T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN YAŞLI HASTALARDA *TIME TO STOP* KRİTERLERİ İLE UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK SONUÇLAR İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Muhammed Kürşad MAVUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2022

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN YAŞLI HASTALARDA *TIME TO STOP* KRİTERLERİ İLE UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK SONUÇLAR İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Muhammed Kürşad MAVUŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muhammet Cemal KIZILARSLANOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince kıymetli tecrübeleri ve bilgi birikimi ile her daim desteklerini esirgemeyen kıymetli hocam İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi Prof. Dr. İbrahim Güney'e sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

Gerek insani ilişkiler gerekse hekimlik konusunda her daim şahsım için önemli bir rol model oluşturan, tez yazım sürecinde de hiçbir zaman desteğini esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Muhammet Cemal Kızılarslanoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sürecinde kıymetli katkılarda bulunan, tecrübeleri ile klinik yaklaşımımı geliştirmeme yardımcı olan Uz. Dr. Dursun Elmas' a teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimlerimin tamamladığım kliniklerin değerli hocalarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca birlikte görev yapmaktan mutluluk duyduğum uzman, araştırma görevlisi, hemşire ve hastane personeli tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her daim yanımda bulunan, bugünlere ulaşabilmemi sağlayan canım aileme, tezimin her sürecinde benimle birlikte emek veren hayat arkadaşım, sevgili eşim Meltem Mavuş'a teşekkür ederim.

Muhammed Kürşad MAVUŞ

Ocak 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR LİSTESİ vi
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. YAŞLILIK 3
2.1.1. Tanım ve Terminoloji 3
2.1.2. Dünyada ve Türkiye'de Yaşlılık 4
2.2. YAŞLILARDA GÖRÜLEN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER 5
2.2.1. Kardiyovasküler Sistem 5
2.2.2. Solunum Sistemi 6
2.2.3. Renal Sistem 7
2.2.4. Gastrointestinal sistem 7
2.2.5. Endokrin Sistem 8
2.2.6. Kas ve İskelet Sistemi 8
2.2.7. Sinir Sistemi 8
2.3. YAŞLILIKTA FARMAKOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER 9
2.3.1. Farmakokinetik Değişiklikler 9
2.3.2. Farmakodinamik Değişiklikler 10
2.4. YAŞLILARDA KRONİK HASTALIKLAR VE YAŞLILIK SORUNLARI 11

2.5. YAŞLILARDA İLAÇ KULLANIMI 11
2.5.1. Polifarmasi 12
2.5.2.Yaşlılıkta Çoklu İlaç Kullanımını Azaltmaya Yönelik Öneriler..... 13
2.6. YAŞLILIKTA ÇOKLU İLAÇ KULLANIMINI SAPTAMAK ÜZERE KULLANILAN TARAMA YÖNTEMLERİ 14
2.6.1. Beer's Kriterleri 14
2.6.2. STOPP/START Kriterleri 15
2.6.3. CRİME Kriterleri 15
2.6.4. Time to Start/Stop Kriterleri 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM 17
3.1. ÇALIŞMA PLANI VE HASTA SEÇİMİ 17
3.2. VERİ TOPLAMA TEKNİĞİ VE ARAÇLARI 17
3.2.1. Tıbbi Bilgi Formu 17
3.2.2. TIME to STOP Kriterleri 18
3.3. ETİK KURUL ONAYI 18
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 18
4. BULGULAR 19
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇLAR 44
7. KAYNAKLAR 45
8.EKLER 48

KISALTMALAR

AF	:Atrial fibrilasyon
ACEİ	:Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri
ACOVE	: Assessing Care of Vulnerable Elders
AGS	: American Geriatrics Society
AIK	: Akılcı İlaç Kullanımı
ARB	: Anjiotensin reseptör blokerleri
BDNF	: Beyin bağımlı nörotrofik faktör
CRIME	:Criteriato Assess Appropriate Medication Use Among Elderly Complex Patients
ChEIs	: Asetilkolinesteraz inhibitörleri
DBI	: Drug Burden Index
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
FEV1	: Bir saniyede zorlu ekspiratuar hacimde
FVC	: Zorlu vital kapasitede
eGFR	: Estimated Glomerular Filtrasyon hızı
GİA	: Geçici iskemik atak
GÖR	: Gastroözofageal reflü
GİS	: Gastrointestinal sistem
H1 receptor	:Histamin 1 reseptör
HT	: Hipertansiyon
IPET	: The Improved Prescribing in the Elderly Tool
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LUTS	: Alt üriner sistem semptomları
Mİ	: Miyokard infarktüsü
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NSAİİ	: Non steroidal anti inflamatuar ilaçlar

NYHA	: New York Heart Association
OAK	: Oral antikoagülan
PATH	: Palyatif ve Terapötik Harmonizasyon
PMR	: Post miksiyonel rezidü
pO2	: Parsiyel oksijen basıncı
PPİ	: Proton pompa inhibitörleri
PRISCUS	: Potentially inappropriate medications in the elderly
QTc	: Düzeltilmiş QT Intervali
RAS	: Renin anjiotensin sistem
SGLT-2	: Sodium-glukoz kotransporter-2
SNRIs	: Serotonin - norepinefrin geri alım inhibitörleri
SSRIs	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
START	: Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment
STOPP	:Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions
TİME	: Turkish Inappropriate Medication use in the Elderly
TSH	: Tiroid stimulan hormon
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastalara ilişkin demografik değişkenlerin incelenmesi

Tablo 2. Hastalara ilişkin yaş ve cinsiyet değişkenlerinin dağılımı

Tablo 3. Polifarmasi dağılımları

Tablo 4. *TIME to STOP* kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanım sıklığı

Tablo 5. Hastalara ilişkin nicel demografik değişkenlerin incelenmesi

Tablo 6. Yoğun bakımda ölen ve yoğun bakımdan taburcu olan hastaların nicel değişkenler bakımından karşılaştırılması

Tablo 7. Yoğun bakım ünitesinde ölen ve YBÜ'den taburcu olanlar arasında genel demografik özellikler ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 8. Yoğun bakım ünitesinde ölen ve yoğun bakım ünitesinden taburcu olan hastalar arasında *Time* kriterlerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Sayısal değişkenler arasında yapılan korelasyon analiz sonuçları

Tablo 10. Time kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı açısından nicel değişkenlerin incelenmesi

Tablo 11. Uygunsuz ilaç kullanımı ile demografik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

Tablo 12. *TIME to STOP* kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımının incelenmesi

Tablo 13. *TIME to STOP* kriterlerinden kardiyovasküler sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Tablo 14. *TIME to STOP* kriterlerinden santral sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Tablo 15. *TIME to STOP* kriterlerinden gastrointestinal sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Tablo 16. *TIME to STOP* kriterlerinden solunum sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Tablo 17. *TIME to STOP* kriterlerinden kas iskelet sistemi kriterleri ve analjezik ilaçlar alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Tablo 18. *TIME to STOP* kriterlerinden ürogenital sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Tablo 19. *TIME to STOP* kriterlerinden endokrin sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Tablo 20. *TIME to STOP* kriterlerinden antimuskarinik-antikolinerjik yük kriterleri sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN YAŞLI HASTALARDA *TIME TO STOP* KRİTERLERİ İLE UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK SONUÇLAR İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan yaşlı hastalara, yatışının ilk günü verilen ilaç tedavilerinin, *Time to Stop* kriterlerine uygunluğunun ve uygunsuz ilaç kullanımının klinik sonuçlarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, İç Hastalıkları YBÜ'de 01.01.2019-01.01.2020 tarihleri arasında yatan yaşlı hastalar dahil edildi. Hastaların genel demografik özelliklerinin yanı sıra kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, hastaneye ve YBÜ'ye yatış tarihleri, yatış nedenleri, YBÜ'ye yatışında düzenlenen ilaç tedavileri ve verilen ilaç sayısı, hastanedeki ve YBÜ'deki son durumları ve tarihleri kaydedildi. Verilen tedaviler *TIME to STOP* kriterlerine göre irdelendi ve tespit edilen uygunsuz ilaç kullanımı kriterleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 218 hastanın [%50,9'u kadın, yaş ortancası 79 yıl (60-100)] %18,3'ünde 4-10 adet arasında ilaç, %75,7'sinde 10'dan fazla ilaç kullanımı olduğu görüldü. En sık eşlik eden kronik hastalık %51,8 ile hipertansiyon idi. YBÜ'ye yatış nedenleri arasında ilk sırada %32,1 ile gastrointestinal nedenler yer almaktaydı. *TIME to STOP* kriterlerine göre, hastaların %47,2'sinde en az bir uygunsuz ilaç kullanımı olduğu tespit edildi. Çoklu ilaç kullanımının (≥10 ilaç kullanımı) uygunsuz ilaç kullanım riskini arttırdığı görüldü (OR: 2,751; %95 GA: 1,301-5,816; p=0,007). Uygunsuz ilaç kullanımı olan hastalarda hastanede yatış süresinin ve YBÜ'ye yatışının ilk günü verilen ilaç sayısının uygunsuz ilaç kullanımı olmayanlara göre daha fazla olduğu tespit edildi (sırasıyla; 13 gün'e karşın 8 gün, p=0,002 ve 7 adet ilaca karşın 6 adet ilaç, p<0,001).

Sonuç: YBÜ'de yatan yaşlı hastaların çoğunluğunda polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımı olduğu ve uygunsuz ilaç kullanımının hastanede yatış süresi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: yaşlılık, polifarmasi, *TIME to STOP* kriterleri, akılcı ilaç kullanımı, uygunsuz ilaç kullanımı

EVALUATION OF INAPPROPRIATE DRUG USAGE BY *TIME TO STOP* CRITERIA IN OLDER PATIENTS STAYING IN AN INTENSIVE CARE UNIT AND ITS RELATIONSHIP WITH CLINICAL OUTCOMES

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to evaluate the inappropriate drug usage rate in hospitalized older patients staying in an intensive care unit (ICU) among their drugs given first day of ICU admission, and its relationship with clinical outcomes.

Materials and Methods: Older patients hospitalized in an ICU between 01.01.2019 and 01.01.2020 were included in the study. In addition to the general demographic characteristics of the patients, the chronic diseases, the drugs used, the dates of hospitalization and discharge, the reasons for hospitalization, the number of drug treatments given in the first day of admission to the ICU, the last conditions and dates in the hospital and ICU were recorded. The treatments given were evaluated according to the *TIME to STOP* criteria.

Results: Of the 218 patients included in the study [50.9% female, median age 79 years (60-100)], 18.3% used 4-10 drugs and 75.7% used more than 10 drugs. The most common accompanying chronic disease was hypertension with 51.8%. Gastrointestinal causes were the first among the reasons for admission to the ICU, with 32.1%. According to the TIME to STOP criteria, 47.2% of the patients were found to have used at least one inappropriate drug. Multiple drug use (≥10 drugs) was found to increase the risk of inappropriate drug use (OR: 2.751; 95% CI: 1.301-5.816; p=0.007). It was determined that the duration of hospitalization and the number of drugs given on the first day of ICU hospitalization in patients with inappropriate drug use were higher than those without inappropriate drug use (respectively, 13 versus 8 days, p=0.002, and 7 drugs versus 6 drugs, p<0.001).

Conclusion: It has been shown that the majority of older patients hospitalized in the ICU have polypharmacy and inappropriate drug use, and that inappropriate drug use may be associated with length of stay in the hospital.

Keywords: older, polypharmacy, *TIME to STOP* criteria, rational drug use, inappropriate drug use

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşlanma fizyolojik rezervlerde azalma ve komorbiditeleri beraberinde getirir (1, 2). Yaşlanma ile beraber sık rastlanılan sorunlardan biri de polifarmasidir (3). En genel tanımıyla polifarmasi çok sayıda ve farklı ilacın beraber kullanımıdır. Polifarmasi tanımlaması ile ilgili literatürde değişik tanımlayıcı parametreler bulunmakla birlikte, bu alandaki çalışmaların büyük çoğunluğunda eşik rakam 3 ya da 5 ilaç olarak kabul edilmektedir (4).

Yaşlılar yaşlanma sürecindeki farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler nedeniyle ilaçlara daha hassastır. Bu nedenle polifarmasi yaşlılarda daha büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Hem sağlık alanında hem de ekonomik anlamda önemli bir sorundur.

Yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanımını engellemek için farklı ülkelerde oluşturulmuş birçok tarama yöntemi vardır. Bunlardan en sık kullanılanlar; *STOPP/START* kriterleri (*Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions, STOPP; Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment, START*) ve *Beer's* Kriterleri'dir. Diğer taraftan, PATH (*Palyatif ve Terapötik Harmonizasyon*), Yaşlı Kompleks Hastalarda Uygun İlaç Kullanımı Değerlendirme Kriterleri (*Criteriato Assess Appropriate Medication Use Among Elderly Complex Patients-CRIME*), İlaç Yükü İndeksi (*Drug Burden Index-DBI*) ve Kanada kriterleri (*The Improved Prescribing in the ElderlyTool, IPET*) de yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanım kriterleri arasında yer almaktadır. Yaşlı Bakımının Değerlendirilmesi (*Assessing Care of Vulnerable Elders-ACOVE*) projesi, İlaç Uygunluğu İndeksi (*Medication Appropriateness Index*) ve PRISCUS Listesi (*Potentially Inappropiate Medications in the Elderly, PRISCUS List*) de yine aynı amaçla kullanılabilen diğer kritelerdendir. (6, 7).

Ülkemizde yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanımını engellemek için yakın zamanda '*TIME to START/TIME to STOP*' kriterleri (*Time* kriterleri) geliştirilmiştir. Bu rehber, yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanımına yönelik ülkemizde hazırlanmış ilk rehber niteliğindedir ve 2020 yılında Bahat ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Bu kriterler aracılığıyla, yaşlı hastalardaki uygunsuz ilaç kullanımını tespit etmek, düzeltmek, başlanması ve kesilmesi fayda sağlayacak ilaçları belirlemek amaçlan-

mıştır. İçerik olarak; 112 *TIME to STOP ve* 41 *TIME to START* kriterinden oluşmaktadır (14). Çalışmamızda kullanacağımız *TIME to STOP* kriteleri toplam 112 parametreden oluşmaktadır ve sistemler halinde değerlendirilmektedir. Kardiyovasküler sistem (35 kriter), merkezi sinir sistemi (24 kriter), kas iskelet sistemi (17 kriter), endokrin sistem (13 kriter), gastrointestinal sistem (9 kriter), ürogenital sistem (7 kriter), respiratuar sistem (3 kriter), suplemanlar (3 kriter) ve antimuskarinik-antikolinerjik yük (1 kriter) başlıkları altında yaşlıda sıklıkla kesilmesi gereken ilaçlarla ilgili kriterlerden oluşmaktadır. Bu grup ilaçların, kriter içeriğindeki durumlarda kullanımı "yüksek" yan etki potansiyeli taşımaktadır (8).

Literatürde yoğun bakım ünitelerinde yatan yaşlı hastalarda yapılan birçok polifarmasi çalışması mevcuttur. Ülkemizde polifarmasi ile ilgili oluşturulmuş ilk kılavuz olan *TIME* kriterleri ile ilgili yapılan henüz yeterli sayıda çalışma mevcut değildir, fakat her geçen gün bu kılavuz ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı artış göstermektedir. Bizim araştırmalarımıza göre yoğun bakım ünitesinde yatan yaşlı hastalarda *TIME* kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımını inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Biz, bu çalışmada, iç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde yatan yaşlı hastalarda *TIME to STOP* kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımını ve uygunsuz ilaç kullanımının yoğun bakımdaki klinik sonuçlarla ilişkisini incelemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YAŞLILIK

2.1.1. Tanım ve Terminoloji

"Yaşlanma", "yaşlılık" ve "ihtiyarlık" gerontoloji ve geriatri alanlarında çok sık kullanılan terimlerdendir, aralarında bazı ufak nüanslar dışında genel olarak birbirlerinin yerine kullanılabilmektedir.

Cansız varlıklar için zaman etkisi 'eskime' veya 'yıpranma' terimleri kullanılırken, canlı varlıklar için 'yaşlanma' terimi kullanılır. Çünkü canlılarda bu süreç yıkım ve bozulmayı içerse de onarım ve yapım mekanizmaları da bir yandan devam etmektedir. Bu sebeple "yaşlanma", doğumla başlayan ve ölümle sona eren bir süreçtir.

"Yaşlılık" kelime anlamı olarak yaşlı olma, yani yaş artışının birey üzerindeki etkilerinin görülmesi halidir. Canlılarda doğumdan ölüme kadarki biyolojik değişimleri içeren süreçtir. En önemli değişim fonksiyonel işlevlerin azalması ve mortalitenin yükselmesidir.

Yaşın artması olarak tanımlanan 'yaşlanma' ile özel bir yaşam dilimini ifade etmek için kullanılan 'yaşlılık' kavramı birbirinden farklıdır; örneğin, on sekiz yaşını bitirip on dokuz yaşına geçmiş bir genç biraz 'yaşlanmış' olmakla birlikte daha 'yaşlılık' dönemine geçmemiştir. Diğer canlılarda 'yaşlılık' fizyolojik ve biyolojik değişimlerle alakalıdır, ancak insanlarda bu sürece toplumsal ve kültürel değişiklikler de eşlik eder.

Yaşlılık fiziksel boyutu dışında, psikolojik ve sosyal boyutu da olan ve hepsinin bir bütün olarak incelenmesi gereken bir zaman dilimidir. Fizyolojik yaşlılık, kronolojik yaş ile beraber gözlenen değişimleri içerir. Psikolojik yaşlılık, öğrenme, problem çözme, algılama, psikomotor beceriler ve kişilik özellikleri bakımından uyumun kronolojik yaşla değişimini içerir. Sosyolojik yaşlılık toplumun belli bir yaş grubundan beklentilerini ve o yaş grubuna verdiği değeri içerir.

"İhtiyarlık" ise 'yaşlılık' ile aynı anlama geliyor gibi kullanılsa da aslında ileri yaşın berberinde gelen toplumsal ve kültürel durumları ifade etmektedir. Zamanla

meydana gelen biyolojik ve fizyolojik değişikliklerle özellikle ‘yaşlılık’ kavramı hedeflenmekte ve kastedilmektedir (9).

Yaşlılık dönemi için farklı tanımlamalar olsa da esas kabul edilen DSÖ nün “65 yaş ve üzeri” kronolojik tanımlamasıdır. 65 yaş üstü yaşlı olarak kabul edilmiş, 65-74 yaş arası genç yaşlılık, 75- 84 yaş arası ileri yaşlılık, 85 yaş ve üzeri ise çok ileri yaşlılık olarak gruplandırılmıştır. (10).

Yaşlılığı aynı zamanda biyolojik, duygusal/psikolojik, patolojik, sosyal ve ekonomik olarak farklı boyutlarda da değerlendirmek gerekir. Biyolojik yaşlanma, yaşla birlikte insan vücudunda meydana gelen fizyolojik, morfolojik ve anatomik değişiklikler; duygusal/psikolojik yaşlanma, yaşlılığa bağlı davranış, uyum ve mental fonksiyonların değişmesidir. Patolojik yaşlanma, doğal biyolojik yaşlanma süreci ile etkileşen olaylara ve hastalıklara bağlı yaşlanmadır. Sosyal yaşlanma ise yaşıtlarıyla karşılaştırıldığında toplum içindeki rollerini ve sosyal ilişkilerini sürdürüp sürdüre-memesidir. Ekonomik yaşlanma, bireyin yaşla birlikte gelir seviyesinin düşmesinin yaşam şartlarında oluşturduğu değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. (11)

2.1.2. Dünyada ve Türkiye’de Yaşlılık

Yaşam süresinin artması, doğurganlık düzeyinin azalması nedeniyle yaşlıların toplam nüfus içindeki sayısı ve oranı hızla artmaktadır. 2020 yılında 65 yaş ve üzeri 727 milyon kişi bulunmaktadır. 2050'de bu sayının 1,5 milyarın üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir. Dünyada 65 yaş ve üstü nüfus 2020'de %9,3 iken, bu nüfusun 2050’de %16'ya çıkması beklenmektedir. (2)

Beklenen yaşam süresi, yaşam standardı ve refah düzeyinde artma, doğum oranında ve ölüm hızında azalma ile beraber sağlık alanındaki gelişmeler "demografik dönüşüm" sürecinde olan Türkiye’de nüfusun yaş yapısında değişikliklere sebep olmaktadır. Yaşlı nüfus giderek artarken genç nüfus her geçen gün azalmaktadır.

Ülkemizde, 65 ve üzeri yaştaki yaşlı nüfus, 2015’te 6 milyon 495 bin 239 iken son 5 senede yüzde 22,5 artışla 2020’de 7 milyon 953 bin 555 olmuştur. Yaşlı nüfus oranı 2015’te yüzde 8,2 iken, 2020’de yüzde 9,5'e yükselmiştir. Ülkemizde, 2020 senesinde yaşlı popülasyonun yüzde 44,2'sini erkek, yüzde 55,8'ini kadın nüfus oluşturmaktadır.

Türkiye'de yaşlı nüfus yüzdesinin 2025'te %11,0, 2030'da %12,9, 2040 ta %16,3, 2060'ta %22,6 ve 2080'de %25,6 olması beklenmektedir. 2015'te yaşlı nüfusun %61,3'ü 65-74 yaş arasında, %30,7'si 75-84 yaş arasında ve %8,0'ı 85 ve üzeri yaşta iken, 2020 de %63,8'i 65-74 yaş arasında, %27,9'u 75-84 yaş arasında ve %8,4'ü 85 ve üzeri yaşta olduğu görüldü. Toplam nüfusun %10'dan daha fazlasını yaşlı nüfusun oluşturması nüfusun yaşlandığını göstermektedir. Türkiye'de yaşlı nüfus oranı hızla artmaktadır. (12)

2.2. YAŞLILARDA GÖRÜLEN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanma insan vücudunda anatomik ve fizyolojik birçok değişikliğin meydana geldiği hücre, doku, organ ve sistemlerde rezerv kapasitede azalmanın olduğu bir süreçtir (13). Yaşlandıkça kardiyovasküler, solunum, genitoüriner, gastrointestinal, endokrin sistem; kas-iskelet ve sinir sisteminde, ciltte, dokunma, görme, duyma, tat ve koku gibi duyularda fizyolojik değişikliler olmaktadır. (14)

Yaşlılık bireyin algı, bellek ve öğrenme yetilerinde azalma, problem çözme yeteneğinde azalma, yakınlarını kaybetmeye bağlı yas, ölüm korkusu, emeklilik, sosyo-ekonomik gücün ve sosyal işlerin azalması, yetersiz hissetme gibi durumlara bağlı psikolojik sorunları beraberinde getirir. (13, 14)

2.2.1. Kardiyovasküler Sistem

Yaşla birlikte kardiyomiyosit sayısı azalır ve bunu tolere etmek için var olan miyositler hipertrofiye gider. Kalp ağırlığı artar. (15) Yaşlılarda gençlere kıyasla kan basınçları daha yüksek, sol ventrikül diyastol sonu hacimleri, atım hacimleri ve kalp debileri daha düşüktür. (16) Kardiyovasküler sistemdeki bu değişiklikler öncelikle bağ dokusundaki değişikliklerle başlar. Dördüncü dekattan sonra elastin üretiminin azalması, elastinin yerini daha az esnek kollajenin alması nedeniyle arterler, venler ve miyokard sertleşir esnekliği azalır. (15, 17) Arteriyel sertleşme sistolik hipertansiyona, miyokardiyal hipertrofiye yol açar. Kan hacminin %80'inden fazlası venöz ağda depolanır. Bu nedenle venöz sertleşme, kan hacmindeki ve kan dağılımındaki değişiklikleri tamponlama yeteneğini azaltır ve ön yükü sabit tutma yeteneğini bozar. (17)

Yaşlanma, sempatik sinir sistemi aktivitesinde bir artışa ve dolaşımdaki norepinefrin seviyelerinin yükselmesine neden olarak arteriyel vazokonstriksüyon ve sistemik vasküler direnç artışına neden olur. Miyokardın beta reseptör stimülasyonuna yanıtı azalır, bu durum kalbin egzersiz, katekolaminler ve hipotansiyona karşı kasılma yanıtında ve hızında azalmaya sebep olur. Ayrıca, kalbin beta reseptör stimülasyonuna kronotropik ve inotropik yanıtı azaltır.

Endotel disfonksiyonu, vasküler yaşlanma mekanizmasında önde gelen teoridir. Endotel; nitrik oksit salınımı, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve endotel hücrelerine inflamatuar hücre yapışmasının inhibisyonu, proinflamatuar sitokinlerin yıkımı, apopitoz inhibisyonu ve doku enerji metabolizması regülasyonu nedeniyle vazoprotektif ve kardiyoprotektif özelliklere sahiptir. Yaşla birlikte endotel disfonksiyonuna bağlı daha düşük bir nitrik oksit üretimi vardır. Bu faktörler, yaşlılarda koroner ve periferik dolaşımdaki nitrik oksidin biyoyararlanımını azaltarak mikrovasküler akışın bozulmasına ve organ disfonksiyonu riskinin artmasına neden olur. (15)

2.2.2. Solunum Sistemi

Akciğer gelişimi maksimum fonksiyonuna 3. dekatta ulaşır ve artan yaşla fonksiyonu giderek azalır. Yaşlanmayla birlikte görülen değişiklikler arasında; solunum sistemi mekaniğinde farklılaşma, arteriyel oksihemoglobin satürasyonunda düşme ve hipoksi yanıtının bozulması yer alır. (18) Yaşlanmayla birlikte akciğer parankiminde birtakım değişiklikler oluşur, bunların en önemlisi elastik liflerin sayısında ve çapraz bağlarında azalmadır. (19) Bu, akciğer hacimlerinde yılda ortalama 0,1-0,2 cm H_2O arasında bir azalmaya sebep olan, içe doğru bir kuvvet oluşturur ve bu azalma 5. dekattan sonra belirgindir. Hava boşluklarının homojen genişlemesi 70 yaşına gelindiğinde alveolar yüzey alanının 75 m^2'den 30-60 m^2'ye düşmesine neden olur ve akciğer kompliyansını arttırır ve fonksiyonel amfizemi temsil eder. Aynı zamanda yaşla birlikte interkostal kaslar, eklemler ve kaburga vertebral artikülasyonlarındaki yapısal değişiklikler de kompliyansı arttırır. (18) Yaşa bağlı osteoporoz gelişimi, (20) torasik omurların yükseklik kaybına neden olarak akciğer kapasitesini kısıtlar. (21) Yaşla solunum kas kütlesi azalır. Tüm bunlara bağlı olarak akciğer mekaniğinde önemli değişiklikler meydana gelir.

Her dekatta fonksiyonel rezidüel kapasite %1-3, rezidüal volüm %5-10 artar. Vital kapasite azalır, total akciğer kapasitesi değişmez. Fizyolojik rezervdeki bu azalma geriatrik hastaları enfeksiyonlara karşı savunmasız bırakır. Yirmi yaşından 70 yaşına kadar vital kapasite %40'tan %25'e düşecektir. Hem zorlu vital kapasitede (FVC) (yılda 14-30 mL), hem de bir saniyede zorlu ekspiratuar hacimde (FEV1) (yılda 23-32 mL) ilerleyici düşüşler vardır. Bu değişiklikler, yaşlılarda FEV1/FVC'yi %55'e kadar düşürebilir.

Fonksiyonel yüzey alanının azalmasına bağlı arteriyel oksijenasyon giderek azalır. Yaşlılarda gençlere göre tidal volüm azalır, solunum sayısı artar. Akciğerin difüzyon kapasitesi ve hipoksi-hiperkapniye yanıt azalır. (18) Faringeal musküler koruyucu yapıların kaybı yaşlıları üst hava yolu obstrüksiyonuna açık hale getirir. Koruyucu öksürük refleksi ve yutma bozuklukları aspirasyon riskini arttırır. (18, 22)

2.2.3. Renal Sistem

Yaşla birlikte nefron sayısı ve böbreğin filtre etme yeteneği azalır. Böbreklerden su atılımı artar, total vücut suyu azalır, dehidratasyona eğilim artar. Renal arterlerde meydana gelen sklerotik değişikliklere bağlı olarak renal kan akımında 4. dekattan sonra her dekatta %10'luk ilerleyici bir azalma meydana gelir ve 40 yaşından sonra glomeruler filtrasyon hızında her yıl yaklaşık 1 ml/dk azalma meydana gelir. Hem kreatinin klirensi hem de glomerüler filtrasyon hızı azalır. Böbreğin sodyum tutma yeteneği, idrarı konsantre ve dilüe etme kapasitesi azalır. (16, 23, 24) Nitrik oksit yapımı ve vitamin D aktivasyonu azalır. (23)

2.2.4. Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistemde yaşa bağlı değişiklikler meydana gelir. Yutma ile oluşan özofagus kontraksiyonlarının amplitütünde ve peristaltik dalgaların sayısında azalma olur. Gastrik boşalma süresi uzar. Gastrik asit sekresyonu azalır. İnce bağırsak mukozal yüzey alanı azalır. Karaciğer hacmi azalır, hepatik kan akışı yavaşlar. Karaciğerin ilaçları metabolize etme kapasitesi düşer bu durum advers ilaç reaksiyonlarının insidansını artırabilir. (16, 22)

2.2.5. Endokrin Sistem

Yaşla birlikte periferik bezlerden hormon salgılanmasında ve doku yanıtında azalma meydana gelir. Tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) azalır. (25) Glukoz metabolizması bozulur. Beta hücreleri tarafından insülin üretimi azalır. Kötü beslenmeye bağlı insülin direnci artar, abdominal yağ kütlesi artar, yağsız vücut kütlesi azalır. (26) Kadınların yaklaşık 6. dekatta serum estradiol ve folikül uyarıcı hormon konsantrasyonları düşer ve menopoz yaşarlar. Luteinizan hormon değişmez. (25) Bu durum kardiyovasküler olay riskini artırır, iskelet kütlesinde hızlı kayıplara, vazomotor instabiliteye, psikolojik belirtilere, östrojene duyarlı dokunun atrofisine sebep olur. Erkek gonadal hormonların yapımı de yaşla beraber değişir. Seks hormonu bağlayıcı globulin seviyesi artar, serbest testosteron seviyesi düşer. (16) Bu düşüşün yaşı değişkendir ve fizyolojik sonuçları belirsizdir. (25)

2.2.6. Kas ve İskelet Sistemi

Kas ve iskelet sisteminde, yaşla birlikte kadınlarda menapozdan sonra kemik yoğunluğu azalır, osteoporoza bağlı kemik kırıkları meydana gelebilir, omuzlar arasında bulunan disklerin yoğunluğu ve eklem sıvısı azalır, buna bağlı kifoz oluşur, kas kaybına bağlı kas gücü azalır, hareket yavaşlar. Tüm bunlar postür ve yürüyüş bozuklukları, az eforla hızlı yorulma, osteoporoz, denge kaybı ve düşme gibi sorunları beraberinde getirir. (16)

2.2.7. Sinir Sistemi

Yaşla birlikte beynin yapı, fonksiyon ve metabolizmasında birtakım değişiklikler meydana gelir. Beyin ağırlığı ve hacmi, 40 yaşından sonra her dekatta ortalama %5 azalmaktadır. Beyin atrofisi olarak adlandırılan bu durum erkeklerde erken başlasa da kadınlarda daha hızlı ilerler. Beyin atrofisi yaşlanmaya bağlı oluşan bilişsel değişikliklerle ilişkilidir.

Nörotransmitter salınımı da yaşla birlikte değişir. Dopamin seviyeleri, erken yetişkinlik döneminden başlayarak her dekatta yaklaşık %10 azalır. Bu azalma, bilişsel ve motor performanstaki azalmayla ilişkilendirilmiştir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör seviyeleri (BDNF) ve serotonin yaşla azalır, bu nörotransmiterlerdeki azalmalar, sinaptik plastisite regülasyonu ve nörogenezin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Nörotransmitter seviyelerinin düzenlenmesinde önemli monoamin oksidaz, yaşla beraber artar. Serbest oksijen radikali salınımı artar. (27)

Artan yaş, artan kan-beyin bariyeri geçirgenliği ile ilişkilidir, mediyatörlerin plazmadan merkezi sinir sistemine uygunsuz geçişine sebep olur. (27) Bu durum nörotransmiter reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirerek nöronal aktivitenin değişmesinin yanı sıra, beyinde artan bir inflamatuar yanıt ve yapısal hasar ile sonuçlanır. (28) Yaklaşık 5. dekattan başlayarak, her dekatta mikro damar deformitelerinin derecesinde ve sayısında artış görülür. Bu duruma bağlı damar direnci artar ve perfüzyon basıncı azalır ve böylece nörobilişsel aktive tehlikeye girer. (29)

2.3. YAŞLILIKTA FARMAKOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Vücut fonksiyonları fizyolojik olarak yaşla birlikte giderek azalır ve yaşlılık dönemine gelindiğinde bu durum daha belirgin hale gelir. (30) Bu değişiklikler ilaç absorbsiyonu (emilim) dağılımı, biyotransformasyonu (metabolizma) ve eliminasyonunu (atılım) içeren farmakokinetik ve ilacın hedef doku üstündeki etkisini içeren farmakodinamik özelliklerini de değiştirir. (31)

2.3.1. Farmakokinetik Değişiklikler

Absorpsiyon (emilim) ilaçların uygulandıkları yerden kan dolaşımına geçmesidir. Gastrointestinal sistemde yaşla birlikte meydana gelen gastrik motilitede ve asit salgısında azalma, barsak peristalsizminde azalma, ince barsak villus emilim yüzeyinde azalma ilaçların emilim hızının azalmasına neden olur. Bu durum, pasif difüzyon ile ilaç emilimini etkilenmezken, aktif ya da kolaylaştırılmış difüzyon ile absorbe edilen kalsiyum, demir, tiamin ve riboflavin gibi moleküllerin emilimini azaltır.

Dağılım, ilaçların kandan interstisyel ve intraselüler sıvı kompartmanlarına geçmesini ifade eder. Yaşlanmayla birlikte meydana gelen çizgili kas kütlesinde azalma, yağsız vücut kitlesinde azalma, vücuttaki yağ oranında artış, hidrofilik ilaçların dağılım hacmini azaltır, lipofilik ilaçların dağılım hacmini ise artırır. Karaciğer kan akımında azalma dağılım hızını azaltır. Serum albümin düzeyinde azalmaya bağlı olarak, yüksek oranda albümine bağlı olarak taşınan ilaçların serbest formu artar. İlaç etkisi artacağından geriatrik hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Biyotransformasyon (metabolizma), ilaçların vücutta enzimlerin etkisiyle daha az aktif ya da aktif olmayan metabolitlere dönüştürülmesidir. Biyotransformasyon en çok karaciğerde meydana gelir. İlaçlar karaciğerde faz 1 ve faz 2 reaksiyonları ile metabolize edilir. Yaşlanmayla birlikte karaciğer kitlesi, kan akımı azalır. Faz 1 enzim aktivitesi azalabilir ve buna bağlı olarak bu yol ile metabolize olan ilaçların yarılanma süresi uzar, ilaç etki süresi artar. Faz 2 enzim aktivitesi değişmez. Bu yol ile metabolize olan ilaçlar etkilenmez.

Eliminasyon (atılım), ilaçların metabolize edildikten sonra deri, akciğer, safra ve böbrek gibi organlar tarafından vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Böbrekler ilaç eliminasyonunda büyük önem taşır. Yaşla birlikte renal kan akımı, nefron sayısı, böbrek kütlesi, glomerüler filtrasyon hızı, tübüler sekresyon azalır. Bu durum böbrek aracılığıyla atılan ilaçların atılımında yavaşlamaya, plazma konsantrasyonlarında ve toksik etkilerinde artışa sebep olabilir. Böbrekler tarafından uzaklaştırılan ilaçlarda böbrek değerlerine göre doz ayarlaması yapılması gerekir. (32)

2.3.2. Farmakodinamik Değişiklikler

Farmakodinamiyi ilacın insan vücuduna etkisi olarak tanımlayabiliriz. Yaşlılardaki farmakodinamik değişikliklerin reseptör, sinyal iletimi, intraselüler yanıt ve homeostatik kontrol mekanizmalarında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu durum daha çok santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem ilaçlarında gösterilmiştir.

Yaşlılarda baroreseptör refleksin duyarlılığı ve yanıtı azalır, antihipertansif kullanan yaşlılarda ortaya çıkan postural hipotansiyonun bir kısmı bu nedenle oluşmaktadır. Yaşla birlikte beta reseptör duyarlılığı azalır, bu da beta agonistlerine karşı yanıtı azaltır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin rolünün azalması, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin yaşlı hastalarda antihipertansif etkisinin azalmasını açıklar. K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin üretiminin azalması, kanama riskini arttırır. Bu da antikoagülasyon için daha düşük dozda ilaç kullanılmasını gerektirir. Kalp kasını koruyucu etkisi olan adenozin A1 reseptör aktivitesi yaşlılarda azalır. Bilişsel fonksiyonlarda rol oynayan kolinerjik nöron ve reseptörlerin yaşlılarda azalması antikolinerjik etkili ilaç kullanan yaşlılarda konfüzyona sebep olabilir. Dopaminerjik nöronlar ve D2 reseptörler yaşla birlikte azalır, bu da nörolep-

tik ilaçlar ve metoklopiramide bağlı ekstrapiramidal etkilere sebep olabilir. Opioid μ reseptör dansitesinin azalması opioid analjezik ilaçların etkisini yaşlılarda artırır.(33)

2.4. YAŞLILARDA KRONİK HASTALIKLAR VE YAŞLILIK SORUNLARI

Yaşam kalitesinin artması; ortalama yaşam süresini uzatarak toplum içinde yaşlı nüfus oranının artmasına sebep olmaktadır. Bu da yaşlılarda psikolojik, sosyal, kültürel ve ekonomik açılardan ilgilenilmesi gereken birçok problemi beraberinde getirir. (34)

Yaşlanma, kronik hastalıkları ve dejenerasyonları, işlevsellikte azalma veya kayıpları ve bunlara bağlı olarak maddi ve manevi bağımlılığı içerisinde barındırmaktadır. Yaşlılıkla birlikte gelen en önemli sorunlar sağlık problemleridir. Yaşlı nüfusun artması, sağlık çalışanlarının hipertansiyon, osteoporoz, kronik obstruktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kanser gibi yaşlılarda sık görülen hastalıklarla ve depresyon, demans, deliryum, düşme, malnütrisyon, bası yarası, inkontinans, polifarmasi gibi geriatrik sendromlarla daha sık karşılaşmasına sebep olacaktır. (35)

İki ya da daha fazla tıbbi ya da psikiyatrik durumun aynı kişide bulunmasına multimorbidite denilmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 65 yaş ve üstünde multimorbidite sıklığının yüksek olduğu; %90'ında en az bir, %35'inde iki, %23'ünde üç, %14'ünde ise dört veya daha üzeri kronik hastalığın beraber bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum da yaşlılarda polifarmasiye sebep olmaktadır.

Ülkemizde yaşlı popülasyon içerisinde en çok saptanan kronik hastalıklar arasında, hipertansiyon (%30,7), eklem romatizması (%20,4), kalp yetmezliği (%13,7), diyabet (%10,2), koroner arter hastalığı (%9,8) ve osteoporoz (%8,2) yer almaktadır; kardiyovasküler sistem ilaçları (%26,7), analjezik-antiinflamatuar ilaçlar (%20,8), gastrointestinal sistem ilaçları (%12), endokrin sistem ilaçları (%10,6), vitamin ve destekleyici maddeler (%10,2) ise en çok kullanılan ilaçlar olarak sıralanmaktadır. (36)

2.5. YAŞLILARDA İLAÇ KULLANIMI

Yaşlanma birden çok komorbidite, geriatrik sendrom ve sonuç olarak çoklu ilaç kullanımını beraberinde getirir. Yaşlılarda fizyolojik rezervlerin azalması, yaşa

bağlı komorbiditeleri olumsuz yönde etkiler ve geriatrik sendromlar ve ayrıca çok sayıda ilaç kullanımı ile birlikte yaşlılar ilaç yan etkilerine karşı daha yatkın hale gelirler. Nüfus yaşlandıkça, bu durum halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu yüzden yaşlı bir birey değerlendirilirken tüm bunlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, yaşlı bireylerde kullanması gerekli ilaçları makul bir neden olmaksızın reddetme durumu da söz konusu olabilmektedir. Bu duruma sebep olarak, potansiyel olarak uygunsuz reçeteleme, fazla, yanlış ve ayrıca eksik reçete yazma sayılabilir. Aynı zamanda, uygunsuz ilaç kullanımının olumsuz tıbbi, ekonomik ve sosyal sonuçları da vardır. Bu nedenle, ilaç tedavisinin optimizasyonun sağlanması, yaşlı bireylerin yönetiminin önemli ancak zor bir bileşenidir. (8)

2.5.1. Polifarmasi

Yaşlanma ile beraber sık rastlanılan sorunlardan biri de polifarmasidir. Polifarmasi ilk kez 20. yüzyıl ortalarında çok sayıda ve yoğun ilaç kullanımı şeklinde tanımlanmıştır. (37) En genel tanımıyla polifarmasi çok sayıda ve farklı ilacın beraber kullanımıdır. (7) Polifarmasi tanımlaması ile ilgili literatürde değişik sınırlamalar ve tanımlayıcı parametreler bulunmaktadır. Bunlardan bazıları 2 veya üzeri ilacın beraber kullanımı (38), en az 240 gün süreyle 2 veya üzeri ilacın beraber kullanımı (39), 4 veya üzeri ilacın beraber kullanımı (40), 5 veya üzeri ilacın beraber kullanımı (41) şeklindedir.

Bazı araştırmacılar polifarmasi durumunu ikiye ayırıp, minör polifarmasi 2'den fazla ilaç kullanımı, majör polifarmasi ise 4'ten fazla ilaç kullanımı olarak tanımlamışlardır. (42) Aynı zamanda, birlikte kullanımı uygun olmayan çok sayıda ilacın beraber kullanımını da ifade etmektedir. Polifarmasi en çok reçeteli ilaçları ifade etse de reçetesiz satılan bütün ilaçlar, besin takviyeleri ve tamamlayıcı ve alternatif ürünler de polifarmasi kavramına dahil edilmelidir. (43)

Yaşın artmasıyla polifarmasi görülme sıklığı da artar. Polifarmasi sıklığı ülkeden ülkeye farklılık gösterir. ABD'de yapılan çalışmalarda 5 ve üzeri ilaç kullanımının toplumdaki 65 yaş üstü erkeklerde %19, kadınlarda % 23, 75-85 yaş arasındakilerde %35-40 oranında olduğu gösterilmiştir.(44, 45) İngiltere'de yapılan benzer bir çalışmada, 4 ve üzeri ilaç kullanımının 75 yaş üstü bireylerde %36 oranında görüldüğü gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 5 ve üzeri ilaç kullanımı 65 yaş üstü kadınlarda %63,2 erkeklerde %55,3 ile epeyce fazla bulunmuştur. (46, 47)

Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı nedenleri; birden çok komorbiditeye sahip olunması, farklı doktorlara gidip çok sayıda reçete edinme, hastaların çok sayıda ilaç talep etmeleri, tanı yerine semptomu çözmeyi hedefleyen tedavilerin oluşturulması, doktorun ilaç yan etki ve etkileşimini göz önünde bulundurmaması, eski ilacın kesilip yeni ilaca başlama eğilimi, hasta ya da bakım veren kaynaklı faktörlerden ileri yaşla birlikte görme, işitme ve bilişsel aktivitede fonksiyonel azalma, huzurevinde yaşama, reçetesiz çok sayıda ilaca ulaşabilme, yaşlı hastaların yakınlarından tavsiye üzerine ilaç alarak kullanması sayılabilir.

Çoklu ve uygunsuz ilaç kullanımının istenmeyen birçok sonucu vardır. Bunlar arasında; ilaç yan etkileri, ilaç- ilaç/ilaç-hastalık etkileşimleri, uygunsuz ilaç kullanımı, maliyet yükü, düşmeler, kalça fraktürleri, beslenme bozukluğu, kilo kaybı, bilişsel ve fonksiyonel aktivitede gerileme, hastaneye yatışta artış, bakımevine yerleştirilmede artış ve ölüm gibi birçok olumsuz durum bulunmaktadır. (48)

Polifarmasi her durumda uygunsuz değildir, çünkü 4 veya daha fazla ilaç reçete etmek bazı durumlarda gerekli olabilir. Bu nedenle, toplam ilaç sayısından ziyade yaşam süresinin uzatılması, semptomların azaltılması ve ilaç yükü, yan etkisi ve maliyetlerin en aza indirilmesi gibi bakım hedeflerine uygunluk ön planda tutulmalıdır. (49)

2.5.2.Yaşlılıkta Çoklu İlaç Kullanımını Azaltmaya Yönelik Öneriler

Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan problemler akılcı ilaç kullanımı ifadesinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. 1985'te Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Nairobi'de düzenlenen toplantı akılcı ilaç kullanımı (AIK) için bir milat niteliği taşımaktadır. Burada AIK; "*hastaların ilaçları klinik gereksinimlerine uygun biçimde, kişisel gereksinimlerini karşılayacak dozlarda, yeterli zaman diliminde, kendilerine ve topluma en düşük maliyette almaları için uyulması gereken kurallar bütünü*" şeklinde tanımlanmıştır.

AIK sistematik bir süreçtir. Hastanın sorunu tanımlanmalıdır. Güncel tanı ve tedavi kılavuzları esas alınarak doğru tanının konulması, tedavi amaçlarının belirlenip ve seçenekler arasından etkinliği kanıtlanmış ve güvenilir olanın tercih edilmesidir. Doğru ilaç seçilirken tedavi başarısı, uyumu ve maliyeti, çoklu ilaç kullanımına bağlı ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun ilaç, uygun doz ve uygun uygulama bölgesiyle birlikte seçilmelidir. Hastaya verilecek açık bilgiler ve öne-

rilerle tedaviye başlanmalı, tedavinin sonuçları izlenmeli ve değerlendirilmelidir. (50)

2.6. YAŞLILIKTA ÇOKLU İLAÇ KULLANIMINI SAPTAMAK ÜZERE KULLANILAN TARAMA YÖNTEMLERİ

Yaşlılarda polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımı çok sık görülen oldukça ciddi sonuçları olan büyük bir sorundur. Bütün dünyada polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımının önüne geçilmesi amacıyla yaşlıda ilaç kullanım kriterleri oluşturulmaya çalışılmaktadır.

Potansiyel olarak uygunsuz reçeteleme profili, reçete alışkanlıkları ve ayrıca yerel pazardaki mevcut ilaçlar, ABD ve Avrupa arasında ve hatta Avrupa'nın farklı bölgelerinde bile değişiklik göstermektedir. Bu nedenle yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanımını engellemek, ilaç tedavisinde optimizasyonu sağlamak için farklı ülkelerde birçok tarama yöntemi oluşturulmuştur. Bunlardan en sık kullanılanları arasında STOPP/START ve Beer's kriterleri yer almaktadır. Ülkemizde de Bahat ve arkadaşları tarafından uygunsuz ilaç kullanımını engellemek için yakın zamanda "*TIME to START/TIME to STOP*" kriterleri (Time kriterleri) geliştirilmiştir. (8)

2.6.1. Beer's Kriterleri

En sık kullanılanlardan Beers Kriterleri, ilk olarak Beers ve ark. tarafından, 1991 yılında yayınlanmıştır. 1997, 2003, 2012, 2015 ve 2019 yıllarında güncellenmiştir. 2012 yılında Amerikan Geriatri Derneği (*American Geriatrics Society,* AGS) 65 ve üzeri yaştaki hastaların kullandıkları ilaçlar arasındaki kar zarar oranının az olduğunu göstermek amacıyla Beers Kriterlerini yeniden gözden geçirmiştir. Yayınlanan Beers Kriterleri'nde uygunsuz kullanılan ilaçlar 2 grup altında toplanmıştır. Birinci grup yaşlılarda kullanımı uygun olmayan uzak durulması gereken ilaçlar, ikinci grup ise belli hastalık ya da sendromik durumlar varlığında kullanılmaması gereken ilaçlardan oluşmaktadır. Bu gruplara "yaşlılarda dikkatle kullanılması gereken ilaçlar" başlığıyla üçüncü bir grup dahil edilmiştir. Böylece 53 adet ilaç ve ilaç grubu, üç başlıkta listelenmiştir. 2015 yılında Beers Kriterlerine ''ilaç-ilaç etkileşimi açısından önemli ve kaçınılması gereken ilaçlar'' başlığıyla yeni bir grup eklenerek yeniden geliştirilmiştir. Kriterler en son 2019'da tekrar güncellenmiştir. (51, 52)

2.6.2. *STOPP/START* Kriterleri

Beers kriterlerinin eksik olduğu düşünülen yönlerini tamamlamak için 2008 yılında STOPP/START kriterleri geliştirilmiştir. STOPP/START kriterleri İrlanda'da primer bakım uzmanı, geriatri uzmanı, eczacı, farmakolog ve geriatrik psikyatristlerden oluşan multidisipliner bir ekip ile hazırlanmıştır. (53)

STOPP (*Screening Tool of Older Person Prescription*), START (*Screening Tool to Alert Doctors to Right Appropriate Treatment*) kriterleri 65 yaş üzerindeki hasta popülasyonunda uygunsuz ilaç kullanımını engellemek için hekimlere ışık tutan kriterlerdir. İlk belirlenen 65 STOPP ve 22 START kriterinden oluşmaktaydı. 2014 ve 2015 yıllarında yeniden gözden geçirilip 81 STOPP ve 34 START kriterinden oluşacak şekilde güncellenmiştir. (54)

2.6.3. *CRIME* Kriterleri

CRIME projesi, yönetimi zor yaşlı hastalarda ortam ve milliyetten bağımsız olarak reçete yazma kalitesini iyileştirmek için öneriler üretmek ve doktorlara bir araç sağlamak amacıyla 2013 yılında oluşturulmuştur. Diyabet, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve koroner kalp hastalığının tedavisi için farmakolojik reçeteye ilişkin mevcut hastalığa özgü kılavuzlar incelenip detaylı literatür taraması ve uzman görüş birliğinden sonra 19 öneri olarak oluşturulmuştur. (55)

2.6.4. *TIME to START/STOP* Kriterleri

TIME kriterleri (*Turkish Inappropriate Medication use in the Elderly*), Türkiye Akademik Geriatri Derneği, Akılcı İlaç Kullanımı Çalışma Grubu öncülüğünde, alanında uzman ve yaşlı hasta kliniğinde tecrübeli, 12 farklı anabilim dalı ve 5 farklı iç hastalıkları bilim dalından toplamda 49 danışman öğretim üyesi ve 23 çalışma grubu öğretim üyesi katılımıyla oluşturulmuştur. Mayıs 2016 ile Mart 2019 arasındaki 3 yıllık dönemde tamamlanmıştır. Çalışma, 3 aşamada gerçekleştirilmiştir. Faz 1 aşamasında *STOPP/START* ve *CRIME* kriterlerinin kombinasyonu ile taslak-1 TIME kriterleri oluşturulmuş, yorum ve önerileri için danışman grubu tarafından e-posta yazışmaları yoluyla gözden geçirilmiş, tüm öneri ve yorumlar, gerekçeleri ve referansları ile birlikte istenmiş, uzman grubunun tüm üyelerinden gelen öneriler ve yorumlar alındıktan sonra 1. aşama tamamlanmıştır. Faz 2 aşamasında tüm danışman

yorum ve önerileri dahil edilerek taslak-2 *TIME* kriterleri oluşturulmuş, yeniden literatür araştırması yapılıp taslak 2 time kriterlerini gözden geçirmek ve taslak 3 time kriterlerini oluşturmak için danışman ve çalışma grubu ile yüz yüze toplantılar yapılmıştır. Taslak-3 *TIME* kriterleri oluşturularak 3. aşamaya geçilmiştir. Faz 3 aşamasında son bir literatür araştırması yapılıp taslak 3 *TIME* kriterleri bütün gruplar tarafından e-posta yoluyla yeniden gözden geçirilmiş ve nihai *TIME* kriterleri oluşturulmuştur. (8)

STOPP/START ve CRİME kriterleri temel alınarak kapsamlı bir literatür taraması sonucu güncel bir tarama aracı olan 112 parametreden oluşan yaşlıda kullanılması genelde ve bazı koşullarda uygunsuz olan, fakat klinik uygulamada çoğunlukla hatalı kullanılan ilaçlara ait *TIME to STOP* kriterleri ve 41 parametreden oluşan yaşlıda kullanılması genelde ve bazı koşullarda özellikle yararı olan, fakat klinik uygulamada çoğunlukla kullanılmayan ilaçlara ait *TIME to START* kriterleri oluşturulmuştur.

Çalışmamızda da kullanacağımız *TIME to STOP* kriterlerinde parametreler sistemler halinde değerlendirilmektedir. Kardiyovasküler sistem (35 kriter), merkezi sinir sistemi (24 kriter), kas iskelet sistemi (17 kriter), endokrin sistem (13 kriter), gastrointestinal sistem (9 kriter), ürogenital sistem (7 kriter), respiratuar sistem (3 kriter), suplemanlar (3 kriter) ve antimuskarinik-antikolinerjik yük (1 kriter) başlıkları altında yaşlıda sıklıkla kesilmesi gereken ilaçlarla ilgili kriterlerden oluşmaktadır. Bu grup ilaçların, kriter içeriğindeki durumlarda kullanımı "yüksek" yan etki potansiyeli taşımaktadır. *TIME to STOP* kriterleri ekte sunulmuştur. (8)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI VE HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif, gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine 01.01.2019-01.01.2020 tarihleri arasında yatmış tüm hastalar, hastanenin otomasyon sisteminden tarandı. Toplam 289 hasta olduğu görüldü. Dışlama kriteri bulunmayan toplam 218 hasta çalışmaya dahil edildi (20 hasta-bilgilerine ulaşılamadığından, 51 hasta-60 yaş altı olduğundan, çalışmaya alınmadı).

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri:

- 60 yaş ve üzeri olmak
- İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yatmak

Çalışmamızın dışlama kriterleri:

- Serviste yatan hastalar
- 60 yaş altı hastalar
- Yoğun bakım ünitesine yatışındaki ilk order ilaç bilgisine ulaşılamayan hastalar

3.2. VERİ TOPLAMA TEKNİĞİ VE ARAÇLARI

Çalışmamızda hastaların genel demografik özelliklerinin yanı sıra kronik hastalıkları, hastaneye yatış tarihleri, yoğun bakım ünitesine yatış tarihleri ve nedenleri, yoğun bakım ünitesine kabulünün ilk gününde verilen ilaç tedavileri, hastanedeki son durumları ve tarihleri bir forma kaydedildi. (Ek-1) Hastalar *TIME to STOP* kriterlerine göre irdelendi ve tespit edilen kriterler yine bu forma kaydedildi.

3.2.1.Tıbbi Bilgi Formu

Hastaların demografik verileri, kronik hastalıkları (DM, HT, KBH, Hiperlipidemi, KAH, AF, KY, Hipotiroidi, Hipertiroidi, KOAH, Malignite, Demans, SVO, Diğer), hastaneye yatış tarihi, yoğun bakım ünitesine yatış tarihi, yoğun bakım

ünitesine yatış nedeni, yoğun bakım ünitesine yatışında düzenlenen ilk günkü ilaçları ve ilaç sayısı, yoğun bakım ünitesindeki ve hastanedeki son durum ve tarihini içeren bilgilerden oluşan bir hasta değerlendirme formu oluşturuldu. (Ek-1)

3.2.2.*Time to Stop* Kriterleri

Hastaların kronik hastalıkları ve yoğun bakım ünitesine yatışında sistemde düzenlenen ilk günkü ilaçları *TIME to STOP* Kriterlerine göre irdelendi. Tespit edilen kriterler tıbbi bilgi formuna kaydedildi. *TIME to STOP* Kriterleri Ek-2 te sunulmuştur.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Helsinki Bildirgesi'ne uygun olacak şekilde tasarlanan çalışmaya, Karatay Ticaret Odası, Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.12.2020 tarih ve 2020/036 karar sayılı onayı alınarak başlandı. Aynı zamanda, çalışmanın Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılacağına dair Konya İl Sağlık Müdürlüğü'nden de gerekli izinler alınmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Retrospektif, gözlemsel olarak tasarlanan çalışmadan elde edilen verilerin analizi için IBM SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi, histogram, varyasyon katsayısı ve çarpıklık-basıklık değerleri ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup ortancaları karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. İki nicel değişken arasındaki ilişkinin/korelasyonun incelenmesi için Spearman Korelasyon analizi kullanıldı. Ayrıca nicel demografik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler için medyan, minimum ve maksimum değerlerine yer verildi. Kategorik, demografik değişkenlere ilişkin ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Ayrıca, iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesi için Ki Kare testi veya Fisher's Exact testi kullanıldı. Anlamlılık değeri $p<0,05$ baz alınarak sonuçlar değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 218 hastanın demografik değişkenleri incelendiğinde; yaş gruplarına göre, 60-70 yaşları arasında 55 kişi (%25,2), 71-81 yaşları arasında 79 kişi (%36,2), 82-92 yaşları arasında 70 kişi (%32,1) olduğu, yaşı 93 ve üzeri olan 14 kişi (%6,4) olduğu tespit edilmiştir. Hastaların, 107'si (%49,1) erkek ve 111'i (%50,9) kadın hastaydı. Komorbiditeler açısından incelendiğinde, en sık eşlik eden hastalıkların hipertansiyon (%51,8) ve diabetes mellitus (%34,9) olduğu görüldü.

Yoğun bakım ünitesine yatış nedeni değişkeni incelendiğinde; en sık yatış nedenleri arasında %32,1 ile gastrointestinal ve %26,1 ile infeksiyöz nedenlerin yer aldığı tespit edildi. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumları incelendiğinde, 117'sinin (%53,7) taburcu olduğu ve 101'inin (%46,3) öldüğü görüldü. Hastaların hastanedeki son durumları incelendiğinde ise, hastaların 101'inin (%46,3) taburcu olduğu ve 117'sinin (%53,7) öldüğü tespit edildi. *TIME to STOP* kriterlerine göre hastaların 103'ünde en az bir (%47,2) uygunsuz ilaç kullanımı olduğu görüldü. Tablo-1'de genel demografik özellikler, yoğun bakıma yatış nedenleri ve genel klinik özellikler özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastalara ilişkin demografik değişkenlerin incelenmesi

Değişkenler	**Kategoriler**	**Frekans (n)**	**Yüzde(%)**
Yaş	60-70	55	25,2
	71-81	79	36,2
	82-92	70	32,1
	93 ve üzeri	14	6,4
Cinsiyet	Erkek	107	49,1
	Kadın	111	50,9
Diabetes mellitus	Yok	142	65,1
	Var	76	34,9
Hipertansiyon	Yok	105	48,2
	Var	113	51,8
Kronik böbrek hastalığı	Yok	190	87,2
	Var	28	12,8
Hiperlipidemi	Yok	201	92,2
	Var	17	7,8
Koroner arter hastalığı	Yok	176	80,7
	Var	42	19,3
Atrial fibrilasyon	Yok	205	94
	Var	13	6
Kalp yetmezliği	Yok	187	85,8
	Var	31	14,2
Hipotiroidi	Yok	210	96,3
	Var	8	3,7
Hipertiroidi	Yok	218	100
	Var	-	-
KOAH	Yok	183	83,9
	Var	35	16,1
Malignite	Yok	172	78,9
	Var	46	21,1
Demans	Yok	192	88,1
	Var	26	11,9
SVO	Yok	194	89
	Var	24	11
Yoğun bakım ünitesi yatış nedeni	Gastrointestinal nedenler	70	32,1
	İnfeksiyöz nedenler	57	26,1
	Solunum yetmezliği	32	14,7
	Renal nedenler	28	12,8
	Kardiyak nedenler	19	8,7
	Nörolojik nedenler	9	4,1
	Hematolojik nedenler	2	0,9
	Endokrinolojik nedenler	1	0,5
YBÜ son durum	Taburcu	117	53,7
	Ölüm	101	46,3
Hastane son durum	Taburcu	101	46,3
	Ölüm	117	53,7
TIME to STOP kriterlerine göre en az bir uygunsuz ilaç kullanımı	Uygunsuz ilaç kullanımı var	103	47,2
	Uygunsuz ilaç kullanımı yok	115	52,8

Tablo-2'de hastaların yaşına göre cinsiyet dağılımı gösterilmiştir. Buna göre; 60-70 yaş arasındaki hastaların 30'unun (%54,5) erkek, 25'inin (%45,5) kadın olduğu, 71-81 yaş arasındaki hastaların ise 47'sinin (%59,5) erkek, 32'sinin (%40,5) kadın hasta olduğu görüldü. 82-92 yaş arasında hastaların 27'sinin (%38,6) erkek, 43'ünün (%61,4) kadın, 93 ve üzerinde yaşa sahip olanların ise 3'ünün (%21,4) erkek, 11'inin (%78,6) kadın olduğu tespit edildi.

Tablo 2. Hastalara ilişkin yaş ve cinsiyet değişkenlerinin dağılımı

Yaş	**Erkek n (%)**	**Kadın n (%)**	**Toplam n (%)**
60-70 yaş	30 (54,5)	25 (45,5)	55 (25.2)
71-81 yaş	47 (59,5)	32 (40,5)	79 (36.2)
82-92 yaş	27 (38,6)	43 (61,4)	70 (32.1)
93 ve üzeri	3 (21,4)	11 (78,6)	14 (6.4)
Toplam	107 (49,1)	111 (50,9)	218 (100)

Tablo-3'te hastalarda polifarmasi durumları incelenmiştir. Buna göre, hastaların 40'ında (%18,3) 4-10 adet arasında ilaç kullanımı olduğu, 165'inde ise (%75,7) >10 adet ilaç kullanımı olduğu görüldü.

Tablo 3. Polifarmasi dağılımları

Polifarmasi durumu	**N**	**%**
Yoğun bakım ünitesindeki ilk gün verilen ilaçlar incelendiğinde;		
<4 adet ilaç kullanımı	13	6,0
4-10 adet ilaç kullanımı	40	18,3
>10 adet ilaç kullanımı	165	75.7

Çalışmaya dahil edilen hastalar *Time* kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanım sıklığı açısından incelendiğinde, toplam 103 hastada uygunsuz ilaç kullanımı olduğu (%47,2) görüldü. 1 uygunsuz ilaç kullanımı bulunan 68 hasta (%31,2), 2 uygunsuz ilaç kullanımı bulunan 27 hasta (%12,4), 3 uygunsuz ilaç kullanımı bulunan 6 hasta

(%2,8), 4 uygunsuz ilaç kullanımı bulunan 2 hasta (%0,9) olduğu saptandı. 115 hastada (%52,8) ise uygunsuz ilaç kullanımı bulunmadığı tespit edildi.

Tablo 4. *TIME to STOP* kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanım sıklığı

Uygunsuz ilaç kullanım durumu	**n**	**%**
1 uygunsuz ilaç kullanımı olan hasta sayısı ve oranı	68	31,2
2 uygunsuz ilaç kullanımı olan hasta sayısı ve oranı	27	12,4
3 uygunsuz ilaç kullanımı olan hasta sayısı ve oranı	6	2,8
4 uygunsuz ilaç kullanımı olan hasta sayısı ve oranı	2	0,9
Uygunsuz ilaç kullanımı olmayan hasta sayısı ve oranı	115	52,8
Toplam	218	%100

Tablo-5'te hastalara ilişkin nicel demografik değişkenler incelenmiştir. Buna göre, hastaların yaş ortancasının 79 yıl olduğu ve yaşın 60 ile 100 arasında değiştiği gözlendi. Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışında sistemdeki ilk gün verilen ilaç sayısı değişkenine ilişkin ortancanın 7 adet olduğu ve ilaç sayısının 1 ile 18 adet arasında değiştiği gözlemlendi. Hastanede yatış süresi değişkeni incelendiğinde, ortancasının 9 gün olduğu ve 0 ile 212 arasında değiştiği saptandı. Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi değişkeni incelendiğinde ise, ortancasının 5 gün olduğu ve 0 ile 212 arasında değiştiği tespit edildi.

Tablo 5. Hastalara ilişkin nicel demografik değişkenlerin incelenmesi

Değişkenler	**Ortanca**	**Minimum**	**Maksimum**
Yaş, yıl	79	60	100
YBÜ'ye yatışında ilk gün verilen ilaç sayısı, adet	7	1	18
Hastanede yatış süresi, gün	9	0	212
YBÜ yatış süresi, gün	5	0	212

Tablo-6'da, yoğun bakımda ölen ve yoğun bakımdan taburcu olan hastaların demografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, yoğun bakımdan taburcu olan hastalar ile yoğun bakımda ölen hastaların yaşları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p=0,410). Ölen ve taburcu olan hastaların yoğun bakım ünitesine yatışında ilk gün verilen ilaç sayıları bakımından aralarında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (p=0,003). Buna göre, yoğun bakımda ölen hastaların kullandığı ilaç sayısının taburcu olanlara göre daha fazla olduğu görüldü. Ölen ve taburcu olan hastaların hastanede yatış süresi ve YBÜ yatış süresi değişkenleri bakımından karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p>0,05).

Tablo 6. Yoğun bakımda ölen ve yoğun bakımdan taburcu olan hastaların nicel değişkenler bakımından karşılaştırılması

Değişkenler	**Ölen hasta (n=101)**	**Taburcu olan (n=117)**	**p-değeri**
Yaş, yıl	77 (60-100)	79 (61-96)	0,410
YBÜ'ye yatışında ilk gün verilen ilaç sayısı, adet	7 (1-16)	6 (2-18)	**0,003**
Hastanede yatış süresi, gün	10 (0-212)	8 (0-167)	0,861
YBÜ yatış süresi, gün	6 (0-212)	4 (0-162)	0,210

Tablo-7'te yoğun bakımda ölen ve yoğun bakımdan taburcu olan hastalar demografik değişkenler bakımından karşılaştırıldığında, cinsiyet değişkeni bakımından taburcu olan ve ölen hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,669). Yoğun bakımdan taburcu olan hastalar ile yoğun bakımda ölen hastalar arasında kronik hastalık sıklıkları açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Hiperlipidemi sıklığı açısından ise sınırda anlamlı bir fark olduğu görüldü (p=0,050). YBÜ'ye yatış nedenleri açısından ölen ve taburcu olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,011). *TIME to STOP* kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı bakımından da anlamlı bir ilişki olmadığı (p=0,151) tespit edildi.

Tablo 7. Yoğun bakım ünitesinde ölen ve YBÜ'den taburcu olanlar arasında genel demografik özellikler ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	**Taburcu olan hasta n=117**	**Ölen hasta n=101**	**p-değeri**
Cinsiyet			
Kadın	58 (49,6)	53 (52,5)	0,669
Erkek	59 (50,4)	48 (47,5)	
Diabetes mellitus			
Yok	70 (59,8)	72 (71,3)	0,077
Var	47 (40,2)	29 (28,7)	
Hipertansiyon			
Yok	51 (43,6)	54 (53,5)	0,146
Var	66 (56,4)	47 (46,5)	
Kronik böbrek hastalığı			
Yok	106 (90,6)	84 (83,2)	0,102
Var	11 (9,4)	17 (16,8)	
Hiperlipidemi			
Yok	104 (88,9)	97 (96)	0,050
Var	13 (11,1)	4 (4)	
Koroner arter hastalığı			
Yok	89 (76,1)	87 (86,1)	0,060
Var	28 (23,9)	14 (13,9)	
Atrial fibrilasyon			
Yok	110 (94)	95 (94,1)	0,990
Var	7 (6)	6 (46,2)	
Kalp yetmezliği			
Yok	96 (82,1)	91 (90,1)	0,090
Var	21 (17,9)	10 (9,9)	
Hipotiroidi			
Yok	112 (95,7)	98 (97)	0,610
Var	5 (4,3)	3 (3)	
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı			
Yok	97 (82,9)	86 (85,1)	0,653
Var	20 (17,1)	15 (14,9)	
Malignite			
Yok	97 (82,9)	75 (74,3)	0,119
Var	20 (17,1)	26 (25,7)	
Demans			
Yok	106 (90,6)	86 (85,1)	0,216
Var	11 (9,4)	15 (14,9)	
Serebrovasküler olay			
Yok	105 (89,7)	89 (88,1)	0,702
Var	12 (10,3)	12 (11,9)	
YBÜ ne yatış nedeni			
Renal nedenler	20 (17,1)	8 (7,9)	
Nörolojik nedenler	3 (2,6)	6 (5,9)	
Kardiyak nedenler	9 (7,7)	10 (9,9)	
İnfeksiyöz nedenler	25 (21,4)	32 (31,7)	0,011
Solunum yetmezliği	11 (9,4)	21 (20,8)	
Gastrointestinal nedenler	47 (40,2)	23 (22,8)	
Endokrinolojik nedenler	1 (0,9)	0 (0)	
Hematolojik nedenler	1 (0,9)	1 (0,9)	
TIME to STOP kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı			
Yok	67 (57,3)	48 (47,5)	0,151
Var	50 (42,7)	53 (52,5)	

Tablo-8'de, yoğun bakımda ölen ve yoğun bakımdan taburcu olan hastalar arasında *TIME to STOP* kriterleri açısından anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir. Buna göre, gruplar arasında A kriterleri (Kardiyovasküler sistem kriterleri) (p=0,888), B kriterleri (Santral sinir sistemi kriterleri) (p=0,206), C kriterleri (Gastrointestinal sistem kriterleri) (p=0,439), D kriterleri (Solunum sistemi kriterleri) (p=0,500), E kriterleri (Kas-iskelet sistemi kriterleri ve analjezik ilaçlar) (p=0,476), F kriterleri (ürogenital sistem kriterleri) (p=0,537), G kriterleri (Endokrin sistem kriterleri) (p=0,623) ve H kriterleri (Antimuskarinik- Antikolinerjik Yük) bakımından anlamlı bir ilişki bulunmadığı görüldü (p=0,632).

Tablo 8. Yoğun bakım ünitesinde ölen ve yoğun bakım ünitesinden taburcu olan hastalar arasında *Time* kriterlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Taburcu olan hasta n=117	Ölen hasta n=101	p-değeri
A (Kardiyovasküler Sistem kriterleri)			
Yok	97 (82,9)	83 (82,2)	0,888
Var	20 (17,1)	18 (17,8)	
B (Santral Sinir Sistemi kriterleri)			
Yok	108 (92,3)	88 (87,1)	0,206
Var	9 (7,7)	13 (12,9)	
C (Gastrointestinal Sistem kriterleri)			
Yok	91 (77,8)	74 (73,3)	0,439
Var	26 (22,2)	27 (26,7)	
D (Solunum Sistemi kriterleri)			
Yok	115 (98,3)	101 (100)	0,500
Var	2 (1,7)	0 (0)	
E (Kas İskelet Sistemi kriterleri ve Analjezik İlaçlar)			
Yok	114 (97,4)	96 (45,7)	0,476
Var	3 (2,6)	5 (5)	
F (Ürogenital Sistem kriterleri)			
Yok	116 (99,1)	101 (100)	0,537
Var	1 (0,9)	0 (0)	
G (Endokrin Sistem kriterleri)			
Yok	112 (95,7)	98 (97)	0,728
Var	5 (4,3)	3 (3)	
H (Antimuskarinik-Antikolinerjik Yük)			
Yok	115 (98,3)	99 (98)	0,632
Var	2 (1,7)	2 (2)	

Hastalara ilişkin nicel demografik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi için Spearman korelasyon analizi uygulanmış ve tablo-9'da gösterilmiştir. Yaş ile hastane yatış süresi değişkeni arasında anlamlı, pozitif yönde ve zayıf bir ilişki olduğu görüldü (r=0,175, p=0,001). Yaş değişkeni ile yoğun bakım ünitesinde kalış süresi arasında anlamlı, pozitif yönde ve zayıf bir ilişki olduğu (r=0,190, p=0,005) saptandı. Yoğun bakım ünitesine yatıştaki ilk gün verilen ilaç sayısı ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı, pozitif yönde ve zayıf bir ilişki olduğu görüldü (r=0,175, p=0,001). Hastanede kalış süresi değişkeni ile yoğun bakım ünitesinde kalış süresi değişkeni arasında anlamlı, pozitif yönde, güçlü bir ilişki olduğu görüldü (r=0,742, p=0,001).

Tablo 9. Sayısal değişkenler arasında yapılan korelasyon analiz sonuçları

Değişkenler	Yaş		YBÜ'de ilk gün verilen ilaç sayısı		Hastanede yatış süresi		YBÜ'de yatış süresi	
	R	**p**	**r**	**p**	**R**	**p**	**r**	**p**
Yaş	1		0,020	0,772	0,175	**0,010**	0,190	**0,005**
YBÜ'de ilk gün verilen ilaç sayısı	0,020	0,772	1		0,296	**0,001**	0,175	**0,010**
Hastanede yatış süresi	0,175	**0,010**	0,296	**0,001**	1		0,742	**0,001**
YBÜ'de yatış süresi	0,190	**0,005**	0,175	**0,010**	0,742	**0,001**	1	

Time kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı ile nicel demografik değişkenler arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığının incelenmesi için Mann Whitney U testi uygulanmış ve tablo-10'da gösterilmiştir. Buna göre, uygunsuz ilaç kullanımı olan grup ile uygunsuz ilaç kullanımı olmayan grup arasında yaş bakımından anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p=0,503). Uygunsuz ilaç kullanımı olan grup ile uygunsuz ilaç kullanımı olmayan grup arasında, yoğun bakım ünitesinde ilk gün verilen ilaç sayısı bakımından anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (p=0,001). Uygunsuz ilaç kullanımı mevcut olan hastalarda ilk gün verilen ilaç sayısının daha yüksek olduğu görüldü. Çoklu ilaç kullanımının (≥10 ilaç kullanımı) uygunsuz ilaç kullanım riskini arttırdığı tespit edildi (OR: 2,751; %95 GA: 1,301-5,816; p=0,007). Uygunsuz ilaç kullanımı olan grupta hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu tespit edildi (p=0,002). Uygunsuz ilaç kullanımı olan grup ile uygunsuz ilaç kullanımı olmayan hastalar arasında yoğun bakım ünitesinde kalış süresi bakımından anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (p=0,077).

Tablo 10. Time kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı açısından nicel değişkenlerin incelenmesi

Değişkenler	**UİK olan (n=103)**	**UİK olmayan (n=115)**	**p-değeri**
Yaş, yıl	79 (60-93)	80 (61-100)	0,503
YBÜ'ye yatışında ilk gün verilen ilaç sayısı	7 (1-18)	6 (2-13)	**<0,001**
Hastanede yatış süresi, gün	13 (0-212)	8 (0-75)	**0,002**
YBÜ'de yatış süresi, gün	6 (0-212)	4 (0-75)	0,077

UİK: Uygunsuz ilaç kullanımı; Sayısal parametreler ortanca (min.-maks.) ile gösterilmiştir.

Tablo-11'de uygunsuz ilaç kullanımı ile demografik değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre, cinsiyet ile uygunsuz ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p=0,507). Komorbiditeler ile uygunsuz ilaç kullanımı arasında bir ilişki olmadığı gösterildi. Hastaların hastaneye yatış nedenleriyle uygunsuz ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p=0,041). Uygunsuz ilaç kullanımının en fazla görüldüğü hastaneye yatış nedeninin gastrointestinal nedenler, en az uygunsuz ilaç kullanımının görüldüğü hastaneye yatış nedeninin ise nörolojik nedenler olduğu tespit edildi. Hastane son durum değişkeniyle uygunsuz ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p=0.311). YBÜ'de hastaların son durumuyla uygunsuz ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,151).

Tablo 11. Uygunsuz ilaç kullanımı ile demografik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

Değişkenler	UİK olan n (%)	UİK olmayan n (%)	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	54 (47)	53 (51,5)	0,507
Erkek	61 (53)	50 (48,5)	
Diyabetes Mellitus			
Yok	80 (56,3)	62 (43,7)	0,147
Var	35 (46,1)	41 (53,9)	
Hipertansiyon			
Yok	59 (56,2)	46 (43,8)	0,327
Var	56 (49,6)	57 (50,4)	
Kronik böbrek hastalığı			
Yok	103 (54,2)	87 (45,8)	0,261
Var	12 (42,9)	16 (57,1)	
Hiperlipidemi			
Yok	106 (57,2)	95 (47,3)	0,987
Var	9 (52,9)	8 (47,1)	
Koroner arter hastalığı			
Yok	94 (53,4)	82 (46,6)	0,691
Var	21 (50)	21 (50)	
Atrial fibrilasyon			
Yok	106 (51,7)	99 (48,3)	0,220
Var	9 (69,2)	4 (30,8)	
Kalp yetmezliği			
Yok	103 (55,1)	84 (44,9)	0,091
Var	12 (38,7)	19 (61,3)	
Hipotiroidi			
Yok	113 (53,8)	97 (46,2)	0,109
Var	2 (25)	6 (75)	
Hipertiroidi			
Yok	115 (52,8)	103 (47,2)	-
Var	-	-	
KOAH			
Yok	101 (55,2)	82 (44,8)	0,099
Var	14 (40)	21 (60)	
Malignite			
Yok	94 (54,7)	78 (45,3)	0,278
Var	21 (45,7)	25 (54,3)	
Demans			
Yok	98 (51)	94 (49)	0,169
Var	17 (65,4)	9 (34,6)	
SVO			
Yok	100 (51,5)	94 (48,5)	0,311
Var	15 (62,5)	9 (37,5)	

Hastaneye yatış nedeni			
Renal nedenler	14 (12,2)	14 (13,6)	
Nörolojik nedenler	3 (2,6)	6 (5,8)	
Kardiyak nedenler	11 (9,6)	8 (7,8)	**0,041**
İnfeksiyöz nedenler	24 (20,9)	33 (32)	
Solunum yetmezliği	13 (11,3)	19 (18,4)	
Gastrointestinal nedenler	47 (40,9)	23 (22,3)	
Endokrinolojik nedenler	1 (100)	0 (0)	
Hematolojik nedenler	2 (100)	0 (0)	
Hastane son durum			
Ölüm	58 (49,6)	59 (50,4)	
Taburcu	57 (56,4)	44 (43,6)	0,311
YBÜ son durum			
Taburcu	67 (58,3)	50 (48,5)	0,151
Ölüm	48 (41,7)	53 (51,5)	

UİK: Uygunsuz ilaç kullanımı

Tablo 12'de *TIME to STOP* kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı incelenmiş ve buna göre uygunsuz ilaç kullanımı olan 103 hasta (%47,2) tespit edildi. Uygunsuz ilaç kullanımı olan hastaların 38'i (%36,9) A kriteri (Kardiyovasküler sistem kriterleri), 22'si (%21,4) B kriteri (Santral Sinir Sistemi kriterleri), 53'ü (%51,5) C kriteri (Gastrointestinal Sistem kriterleri), 2'si (%1,9) D kriteri (Solunum Sistemi kriterleri), 8'i (%7,8) E kriteri (Kas İskelet Sistemi kriterleri ve Analjezik İlaçlar)**,** 1'i (%1,0) F kriteri (Ürogenital Sistem kriterleri), 8'i (%7,8) G kriteri (Endokrin Sistem kriterleri), 4 ü (%3,9) H kriteri (Antimuskarinik-Antikolinerjik Yük) başlığında yer alan uygunsuz ilaç kullanımına sahip olduğu görüldü. J kriteri (Süplemanlar) başlığında uygunsuz ilaç kullanımına rastlanmadı.

Tablo 12. *TIME to STOP* kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımının incelenmesi

***TIME to STOP* kriterleri**	**TIME to STOP kriterlerine göre; en az 1 uygunsuz ilaç kullanan hastalar n=103**
A. Kardiyovasküler Sistem kriterleri	38 (%36,9)
B. Santral Sinir Sistemi kriterleri	22 (%21,4)
C. Gastrointestinal Sistem kriterleri	53 (%51,5)
D. Solunum Sistemi kriterleri	2 (%1,9)
E. Kas İskelet Sistemi kriterleri ve Analjezik İlaçlar	8 (%7,8)
F. Ürogenital Sistem kriterleri	1 (%1,0)
G. Endokrin Sistem kriterleri	8 (%7,8)
H. Antimuskarinik-Antikolinerjik Yük	4 (%3,9)
J. Suplemanlar	0 (0)

Time kriterlerinin her bir alt başlığına ait kriterler aşağıdaki tablolarda detaylı olarak sunuldu, YBÜ'de ölen ve YBÜ'den taburcu olan hastalarda ayrı ayrı karşılaştırıldı. Kardiyovasküler sistemdeki 35 kriterin 10'unda uygunsuz ilaç kullanımı saptandı. Kardiyovasküler Sistem kriterlerine ait uygunsuz ilaç kullanımı bulunan 38 hasta olduğu (tüm hastaların %17,4'ü) ve bunların 20'sinin (%52,6) taburcu olurken, 18'inin (%47,4) öldüğü saptandı.

Tablo 13. *TIME to STOP* kriterlerinden kardiyovasküler sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Kardiyovasküler Sistem Kriterleri Alt Grupları	**YBÜ son durum**					
	Toplam		**Taburcu**		**Ölüm**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
A2: Digoksin'in 0,125 mg/gün'den yüksek dozda kullanımı uygun değildir.	3	7,9	1	33,3	2	66,7
A7: Özel bir endikasyon bulunmadığı halde esansiyel HT tedavisi için ilk basamakta beta-blokerlerin kullanımı uygun değildir.	1	2,6	0	0	1	100
A9: Diğer sınıf antihipertansiflerin tolere edilemediği veya etkisiz kaldığı durumlar hariç HT tedavisinde alfa-1 bloker veya santral etkili antihipertansiflerin kullanımı uygun değildir.	8	21,1	4	50	4	50
A11: Ortostatik hipotansiyonu/bilişsel yetersizliği (örn. demans) /fonksiyonel kısıtlılığı/düşük yaşam beklentisi (<2 yıl)/düşme riski yüksek olan hastalarda sıkı kan basıncı kontrolu (<140/90 mmHg) uygun değildir.	2	5,3	1	50	1	50
A13: HT olgularında beta bloker ve verapamil/diltiazem kombinasyonu kullanımı uygun değildir.	1	2,6	0	0	1	100
A16: GFR<30 ml/dk/1,73m2 olan ve serum potasyum düzeyi yakın takip edilemeyecek hastalarda, potasyum tutucu ilaçların kullanımı	1	2,6	1	100	0	0
A18: Kardiyovasküler hastalığı (ciddi HT, kalp yetersizliği veya geçirilmiş Mİ, inme) olan olgulardaNSAİİ kullanımı uygun değildir.	1	2,6	0	0	1	100
A29: Non-valvular AF'si olup malnütre olan veya besin alımı düzensiz olan hastalarda varfarin kullanımı uygun değildir.	2	5,3	2	100	0	0
A34: Yaşam beklentisi düşük olan (<2 yıl) veya ileri evre demanslı yaşlılarda primer koruma amaçlı statin kullanımı uygun değildir.	6	15,8	4	66,7	2	33,3
A35: Asemptomatik hiperürisemi (gut veya nefrolitiazisi olmayan olgular) için allopurinol başlanması uygun değildir.	7	18,4	4	57,1	3	42,9
A11 ve A34 maddelerini birlikte içeren hastalar	1	2,6	1	100	0	0
A13 ve A23 maddelerini birlikte içeren hastalar	2	5,3	0	0	2	100

A23: Aspirin ve klopidogrelin birlikte kullanımı için spesifik bir endikasyon yoksa, sekonder inme proflaksisinde aspirin ve klopidogrelin birlikte kullanımı uygun değildir.						
A2 ve A30 maddelerini birlikte içeren hastalar **A30:** İlaçlarını kullanmakta, yönetmekte güçlük çeken (öm. bilişsel bozukluğu olan hastalar) ve yardımcı olacak kimselerin (örn. bakıcı) olmadığı hastalarda varfarin ve digoksin gibi dar terapötik indeksi olan ilaçların kullanımı uygun değildir. (hayatı tehdit edebilecek toksisite riski)	1	2,6	1	100	0	0
A22 ve A34 maddelerini birlikte içeren hastalar	1	2,6	1	100	0	0
A7 ve A34 maddelerini birlikte içeren hastalar	1	2,6	0	0	1	100
Toplam	38	100	20	52,6	18	47,4

Santral Sinir Sistemi kriterindeki 24 kriterin 7'sinde uygunsuz ilaç kullanımı saptanmıştır. Santral Sinir Sistemi Kriterlerine ait uygunsuz ilaç kullanımı bulunan 22 hasta olduğu, bunların 9'unun (%40,9) taburcu olduğu, 13'ünün (%59,1) öldüğü tespit edilmiştir.

Tablo 14. *TIME to STOP* kriterlerinden santral sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Santral Sinir Sistemi Kriterleri Alt Grupları	**YBÜ son durum**					
	Toplam		**Taburcu**		**Ölüm**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
B6: GFR< 60 ml/dk/1,73m2 olması durumunda pregabalin ve gabapentin'in doz azaltımı yapılmadan kullanımı uygun değildir.	1	4,5	0	0	1	100
B7: Deliryum veya demansı olanlarda yüksek antikolinerjik etkili ilaçların H2 reseptör blokerlerinin kullanımı uygun değildir.	9	40,9	4	44,4	5	55,6
B10: Demans hastalarında davranışsal ve psikolojik semptomların giderilmesinde ilaç dışı tedavilerin etkisiz kaldığı ve semptomların ciddi olduğu durumlar hariç nöroleptiklerin kullanımı uygun değildir.	3	13,6	1	33,3	2	66,7
B15: Benzodiazepinlerin akut ve kronik solunum yetersizliğinde kullanımı uygun değildir.	2	9,1	1	50	1	50
B18: Vertigo tedavisinde betahistin, trimetazidin, dimenhidrinat gibi ilaçların aralıksız ve uzun süreli olarak kullanımı uygun değildir.	1	4,5	0	0	1	100
B23: Öncesinde konvülzüyon geçirmemiş bir hastada iskemik/hemorajik inme varlığı nedeniyle nöbet proflaksisi için antiepileptik tedavi kullanımı uygun değildir.	1	4,5	0	0	1	100
B24: Yaşlılarda sitalopram'ın 20 mg/gün, essitalopram'ın 10 mg/gün üzerindeki dozlarda kullanımı uygun değildir.	2	9,1	1	50	1	50
B10, B13 ve B15 maddelerini birlikte içeren hastalar **B13:** Düşme riski yüksek olan hastalarda nöroleptiklerin (ekstrapiramidal yan etki), benzodiazepinlerin (sedasyon, denge bozukluğu) ve Z tipi hipnotiklerin (ör. zopiklon, zolpidem, zaleplon) (sedasyon, ataksi) kullanımı uygun değildir. (gün içerisinde uzamış sedasyona ve ataksiyeneden olabilir)	1	4,5	0	0	1	100
B10 ve B15 maddelerini birlikte içeren hastalar	1	4,5	1	100	0	0

B7 ve B24 maddelerini birlikte içeren hastalar	1	4,5	1	100	0	0
Toplam	22	100	9	40,9	13	59,1

Gastrointestinal Sistem kriterindeki 9 kriterin 4'ünde uygunsuz ilaç kullanımı saptanmıştır. Gastrointestinal Sistem kriterlerine ait uygunsuz ilaç kullanımı bulunan 53 hasta olduğu, 26'sının (%49,1) taburcu olduğu, 27'sinin (%50,9) ise öldüğü saptanmıştır.

Tablo 15. *TIME to STOP* kriterlerinden gastrointestinal sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Gastrointestinal Sistem Kriterleri Alt grupları	**YBÜ son durum**					
	Toplam		**Taburcu**		**Ölüm**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
C2: Aspirin, klopidogrel, NSAİİ veya steroidlerin; ülser öyküsü olan hastalarda, ek antiplatelet tedavi alan hastalarda, eş zamanlı antikoagülan alan hastalarda, steroid kullanan hastalarda, dispepsi-GÖR semptomları olan hastalarda PPİ verilmeden kullanımı uygun değildir.	12	22,6	8	66,7	4	33,3
C5: Çoklu ilaç kullanımı nedeniyle PPİ kullanımı uygun değildir.	26	49,1	9	34,6	17	65,4
C7: Kronik konstipasyonu olan hastalarda, bu yan etkiye sahip olmayan alternatifleri varsa, konstipasyona sebep olma ihtimali yüksek olan ilaçların kullanımı uygun değildir.	2	3,8	2	100	0	0
C8: Yaşlılarda antiemetik tedavide ilk basamakta metoklopramid veya trimetobenzamid kullanımı uygun değildir.	12	22,6	7	58,3	5	41,7
C5 ve C8 maddelerini birlikte içeren hastalar	1	1,9	0	0	1	100
Toplam	53	100	26	49,1	27	50,9

Solunum Sistemi kriterindeki 3 kriterin 2'sinde uygunsuz ilaç kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Solunum Sistemi kriterlerine ait uygunsuz ilaç kullanımı bulunan 2 hastanın da (%100) taburcu olduğu gözlenmiştir.

Tablo 16. *TIME to STOP* kriterlerinden solunum sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Solunum Sistemi Kriterleri alt grupları	**YBÜ son durum**					
	Toplam		**Taburcu**		**Ölüm**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
D1: Dar açılı glokom veya üriner çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda antimuskarinik bronkodilatör ilaçların kullanımı uygun değildir.	1	50	1	100	-	-
D2: KOAH'ın veya astım bronşialenin idame tedavisinde teofilin kullanımı uygun değildir.	1	50	1	100	-	-
Toplam	2	100	2	100	-	-

Kas ve iskelet sistemi kriterindeki 17 kriterin 1'inde uygunsuz ilaç kullanımı görülmüştür. E10 kriterinde uygunsuz ilaç kullanımı bulunan 8 hastadan 3'ü (%37,5) taburcu olurken, 5'i (%62,5) ölmüştür.

Tablo 17. *TIME to STOP* kriterlerinden kas iskelet sistemi kriterleri ve analjezik ilaçlar alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Kas İskelet Sistemi kriterleri ve Analjezik İlaçlar **Alt grupları**	**YBÜ son durum**					
	Toplam		**Taburcu**		**Ölüm**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
E10: Opioidlerin kronik kullanımda eş zamanlı laksatif verilmeden kullanımı uygun değildir.	8	100	3	37,5	5	62,5
Toplam	8	100	3	37,5	5	62,5

Ürogenital sistem kriterindeki 7 kriterin 1'inde uygunsuz ilaç kullanımı olduğu belirlenmiştir. F3 kriterinde uygunsuz ilaç kullanımı olduğu saptanan 1 hastanın (%100) taburcu olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 18. *TIME to STOP* kriterlerinden ürogenital sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Ürogenital Sistem Kriterleri Alt grupları	**YBÜ son durum**					
	Toplam		**Taburcu**		**Ölüm**	
	n	**%**	**N**	**%**	**n**	**%**
F3: Prostat hiperplazisi olan veya kırılgan olan yaşlılarda PMR tayini yapılmadan mesaneye yönelik antikolinerjik ilaç kullanımı uygun değildir.	1	100	1	100	-	-
Toplam	1	100	1	100	-	-

Endokrin Sistem kriterindeki 13 kriterin 3'ünde uygunsuz ilaç kullanımı tespit edilmiştir. Endokrin sistem kriterine ait uygunsuz ilaç kullanımı bulunan 8 hastanın 5'inin (%62,5) taburcu olduğu, 3'ünün (%37,5) öldüğü saptanmıştır.

Tablo 19. *TIME to STOP* kriterlerinden endokrin sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Endokrin sistem kriterleri Alt grupları	**YBÜ son durum**					
	Toplam		**Taburcu**		**Ölüm**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
G1: Yaşam beklentisi düşük veya anamnezde düşme veya bilişsel yetersizliği olan hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü uygun değildir.	4	50	2	50	2	50
G2: Kırılgan veya malnütre yaşlılarda metformin kullanımı uygun değildir.	1	12,5	1	100	0	0

G13: Subklinik hipotiroidisi olan yaşlılarda (TSH: 4-10 mIU/L; sT4: N), tiroid hormonu kullanımı uygun değildir.	3	37,5	2	66,7	1	33,3
Toplam	8	100	5	62,5	3	37,5

Antimuskarinik-Antikolinerjik Yük kriterlerinden 1 kriterde uygunsuz ilaç kullanımının olduğu saptanmıştır. H1 kriterinde uygunsuz ilaç kullanımı bulunan 4 hastanın 2'sinin (%50) taburcu olduğu, 2'sinin (%50) öldüğü gözlenmiştir.

Tablo 20. *TIME to STOP* kriterlerinden antimuskarinik-antikolinerjik yük kriterleri sistem kriterleri alt gruplarına göre hastaların yoğun bakım ünitesindeki son durumunun incelenmesi

Antimuskarinik-Antikolinerjik Yük kriterleri Alt grupları	**YBÜ son durum**					
	Toplam		**Taburcu**		**Ölüm**	
	n	**%**	**n**	**%**	**N**	**%**
H1: Yüksek antikolinerjik etkili ilaçların (trisiklik antidepresanlar, klorpromazin, tioridazin, klozapin, olanzapin, hiyosin, oral oksibutinin, 1. jenerasyon antihistaminikler (feniramin, klorfeniramin,hidroksizin, siproheptadin, dimenhidrinat, difenhidramin, meklizin …vb.), paroksetin) kullanımı aşağıdaki durumlarda uygun değildir. Düşme/konstipasyon/dar açılı glokom/demans/deliryum/idrar retansiyonu/erkekte obstrüktif LUTS semptomları/eş zamanlı yüksek antikolinerjik etkili ilaç kullanımı.	4	100	2	50	2	50
Toplam	4	100	2	50	2	50

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Time kriterleri kullanılarak bir yoğun bakım ünitesinde, bir yıllık süre içerisinde yatan tüm yaşlı hastalar uygunsuz ilaç kullanımı açısından değerlendirilmiş ve en az bir uygunsuz ilaç kullanım sıklığının %47,2 (103/218 hasta) olduğu tespit edilmiştir. Time kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı olanların olmayanlara göre hastanede daha uzun süre yatabilecekleri gösterilmiştir. Uygunsuz ilaç kullanımının en sık tespit edildiği alanlar olarak, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlere yönelik ilaç gruplarından kaynaklandıkları tespit edilmiştir.

Time kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı değerlendirildiğinde gastrointestinal sistem kriterlerini içeren uygunsuz ilaç kullanım oranı %51,5 (53/103) iken kardiyovasküler sistem kriterlerini içeren hatalı kullanım oranı %36,9 (38/103) olarak bulunmuştur. Gastrointestinal sistem kriterleri arasında ise en sık yanlış kullanım 5. kriter olan çoklu ilaç kullanımı sebebiyle proton pompa inhibitörlerinin kullanımı saptanmıştır. Çalışmamız retrospektif özellikte olduğu için hasta özelinde değerlendirme yapılamadığından 5. kriter uygunsuzluğu yüksek oranda saptanmış olabilir. Örneğin; yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan septik şoklu kritik hastalarda stres ülseri riski yüksek olabileceğinden proton pompa inhibitörü kullanımını gerekliliği mevcut olabilir. Bu yüzden hasta özelinde değerlendirme yapmak gerekmektedir.

Kardiyovasküler sistem kriterleri arasında en sık hatalı kullanım ise 9. kriter olan hipetansiyon tedavisinde yaşlı hastalarda alfa antagonisti ya da santral etkili antihipertansiflerin kullanımıdır. Yaşlı hastalarda hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek olarak alfa blokörlerinin kullanımı önerilmemektedir, ancak yoğun bakımda yatan yaşlı bir hastada beraberinde akut böbrek hasarı, hiperkalemi gibi sekonder durumların eşlik etmesi sebebiyle bazı durumlarda hipertansiyon tedavisinde ACEI/ARB tedavileri verilememekte, bu durumda alfa blokörler bir tercih nedeni olabilmektedir. Dolayısıyla, bu kriterdeki uyumsuzluk aslında bu durumdan kaynaklanıyor olabilir.

Bunu yaşlı hastalarda asemptomatik hiperürisemik vakaların allopürinol ile tedavi edilmesi ile ilgili olan 35. kriter ve yaşam beklentisi düşük olan yaşlılarda koruma amaçlı statin tedavisi verilmesi ile ilgili olan 34. kriter izlemektedir. Asemptomatik hiperürisemide allopürinol kulllanımı önerilmemekle birlikte yoğun bakım

hastalarında özellikle de akut böbrek hasarı bulunan yaşlılarda oluşabilen hiperürisemi ile mücadelede akut dönemde allopürinol tedavisi verilebilmektedir. Çalışmamız retrospektif dizaynı olan bir çalışma olduğu için bu durumu irdeleyip ayıramamış olabilir. Diğer bir kriter olan, beklenen yaşam süresi düşük olan yaşlılarda statin kullanımı ile ilgili madde incelendiğinde, bu duruma uyan, uygunsuz ilaç kullanımı tespit edilmiş hasta sayısının fazlalığı, dikkat edilmesi ve farkındalığın arttırılması gereken bir kriter olarak karşımızda durmaktadır.

Bizim araştırmalarımıza göre, daha önce Time kriterleriyle yapılmış, çalışmamızı karşılaştırabileceğimiz yoğun bakım hastalarında uygunsuz ilaç kullanımını araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu anlamda önemli bir veri kaynağı olacağını düşünmekteyiz.

Türkiye istatistik kurumu verilerine göre (56) yaşlı populasyonun %55,8'i kadın, %44,2'si erkek nüfustur. (12) Avcı ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmada hastaların %46'sı kadın ve %54'ü erkekti. (57) Bizim çalışmamızda 60 yaş ve üstü 218 hastanın %49,1'i erkek, %50,9'u kadın idi. Bu da çalışmamızın cinsiyet açısından demografik özelliklerinin Türkiye ortalamasına yakın olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda en sık görülen kronik hastalık %51,8 ile hipertansiyon iken, onu %34,9 ile diabetes mellitus ve %21,1 ile malignite izlemekteydi. Şayir ve ark. nın yaptığı çalışmada en sık görülen kronik hastalıklar hipertansiyon %80, hiperlipidemi %47 ve diyabet %46 idi. (56) Kara ve ark'nın 65 yaş üstü 374 hastada yaptığı STOPP/START kriterlerini kullanarak uygunsuz ilaç kullanım sıklığını araştırdığı çalışmasında, en sık görülen komorbidite hipertansiyon olarak bildirmişlerdir. (58) Sağlık Bakanlığı'nın verileri Türkiye'de yaşlılarda en sık görülen kronik hastalığın hipertansiyon olduğunu bildirmektedir. (36) Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde en sık komorbiditenin hipertansiyon olduğu gösterilmiştir. Hastaların yaş ortancaları düşünüldüğünde aslında literatüre göre düşük sayabileceğimiz bir hipertansiyon sıklığını göstermiş olmamız çalışmanın retrospektif yapılmış, bazı tanısı olan hastaların bilgilerinin tespit edilememiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, hastaların yoğun bakım ünitelerine yatışlarının ilk günü verilen ilaç sayıları göz önüne alındığında, 4-10 adet ilaç kullanım sıklığının %18,3, 10

adet üzeri ilaç kullanım sıklığının ise %75,7 olduğu ve dolayısıyla hastaların %94'ünde 4 ilaç ve üzeri (polifarmasi) ilaç kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Avcı ve arkadaşlarının 100 yoğun bakım hastasında yaptıkları bir çalışmada polifarmasi oranı %93 bulunmuştur. (57) Başka bir çalışmada bu oranın %49,8 olduğu bulunmuştur. (59) Aslında, kullanılan polifarmasi tanımına göre farklı epidemiyolojik çalışmalarda çok geniş oranlarda bildirilen polifarmasi oranlarını görmek mümkündür. Bu veriler ışığında polifarmasi sıklığının yoğun bakım ünitesinde yatan özellikle yaşlı hastalarda çok sık olduğunu söylemek mümkündür. Örneğin; 65 yaş üstü 18475 hastanın geriye dönük tarandığı bir çalışmada, yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanım sıklığının %30,9 olduğu bulunmuştur. (60) Yine başka bir çalışmada uygunsuz ilaç kullanımı oranı %40 olarak bulunmuştur. (61) Rajaev ve ark. nın Beer's 2012 kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı değerlendirilmiş %29,5 saptanmıştır. (62) Başka bir çalışmada START/STOPP kriterlerine göre %58-%68,5, 2015 Beer's kriterlerine göre %71, en az bir uygunsuz ilaç kullanımı olduğu bulunmuştur. (63) İspanya, Madrid'de yaşayan 80 yaş ve üstü, 365 hastanın retrospektif olarak incelendiği, PRISCUS, STOPP ve Beers kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirildiği çalışmada, hastaların %93'ünde yatış sırasında en az bir uygunsuz ilaç kullanımı olduğu saptanmıştır. (64) Yine, Hindistan'da yapılan 323 hastayı içeren çalışmada uygunsuz ilaç kullanımının 2015 ve 2019 Beers kriterlerine göre %60,1 ve %61,9 oranında olduğu tespit edilmiş ve polifarmasi (5-9 ilaç) oranının %63 ve ciddi polifarmasi oranının (10'dan fazla ilaç) ise %69 olduğu gösterilmiştir. (65) Bizim çalışmamızda *TIME to STOP* kriterlerine göre hastaların %47,2 sinde uygunsuz ilaç kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların uygunsuz ilaç kullanım sıklığı incelendiğinde; bir uygunsuz ilaç kullanımının %31,2, iki uygunsuz ilaç kullanımının %12,4, üç uygunsuz ilaç kullanımının %2,8, dört uygunsuz ilaç kullanımının %0,9 sıklığa sahip olduğu saptanmıştır.

İlaç sayısı arttıkça uygunsuz ilaç kullanımı riskinin artabileceği görülmektedir. (66-70) Bizim çalışmamızda da yoğun bakım ünitesine yatış sırasında ilk gün verilen ilaç sayısı arttıkça uygunsuz ilaç kullanım riskinin artabileceği gösterilmiştir; çoklu ilaç kullanımının (≥10 ilaç kullanımı) uygunsuz ilaç kullanım riskini arttırdığı tespit edilmiştir (OR: 2,751; %95 GA: 1,301-5,816; p=0,007).

Çalışmamızda yoğun bakımda ölen hastaların kullandığı ilaç sayısının taburcu olanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Zaten kritik tabloda olan hastalar olduğu için, ölen hasta grubunda daha fazla ilaç kullanılıyor olması beklenir bir durum gibi görünmektedir. Ancak, fazla ve uygunsuz ilaç kullanımının aynı zamanda morbidite ve mortaliteyi artırabilecek bağımsız bir parametre olabileceği de unutulmamalıdır. Dolayısıyla uygunsuz ilaç kullanımı belirlenmeye ve sonlandırmaya çalışılmalıdır. Klinisyenler, hastane veya yoğun bakım ünitesine kabul sırasında ilaç uygunluğunu gözden geçirmeli, yoğun bakımdan taburcu olurken başka bir değerlendirme yapmalıdır. (71)

Çalışmamızda, hastaların yoğun bakımdan taburcu olma ve yoğun bakımda ölme durumları ile *TIME to STOP* kriterleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bu bulguya göre, Time kriterleri ile değerlendirildiğinde, uygunsuz ilaç kullanımının hastaların yoğun bakımda ölme ve taburcu olma durumunu etkilemediği söylenebilmektedir. Bunun birkaç sebebi olabilir. Birincisi, *TIME to STOP* kriterlerinin yoğun bakım hastaları için kullanımı açısından modifiye edilmesi gerekebilir, çünkü uygunsuz kullanım kriterleri, daha çok, uzun süreli kullanım açısından uygunsuzluğu ifade etmektedir. Oysa, yoğun bakım hastalarında, aslında uzun süreli kullanım açısından yaşlı hastalarda önerilmeyen bazı ilaçlar, örneğin; hipnotik analjezikler, kısa süreliğine kullanılabilmektedir. Dolayısıyla, bu kriterlere, özellikle yoğun bakımda veya palyatif servislerde yatan hastalar için ayrı bir değerlendirme başlığı açılması önerilebilir. Diğer taraftan, çalışmamız retrospektif dizayn edildiği için asıl ilişkiyi gösterecek çok kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaş arttıkça hastanede, yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin arttığı bilinmektedir. Bunun artan yaşla beraber gelen değişikliklerin derinleşmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Cankara ve ark, polifarmasi varlığını saptamak için yaptığı çalışmada, yaşlı hastalarda daha çok polifarmasi gözlendiği, polifarmasinin hastanede kalış süresini arttırdığını tespit etmişlerdir. (72) Biz de, çalışmamızda, hastanede yatış süresi ile uygunsuz ilaç kullanımı arasında bir ilişki olabileceğini göstermiş olduk.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Öncelikle tek merkezli ve retrospektif yapılmış olması bir kısıtlılık olarak sayılabilir, dolayısıyla çok merkezli ve

prospektif yapılacak olan çalışmalar daha değerli sonuçlar sunabilecektir. Ancak, yoğun bakım hastalarında *Time* kriterleri ile yapılmış ilk çalışma olması sebebiyle bulgularımızın yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Diğer bir kısıtlılık olarak, retrospektif dizayn ve hastane otomasyon sistemi verilerine bağlı olarak veriler toplandığı için, özellikle kronik hastalık tanıları açısından eksik veriler olmuş olabilir. Bu durum, prospektif dizayn edilecek çalışmalar ile giderilebilecektir. Time kriterleri daha çok ayaktan, kronik ilaç kullanımına yönelik uygunsuzluğu irdeleyen kriterlerden oluştuğu için, kritik hastalığı olan, yoğun bakım ünitesinde yatan yaşlı hastalarda uygunsuz ilaç kullanımını test edebilecek kriterlerin geliştirilmesi ve bu kriterlerle yapılacak benzer dizayna sahip çalışmalar daha yol gösterici olabilir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda, yoğun bakım ünitesine yatış ilk günü verilen ilaç sayıları göz önünde bulundurulduğunda, 4-10 adet ilaç kullanımı sıklığının %18,3 olduğu, >10 adet ilaç kullanımı sıklığının da %75,7 olduğu olduğu tespit edilmiştir.
- *TIME to STOP* kriterlerine göre hastaların %47,2'sinde uygunsuz ilaç kullanımı olduğu tespit edilmiştir.
- Çalışmaya dahil edilen hastaların, Time kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanım sıklığı incelendiğinde;
    - Bir adet uygunsuz ilaç kullanımının %31,2,
    - İki adet uygunsuz ilaç kullanımının %12,4,
    - Üç adet uygunsuz ilaç kullanımının %2,8,
    - Dört adet uygunsuz ilaç kullanımının %0,9 sıklığa sahip olduğu saptanmıştır.
- Kullanılan ilaç sayısının artmasının uygunsuz ilaç kullanımını artırabilen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir.
- Yoğun bakımda ölen hastalarda, ilk gün verilen ilaç sayısının, taburcu olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.
- İlk gün verilen ilaç sayısı arttıkça hastanede kalış süresinin de artabileceği bulunmuştur.
- Hastanede kalış süresi, uygunsuz ilaç kullananımı olanlarda uygunsuz ilaç kullanımı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Kutsal YJSp. Yaşlanan Dünyanın Yaşlanan İnsanları http://www. geriatri. org. tr. 2011.
2. World Population Ageing 2020 2020 [Available from: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd-2020_world_population_ageing_highlights.pdf.
3. Gelal AJTKP-ST. Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. 2015:57-64.
4. Akıcı AJTJG. Akılcı ilaç kullanımı ilkeleri doğrultusunda yaşlılarda reçete yazma ve Türkiye'de yaşlılarda ilaç kullanımının boyutları. 2006;9:19-27.
5. Mangoni AA, Jackson SHJBjocp. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. 2004;57(1):6-14.
6. İlhan B, Öztürk GJTKJG-ST. Yaşlı ve Akılcı İlaç Kullanımı. 2015;1(1):1-7.
7. Kerry ZJEtd. Yaşlılarda doğru ilaç kullanımı. 2015;54.
8. Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, Halil M, Savas S, Ulger Z, et al. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. 2020;11(3):491-8.
9. Beğer T, Yavuzer HJKg. Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. 2012;25(3):1-3.
10. Aksu G. Birinci basamağa başvuran yaşlı bireylerde başarılı yaşlanma ile yaşam doyumu arasındaki ilişki: Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
11. Kalyoncuo S, KARTIN PTJESBFD. AKTİF YAŞLANMA VE HEMŞİRELİK BAKIMI. 2021;8(1):26-32.
12. Türkiye İstatirtik Kurumu, İstatistiklerle Yaşlılar 2020 [Available from: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2020-37227.
13. Softa HJYSAD. Evde ve huzurevinde kalan yaşlilarin fizyolojik, psikolojik ve sosyal yönden incelenmesi. 2015;8(2).
14. Aydoğan Ü, Onar T, Nerkiz PJG. YAŞLILIKTA GÖRÜLEN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER. 2011;2(3).
15. Çakan FÖJTKDA. İleri yaşta kardiyovasküler fizyolojide değişiklikler. 2017;45(5):5-8.
16. Akdeniz M, Kavukcu E, Teksan AJİG, editör. Birinci Basamakta Yaşlı Sağlığı. Türkiye Klinikleri. Yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler ve kliniğe yansımaları. 2019:1-15.
17. Rooke GA. Cardiovascular aging and anesthetic implications. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2003;17(4):512-23.
18. Sprung J, Gajic O, Warner DOJCjoa. age related alterations in respiratory function—anesthetic considerations. 2006;53(12):1244.
19. Chan ED, Welsh CHJC. Geriatric respiratory medicine. 1998;114(6):1704-33.
20. Coşkun FJUÜTFD. Yaşa bağlı solunum fizyolojisinde değişiklikler ve KOAH. 2015;41(3):159-62.
21. Alvis BD, Hughes CGJAc. Physiology considerations in the geriatric patient. 2015;33(3):447.
22. YILDIRIM B, ÖZKAHRAMAN Ş, ERSOY SJDÜSBED. Yaşlılıkta görülen fizyolojik değişiklikler ve hemşirelik bakımı. 2012;2(2):19-23.
23. Denic A, Glassock RJ, Rule ADJAickd. Structural and functional changes with the aging kidney. 2016;23(1):19-28.
24. Yerli GJJoISR. YAŞLILIK DÖNEMİ ÖZELLİKLERİ VE YAŞLILARA YÖNELİK SOSYAL HİZMETLER. 2017;10(52).
25. Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing. The Journal of pathology. 2007;211(2):173-80.
26. van den Beld AW, Kaufman J-M, Zillikens MC, Lamberts SW, Egan JM, van der Lely AJJTLD, et al. The physiology of endocrine systems with ageing. 2018;6(8):647-58.
27. Peters R. Ageing and the brain. Postgraduate medical journal. 2006;82(964):84-8.
28. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. Nature reviews Neuroscience. 2006;7(1):41-53.
29. Trollor JN, Valenzuela MJ. Brain ageing in the new millennium. The Australian and New Zealand journal of psychiatry. 2001;35(6):788-805.
30. Welker KL, Mycyk MBJEMC. Pharmacology in the geriatric patient. 2016;34(3):469-81.
31. Oktay Ş, Akıcı AJG. Yaşlılarda ilaç kullanımı ve rasyonel farmakoterapi kararı verme süreci. 2001;4(3):127-33.

32. Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: McGraw-Hill Education New York, NY, USA:; 2018.
33. Gelal AJTGD. Yaşlılarda ilaç kullanımını etkileyen farmakodinamik değişiklikler. 2006:33-6.
34. Tufan İJTvSH. Yaşlanan dünyada bir delikanlı: Türkiye. 2001;12(3):27-49.
35. Halil MG. Türkiye'deki hızlı demografik değişim. SD(Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü) Dergisi. 2017;44:16-7.
36. SAĞLIK BAKANLIĞI TEMEL SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ. Yaşlı Sağlığı Modülleri-Eğitimciler İçin Eğitim Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı 2011;810:417.
37. Yıldırım AB, AY KJTKDA. Yaşlı hastalarda polifarmasi ve ilaç etkileşimi. 2017;45(5):17-21.
38. Bjerrum L, Søgaard J, Hallas J, Kragstrup JJEjocp. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen A prescription database study. 1998;54(3):197-202.
39. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM-dJFp. The development of polypharmacy. A longitudinal study. 2000;17(3):261-7.
40. Health Do. Medicines and Older People. Implementing Medicines-related Aspects of the NSF for Older People: Department of Health London; 2001.
41. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä S-L, Isoaho RJJoce. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. 2002;55(8):809-17.
42. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam AJBjocp. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. 2007;63(2):187-95.
43. Hovstadius B, Petersson GJCigm. Factors leading to excessive polypharmacy. 2012;28(2):159-72.
44. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AAJJ. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. 2002;287(3):337-44.
45. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau STJJ. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. 2008;300(24):2867-78.
46. Bahat G, Tufan F, Bahat Z, Aydin Y, Tufan A, Akpinar TS, et al. Assessments of functional status, comorbidities, polypharmacy, nutritional status and sarcopenia in Turkish community-dwelling male elderly. 2013;16(2):67-72.
47. Bahat G, Tufan F, Bahat Z, Tufan A, Aydin Y, Akpinar TS, et al. Comorbidities, polypharmacy, functionality and nutritional status in Turkish community-dwelling female elderly. 2014;26(3):255-9.
48. Yeşil Y, Cankurtaran M, Kuyumcu MEJKG. Polifarmasi. 2012;25(3):18-23.
49. Bahat G, Akpınar T, Tufan F, Akın S, Tufan A, Erten N, et al. Yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı. 2012;1(1):2-8.
50. Gülhan RJOTD. Yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı. 2013;29(2):100-1.
51. Campanelli CMJJotAGS. American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: the American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. 2012;60(4):616.
52. Marcum ZA, Hanlon JTJTAjogp. Commentary on the new American Geriatric Society Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. 2012;10(2):151.
53. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O Mahony DJIjocp, therapeutics. STOPP (screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. 2008;46(2):72.
54. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. 2005;293(11):1348-58.
55. Onder G, Landi F, Fusco D, Corsonello A, Tosato M, Battaglia M, et al. Recommendations to prescribe in complex older adults: results of the CRIteria to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project. 2014;31(1):33-45.
56. Taşkın Şayir Ç, Aslan Karaoğlu S, Evcik Toprak DJTJoFPTAHD. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran 65 yaş üstü hastalarda polifarmasi ve tamamlayıcı tedavi kullanımlarının değerlendirilmesi. 2014;18(1).

57. Avci BG. Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi reanimasyon, dahiliye ve kardiyoloji yoğun bakım hastalarına kullanılan ilaçların potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin araştırılması: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
58. Kara Ö, Arık G, Kızılarslanoglu MC, Kılıc MK, Varan HD, Sümer F, et al. Potentially inappropriate prescribing according to the STOPP/START criteria for older adults. 2016;28(4):761-8.
59. Demir I, Yilmaz IJKMJ. The effect of polypharmacy on procalcitonin levels in the intensive care admission of geriatric patients with sepsis. 2020;12(2):216-22.
60. Davidoff AJ, Miller GE, Sarpong EM, Yang E, Brandt N, Fick DMJJotAGS. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults using the 2012 Beers criteria. 2015;63(3):486-500.
61. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortiz MJJotAGS. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria: Enhanced Applicability for Detecting Potentially Inappropriate Medications in E uropean Older Adults? A Comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. 2014;62(7):1217-23.
62. Rajeev A, Paul G, George S, Vijayakumar PJIJSR. The study on use of potentially inappropriate medications in elderly patients presenting to a tertiary care hospital in Kerala. 2018;7:3542-4.
63. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Malafarina V, Alonso-Renedo J, González-Glaría B, Larrayoz-Sola B, et al. Impact of hospitalization in an acute geriatric unit on polypharmacy and potentially inappropriate prescriptions: A retrospective study. 2017;17(12):2354-60.
64. de Agustín Sierra L, Salazar JR, Jiménez-Muñoz AB, Hernández MJM, Bescós PB, Peinado II, et al. Potentially inappropriate medication in acute hospitalized elderly patients with polypharmacy: an observational study comparing PRISCUS, STOPP, and Beers criteria. 2021;77(5):757-66.
65. Sharma R, Bansal P, Garg R, Ranjan R, Kumar R, Arora MJJoF, et al. Prevalence of potentially inappropriate medication and its correlates in elderly hospitalized patients: A cross-sectional study based on Beers criteria. 2020;27(3):200.
66. Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, Lerman YJIjocp. Potentially inappropriate prescribing among older residents in a geriatric hospital in Israel. 2013;35(5):677-82.
67. 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. 2011;67(11):1175-88.
68. Lam MP, Cheung BMJErocp. The use of STOPP/START criteria as a screening tool for assessing the appropriateness of medications in the elderly population. 2012;5(2):187-97.
69. Liu C-L, Peng L-N, Chen Y-T, Lin M-H, Liu L-K, Chen L-KJAog, et al. Potentially inappropriate prescribing (IP) for elderly medical inpatients in Taiwan: a hospital-based study. 2012;55(1):148-51.
70. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. British journal of clinical pharmacology. 2009;68(6):936-47.
71. Morandi A, Vasilevskis E, Pandharipande PP, Girard TD, Solberg LM, Neal EB, et al. Inappropriate medication prescriptions in elderly adults surviving an intensive care unit hospitalization. 2013;61(7):1128-34.
72. Cankara FN, Aşcı H, Sönmez YJSJoHSISSBED. Üniversite hastanesinde yatan hastaların profili, hekimlerin ilaç tercihleri ve polifarmasi varlığı. 2015;6(1).

8.EKLER

Ek-1 Tıbbi Bilgi Formu

Hasta değerlendirme formu	
Hastanın adı soyadı:	
T.C:	
Yaş:	
Cinsiyet:	0: Erkek 1: Kadın
Kronik hastalıkları:	
Diyabetes mellitus	0: Yok 1: Var
Hipertansiyon	0: Yok 1: Var
Kronik Böbrek Hastalığı	0:Yok 1: Var
Hiperlipidemi	0: Yok 1: Var
Koroner arter hastalığı	0: Yok 1: Var
Atrial fibrilasyon	0: Yok 1: Var
Kalp yetmezliği	0: Yok 1: Var
Hipotiroidi	0: Yok 1: Var
Hipertiroidi	0: Yok 1: Var
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	0: Yok 1: Var
Malignite	0: Yok 1: Var
Demans	0: Yok 1: Var
SVO	0: Yok 1: Var

Diğer	
Hastaneye yatış tarihi:	
YBÜ yatış tarihi:	
YBÜ yatış nedeni:	
YBÜ ne yatışında sistemdeki ilk order	
YBU ne yatışında sistemdeki ilk order, ilaç sayısı:	
YBU ne yatışında sistemdeki ilk order *TIME to STOP* kriterlerine göre irdelendiğinde;	
• *Time to Stop*	
YBÜ son durum ve tarihi: • Taburcu • Ölüm • Sevk/Devir	
Hastane son durum ve tarihi: • Taburcu • Ölüm • Sevk	

Ek-2 *TIME to STOP* Kriterleri

TIME to STOP KRİTERLERİ- YAŞLIDA KULLANIMI ÖNERİLMEYEN İLAÇLAR

Bu grup ilaçların, kriter içeriğindeki durumlarda kullanımı yaşlılarda ilaç-hastalık, ilaç geriatrik sendrom ve/veya ilaç-ilaç etkileşimi nedeniyle "yüksek" yan etki potansiyeli taşımaktadır ve "potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı" olarak nitelendirilmektedirler.

Klinisyenler hastanın tüm özellikleriyle ilacın hastasındaki potansiyel fayda ve zararını (kar zarar dengesini) ve hasta/bakımveren tercihleri doğrultusunda saptanan tedavi hedeflerini göz önünde bulundurarak karar vermelidir. Bu grup ilaçları klinisyenler bazı olgularda kullanmayı yine de uygun bulabilir. Kullanımı tercih edildiğinde dikkatle kullanılması, yan etki varlığı açısından klinik olarak yakın takip edilmesi gereken ilaçlardır.

TIME-to-STOP Kriterleri

A: Kardiyovasküler Sistem kriterleri.

A1. AF tedavisinde 1.basamakta digoksin kullanımı uygun değildir.

A2. Digoksin'in 0,125 mg/gün'den yüksek dozda kullanımı uygun değildir.(toksisite riski)

A3. Korunmuş (normal) EF'li kalp yetersizliği endikasyonuyla digoksin kullanımı uygun değildir.

A4. Düşük EF'li kalp yetersizliğinde diltiazem veya verapamil kullanımı uygun değildir.

A5. Bradikardi (<50/dk), tip 2 kalp bloğu veya tam kalp bloğu olanlarda hız kısıtlayıcı tedavi (beta bloker, verapamil, diltiazem, digoksin) başlanması uygun değildir.

A6. Kalp yetersizliği, karaciğer yetersizliği, nefrotik sendrom veya böbrek yetersizliğinin klinik, biyokimyasal veya radyolojik bulguları olmadan ayak bileği ödemi için loop diüretiği kullanımı uygun değildir. (bacak elevasyonu ve/veya kompresyon çorapları genellikle daha uygundur)

A7. Özel bir endikasyon bulunmadığı halde esansiyel HT tedavisi için ilk basamakta beta-blokerlerin kullanımı uygun değildir. (kalp bloğu riskinde artış, halsizlik-yorgunluk, seksüel disfonksiyon ve inmeden korunmada az etkinlik nedeniyle; ek olarak yaşlanmayla β-adrenerjik reseptör fonksiyonunda azalma olur)

A8. Üriner inkontinansı olanlarda esansiyel HT tedavisi için ilk basamakta diüretik kullanımı uygun değildir. (inkontinansı ve sıkışma hissini artırarak yaşam kalitesini bozabilir, düşmeleri artırabilir)

A9. Diğer sınıf antihipertansiflerin tolere edilemediği veya etkisiz kaldığı durumlar hariç HT tedavisinde alfa-1 bloker veya santral etkili antihipertansiflerin (örn. metildopa, rilmenidin, rezerpin) kullanımı uygun değildir. (alfa-1 bloker antihipertansifler ile kalp yetersizliği ve kardiyovasküler olaylarda artış, ortostatik hipotansiyon, düşme, senkop, kadınlarda üriner inkontinansın kötüleşmesi;

santral etkili antihipertansiflerin MSS yan etkileri, sedasyon-depresyon -parkinsonizm ve ortostatik hipotansiyon, bradikardi yan etkileri)

A10. Ortostatik hipotansiyon (sistolik kan basıncında>=20 mmHg düşüş veya diastolik kan basıncında >=10 mmHg düşüş) olanlarda vazodilatör antihipertansiflerin (alfa-1 blokerler)/ nitratların kullanımı uygun değildir. (ortostatik hipotansiyonda artış riski)

A11. Ortostatik hipotansiyonu/bilişsel yetersizliği (örn. demans) /fonksiyonel kısıtlılığı/düşük yaşam beklentisi (<2 yıl)/düşme riski yüksek olan hastalarda sıkı kan basıncı kontrolu (<140/90 mmHg) uygun değildir.

A12. Sekonder faktörler dışlanmadan ve ilaç dışı yaklaşımlar uygulanmadan ortostatik hipotansiyon tedavisi için fludrokortizon kullanımı uygun değildir.

A13. HT olgularında beta bloker ve verapamil/diltiazem kombinasyonu kullanımı uygun değildir. (kalp bloğu riski)

A14. Serum potasyum düzeyi 5.5 mEq/L'nin üzerinde olan olgularda RAS blokeri (ACE inhibitörü, ARB, direkt renin inhibitörü) veya potasyum tutucu diüretik (spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren) başlanması uygun değildir.

A15. Serum potasyum düzeyi takip edilmeden RAS blokeri (ACEİ, ARB, direkt renin inhibitörü) ve potasyum tutucu diüretiklerin (spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren) kombine edilmesi uygun değildir .(tehlikeli hiperpotasemi riski)

A16. GFR<30 ml/dk/1,73m2 olan ve serum potasyum düzeyi yakın takip edilemeyecek hastalarda, potasyum tutucu ilaçların (aldosteron antagonistleri, triamteren, amilorid, ACEİ, ARB) kullanımı uygun değildir. (hiperpotasemi riski)

A17. Belirgin hipopotasemi (serum K<3,0 mg/L), hiponatremi (serum Na < 130 mEq/L), hiperkalsemi(düzeltilmiş serum Ca>10,6 mg/dL) veya gut hikayesi olan hastalarda tiazid diüretiklerinin kullanımı uygun değildir.

A18. Kardiyovasküler hastalığı (ciddi HT, kalp yetersizliği veya geçirilmiş Mİ, inme) olan olgularda NSAİİ kullanımı uygun değildir. (artmış kardiyovasküler olay: Mİ, inme, kalp yetersizliği ve ölüm riski)

A19. Sık hipoglisemi atakları olan DM hastalarında beta bloker kullanımı uygun değildir. (hipoglisemik semptomları baskılama riski)

A20. Astım öyküsü olanlarda nonselektif beta bloker (oral veya glokom için topikal) kullanımı uygun değildir. (bronkospazmda artış riski)

A21. Primer veya sekonder kardiyovasküler korumada aspirin'in 75-150 mg/gün'den yüksek dozda kronik kullanımı uygun değildir. (kanıtlanmış ek faydası yok ve kanama riskini artırıyor)

A22. Aspirin, klopidogrel, dipiridamol ve OAK'ların (Vitamin K antagonistleri, direkt trombin inhibitörü veya faktör Xa inhibitörleri) eşlik eden anlamlı kanama riski varlığında (örneğin kontrolsüz ciddi HT, kanama diyatezi, spontan anlamlı kanaması olanlarda) kullanımı uygun değildir. (yüksek kanama riski)

A23. Aspirin ve klopidogrelin birlikte kullanımı için spesifik bir endikasyon yoksa, sekonder inme proflaksisinde aspirin ve klopidogrelin birlikte kullanımı uygun değildir.

A24. Kronik AF veya başka bir sebeple OAK kullanan hastalarda aspirin kullanımı için ek endikasyon yok ise tedaviye aspirin/klopidogrel eklenmesi uygun değildir.

A25. OAK'ların (vitamin K antagonistleri, direkt trombin inhibitörleri veya faktör Xa inhibitörleri), devam eden risk faktörleri olmaksızın ilk kez olan derin ven trombozunda 6 aydan uzun süre kullanımı uygun değildir. (kanıtlanmış ek yararı yok)

A26. OAK'ların (vitamin K antagonistleri, direkt trombin inhibitörleri veya faktör Xa inhibitörleri), devam eden risk faktörleri olmaksızın ilk kez olan pulmoner embolide 12 aydan uzun süre kullanımı uygun değildir .(kanıtlanmış ek yararı yok)

A27. OAK'ların (vitamin K antagonistleri, direkt trombin inhibitörleri veya faktör Xa inhibitörleri) kontrendike olduğu kronik AF hastalarında, aspirin veya klopidogrel monoterapisinin kullanımı uygun değildir.

A28. Dabigatran'ın GFR <30 ml/dk/1,73 m2 olan hastalarda kullanımı uygun değildir.

A29. Non-valvular AF'si olup malnütre olan veya besin alımı düzensiz olan hastalarda varfarin kullanımı uygun değildir.

A30. İlaçlarını kullanmakta, yönetmekte güçlük çeken (öm. bilişsel bozukluğu olan hastalar) ve yardımcı olacak kimselerin (örn. bakıcı) olmadığı hastalarda varfarin ve digoksin gibi dar terapötik indeksi olan ilaçların kullanımı uygun değildir. (hayatı tehdit edebilecek toksisite riski)

A31. Prasugrel'in 75 yaş ve üzeri hastalarda veya GİA/inme geçirmiş olgularda kullanımı uygun değildir.

A32. Tiklopidin kullanımı uygun değildir. (klopidogrel veya tikagrelor veya prasugrel'in daha yüksek etkinliği vardır, daha çok kanıtı vardır ve daha az yan etkisi vardır)

A33. Antiagregan etki için kısa etkili dipiridamol kullanımı uygun değildir. (ortostatik hipotansiyon yan etkisi ve daha etkili ajanların bulunması)

A34. Yaşam beklentisi düşük olan (<2 yıl) veya ileri evre demanslı yaşlılarda primer koruma amaçlı statin kullanımı uygun değildir.

A35. Asemptomatik hiperürisemi (gut veya nefrolitiazisi olmayan olgular) için allopurinol başlanması uygun değildir. (fayda için kanıt yok, ksantin oksidaz inhibitörleri kullanımıyla yan etki riski) (tedavinin kardiyovasküler riski veya gut hastalığını azalttığına dair kanıt yok)

B: Santral Sinir Sistemi kriterleri.

B1. Trisiklik antidepresan kullanımı uygun değildir (yüksek antikolinerjik etki, kognitif kötüleşme, kalp iletim bozukluğu, ortostatik hipotansiyon, üriner retansiyon, prostatizmde kötüleşme, dar açılı glokomda kötüleşme)

B2. SSRI tedavisi başlanacak olgularda paroksetin, fluoksetin ve fluvaksaminin ilk basamakta tercih edilmesi uygun değildir (paroksetinin yüksek antikolinerjik etkisi, fluoksetinin uzun yarı ömrü, fluoksetin ve fluvaksaminin sık ilaç etkileşimi nedeniyle)

B3. Yakın geçmişte veya hâlihazırda anlamlı hiponatremi (serum Na< 130 mEq/L) hikayesi olanlarda SSRI kullanımı uygun değildir. (SSRI kullanımı ile artan hiponatremi riski)

B4. Kontrolsüz HT varlığında SNRI kullanımı uygun değildir.

B5. GFR< 30 ml/dk/1,73 m2 olanlarda duloksetin kullanımı uygun değildir. (artmış GİS yan etkisi)

B6. GFR< 60 ml/dk/1,73m2 olması durumunda pregabalin ve gabapentin'in doz azaltımı yapılmadan kullanımı uygun değildir.

B7. Deliryum veya demansı olanlarda yüksek antikolinerjik etkili ilaçların (amitriptilin, paroksetin, disiklomin, L-hiyosiyamin, tioridazin, klorpromazin, klozapin, olanzapin, üriner antimuskarinikler, H1 reseptör blokerleri-özellikle 1. jenerasyon H1 reseptör blokerleri (difenhidramin, siproheptadin, feniramin), H2 reseptör blokerlerinin kullanımı uygun değildir .(kognitif kötüleşme riski)

B8. Parkinson Hastalığı'nın tedavisinde antikolinerjik ajan kullanımı uygun değildir. (artmış yan etki riski; daha etkin ve daha az yan etkisi olan ilaç seçenekleri var)

B9. Nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan etkilerini tedavi etmek için antikolinerjik ilaç kullanımı uygun değildir. (antikolinerjik toksisitesi riski)

B10. Demans hastalarında davranışsal ve psikolojik semptomların giderilmesinde ilaç dışı tedavilerin etkisiz kaldığı ve semptomların ciddi olduğu durumlar hariç nöroleptiklerin kullanımı uygun değildir. (artmış inme, kalp yetersizliği, pnömoni-infeksiyon, ölüm riski)

B11. Nöroleptiklerin hipnotik amaçlı kullanımı uygun değildir. (artmış konfüzyon, hipotansiyon, ekstra-piramidal yan etkiler, düşme riski)

B12. Parkinsonizm veya Lewy cisimcikli demansı olanlarda nöroleptiklerin (ketiapin veya klozapin hariç) kullanımı uygun değildir. (ağır ekstrapiramidal semptom riski)

B13. Düşme riski yüksek olan hastalarda nöroleptiklerin (ekstrapiramidal yan etki), benzodiazepinlerin (sedasyon, denge bozukluğu) ve Z tipi hipnotiklerin (ör. zopiklon, zolpidem, zaleplon) (sedasyon, ataksi) kullanımı uygun değildir. (gün içerisinde uzamış sedasyona ve ataksiye neden olabilir)

B14. Benzodiazepin'lerin 4 haftadan uzun süre kullanımı uygun değildir .(uzamış sedasyon, konfüzyon, denge bozukluğu, düşme, trafik kazaları riski)

B15. Benzodiazepinlerin akut ve kronik solunum yetersizliğinde (PO2< 60 mmHg ve/veya PCO2> 50 mmHg) kullanımı uygun değildir. (solunum yetersizliğinde artış riski)

B16. Persistan bradikardi (<50/dk), 2. veya 3. derece kalp bloğu veya açıklanamayan senkopu olan hastalarda, uzamış QTc olan hastalarda (kadında> 470 msn, erkekte> 450 msn) ChEi kullanımı uygun değildir. (kalp iletim defekti, senkop, yaralanma riski)

B17. Esansiyel tremor tedavisi için levodopa veya dopamin agonistlerinin kullanımı uygun değildir. (kanıtlanmış etkinliği yoktur)

B18. Vertigo tedavisinde betahistin, trimetazidin, dimenhidrinat gibi ilaçların aralıksız ve uzun süreli olarak kullanımı uygun değildir. (kanıta dayalı faydalı etkilerinin olmaması)

B19. Sinnarizin kullanımı uygun değildir. (ekstrapiramidal yan etkiler, sınırlı faydalanım)

B20. Pirasetam kullanımı miyoklonik konvülzüyon tedavisi dışında uygun değildir. (kanıtlanmış klinik etkinlik yok, maliyet yükü ve yan etki potansiyeli nedeniyle)

B21. Epilepsinin kronik tedavisinde karbamazepin, fenitoin, fenobarbital veya valproat'ın ilk basamakta kullanımı uygun değildir .(vitamin D üzerine olumsuz etkileri, enzim indüksiyonu, düşme riski nedeniyle; ayrıca daha güvenli alternatifleri var)

B22. Epilepsi hastalarında tramadol, nöroleptikler/antipsikotikler (klozapin, olanzapin, klorpromazin, tioridazin), bupropion ve maprotilin kullanımı uygun değildir.

B23. Öncesinde konvülzüyon geçirmemiş bir hastada iskemik/hemorajik inme varlığı nedeniyle nöbet proflaksisi için antiepileptik tedavi kullanımı uygun değildir.

B24. Yaşlılarda sitalopram'ın 20 mg/gün, essitalopram'ın 10 mg/gün üzerindeki dozlarda kullanımı uygun değildir. (QTc uzama riski nedeniyle)

C: Gastrointestinal Sistem kriterleri.

C1. NSAİİ'lerin OAK'lar (vitamin K antagonistleri, direkt trombin inhibitörleri, faktor Xa inhibitörleri) ile birlikte kullanımı uygun değildir. (GİS kanama riski)

C2. Aspirin, klopidogrel, NSAİİ veya steroidlerin; ülser öyküsü olan hastalarda, ek antiplatelet tedavi alan hastalarda, eş zamanlı antikoagülan alan hastalarda, steroid kullanan hastalarda, dispepsi-GÖR semptomları olan hastalarda PPİ verilmeden kullanımı uygun değildir.

C3. Aspirin veya NSAİİ'lerin; peptik ülser (komplike veya komplike olmayan, gastrik veya duodenal) hikayesi olan hastalarda Helicobacter pylori testi yapılmadan kronik kullanım için başlanması uygun değildir.

C4. PPİ'ların komplike olmayan peptik ülser veya erozif peptik özofajit tedavisinde tam terapötik dozda 8-12 haftadan uzun süreli kullanımı uygun değildir. (doz azaltımı veya daha kısa sürede kesme endikasyonu vardır)

C5. Çoklu ilaç kullanımı nedeniyle PPİ kullanımı uygun değildir. (faydası yok, potansiyel zararı var)

C6. Antikolinerjik etkili GİS antispazmotiklerinin (örn. hiyosiyamin) kullanımı uygun değildir.(Yaşlıda artmış antikolinerjik yan etki (sersemlik, bilişsel kabiliyetlerde azalma, görme bulanıklığı, aritmi,şişkinlik-konstipasyon) ve sınırlı faydalanım)

C7. Kronik konstipasyonu olan hastalarda, bu yan etkiye sahip olmayan alternatifleri varsa, konstipasyona sebep olma ihtimali yüksek olan ilaçların (yüksek antikolinerjik etkili ilaçlar, oral demir, opioidler, verapamil, alüminyum antiasitleri) kullanımı uygun değildir. (konstipasyonda artış riski)

C8. Yaşlılarda antiemetik tedavide ilk basamakta metoklopramid veya trimetobenzamid kullanımı uygun değildir. (ekstrapiramidal yan etki, huzursuzluk yan etkisi nedeniyle)

C9. GFR< 30 ml/dk/1,73m2 olan hastalarda laksatif veya antiasit olarak magnezyum preperatlarının kullanımı uygun değildir. (hipermagnezemi riski)

D: Solunum Sistemi kriterleri.

D1. Dar açılı glokom veya üriner çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda antimuskarinik bronkodilatör ilaçların (ipratropium, tiotropium) kullanımı uygun değildir .(glokomda kötüleşme ve üriner retansiyon riski)

D2. KOAH'ın veya astım bronşialenin idame tedavisinde teofilin kullanımı uygun değildir. (dar terapötik indeks ve yaşlıda yüksek insomni, aritmi riski nedeniyle)

D3. Orta-ağır KOAH'ta idame tedavi için inhaler kortikosteroid yerine sistemik kortikosteroid kullanımı uygun değildir. (sistemik kortikosteroidlerine uzun süre gereksiz maruziyet; etkin inhale tedaviler mevcut)

E: Kas İskelet Sistemi kriterleri ve Analjezik İlaçlar.

E1. NSAİİ'lerin, alternatif tedavi varken, 3 aydan uzun süreli kullanımı uygun değildir

E2. NSAİİ'lerin GFR< 50 ml/dk/1,73m2 olan hastalarda kullanımı uygun değildir .(renal fonksiyonlarda kötüleşme riski)

E3. Osteoartrit tedavisinde sistemik steroid kullanımı uygun değildir. (sistemik kortikosteroidler ile yan etki riski)

E4. Romatoid artritte 3 aydan uzun süreli kortikosteroid monoterapisi kullanımı uygun değildir. (sistemik kortikosteroidler ile yan etki riski)

E5. Gut Hastalığı'nın kronik tedavisi için ksantin oksidaz inhibitörleri (örn. allopurinol, febuksostat) kullanımının kontrendike olmadığı durumlarda, uzun süreli NSAİİ veya kolşisin kullanımı uygun değildir. (gut hastalığının profilaksisinde ksantin oksidaz inhibitörleri ilk seçenek ilaçlardır)

E6. Kolşisin'in GFR< 10 ml/dk/1,73m2 olan hastalarda kullanımı uygun değildir. (kolşisin toksisitesi riski)

E7. Metotreksat'ın GFR< 30 ml/dk/1,73m2 olan hastalarda kullanımı uygun değildir.

E8. Ağrı tedavisinde meperidin kullanımı uygun değildir. (diğer opioidlere göre artmış nörotoksisite, deliryum riski; daha güvenilir alternatifleri var. Özellikle böbrek yetersizliği varlığında kullanımı risklidir)

E9. Uzamış salınımlı tramadol'ün GFR< 30 ml/dk/1,7 m2 olan hastalarda kullanımı uygun değildir.

E10. Opioidlerin kronik kullanımda eş zamanlı laksatif verilmeden kullanımı uygun değildir. (ciddi konstipasyon riski)

E11. Kas iskelet sistemi ağrıları için sistemik kas gevşetici (iskelet kası) ajanların (tiyokolşikosid, tizanidin, klorzoksazon, karisoprodol, klorfenezin karbamat, siklobenzaprin, metaksalon, metokarbamol ve orfenadrin …vb.) kullanımı uygun değildir .(sedasyon, sersemlik, baş dönmesi, ağız kuruluğu, konstipasyon, bilişsel yan etkileri nedeniyle)

E12. Osteomalazi tanısı dışlanmadan osteoporoz tedavisi başlanması uygun değildir .

E13. Vitamin D 'idame' tedavisinde, aralıklı olarak yüksek dozda (300.000 İÜ) konvansiyonel vitamin D kullanımı uygun değildir. (artmış düşme riski, kas-iskelet sistemi üzerine ek faydasının olmaması)

E14. Hiperfosfatemi ve/veya hiperkalsemi varlığında aktif (kalsitriol) (1-25(OH)2kolekalsiferol) veya konvansiyonel (25(OH) kolekalsiferol) vitamin D kullanımı uygun değildir.

E15. Üst GİS hastalığı (örn. disfaji, özofajit, peptik ülser, üst GİS kanama veya tedavi ile kontrol altına alınamamış GÖR) anamnezi olanlarda ve/veya fiziksel olarak dik duramayacak hastalarda oral bifosfonat kullanımı uygun değildir.

E16. Bifosfonatlar'ın GFR< 30 ml/dk/1,73m2 olan hastalarda kullanımı uygun değildir. (artmış akut böbrek yetersizliği riski)

E17. Tedavi öncesi serum kalsiyum düzeyi tayin edilmeden ve yeterli düzeyde kalsiyum/vitamin D alımı sağlanmadan zoledronat, denosumab veya teriparatid kullanımı uygun değildir.

F: Ürogenital Sistem kriterleri.

F1. Benign prostat hiperplazisine bağlı LUTS semptomları olan erkeklerde PMR>150 ml ise mesaneye yönelik antikolinerjik ilaç kullanımı uygun değildir.

F2. Kronik dar açılı glokom hastalarında mesaneye yönelik antikolinerjik ilaç kullanımı uygun değildir.

F3. Prostat hiperplazisi olan (obstrüksiyon riski) veya diabetes mellitus komplikasyonları gelişmiş olan (nörojen mesane riski) veya kırılgan olan yaşlılarda (detrusor hiperaktivitesi ile birlikte azalmış kontraktilite riski) PMR tayini yapılmadan mesaneye yönelik antikolinerjik ilaç kullanımı uygun değildir. (üriner retansiyon ve postrenal böbrek yetersizliği riski)

F4. Kan basıncı< 90/50 mmHg veya > 170/100 mmHg olan/ unstabil anginası olan/ cinsel ilişki sırasında anjinası olan/ NYHA sınıf 4 kalp yetersizliği olan/ anjina için nitrat tedavisi alan/alfa-1

bloker tedavisi alan/geçirilmiş Mİ (< 3 ay) öyküsü olan/geçirilmiş inme (< 6 ay) öyküsü olan hastalarda fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin (örn. sildenafil, tadalafil, vardenafil) kullanımı uygun değildir.

F5. Ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda benign prostat hiperplazisine bağlı LUTS semptomlarının tedavisinde üroselektif olmayan alfa 1 blokerlerin (örn. doksazosin, terazosin) kullanımı uygun değildir .(ortostatik hipotansiyonda, senkop ve düşmelerde artış)

F6. Mukozaya zarar verebilecek ürolojik girişimler hariç asemptomatik bakteriüride antibiyotik kullanımı uygun değildir.

F7. Nitrofurantoin'in GFR< 30 ml/dk/1,73m2 olan hastalarda kullanımı uygun değildir.

G: Endokrin Sistem kriterleri.

G1. Yaşam beklentisi düşük (<5 yıl) veya anamnezde düşme veya bilişsel yetersizliği olan hastalarda sıkı kan şekeri kontrolu (HbA1C< %7) uygun değildir.

G2. Kırılgan veya malnütre yaşlılarda metformin kullanımı uygun değildir. (metformin'in GİS yan etkileri ve iştahsızlık etkisi nedeniyle)

G3. Metformin'in GFR< 30 ml/dk/1,73m2 olan hastalarda kullanımı uygun değildir. (laktik asidoz riski)

G4. Tip 2 DM hastalarında glibenklamid ve klorpropamid gibi uzun etkili sulfanilürelerin kullanımı uygun değildir .(uzamış hipoglisemi riski)

G5. Dökümante kalp yetersizliği/kırık anamnezi/artmış kırık riski/mesane kanseri anamnezi olan veya insülin tedavisi almakta olan hastalarda tiazolidinedionların (rosiglitazon, pioglitazon) kullanımı uygun değildir. (kalp yetersizliğinde kötüleşme, kırık ve mesane kanser riskinde artış)

G6. Kalp yetersizliği olan olgularda saksagliptin kullanımı uygun değildir.

G7. Kanagliflozinin, diyabete bağlı alt ekstremite ampütasyonu komplikasyonu geçirmiş/ciddi periferik arter hastalığı olan/tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu/genitoüriner enfeksiyonu olan olgularda kullanımı uygun değildir.

G8. SGLT-2 inhibitörlerinin GFR< 45 ml/dk/1,73m2 olan olgularda kullanılması uygun değildir

G9. Androjen eksikliği ile ilişkili semptom ve bulguların eşlik etmediği serum testosteron düzeyi düşüklüğü varlığında androjen kullanımı uygun değildir.

G10. Meme kanseri veya venöz tromboemboli öyküsü olan hastalarda sistemik östrojen kullanımı uygun değildir.

G11. İntakt uterusu olan kadınlarda beraberinde progesteron kullanımı olmadan östrojen kullanımı uygun değildir. (endometrial kanser riski)

G12. İştah artırıcı olarak megestrol kullanımı uygun değildir. (kilo üzerine minimal etki, protrombotik yan etki)

G13. Subklinik hipotiroidisi olan yaşlılarda (TSH: 4-10 mIU/L; sT4: N), tiroid hormonu kullanımı uygun değildir. (ek yararı yok, atrial fibrilasyon ve osteoporoz gibi potansiyel yan etki riski)

H: Antimuskarinik-Antikolinerjik Yük

H1. Yüksek antikolinerjik etkili ilaçların (trisiklik antidepresanlar, klorpromazin, tioridazin, klozapin, olanzapin, hiyosin, oral oksibutinin, 1. jenerasyon antihistaminikler (feniramin, klorfeniramin,hidroksizin, siproheptadin, dimenhidrinat, difenhidramin, meklizin …vb.), paroksetin) kullanımı aşağıdaki durumlarda uygun değildir. Düşme/konstipasyon/dar açılı glokom/demans/deliryum/idrar retansiyonu/erkekte obstrüktif LUTS semptomları/eş zamanlı yüksek antikolinerjik etkili ilaç kullanımı

J: Suplemanlar.

J1. Kanama riski olan olgularda (antikoagülan kullanımı, NSAİİ kullanımı, anlamlı kanama öyküsü) gingko biloba ekstraktı kullanımı uygun değidir.

J2. Sarı kantaron'un antidepresan kullanan hastalarda (özellikle SSRİ ile serotonerjik sendrom riski) ve sitokrom p450 ile metabolize olan ilaç (örn. digoksin, teofilin, varfarin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) kullanan hastalarda sistemik kullanımı uygun değildir (sarı kantaron sitokrom p450 aktivasyonu yapar)

J3. Varfarin kullanan hastalarda supleman kullanımı uygun değildir. (kanama riskinde olası artış nedeniyle)