farmakoepidemiolojik çalışmalarda ve tedavi protokolleri geliştirmeleri gibi durumlarda kullanılabilir. Hastalara ait klinik bilgi gereksinimi daha az olması sebebiyle uygulaması kolaydır ve diğer kriterlerden üstün kabul edilmektedir. Buna rağmen EU 7-PIM listesi 282 kriter, 275 aktif madde ve 7 geniş spektrumlu ilaç sınıfı içerir. Kriterler ağırlıklı klinik durumdan ziyade ilaca yöneliktir (103).

4.GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu tez çalışmasında; retrospektif olarak 01.07.2018 ile 31.12.2018 tarih aralıklarını kapsayacak şekilde, Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları servisinde yatan 65 yaş ve üstü ilk 100 hasta seçildi. Hastaların sağlık durumları ve sosyo-demografik özelliklerine ilişkin veriler ile, aynı kişilerin, yatış sürecinde reçete edilen ilaçları sağlık kayıtlarından elde edildi. Her bir hastanın kullandığı ilaçlar, Beers 2012 Kriterleri (105) ve Avrupa Birliği Listesine (EU7-PIM) (104) göre değerlendirildi. Uyumsuzluk ve polifarmasi için yapılan ilaç değerlendirilmesinde; beslenme solüsyonları, kan ve kan ürünleri, serumlar, albumin içeren solüsyonlar, ameliyat öncesi kullanılan laksatifler ve onkoloji ilaçları dikkate alınmadı. Yatış süresi 24 saatten kısa olanlar ve kan ve kan ürünleri verilmesi için yatırılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

4.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 22,0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro Wilk testi) kullanılarak incelendi. Grup varyanslarının homojenlik kontrolü Levene testi ile yapıldı. Tanımlayıcı analizlerde sürekli değişkenler, ortalama ve standart sapma olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) ve sayı (n) olarak verildi. İki grup arasındaki ortalamaların farkı Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Normal dağılıma uyan ikiden fazla sayıdaki gruplar arasında; One-Way ANOVA, varyansların eşitliği söz konusu değil ise Welch ANOVA testi uygulandı. İkişerli post-hoc karşılaştırmalar; Tukey testi, varyansların eşitliği söz konusu değil ise Tamhane T2 kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise, Kruskal-Wallis testi kullanılarak araştırıldı. Kategorik değişkenler açısından gruplar ise ki-kare testi

kullanılarak karşılaştırıldı. Yapılan tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık için toplam Tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

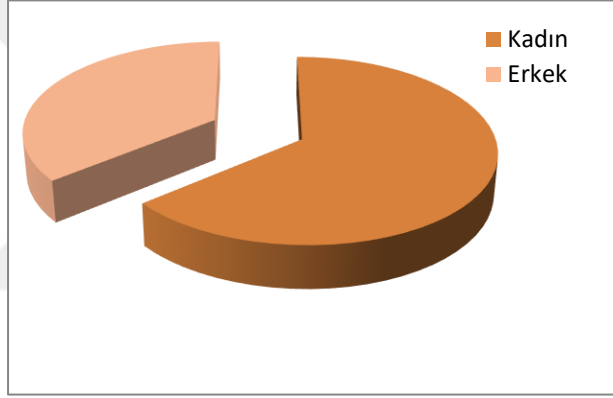
4.3. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışmanın etik kurul onayı Adıyaman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. (18/12/2018 tarihinde, Karar sayısı 2018/9-29)

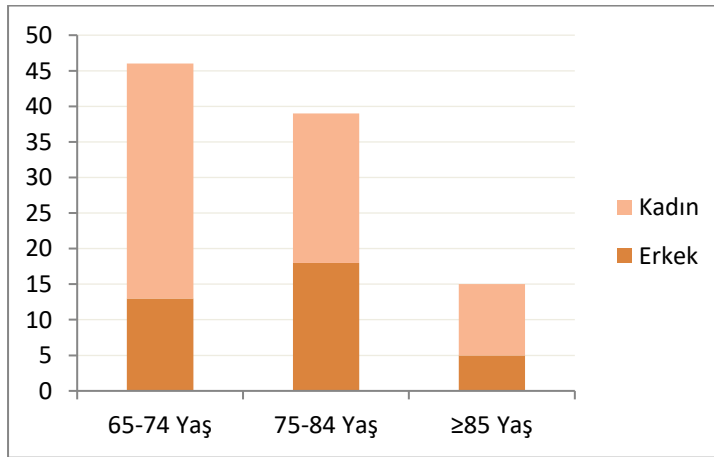


5.BULGULAR

Hastaların %63 (n=63)'ü kadın %37 (n=37)'si erkekti (Şekil 3). Hastaların yaş aralığı 65-109 yaş, yaş ortalamaları ise 77.03 ± 7.84 idi. Kadınların yaş ortalaması 76.89 ± 8.72 , erkeklerin ise 77.28 ± 6.06 olarak hesaplandı. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları benzerdi ($p>0.05$). Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı; 65-74 yaş arası 46 (%46), 75-84 yaş arası 39 (%39), ≥ 85 yaş ve üzeri 15 (%15) bireyden oluşuyordu (Şekil 4). Yaş grupları cinsiyet bakımından benzer özellikler gösterse de ($p > 0,05$), kadın cinsiyet oranı erkeklere göre fazlaydı (Tablo 2).



Şekil 3. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı



Şekil 4. Yaş Gruplarının, Hasta sayısı ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 2.Yaşa ve Cinsiyete Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı

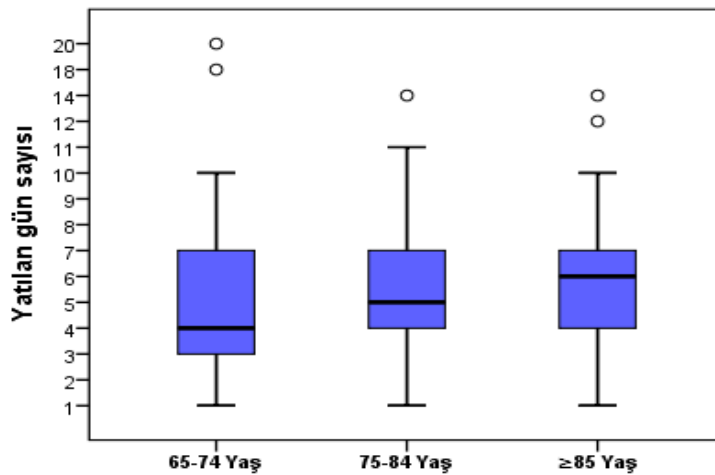
Parametreler	Toplam	65-74 Yaş	75-84 Yaş	≥85 Yaş	P değeri
Birey sayısı	%100(100)	%46(46)	%39(39)	%15(15)	---
Cinsiyet					0.225
Kadın	%64(64)	%71.7(33)	%53.8(21)	%66.7(10)	---
Erkek	%36(36)	%28.3(13)	%46.2(18)	%33.3(5)	---
Yatılan gün sayısı	5.59 ±3.38	5.43± 3.78	5.44±2.87	6.47±3.39	0.558
Cinsiyete göre					0.818
Kadın	5.53±3.43	---	---	---	---
Erkek	5.69±3.50	---	---	---	---
Kronik hastalık sayısı	2.06±1.21	2.06±1.21	2.05±0.91	1.66±0.89	0.424
Cinsiyete göre					0.697
Kadın	1.96±1.14				
Erkek	2.05±0.92				

Hastaların, Tablo 3’ te verilen uluslararası hastalık sınıflamasına ((ICD)-10) göre hastalık tanı grubu ve kronik hastalık dağılım çizelgeleri incelendiğinde; kronik hastalık sayıları 0 ile 5 arasında değişmekteydi. Hastaların %97’sinde en az 1 kronik hastalık saptandı. Kronik hastalık dağılımları, %24.5 ile en fazla endokrin nutrisyonel ve metabolizma hastalıkları, %23.0 ile dolaşım sistemi hastalıkları ve %17.0 ile solunum sistemi hastalıkları olarak saptandı (Tablo 3). Yaş gruplarına ve cinsiyete göre kronik hastalık sayı ortalamaları istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 2), ($p>0.05$). Hastaların yatış tanı grupları dağılımlarında en sık yatış tanısı %34 oranla endokrin nutrisyonel ve metabolizma hastalıklarıydı (Tablo 3).

Tablo 3. Uluslar Arası Hastalık Sınıflamasına (ICD)-10'a Göre Hastalık Tanı Grupları ile Kronik Hastalık Gruplarının Hasta Dağılım Çizelgeleri

Hastalık tanı grubu (ICD-10)	Sayı	%	Kronik hastalık grubu	Sayı	%
Solunum sistemi hastalıkları	7	7,0	Endokrin nutrisyonel ve metabolik hastalıklar	49	24.5
Dolaşım sistemi hastalıkları	9	9,0	Dolaşım sistemi hastalıkları	46	23
Sindirim sistemi hastalıkları	23	23,0	Solunum sistemi hastalıkları	34	17
Ürogenital sistem hastalıkları	14	14,0	Sinir sistemi	33	16.5
Endokrin nutrisyonel ve metabolik hastalıklar	34	34,0	Ürogenital sistem hastalıkları	18	9
Diğer	13	13,0	Sindirim sistemi hastalıkları	11	5.5
Total	100	100,0	Kas iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	6	3
			Diğer	3	1.5
			Total	200	100,0

Hastaların yatış süresi 1 ile 20 gün arasında değişmekte olup ortalamaları ise 5.59 ± 3.38 gün idi . Kadınlar ortalama 5.53 ± 3.43 , erkekler ise 5.69 ± 3.50 gün olmak üzere her iki cinsiyetin yatış gün ortalamaları benzerdi ($p > 0,05$). Yaş aralığına göre ortalama yatış günü dağılımları; 65-74 yaş arası 5.43 ± 3.78 , 75-84 yaş arası 5.44 ± 2.87 , ≥ 85 yaş ve üzeri ise 6.47 ± 3.39 'du ve yatış süresi ortalamaları benzerdi ($p > 0,05$). Farklı olarak 85 yaş ve üzeri hastaların hastanede kalma süre yüzdeleri diğer yaş gruplarına göre daha yüksekti (Tablo 2),(Şekil 5).



Şekil 5. Yaş Grupların Hastanede Yatılan Gün Sayısına Göre Dağılımı

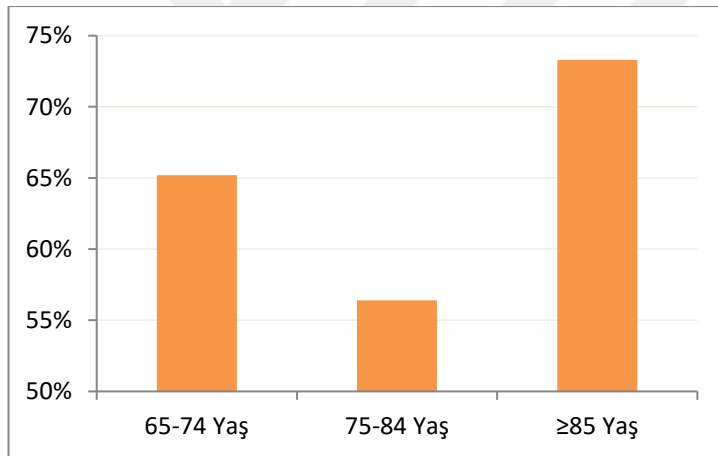
Bireylerin günlük kullandıkları ilaç çeşidi sayıları değerlendirildiğinde; günlük alınan ilaç sayısı 1 ile 13 arasında değişmekteydi ve ortalamaları ise 5.86 ± 2.60 adetti. Yaş gruplarına göre günlük kullanılan ilaç çeşidi sayıları; 65-74 yaş arası 6.30 ± 2.86 , 75-84 yaş arası 5.36 ± 2.45 , ≥ 85 yaş ve üzeri ise 5.80 ± 2.00 idi. Yaş gruplarına göre ise kullanılan ilaç çeşidi sayısı benzerdi ($p > 0,05$). Cinsiyete göre yapılan alt grup analizinde ise kadınlarda günlük ortalama 6.01 ± 2.51 , erkeklerde ise 5.58 ± 2.79 çeşit ilaç alımı vardı ve günlük kullanılan ilaç çeşidi sayısı benzerdi ($p > 0,05$), (Tablo 4).

Tablo 4. Kullanılan İlaç Sayısı ve Polifarmasi Dağılımı

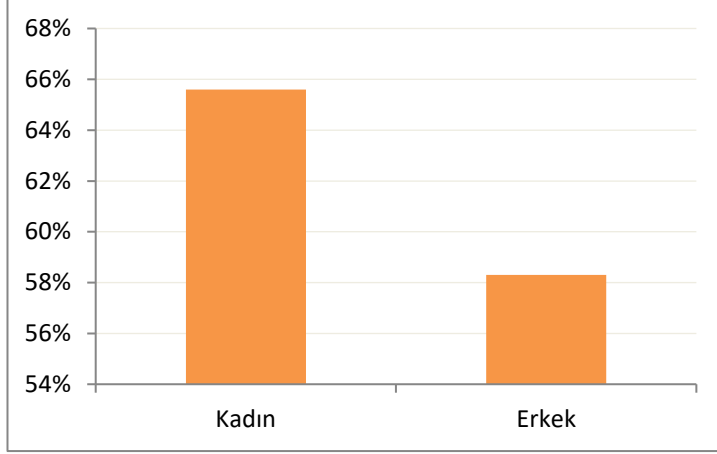
Parametreler	Toplam (n=100)	65-74 Yaş (n=46)	75-84 Yaş (n=39)	≥ 85 Yaş (n=15)	P değeri
Kullanılan ilaç sayısı	5.86 ± 2.60	6.30 ± 2.86	5.36 ± 2.45	5.80 ± 2.00	0.251
Cinsiyet					0.429
Kadın	6.01 ± 2.51	---	---	---	---
Erkek	5.58 ± 2.79	---	---	---	---
Polifarmasi varlığı	%63(63)	%47.6 (30)	%34.9(22)	%17.5(11)	0.558
Cinsiyete göre					0.304
Kadın	%65.6(42)	---	---	---	---
Erkek	%58.3(21)	---	---	---	---
Yatılan gün sayısı					0.029
Polifarmasi var	6.00 ± 3.39	---	---	---	
Polifarmasi yok	4.89 ± 3.29	---	---	---	
Kronik hastalık sayısı					0.000
Polifarmasi var	2.30 ± 1.14				
Polifarmasi yok	1.48 ± 0.64				

Bireylerin günlük kullandıkları ilaç sayısı hesaplandığında, tüm bireylerin %63'ünde, ≥ 5 ve üzeri ilaç kullanımı (polifarmasi) tesbit edildi. Yaş grupları analize dahil edildiğinde yaş gruplarına göre polifarmasi dağılımı; 65-74 yaş arası %47.6 (30), 75-84 yaş arası %34.9(22), ≥ 85 yaş ve üzeri %17.5(11) olarak hesaplandı. Yaş grupları ile polifarmasi varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$), fakat polifarmasi görülme oranı, ≥ 85 yaş ve üzerinde diğer yaş gruplarına göre

daha fazlaydı (Tablo 4), (Şekil 6). Polifarmasi varlığı yaş gruplarına bakılmaksızın cinsiyet faktörü göz önüne alınarak hesaplandığında, kadınlarda %65.6(42), erkeklerde ise %58.3(21) idi. Cinsiyetler arasında polifarmasi için anlamlı bir ilişki saptanmadı fakat kadınlarda polifarmasi görülme oranı daha fazlaydı ($p > 0,05$). Polifarmasi olarak tanımlanan hastaların yatış süre ortalamaları (6.00 ± 3.39) polifarmasi saptanmayanlara göre (4.89 ± 3.29) anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$). Polifarmasi olarak tanımlanan hastaların (2.30 ± 1.14) polifarmasi saptanmayan hastalara göre (1.48 ± 0.64) kronik hastalık sayısı ortalamaları anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 4), (Şekil 7). (ICD)-10'a göre hastalık tanı grupları polifarmasi dağılımı açısından incelendiğinde; polifarmasi en sık solunum sistemi hastalarında (%100), en az ise sindirim sistemi hastalarında (%23) gözlemlenmekteydi (Tablo 5).

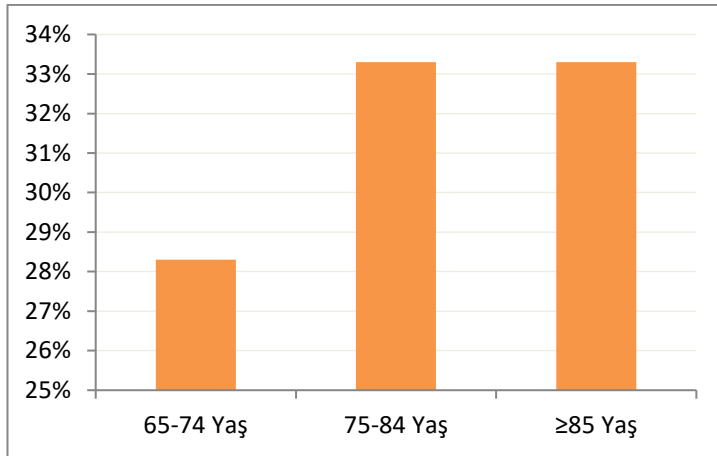


Şekil 6. Gruplarının Polifarmasi Görülme Sıklığına Göre Dağılımı



Şekil 7. Cinsiyete Göre Polifarmasi Dağılımı

Bireyler uygunsuz ilaç kullanımını açısından Beers kriterlerine göre değerlendirildiğinde; hastaların %31'i uygunsuz ilaç kullanıyordu. Uygunsuz ilaç kullanım dağılımı yaş gruplarına göre incelendiğinde; 65-74 yaş arası %28.3(13), 75-84 yaş arası %33.3(13), ≥ 85 yaş ve üzeri %33.3(5) idi. Gruplar arasında belirgin bir fark saptanmadı ($p > 0,05$), fakat 75 yaş ve üzeri hastaların uygunsuz ilaç kullanım sıklığı 75 yaş altına göre daha yüksekti (Tablo 6), (Şekil 8). Cinsiyet faktörü göz önüne alınarak hesaplandığında uygunsuz ilaç kullanımı, kadınlarda %29.7(19), erkeklerde ise %33.3(12) olarak hesaplandı. Gruplar arası belirgin bir fark olmamakla beraber erkeklerde Beers kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımını daha sıkı ($p > 0,05$) (Tablo 6).



Şekil 8. Yaş Gruplarında Beers Kriterlerine Göre Uygunsuz İlaç Dağılımı

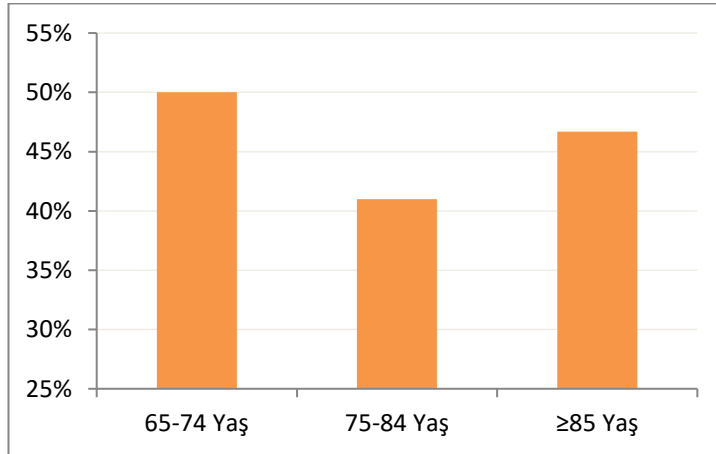
Tablo 5. Hastaların ICD-10 ‘a Göre Hastalık Tanı Gruplarında; Polifarmasi ve Uygunsuz İlaç Kullanım (Beers Kriterleri ve EU(7)-PIM Listesine Göre) Dağılımları

Hastalık grubu	Polifarmasi varlığı	Beers kriterleri	EU7
Solunum sistemi hastalıkları	%100(7)	%0.0(0)	42.9(3)
Dolaşım sistemi hastalıkları	%66.7(6)	%22.2(2)	44.4(4)
Sindirim sistemi hastalıkları	%34.8(8)	%39.1(9)	43.5(10)
Ürogenital sistem hastalıkları	%57.1(8)	%28.6(4)	50(7)
Endokrin nutrisyonel ve metabolik hastalıklar	%79.4(27)	%35.3(12)	50(17)
Diğer	%53.8(7)	%30.8(4)	38.5(5)
Toplam			

Bireyler uygunsuz ilaç kullanımı açısından EU(7)-PIM listesine göre değerlendirildiğinde; %46 oranında uygunsuz ilaç tespit edildi. Uygunsuz ilaç kullanım oranı yaş gruplarına göre incelendiğinde; 65-74 yaş arası %50,0(23), 75-84 yaş arası %41.0(16), ≥ 85 yaş ve üzeri ise %46.7(7) olarak hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Fakat uygunsuz ilaç kullanımı oranı 65-74 yaş grubunda diğer gruplara göre yüksekti (Tablo 5), (Şekil 9). Cinsiyet faktörü göz önüne alındığında kadınlarda %40.6(26), erkeklerde ise %55.6(20) oranında uygunsuz ilaç kullanımı saptandı. Gruplar arası cinsiyet açısından uygunsuz ilaç kullanımı açısından belirgin bir fark olmamakla beraber erkeklerde uygunsuz ilaç kullanım oranı daha yüksekti ($p > 0,05$),(Tablo 6).

Tablo 6. Uygunsuz İlaç Kullanım Sıklığı ve Dağılımı

Parametreler	Toplam	65-74 Yaş	75-84 Yaş	≥85 Yaş	P değeri
Beers kriterlerine göre	%31(31)	%28.3(13)	%33.3(13)	%33.3(5)	0.251
Cinsiyete göre					0.436
Kadın	%29.7(19)	---	---	---	---
Erkek	%33.3(12)	---	---	---	---
Yatılan gün sayısı		---	---	---	0.542
Uygunsuz ilaç var	5.48±3.98	---	---	---	---
Uygunsuz ilaç yok	5.64±3.11	---	---	---	---
EU(7)-PIM listesine göre	%46(46)	%50,0(23)	%41.0(16)	%46.7(7)	0.709
Cinsiyete göre					0.110
Kadın	%40.6(26)	---	---	---	---
Erkek	%55.6(20)	---	---	---	---
Yatılan gün sayısı					0.234
Uygunsuz ilaç var	5.15±3.59	---	---	---	---
Uygunsuz ilaç yok	5.96±3.18	---	---	---	---



Şekil 9. Yaş Gruplarında EU(7)-PIM Listesine Göre Uygunsuz İlaç Dağılımı

(ICD)-10'a göre hastalık tanı grupları uygunsuz ilaç dağılımları açısından Beers kriterlerine göre incelendiğinde, en sık uygunsuz ilaç kullanımını %39.1 ile sindirim

sistemi hastalıklarında gözlenirken, solunum sistemi hastalarında %0.0 ile uygunsuz ilaç kullanımına rastlanılmadı. (Tablo 5) Hastalarda Beers kriterlerine göre 34 adet uygunsuz ilaç tespit edildi. Bu ilaçlar arasında “Metoklopramid” adlı ilacın %35.2 oranla en fazla kullanılan uygunsuz ilaçtı. İnsulin reguler, doksazosin ve diklofenak adlı ilaçların da sırasıyla %14.7, %8.8 ve %5.8 oranında uygunsuz kullanıma sahip olduğu saptandı (Tablo 7). Uygunsuz olarak kullanıldığı tespit edilen ilaçların Beers listesine için uygunsuzluk nedenlerine bakıldığında, en fazla uygunsuzluk nedeninin ekstrapiramidal yan etkiler olduğu saptandı (%38.7). Bazı ilaçların Hiperglisemi kontrolünde iyileşme olmaksızın yüksek hipoglisemi riski (%16.8), bazılarının ise yüksek ortostatik hipotansiyon riski (%9.6) nedeniyle uygunsuz olarak kabul edildi tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 7. Beers Kriterlerine Göre Uygunsuz İlaç Dağılımı

Uygunsuz ilaçlar	Sayı	%
Metoklopramid	12	35.2
İnsulin reguler	5	14.7
Doksazosin	3	8.8
Diklofenak	2	5.8
Alprazolam	2	5.8
Digoksin	2	5.8
Deksketoprofen	1	2.9
Diazepam	1	2.9
Nifedipin	1	2.9
Nitrofurantoin	1	2.9
Petidin(meperidin)	1	2.9
Siproheptadin	1	2.9
Spirolakton	1	2.9
Trimetobenzamit	1	2.9
Toplam	34	100

Tablo 8. Beers Kriterlerine Göre Uygunsuz Kabul Edilen İlaçların, Uygunsuzluk Nedenlerinin Dağılımı

Uygunsuzluk nedeni	İlaç Sayısı	%
Ekstrapiramidal etkilere neden olabilir	12	38.7
Hiperglisemi kontrolünde iyileşme olmaksızın yüksek hipoglisemi riski	5	16.2
Risk gruplarında artmış gıç kanama ve peptik ülser riski vardır	3	9.6
Yaşlı hastalarda bilişsel bozukluk,deliryum,düşmeler,kırıklar ve motorlu araç kaza riskini artırır	3	9.6
Kalp yetmezliğinde daha yüksek dozların ilave yararlı etkileri yoktur ve toksisite riskini artırabilir	2	6.4
Hipotansiyon olasılığı; miyokard iskemi riski	1	3.2
Yaşlı bireylerde yüksek hiperkalemi riski	1	3.2
Oldukça antikolinergic;ileri yaşlarda azalmış klerens ve hipnotik olarak kullanıldığında tolerans gelişir	1	3.2
Pulmoner toksisite olasılığı,kreatinin klirensi<60 ml/dk olan hastalarda etkisiz	1	3.2
Nörotoksositeye neden olabilir;daha güvenli alternatifleri mevcuttur	1	3.2
Yüksek ortostatik hipotansiyon riski taşır;hipertansiyonun rutin tedavisi için önerilmez	1	3.2
Toplam	31	100

(ICD)-10'a göre hastalık tanı grupları uygunsuz ilaç dağılımları açısından EU(7)-PIM listesine göre incelendiğinde, en sık uygunsuz ilaç kullanımı endokrin nutrisyonel ve metabolik hastalıklar ile ürogenital sistem hastalıkları gruplarının her biri için %50.0 oranında gözlendi (Tablo 5). Hastalarda kullanılan uygunsuz ilaçların dağılımına bakıldığında toplamda 61 adet uygunsuz ilaç kullanıldığı tespit edildi. Bu ilaçlar arasında "metoklopramid" adlı ilacın %19.6 oranla en fazla kullanılan uygunsuz ilaç olduğu bunu %9.6 ile sitagliptin'in takip ettiği saptandı (Tablo 9). Uygunsuz olarak kullanıldığı tespit edilen ilaçların EU(7)-PIM listesine göre uygunsuzluk nedenlerine bakıldığında, en fazla uygunsuzluk nedeninin Antidopaminerjik ve antikolinergic etkiler (ekstrapiramidal) olduğu saptandı (%12.1). Bazı ilaçların yüksek konfüzyon riski (%9.5), bazılarının ise düşme ve ortostatik hipotansiyon riskinde artış olması sebebiyle (%8.1) uygunsuz olarak kabul edildiği tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 9. EU(7)-PIM Listesine Göre Uygunsuz İlaç Dağılımı

Uygunsuz ilaçlar	Sayı	%
Metoklopramid	12	19,6
Sitagliptin	6	9.8
Diltiazem	5	8.2
İnsulin reguler	5	8.2
Tramadol	5	8.2
Doksazosin	3	4.9
Ginkgo yaprak ekstresi	3	4.9
Teofilin	3	4.9
Alprazolam	2	3.2
Digoksin	2	3.2
Diklofenak	2	3.2
Pirasetam	2	3.2
Ranitidin	2	3.2
Rivaroksaban	2	3.2
Trimetazidin	2	3.2
Aripirazol	1	1.6
Deksketoprofen	1	1.6
Diazepam	1	1.6
Glimepirid	1	1.6
Haloperidol	1	1.6
Toplam	61	100

Tablo 10. EU(7)-PIM Listesine Göre Uygunsuz Kabul Edilen İlaçların, Uygunsuzluk Nedenlerinin Dağılımı

Uygunsuzluk nedeni	Sayı	%
Antidopaminerjik ve antikolinerjik etkiler	14	18.8
Konfüzyon	7	9.5
Düşme ve ortostatik hipotansiyon riskinde artış	6	8.1
Konstipasyon	6	8.1
Bradikardi riski	6	8.1
65-80 yaş arası kişilerde daha yüksek plazma konsantrasyonu;hipoglisemi,baş dönmesi,baş ağrısı ve periferal ödem riski	4	5.4
Vertigo,bulantı	4	5.4
Antikolinerjik ve ekstrapiramidal yan etkiler	3	4.0
Hipoglisemi,baş dönmesi,baş ağrısı ve periferal ödem riski	3	4.0
Değişken ölçekli insülin kullanımının yararı gösterilememiş;serum şeker seviyesinde dalgalanma	3	4.0
Gı kanama,ülserasyon,perforasyon riski çok yüksek,fatal olabilir	3	4.0
Santral sinir sistemi uyarıcı etki(kan serum düzeyi izlenmemiş)	3	4.0
Parkinson semptomlarına neden olabilir yada kötüleştirilebilir	2	2.7
Düşme ve kalça kırığı riski,psikiyatrik rahatsızlıklarda uzama;kognitif bozukluk	2	2.7
Yaşlı bireylerde yüksek glikozit duyarlılığı;intoksikasyon riski	2	2.7
Kanama riski;yüksek dozda etkisini geri döndürebilen ajan mevcut değil(65> yaş üzerinde doz azaltılmamış)	2	2.7
Demansdaki davranışsal problemler için kullanıldığında artmış mortalite riski	1	1.3
Değişken ölçekli insülin kullanımının yararı gösterilememiş;serum şeker seviyesinde dalgalanma	1	1.3
Düşme riski,kırıklar,konfüzyon,bağımlılık ve yoksunluk sendromu	1	1.3
Yaşlı bireylerde yüksek hiperkalemi ve hiponatremi riski(günlük önerilen doz aşılması)	1	1.3

6. TARTIŞMA

Günümüzde yaşlı nüfusu artmakta ve yaşlanma ile birlikte çeşitli kronik hastalıkların ve eşlik eden geriatrik sendromların artmasına bağlı çoklu ilaç kullanımı görülmektedir. Yaşlılarda ilaç kullanımı artarken fiziksel özellikleri, metabolizmaları ve organ fonksiyonlarındaki azalma sonucu ortaya çıkan farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler ilaç seçiminde önemli bir rol oynamaktadır. Polifarmasi ve uygunsuz reçetelenen ilaçlar da yaşlılar için ilaç kaynaklı sorunların ortaya çıkması açısından risk oluşturmaktadır (56, 106)

Çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları 77.03 ± 7.84 olarak hesaplandı. DSÖ'nün yaş sınıflandırmasına göre bu yaş ortalaması, orta-erken yaşlılık sınıfına girmektedir (107). Sağlık hizmeti alınımında ki cinsiyet farklılıkları çeşitli çalışmalarda gösterilse de, erkek ya da kadın olmanın risk faktörü olup olmadığı kesin değildir (108). Bazı çalışmalar, yaşlı erkeklerin hastanede yatış oranlarının aynı yaş grubundaki kadınlardan yaklaşık % 25 daha fazla olduğunu (109, 110), bununla birlikte bazı çalışmalar ise yaşlı kadınların, hastanede yatış oranlarının erkeklerden fazla olduğunu bulmuştur (111, 112). Çalışmamızda kadınların sayısı erkeklerden fazlaydı ve yaş grupları, cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında benzerdi buna rağmen kadın hasta sayısı tüm gruplarda erkeklerden fazlaydı. Kadınların yaşam beklentisi birçok ülkede erkeklerden daha yüksektir (113). Ülkemizde TÜİK verilerine göre, doğuştan itibaren beklenen yaşam süresi 78 yıl olup bu süre, erkeklerde 75,3, kadınlarda 80,7 yıl olarak hesaplanmıştır (114). Çalışmamız bu açıdan TÜİK verileriyle de uyuşmaktaydı.

Günümüze kadar yapılan bir çok çalışma, komorbidite yükünün hastaneye yatış oranının güçlü belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Yaşlılığa sıklıkla sakatlık, zayıflık sosyal izolasyon ve kronik hastalıklar eşlik etmektedir (115-117). Çalışmamızda en az 1 kronik hastalığa sahip olan yaşlıların oranı %97 olup bu oran dikkat çekici düzeyde yüksekti. Çünkü yaşlılık ve kronik hastalık prevelansını konu alan çalışmalarda kronik hastalık sıklığı; Dolu ve ark. %56, Ünsal ve ark. %51 ve Hacıhasanoğlu ve ark. ise yaşlıların %27 olarak saptamışlardır (118-120).

Hastalarımızda sık görülen kronik hastalıklar arasında ilk sırayı, %24.5 ile endokrin nutrisyonel ve metabolizma hastalıkları alırken, bunu %23.0 ile dolaşım sistemi hastalıkları ve %17.0 ile de solunum sistemi hastalıkları takip etmekteydi. Kara ve ark. 65 yaş ve üzeri 374 hastayı kapsayan çalışmalarında sık karşılaşılan komorbiditeleri; hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, diyabet ve dislipidemi olarak bildirmişlerdi (121). Kahveci ve ark.; dolaşım sistemi hastalıkları, endokrin sistem hastalıkları ve solunum sistemi hastalıkları olarak tespit bildirmişlerdi(122). Jacop ve arkadaşları ise 65 yaş ve üzeri hastalarda kronik hastalık görülme sıklığını saptamak üzere yapmış oldukları çalışmada dolaşım sistemi ve endokrin sistem hastalıkların en sık görülen hastalık grubu olduğunu bildirmişlerdir (123). Strollo ve ark. özellikle diyabet olmak üzere endokrin sistem hastalıklarının prevalansının, 65 yaş ve üstü kişilerde arttığını bildirmiştir (124).Bu açıdan çalışmamız mevcut literatürle uyumluydu.

Çalışmamız 65 yaş ve üstü hastaların polifarmasi prevalansını %63.0 olarak gösterdi. Yaşlı hastalarda polifarmasi sıklığı ile yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar barındırmaktadır; İtalya’da yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda polifarmasi pleveransı %39.4, Tayvan’da %32 ve Yeni Zelanda’da ise %29.5 olduğu gösterilmiştir (125-127). Sekiz farklı Avrupa ülkesinde bakımevlerinde yaşayan yaşlı hastaları kapsayan geniş katılımlı bir çalışmada ise polifarmasi prevalansı %74 olarak bulunmuştur (128). Kanada da yapılan toplum bazlı bir çalışmada, ileri yaştaki kişilerin polifarmasi pleverelansının %63 olduğu bulunmuştur (129). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Öztürk ve ark.yaşlı hastalarda polifarmasi pleveransını %38, Cankara ve ark. %74.52, Bahat ve ark. kadınlarda %63.2 erkeklerde %55.3 olduğunu bulmuşlardır (50, 130, 131). Yapılan çalışmalarda gerek ülkeler arasında farklılık ve gereksede çalışmaya dahil edilme kriterlerindeki polifarmasi pleveransını farklı oranlarda gösterebilmektedir. Çalışmamız bu yönüyle diğer ülke ve bölgelerde yapılan çalışmalarla kıyaslandığında Adıyaman ilinde polifarmasinin 65 yaş ve üzeri hastalarda yaygın olduğunu gösterdi.

Cinsiyete göre polifarmasi açısından yapılan risk analizi çalışmalarının çoğunda, yaşlı kadınlarda çoklu ilaç kullanma riski yaşlı erkeklerden daha fazla olarak saptanmıştır (127, 132, 133). Literatürde görebildiğimiz kadarıyla sadece Slabaugh ve ark. yaptığı çalışmada, erkeklerde polifarmasi görülme sıklığı kadınlara göre anlamlı düzeyde fazla bulunmuştu (125). Çalışmamızda cinsiyetler arasında polifarmasi sıklığı konusunda anlamlı bir farklılık gözlenmese de kadınlarda polifarmasi oranı literatürü destekler biçimde daha yüksekti. Çalışmamız gösterdiği; özellikle yaşlı kadınlar başta olmak üzere her iki cinsiyet için yatan hastalarda hekimler tarafından ilaçların doğru kullanımına dikkat edilmelidir.

Kronik hastalıklar artmış çoklu ilaç kullanımını da beraberinde getirmektedir. Çoklu ilaç kullanımı ise; ilaç etkileşimlerine ve olumsuz ilaç reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Böylece hastanede yatış süreleri uzamakta ve polifarmasi riski artmaktadır (134, 135). Görebildiğimiz kadarıyla yaşlılarda polifarmasi gelişimi için suçlanan mekanizma artan yaş ve kronik hastalık sayısı olup sonuç ise beraberinde gelen uzun yatış süresidir. (39, 127, 133, 135, 136). Çalışmamızda yaş grupları içerisinde en yüksek polifarmasi oranı 85 yaş ve üzeri hastalarda saptandı. Polifarmasi saptanan hastalarda hem kronik hastalık sayıları hem de hastanede yatış süreleri polifarmasi olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı.

Beers kriterleri uygunsuz ilaç kullanımını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (102). Çalışmamızda uygunsuz ilaç kullanımı Beers kriterlerinin 2012 versiyonuna göre değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre çalışmamızda, Beers Kriterine göre hastaların %31'inde uygunsuz ilaç kullanımı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, iç hastalıkları kliniğinde yatan 65 yaş ve üzeri hastalar Beers kriterine göre uygunsuz ilaç kullanımı açısından değerlendirilmişti ve 454 hastanın %44'ü uygunsuz ilaç kullanmaktaydı. En sık karşılaşılan uygunsuz ilaçlar ise sırasıyla non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, benzodiazepinler ve amiodaron 'du (137). Brezilya'da 60 yaş ve üzeri hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların %26.9'unun uygunsuz ilaç kullandığı saptanmıştır. 70 yaş ve altındaki hastalarda uygun olmayan ilaç kullanımı daha yüksek oranda bulunmuştur. Kadın cinsiyeti uygunsuz ilaç kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (138). İtalya'da 605 yaşlı

hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada, 188 (%31.1) hastada hastaneye yatışı sırasında en az bir uygunsuz ilaç kullanımını tespit edilmiştir. Beers kriteri kullanılarak yapılan bu çalışmada ilk üç sırada yer alan ilaçlar sırasıyla; ketorolak (%27.4), amiodaron (%19.1) ve klonidin (%11.20)'di (139). Yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda uygunsuz ilaç prevalansının% 20-%70 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak Beers Kriterine göre katılımcıların %31'inde uygunsuz ilaç kullanımını tespit edilmiştir (137-141).

PUİ'lerin kullanımının yaygınlığını bilmek önemli olduğu gibi, kullanılan PUİ'lerin farmakoterapötik profilini analiz etmek de önemlidir. ICD-10'a göre hastalık tanı grupları uygunsuz ilaç dağılımları açısından Beers kriterlerine göre incelendiğinde, en sık uygunsuz ilaç kullanımını %39.1 oranı ile sindirim sistemi hastalıklarında gözlenirken, solunum sistemi hastalarında PUİ kullanımına rastlanılmadı. Çalışmamızda metoklopramid (%35.2) ve regüler insülin (%14.7) en yaygın PUİ olarak saptandı. Beers kriterlerine göre bu ilaçların uygunsuz kullanılması sırasıyla; ekstrapiramidal yan etkiler, yüksek hipoglisemi riski ve ortostatik hipotansiyon riskleri ile beraberdir. Pradhan ve ark. yaptıkları çalışmada benzodiazepinleri en yaygın PUİ olarak bildirmiştir (142) Manjaly ve arkadaşları . en sık görülen PUİ 'lerin kardiyovasküler kategoriye ait olduğunu, bunu benzodiazepinlerin ve trisiklik antidepresanların takip ettiğini bildirmişlerdir (143). Kanagasanthosh ve arkadaşları.. kardiyovasküler kategoride ve non-steroid anti enflamatuvar ilaçları en sık görülen PUİ 'ler olarak bildirilmişlerdir (144). Gördüğümüz kadarıyla literatür, bu konuda farklı veriler barındırmaktadır.

Sönmeştram ve ark.'nın 65 yaş ve üzeri 428 Alzheimer hastasında EU (7) -PIM listesine göre yaptıkları çalışmada, hastaların % 40.9'unda en az bir PUİ saptanmıştı. En sık gözlenen PUİ'ler; zopiklon, digoksin ve sodyum pikosülfatı (145) Mucalo ve arkadaşları 276 yaşlı hastada yaptıkları çalışmada hastaların %66.7'sinde bir veya daha fazla PUİ saptamışlardı, en sık kullanılan ilaçlar benzodiazepinler ve proton pompa inhibitörleriydi, erkek ve kadın cinsiyet uygunsuz ilaç kullanımını açısından benzerdi (146). Grina ve arkadaşları 65 yaş ve üzeri 431.625 hastada yaptıkları çalışmada PUİ kullanımını %57.2 olarak bulmuşlardı . Benzodiazepinler, en sık

reçete edilen uygunsuz ilaçlardı (146). Çalışmamızda EU(7)-PIM listesine göre katılımcıların %40.9'unda PUI tespit edildi ve bulgularımız literatürle uyumlu oldu. Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda PUI olarak en sık benzodiazepinler gösterilmişti. Çalışmamızda ise EU(7)-PIM listesine göre en sık kullanılan PUI metoklopramid (%19.6) ve sitagliptin (%9.8) idi. Çalışmamız sık kullanılan PUI'ler açısından bu çalışmalardan ayrılıyordu. Metoklopramid, antidopaminerjik ve antikolinergik etkilerinden dolayı, sitagliptin ise hipoglisemi, baş dönmesi, baş ağrısı ve periferik ödem yan etkilerinden dolayı PUI olarak kabul edilmişti. ICD-10'a göre hastalık tanı grupları uygunsuz ilaç dağılımları açısından EU(7)-PIM listesine göre incelendiğinde, en sık PUI endokrin nutrisyonel, metabolik hastalıklar ve ürogenital sistem hastalıklarında gözlemlendi.

Çalışmamızda EU (7) -PIM listesine göre uygunsuz ilaç kullanımı, yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık göstermedi. Görebildiğimiz kadarıyla literatürde, bu konuyla ilgili genel dahiliye hastalarını kapsayan herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Yukarıda bahsedilen çalışmalar yaş ve cinsiyet yönünden EU (7) - PIM listesine göre uygunsuz ilaç kullanımı açısından incelendiğinde; Sönmeştram ve ark. 428 Alzheimer hastasında PUI görülme oranını kadınlarda daha sık saptadı. Yaş değişkeni ise PUI için belirleyici bir faktör değildi (145). Mucalo ve arkadaşları ise 276 hastada PUI sıklığını erkeklerde daha yüksek saptadı. Çalışmada yaş ve/veya yaş gruplarıyla uygunsuz ilaç kullanımı açısından herhangi bir karşılaştırmaya rastlanmadı (146). Grina ve ark.'nın 431.625 yaşlı hastayı kapsayan çalışmalarında ise, kadınlarda uygunsuz ilaç görülme sıklığı erkeklere göre daha fazlaydı ve kadın cinsiyet uygunsuz ilaç kullanımı için zayıf da olsa belirleyici bir faktördü. Aynı çalışmada, 95 yaş ve üstü hastalarda uygunsuz ilaç kullanımı genç gruplara (75-84 ve 85-94 yaş) kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha düşüktü (106). Belirtilen çalışmalarda görüldüğü gibi literatür, yaş ve cinsiyet açısından çelişkili veriler içermektedir.(106, 145, 147, 148). Bu çelişkilerin muhtemelen çalışmaların örneklemelerinin büyüklüğü, hastalık yatış tanıları ve ciddiyeti, etnik köken ve hekim reçeteleme alışkanlıklarının heterojenitesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın mevcut kısıtlılıkları;

1. Çalışmamızın belki de en önemli kısıtlılığı retrospektif bir tasarıma sahip oluşu ve bu nedenle hastalarda; ilaç yan etkileri, ilaç-ilac etkileşimleri gibi faktörlerin çalışmaya dahil edilememesi.
2. Verilerin tek bir merkezden toplanması, bu yönüyle yeterince güçlü neden sonuç ilişkisi kurduramaması ve saptanan sonuçların genelleştirilememesi.
3. Yapılan analizler tanımlayıcı nitelikte olup, elde edilen sonuçların neden sonuç ilişkisi kurdurmada kısıtlı kalmasıdır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda 65 yaş ve üzeri hastalarda polifarmasi ve PUI'nin yaygın olduğunu bulduk.
2. Polifarmasi saptanan hastalarda hem kronik hastalık sayılarının hemde hastanede yatış sürelerinin arttığını bulduk.
3. 65 yaş ve üzeri hastalarda, kronik hastalık prevalansının yüksek olduğunu, yatan hastaların büyük çoğunluğunun en az bir kronik hastalığa sahip olduğunu tespit ettik.
4. Beers Kriterine göre PUI oranının %31, EU(7)-PIM listesine göre ise %40.9 olduğunu bulduk. Her iki kriter sistemine göre uygunsuz ilaç kullanımı olan hastaların en sık karşılaşılabileceği yan etkinin, ekstrapiramidal sistem ile ilgili olabileceğini bulduk.

Yaşlılarda, bazı organ fonksiyonlarında yaşa bağlı azalma nedeniyle, birçok ilacın etkileri genç hastalarda gözlenenden farklıdır. (137). Yaşlı hastaların klinik, ekonomik ve çevresel farklılıkları göz önüne alındığında, reçetelenen ilaçların uygunluğunu belirlemek olumsuz sonuçları azaltabilecektir. Bireylerin ihtiyaçlarına cevap veren, ilaç rejimlerinin karmaşıklıklarını gideren multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Uzun vadeli ve daha kapsamlı çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Dziechciarz M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2014;21(4):835-8.
2. Elderly Statistics, 2017. Turkish Statistical Institute.2018, March 15. No: 27595. (<http://www.turkstat.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27595>).
3. Kędziora-Kornatowska K. Biologiczne aspekty starzenia się organizmu. W: Kędziora-Kornatowska K, Muszalik M (red) *Kompendium pielęgnowania pacjentów w wieku starszym* Czelej, Lublin. 2007:3-8.
4. Cheitlin MD. Cardiovascular physiology-changes with aging. *The American journal of geriatric cardiology*. 2003;12(1):9-13.
5. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):253-60.
6. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(1):19-28.
7. Wetzels JF, Kiemeneij LA, Swinkels DW, Willems HL, den Heijer M. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney international*. 2007;72(5):632-7.
8. Finkbeiner A. The aging bladder. *International Urogynecology Journal*. 1993;4:168-74.
9. Meciano Filho J, Carvalho VC, de Souza RR. Nerve cell loss in the myenteric plexus of the human esophagus in relation to age: a preliminary investigation. *Gerontology*. 1995;41(1):18-21.
10. Soenen S, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2016;19(1):12-8.
11. Soenen S, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. Gastric emptying in the elderly. *Clinics in geriatric medicine*. 2015;31(3):339-53.
12. Newton JL. Effect of age-related changes in gastric physiology on tolerability of medications for older people. *Drugs & aging*. 2005;22(8):655-61.
13. D'souza A. Ageing and the gut. *Postgraduate medical journal*. 0007;83(975):44-53.

14. Almy TP, Howell DA. Medical progress. Diverticular disease of the colon. *The New England journal of medicine*. 1980;302(6):324-31.
15. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Orlandini C, Grimaldi M, et al. Total and functional hepatic blood flow decrease in parallel with ageing. *Age and ageing*. 1999;28(1):29-33.
16. Schmucker DL. Aging and the liver: an update. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1998;53(5):B315-20.
17. 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(1):33-60.
18. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, Part II: Laboratory evaluation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2000;16(2):131-40.
19. Anand BS, Vij JC, Mac HS, Chowdhury V, Kumar A. Effect of aging on the pancreatic ducts: a study based on endoscopic retrograde pancreatography. *Gastrointestinal endoscopy*. 1989;35(3):210-3.
20. Laugier R, Bernard JP, Berthezene P, Dupuy P. Changes in pancreatic exocrine secretion with age: pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly. *Digestion*. 1991;50(3-4):202-11.
21. Roberts S, Colombier P, Sowman A, Mennan C, Rölfling JHD, Guicheux J, et al. Ageing in the musculoskeletal system. *Acta orthopaedica*. 2016;87(sup363):15-25.
22. Mattay VS, Fera F, Tessitore A, Hariri A, Das S, Callicott J, et al. Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology*. 2002;58(4):630-5.
23. Dziechciaz M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2014;21(4).
24. Mooradian AD. Effect of aging on the blood-brain barrier. *Neurobiology of aging*. 1988;9:31-9.
25. Arslan Ş, Atalay A, Gökçe Kutsal Y. Yaşlılarda ilaç tüketimi. *Turkish Journal of Geriatrics*, 2000, 3: 56-60.
26. Erdiñçler Suna D. Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. Beğler T, Erdiñçler Suna D, Altıparmak MR (editörler). *Geriatrik Hasta ve Sorunları*, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu, 2011: 21-51.

27. Du X, Peng W, Fu Q, Ma Q, Zhu Z, Li T. A Review of Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Select Antiretrovirals: Focus on Differences among Chinese Patients. *Pharmacotherapy*. 2019;39(12):1179-89.
28. Greenstein B, Greenstein A. *Concise clinical pharmacology: Pharmaceutical Press*; 2007.
29. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental gerontology*. 2003;38(8):843-53.
30. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14.
31. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):273-86.
32. Schwartz JB and Abernethy, DR. (2009). Aging and medications: Past, present, future. *ClinPharmacol Ther*,1 (85), 3-10.
33. Topinkova E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging*. 2012;29(6):477-94.
34. DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. (2014). eChapter 8. Geriatrics. In: DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey L (Eds), *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 9e. Retrieved September 27, 2014 from <http://accesspharmacy.mhmedical.com.proxy.lib.uwaterloo.ca/content.aspx?bookid=689&Sectionid=48811433>.
35. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacological reviews*. 2004;56(2):163-84.
36. Lotrich FE, Pollock BG. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. *Journal of clinical pharmacology*. 2005;45(10):1106-22.
37. Molokhia M, Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Fam Pract*. 2017;18(1):70-.
38. Rational use of medicines by prescribers and patients. Report by the secretariat. 16. December. 2004. World Health Organization.
39. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging*. 2010;27(12):1019-28.

40. Wise J. Polypharmacy: a necessary evil. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;347:f7033.
41. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Family practice*. 2000;17(3):261-7.
42. Bikowski R, Ripsin C, & Lorraine V. Physician-patient congruence regarding medication regimens. *Journal of the American Geriatric Society*, 2001; 49(10): 1353–1357.
43. Golchin N, Frank SH, Vince A, Isham L, Meropol SB. Polypharmacy in the elderly. *J Res Pharm Pract*. 2015;4(2):85-8.
44. Denneboom W, Dautzenberg MG, Grol R, De Smet PA. Analysis of polypharmacy in older patients in primary care using a multidisciplinary expert panel. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2006;56(528):504-10.
45. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Family practice*. 2007;24(1):14-9.
46. Johnell K, Fastbom J, Rosen M, Leimanis A. Inappropriate drug use in the elderly: a nationwide register-based study. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007;41(7):1243-8.
47. Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *European journal of clinical pharmacology*. 1998;54(3):197-202.
48. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *Jama*. 2008;300(24):2867-78.
49. Bahat G, Tufan F, Bahat Z, Tufan A, Aydin Y, Akpınar TS, et al. Comorbidities, polypharmacy, functionality and nutritional status in Turkish community-dwelling female elderly. *Aging clinical and experimental research*. 2014;26(3):255-9.
50. Bahat G, Tufan F, Bahat Z, Aydin Y, Tufan A, Akpınar TS, et al. Assessments of functional status, comorbidities, polypharmacy, nutritional status and sarcopenia in Turkish community-dwelling male elderly. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2013;16(2):67-72.
51. Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease. *Journal of general internal medicine*. 1993;8(5):278-83.

52. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivela SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(8):809-17.
53. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, et al. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *Journal of general internal medicine*. 2007;22 Suppl 3(Suppl 3):391-5.
54. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):187-95.
55. Flaherty JH, Perry HM, 3rd, Lynchard GS, Morley JE. Polypharmacy and hospitalization among older home care patients. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2000;55(10):M554-9.
56. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2007;5(4):345-51.
57. Jyrkka J, Vartiainen L, Hartikainen S, Sulkava R, Enlund H. Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+Study. *European journal of clinical pharmacology*. 2006;62(2):151-8.
58. Rambhade S, Chakarborty A, Shrivastava A, Patil UK, Rambhade A. A survey on polypharmacy and use of inappropriate medications. *Toxicol Int*. 2012;19(1):68-73.
59. Perry BA, Turner LW. A prediction model for polypharmacy: are older, educated women more susceptible to an adverse drug event? *Journal of women & aging*. 2001;13(4):39-51.
60. Hovstadius B, Astrand B, Petersson G. Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study. *BMC clinical pharmacology*. 2009;9:11.
61. Odubanjo E, Bennett K, Feely J. Influence of socioeconomic status on the quality of prescribing in the elderly -- a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(5):496-502.
62. Al-Windi A, Elmfeldt D, Svardsudd K. Determinants of drug utilisation in a Swedish municipality. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2004;13(2):97-103.
63. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2007;45(12):643-53.

64. Meyer TJ, Van Kooten D, Marsh S, Prochazka AV. Reduction of polypharmacy by feedback to clinicians. *Journal of general internal medicine*. 1991;6(2):133-6.
65. Gupta S, Rappaport HM, Bennett LT. Polypharmacy among nursing home geriatric Medicaid recipients. *The Annals of pharmacotherapy*. 1996;30(9):946-50.
66. Carmona-Torres JM, Cobo-Cuenca AI, Recio-Andrade B, Laredo-Aguilera JA, Martins MM, Rodriguez-Borrego MA. Prevalence and factors associated with polypharmacy in the older people: 2006-2014. *Journal of clinical nursing*. 2018;27(15-16):2942-52.
67. Yeşil Y, Cankurtaran M, Kuyumcu ME. Polifarmasi. *Klinik Gelişim*. 2012;25(3):18-23.
68. Frank C, Godwin M, Verma S, Kelly A, Birenbaum A, Seguin R, et al. What drugs are our frail elderly patients taking? Do drugs they take or fail to take put them at increased risk of interactions and inappropriate medication use? *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2001;47:1198-204.
69. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *European journal of clinical pharmacology*. 2000;56(6-7):501-9.
70. Moen J, Norrgard S, Antonov K, Nilsson JL, Ring L. GPs' perceptions of multiple-medicine use in older patients. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2010;16(1):69-75.
71. McGavock H. Prescription-related illness--a scandalous pandemic. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2004;10(4):491-7.
72. Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2005;187:243-7.
73. Fastbom J. [Increased consumption of drugs among the elderly results in greater risk of problems]. *Lakartidningen*. 2001;98(14):1674-9.
74. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2010;8(2):146-60.
75. Hovstadius B, Petersson G. The impact of increasing polypharmacy on prescribed drug expenditure-a register-based study in Sweden 2005-2009. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2013;109(2):166-74.

76. World Health Organization (WHO). Essential Medicines and Health Products Information Portal: A World Health Organization Resource. 2018. Available online: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/2.html>.
77. International Conference on Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice; Institute of Clinical Research: Marlow, UK, 1996; Available online: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf (accessed on 31 January 2018).
78. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19(9):901-10.
79. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2006;4(1):36-41.
80. 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. *Annals of emergency medicine*. 2001;38(6):666-71.
81. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(1):34-41.
82. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Jama*. 2003;289(9):1107-16.
83. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9582):185-91.
84. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013;47(3):324-32.
85. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB, Group PCotEiER. Drug—Drug Interactions in the Elderly. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002;36(11):1675-81.
86. Lindblad CI, Artz MB, Pieper CF, Sloane RJ, Hajjar ER, Ruby CM, et al. Potential drug-disease interactions in frail, hospitalized elderly veterans. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39(3):412-7.

87. Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR, Sloane RJ, Pieper CF, Hajjar ER, et al. Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clinical therapeutics*. 2006;28(8):1133-43.
88. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Annals of pharmacotherapy*. 2004;38(2):303-12.
89. Salazar JA, Poon I, Nair M. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. *Expert opinion on drug safety*. 2007;6(6):695-704.
90. Lee VW, Pang KK, Hui KC, Kwok JC, Leung SL, Yu DSF, et al. Medication adherence: Is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? *Geriatrics & gerontology international*. 2013;13(4):978-85.
91. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly. *Drugs & aging*. 2003;20(11):817-32.
92. Magaziner J, Cadigan DA, Fedder DO, Hebel JR. Medication use and functional decline among community-dwelling older women. *Journal of Aging and Health*. 1989;1(4):470-84.
93. Crensil V, Ricks MO, Xue QL, Fried LP. A pharmacoepidemiologic study of community-dwelling, disabled older women: Factors associated with medication use. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2010;8(3):215-24.
94. Jyrkka J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011;20(5):514-22.
95. Martin NJ, Stones MJ, Young JE, Bedard M. Development of delirium: a prospective cohort study in a community hospital. *International psychogeriatrics*. 2000;12(1):117-27.
96. Nuotio M, Jylha M, Luukkaala T, Tammela TL. Health problems associated with lower urinary tract symptoms in older women. A population-based survey. *Scandinavian journal of primary health care*. 2005;23(4):209-14.
97. Heuberger RA, Caudell K. Polypharmacy and nutritional status in older adults: a cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2011;28(4):315-23.
98. Terezhalmay GT. Rational pharmacotherapy for the elderly. *Dental clinics of North America*. 1989;33(1):59-66.

99. Marques GFM, Rezende DMRPd, Silva IPd, Souza PCd, Barbosa SRM, Penha RM, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medications for elder people in gerontological nursing. *Revista brasileira de enfermagem*. 2018;71(5):2440-6.
100. Storms H, Marquet K, Aertgeerts B, Claes N. Prevalence of inappropriate medication use in residential long-term care facilities for the elderly: A systematic review. *The European journal of general practice*. 2017;23(1):69-77.
101. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(11):2227-46.
102. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):616-31.
103. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *European journal of clinical pharmacology*. 2015;71(7):861-75.
104. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *European journal of clinical pharmacology*. 2015;71(7):861-75.
105. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):616-31.
106. Grina D, Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list - a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):195-200.
107. Organization WH, Organization WH. Definition of an older or elderly person. 2013. URL: www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/ (accessed 30 June 2015). 2013.
108. Crane SJ, Tung EE, Hanson GJ, Cha S, Chaudhry R, Takahashi PY. Use of an electronic administrative database to identify older community dwelling adults at high-risk for hospitalization or emergency department visits: the elders risk assessment index. *BMC health services research*. 2010;10:338.
109. Galdas PM, Cheater F, Marshall P. Men and health help-seeking behaviour: literature review. *Journal of advanced nursing*. 2005;49(6):616-23.

110. Juel K, Christensen K. Are men seeking medical advice too late? Contacts to general practitioners and hospital admissions in Denmark 2005. *Journal of public health*. 2008;30(1):111-3.
111. Corrao S, Santalucia P, Argano C, Djade CD, Barone E, Tettamanti M, et al. Gender-differences in disease distribution and outcome in hospitalized elderly: data from the REPOSI study. *European journal of internal medicine*. 2014;25(7):617-23.
112. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing research reviews*. 2011;10(4):430-9.
113. CIA – The World Factbook. Nigeria: People and Society Washington, DC: Central Intelligence Agency; 2012. Available from: <http://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ni.html>. [Last updated on 2013 Jan 07; Last accessed on 2016 Feb 12].
114. TÜİK (2016), Women in Statistics, <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24643>.
115. Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *American journal of public health*. 2008;98(7):1198-200.
116. Soria-Aledo V, Carrillo-Alcaraz A, Campillo-Soto Á, Flores-Pastor B, Leal-Llopis J, Fernández-Martín MP, et al. Associated factors and cost of inappropriate hospital admissions and stays in a second-level hospital. *American Journal of Medical Quality*. 2009;24(4):321-32.
117. Crane SJ, Tung EE, Hanson GJ, Cha S, Chaudhry R, Takahashi PY. Use of an electronic administrative database to identify older community dwelling adults at high-risk for hospitalization or emergency department visits: the elders risk assessment index. *BMC health services research*. 2010;10(1):338.
118. Dolu İ, Bilgili N. Determining the practise and knowledge of medicine usage in a group of elderly people in Ankara. *Türk Silahlı Kuvvetleri, Koruyucu Hekimlik Bülteni*. 2010;9(1):37-44.
119. Ünsal A, Demir G. The prevalence of chronic disease and drug use in the elderly in central Kırşehir. 2010.
120. HACIHASANOĞLU R, Yildirim A, Karakurt P. The effect of drug education provided to persons aged 65 or over in primary care on their drug management. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010;13(2).
121. Kara O, Arik G, Kizilarсланoglu MC, Kilic MK, Varan HD, Sumer F, et al. Potentially inappropriate prescribing according to the STOPP/START criteria for older adults. *Ageing clinical and experimental research*. 2016;28(4):761-8.

122. Kahveci R. Hastanede Yatan Ya ş lı Hastalarda Uygunsuz İ laç Kullanımı Inappropriate Drug Use in Hospitalized Elderly Patients. 2015;117–25.
123. Jacob L, Breuer J, Kostev K. Prevalence of chronic diseases among older patients in German general practices. *Ger Med Sci.* 2016;14:Doc03-Doc.
124. Strollo F, Guarino G, Marino G, Paolisso G, Gentile S. Different prevalence of metabolic control and chronic complication rate according to the time of referral to a diabetes care unit in the elderly. *Acta diabetologica.* 2014;51(3):447-53.
125. Nishtala PS, Salahudeen MS. Temporal trends in polypharmacy and hyperpolypharmacy in older New Zealanders over a 9-year period: 2005-2013. *Gerontology.* 2015;61(3):195-202.
126. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting. *Drugs & aging.* 2010;27(12):1019-28.
127. Nobili A, Franchi C, Pasina L, Tettamanti M, Baviera M, Monesi L, et al. Drug utilization and polypharmacy in an Italian elderly population: the EPIFARM-elderly project. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2011;20(5):488-96.
128. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences.* 2012;67(6):698-704.
129. Ramage-Morin PL. Medication use among senior Canadians. *Health reports.* 2009;20(1):37-44.
130. Öztürk Z, Uđrađ KG. Drug use and polypharmacy in elderly patients. *Tepecik Eđit Hast Derg.* 2017;27(2):103-8.
131. Cankara FN, Aşcı H, Sönmez Y. Bir üniversite hastanesinde yatan hastalarda hekimlerin ilaç tercihleri ve polifarmasi varlığı Physicians ' drug preferences and polypharmacy presence in inpatients of university hospital. 2015;1–6.
132. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences.* 2015;70(8):989-95.
133. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2014;62(12):2261-72.

134. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug safety*. 2007;30(10):911-8.
135. Bor A, Matuz M, Doro P, Viola R, Soos G. [Drug-related problems in the elderly]. *Orvosi hetilap*. 2012;153(49):1926-36.
136. Zelko E, Klemenc-Ketis Z, Tusek-Bunc K. Medication adherence in elderly with polypharmacy living at home: a systematic review of existing studies. *Materia socio-medica*. 2016;28(2):129-32.
137. Matanovic SM, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate prescribing to the elderly: comparison of new protocol to Beers criteria with relation to hospitalizations for ADRs. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70(4):483-90.
138. Faustino CG, Passarelli MCG, Jacob-Filho W. Potentially inappropriate medications among elderly Brazilian outpatients. *Sao Paulo Medical Journal*. 2013;131(1):19-26.
139. Napolitano F, Izzo MT, Di Giuseppe G, Angelillo IF, Group CW. Frequency of inappropriate medication prescription in hospitalized elderly patients in Italy. *PloS one*. 2013;8(12):e82359.
140. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Errasquín BM, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *European journal of clinical pharmacology*. 2011;67(11):1175.
141. Kimura T, Ogura F, Yamamoto K, Uda A, Nishioka T, Kume M, et al. Potentially inappropriate medications in elderly Japanese patients: effects of pharmacists' assessment and intervention based on Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions criteria ver. 2. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2017;42(2):209-14.
142. Pradhan S, Panda A, Mohanty M, Behera J, Ramani Y, Pradhan P. A study of the prevalence of potentially inappropriate medication in elderly in a tertiary care teaching hospital in the state of Odisha. *International Journal of Medicine and Public Health*. 2015;5(4).
143. Manjaly SP, Francis G, Mathew B. Potentially inappropriate medication use among elderly inpatients at a teaching hospital in South India. *J Med Sci Clin Res*. 2016;4:14028-48.
144. Davidoff AJ, Miller GE, Sarpong EM, Yang E, Brandt N, Fick DM. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults using the 2012 Beers criteria. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(3):486-500.

145. Sönnerstam E, Sjölander M, Gustafsson M. An evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *European journal of clinical pharmacology*. 2017;73(6):735-42.
146. Mucalo I, Hadziabdic MO, Brajkovic A, Lukic S, Maric P, Marinovic I, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *European journal of clinical pharmacology*. 2017;73(8):991-9.
147. Parsons C, Johnston S, Mathie E, Baron N, Machen I, Amador S, et al. Potentially inappropriate prescribing in older people with dementia in care homes: a retrospective analysis. *Drugs Aging*. 2012;29(2):143-55.
148. Li G, Andrews HF, Chihuri S, Lang BH, Leu CS, Merle DP, et al. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication use in older drivers. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):260-.

ADIYAMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE 65 YAŞ VE ÜZERİ YATAN HASTALARDA KULLANILAN İLAÇLARIN BEERS KRİTERLERİ VE AVRUPA BİRLİĞİ LİSTESİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ



www.bachelorprint.com.tr

İntihal Raporunuz

İsim:turgay selçuk İnceleme tarihi:29.02.20 Sipariş numarası49492 Dosya adı:Ts-Tez -intihal.docx

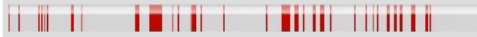
Detaylar

İntihal şüphesi taşıyan kelimeler	1949
Kaynaklar	33

Sonuç



Alıntı yapılan metinlere genel bakış



Benzerlik oranı

