

YAŞLILARDA AKILCI İLAÇ KULLANIMI



EDİTÖRLER

PROF. DR. TOLGA REŞAT AYDOS

PROF. DR. YEŞİM GÖKÇE KUTSAL



2022 ANKARA

YAŞLILARDA AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Editörler

Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS
Prof. Dr. Yeşim GÖKÇE KUTSAL

1. Baskı
2022-Ankara

ISBN 978-605-9028-65-3

Bu kitap Türk Geriatri Derneği bilimsel kurulu üyeleri tarafından hazırlanmıştır.

Yayın hakkı Türk Geriatri Derneği'ne aittir.

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı yazarların ve yayınlayıcısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

Tasarım:

Hangar Marka İletişim Reklam Hizmetleri Yayıncılık Ltd. Şti.
hangarreklam.com
hangar@hangarreklam.com
0(312) 425 07 34

YAŞLILARDA AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Editörler

Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS

Prof. Dr. Yeşim GÖKÇE KUTSAL

Türk Geriatri Derneği
2022 - Ankara

İÇİNDEKİLER

1. Yaşlılık döneminde akılcı ilaç kullanım ilkeleri	1
Prof. Dr. Tolga R. AYDOS -Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	
2. Birinci basamakta yaşlıda ilaç kullanımı	29
Doç. Dr. Cihan FİDAN -Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı	
3. Yaşlılarda antibiyotik kullanımı	47
Prof. Dr. Özlem KURT AZAP -Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	
4. Yaşlılarda antiromatizmal ilaç kullanımı	55
Prof. Dr. Yeşim GÖKÇE KUTSAL -Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	
5. Yaşlılarda KOAH ve astım ilaçlarının kullanımı	77
Uzm. Dr. Çağla UYANUSTA KÜÇÜK -Acıbadem Sağlık Grubu Ankara Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü	
6. Yaşlılarda kardiyovasküler ilaçların akılcı kullanımı	87
Prof. Dr. Haldun MÜDERRİSOĞLU -Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı	
7. Yoğun bakımdaki yaşlılarda kardiyak destek ilaçları	115
Prof. Dr. Ali KUTSAL -Ankara Dr. Sami Ulus Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği	
8. Yaşlıda periferik damar hastalıklarında ilaç kullanımı	127
Doç. Dr. Murat KOÇ -Ankara Dr. Sami Ulus Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği	
9. Akılcı ilaç kullanmamanın toplumsal etkileri	149
Prof. Dr. Meral SAYGUN -Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	
10. Yaşlılarda psikiyatrik ilaçların kullanımı	167
Dr. Öğr. Üyesi Dr. Mihrimah ÖZTÜRK -Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
11. Yaşlılarda aşı uygulamaları	177
Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELN -Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	
12. İlaç ve besin desteği etkileşimi	185
Prof. Dr. Ş. Remzi ERDEM -Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	
13. Akılcı ilaç kullanımı için bilgi kirliliği ile mücadele	201
Prof. Dr. Dilek ASLAN -Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	

ÖNSÖZ

Sağlık alanındaki gelişmeler sonucunda yaşam beklentisinin artması, her yıl yaşlı nüfus grubuna dâhil olan insan sayısının fazlalaşması ile sonuçlanmaktadır.

Yaşlı sağlığının korunmasında en önemli rolü oynayan faktör “tıp eğitimi”dir. Gerek mezuniyet öncesi tıp eğitiminde gerekse mezuniyet sonrası sürekli tıp eğitimi etkinlikleri kapsamında “yaşlılarda reçeteleme ve akılcı ilaç kullanımı ilkeleri”nin bilinmesi gerektiği yıllardır vurgulanmaktadır.

Yaşlı sağlığı açısından önemli bir sorun olarak karşımıza çıkan “çoklu veya uygunsuz ilaç kullanımı”na çözüm üretme noktasında değişik uzmanlık dallarının sadece kendi bilgi ve deneyimleri değil, ayrıca bunların çok yönlü paylaşımı da yararlı olmaktadır.

Yaşlı hastaların istenmeyen/yan etkiler açısından risk altında oldukları, tedavi rejimlerinin yoğun ve reçetelerin karmaşık olduğu unutulmamalıdır. İlacın başlanması kadar ne zaman durdurulacağı da önem kazanmakta olup, yaşlının potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımı varsa önlenmelidir. Bu noktada sağlık çalışanları, yaşlı hasta ve hasta yakınları arasındaki iletişim ve etkileşimler de önem kazanmaktadır.

Bütün bu faktörler göz önüne alınarak farklı uzmanlık dallarından öğretim üyeleri tarafından hazırlanan kitabın, güncel bilgilerle donatılmasına özen gösterilmiştir.

Kitaba bilgi birikimleri ve deneyimleriyle önemli katkı sunan, değerli yazarlara teşekkür ediyor, okuyucuların mesleki gelişimleri ve toplum sağlığına katkıları açısından yararlı olmasını diliyoruz.

Editörler

Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS

Prof. Dr. Yeşim GÖKÇE KUTSAL

YAŞLILIK DÖNEMİNDE AKILCI İLAÇ KULLANIM İLKELERİ

Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.

“Hekim sadece doğru olanı yapmakla kalmamalı aynı zamanda hastasının kendisiyle işbirliği yapmasını da sağlamalıdır.”

Hipokrat (MÖ 460 – 375)

Dünyada sağlık alanındaki gelişmeler, yaşam standartlarının ve refah düzeyinin yükselmesi, doğum ve ölüm oranlarındaki azalmayla ortalama yaşam süresi artarken nüfusun yaş ortalaması da yükselmektedir. Genel bir ifade olarak 65 yaş ve üstü bireyler “yaşlı” olarak tanımlanmakta, 65-74 yaş arasındakiler “erken yaşlı” ve 75 yaş üstündekiler ise “geç yaşlı” olarak adlandırılmaktadır (1). Birleşmiş Milletler’in tahminine göre 2021 yılında dünya nüfusu 7.9 milyar olup bu sayının % 10’unu yaşlı nüfus oluşturmaktadır. Yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranının yüzde 10’u geçmesi, nüfusun yaşlanması’nın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Avrupa’da bu oran % 19'lara ulaşmıştır. OECD’nin 2020 yılı verilerine göre genel nüfus içerisinde 65 yaş üstü popülasyonun oranı Almanya’da % 21.8, Yunanistan’da %22.3, Fransa’da % 20.4 ve Japonya’da % 28.9’dur. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2021 istatistiklerine göre bu oran Türkiye için 9.1 olmasına rağmen bu oranın 2023 yılında % 10.2, 2040 yılında % 16.3, 2060 yılında ise % 22.6’ya ulaşması beklenmektedir. Toplumun giderek yaşlanması ile birlikte akut ve kronik hastalıkların oranı ve dolayısıyla kronik ve **çoklu** ilaç kullanımı (polifarmasi) artmakta; hem ekonomik hem de sağlık açısından telafisi zor olumsuz sonuçlarına dair konular gündemimizin ilk sıralarına doğru hızla ilerleyişine devam etmektedir.

İlaç tedavisini optimize etmek, yaşlı bakımının önemli bir parçasıdır. Bir ilacın reçetelenme süreci karmaşıktır ve şunları içerir: Bir ilacın endike olduğuna karar verilmeli, en iyi ilaç seçilmeli, hastanın fizyolojik durumuna uygun bir doz ve program belirlenmeli, etkililik ve toksisite için izlem yapılmalı, hasta

beklenen yan etkiler konusunda eğitilmeli ve gerekli durumlarda konsültasyon istemi yapılmalıdır.

Uygunsuz ilaç reçeteleme, önlenabilir advers ilaç olaylarının (AİO) en önemli sebebidir. Yaşlı bir yetişkin birey değerlendirilirken AİO olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır; aksi kanıtlanana kadar herhangi bir yeni semptom ilaçla ilgili olarak kabul edilmelidir.

Yaşlı hastalar için reçete yazmak benzersiz zorluklar içerir. Pazarlama öncesi ilaç çalışmaları genellikle geriatrik hastaları hariç tutar ve onaylanmış dozlar yaşlı yetişkinler için uygun olmayabilir. Yaşa bağlı Farmakokinetik (yani emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) ve farmakodinamik (ilacın fizyolojik etkileri) değişiklikler nedeniyle birçok ilacın özel bir dikkatle kullanılması gerekir.

Yaşlı yetişkinler için reçete yazarken ilaç dozlarının belirlenmesi ayrı bir özen ister. Yaşlanma ile iskelet kasına kıyasla vücut yağındaki artış sonucu ilaç dağılım hacminde artış görülür. Azalmış ilaç klirensi, böbrek hastalığı olmasa bile, yaşla birlikte böbrek fonksiyonundaki doğal bir düşüşten kaynaklanabilir. Daha büyük ilaç depolama rezervuarları ve azaltılmış klirens, ilacın yarı ömrünü uzatır ve yaşlı insanlarda plazma ilaç konsantrasyonlarının artmasına neden olur.

Örnek olarak, yaşlı erişkinlerde diazepamın dağılım hacmi artar ve lityum için klirens oranı azalır. Her iki ilacın da aynı dozu, daha genç hasta ile karşılaştırıldığında, daha yaşlı bir hastada daha yüksek plazma konsantrasyonlarına yol açacaktır. Ayrıca, farmakodinamik açıdan bakıldığında, artan yaş, benzo-diazepinler ve opioidler dahil olmak üzere bazı ilaçların etkilerine karşı artan bir duyarlılıkla sonuçlanabilir.

Hepatik fonksiyon da ilerleyen yaşla birlikte azalır ve karaciğer fonksiyonundaki yaşa bağlı değişiklikler, yaşlı erişkinler arasında ilaç metabolizmasındaki önemli değişkenlikten sorumlu olabilir. Özellikle polifarmasi varlığında karaciğer fonksiyonunun azalmasına bağlı advers ilaç reaksiyonları (AİR) sıkça rastlanan bir durumdur.

YAŞLI YETİŞKİNLERİN İLAÇ KULLANIMI

İlaçlar (reçeteli, reçetesiz) ve bitkisel ürünler/gıda takviyeleri yaşlı yetişkinler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır.

Birleşik Devletler’de, 2010 ve 2011 yılları arasında ev içi görüşmeler ve ilaç günlüklerinin kullanımı yoluyla toplum içinde yaşayan 2206 yetişkinden (62 ila 85 yaş arası) temsili bir örnekleme bir anket yapılmış (2), yüzde 87’sinin en az bir reçeteli ilaç, yüzde 36’sının beş veya daha fazla reçeteli ilaç kullandığı ve yüzde 38’inin ise reçetesiz ilaç kullandığı saptanmıştır.

Bitkisel ürün veya diyet takviyelerinin (örneğin, ginseng, ginkgo biloba özütü ve glukozamin) yaşlı yetişkinler tarafından kullanımı, 1998’de yüzde 14’ken 2010’da yüzde 63’e ulaşmıştır. Yetmiş beş yaş ve üzeri 3000’den fazla ayaktan yetişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, neredeyse dörtte üçünün en az bir reçeteli ilaç ve bir diyet takviyesi kullandığı görülmüştür (3). Çoğu zaman, klinisyenler hastaları bitkisel ilaç kullanımı konusunda sorgulamakta ve hastalar da bu bilgiyi gönüllü olarak vermemektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir anket, 18 yaş ve üzeri katılımcıların dörtte üçünün, hekimlerini bitkisel ilaç kullandıkları konusunda bilgilendirmediğini göstermiştir (4).

Bitkisel ilaçlar, reçete edilen ilaç tedavileriyle etkileşime girebilir ve ters olaylara yol açabilir, bu da hastaları reçeteli-ilacı dışında bir tedavi kullanmaları konusunda rutin olarak sorgulamanın önemini vurgular. Bitkisel ürün ve reçeteli ilaç tedavisi etkileşimlerinin örnekleri arasında, varfarin ile birlikte kullanılan ve kanama riskinde artışa neden olan ginkgo biloba özütü ve yaşlı erişkinlerde serotonin sendromu riskini artıran serotonin geri alım inhibitörleri ile birlikte kullanılan St. John’s wort özellikle bahsedilmesi gereken olumsuz etkileşimlerdir. Yaşları 60 ila 99 arasında değişen 369 hasta üzerinde yapılan bir anket çalışmasında 22 gıda takviyesinin 10’u için ilaçlarla potansiyel etkileşim bulunmuştur (5).

Birçok yaşlı yetişkin, bitkisel ürünlerle ilgili bilgileri internetten almaktadır. En yaygın kullanılan sekiz bitkisel takviyenin (ginkgo biloba, sarı kantaron, ekinezya, ginseng, sarımsak, saw palmetto, kava ve kediotu kökü) araştırıldığı bir çalışmada, belirlenen 338 perakendeci web sitesinin %80’inde bu ürünlerin belirli durumları önleyebileceği ve hatta iyileştirebileceği iddiasında bulunduğu saptanmıştır (6).

İLAÇ REÇETELEMENİN KALİTE ÖLÇÜTLERİ

İlaç reçetelemenin uygunluğuna ve genel kalitesine birçok faktör katkıda bulunur. Bunlar, uygun olmayan ilaçlardan kaçınma, belirtilen ilaçların uygun

kullanımı, yan etkilerin ve ilaç düzeylerinin izlenmesi, ilaç-ilaç etkileşimlerinden kaçınma ve hastanın tedavi sürecine dahil edilmesi ve hasta değerlerinin tedaviye entegrasyonunu içerir.

Yaşlı bireylerde uygunsuz reçetelemeyi azaltmaya yönelik yaklaşımlar arasında eğitim müdahaleleri, akran (karşılaştırma) geribildirimleri, bilgisayarlı talimat (order) girişi ve karar desteği, doktor ve klinik eczacı liderliğinde multidisipliner bakım ekiplerinin oluşturulması veya tüm bu yaklaşımların kombinasyonu sayılabilir. Bu müdahalelere ait veriler uygun olmayan reçeteleme konusunda önemli gelişmeler olduğunu, ancak sağlık çıktıları veya maliyete yansımaları konusunda sonuçların halen karışık olduğunu göstermektedir. Uzun süreli bakım ortamında (ilaç incelemesi, vaka toplantıları, personel eğitimi, klinik karar destek teknolojisi ve/veya bunların bazı kombinasyonları) farklı reçete yazma müdahalelerine ilişkin sekiz çalışmanın 2016 yılında yapılan sistematik bir incelemesi, müdahalelerin hastane başvuruları, advers ilaç olayları (AİO) veya mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (7).

POLİFARMASI

Polifarmasi, basitçe, günde 5 adet ve üzeri ilaç kullanımı, klinik endikasyondan fazla ilaç kullanımı, en az bir gereksiz ilaç kullanımı şeklinde tanımlanır. “Polifarmasi”yi tanımlamak için kullanılan kesin minimum ilaç sayısı değişkendir, ancak bu sayı genellikle 5 ile 10 arasında değişmektedir (8). Polifarmasi en yaygın olarak reçeteli ilaçlara atıfta bulunurken, kullanılan reçetesiz ve bitkisel/takviyelerin sayısını da dikkate almak önemlidir.

Polifarmasi konusu, genç bireylerle karşılaştırıldığında, tedavilerin reçete edildiği daha fazla hastalık durumuna sahip olma eğiliminde olan yaşlı insanlar için özel bir endişe kaynağıdır. Amerika Birleşik Devletleri’nde Medicare yararlanıcılarının yüzde 20’sinin beş veya daha fazla kronik rahatsızlığı olduğu ve yüzde 50’sinin beş veya daha fazla ilaç aldığı tahmin edilmektedir (9).

Fazla sayıda ilaç kullanımı, yaştan bağımsız olarak hem AİO (10) hem de hastaneye yatış riski artışı (11,12) yanı sıra fiziksel ve bilişsel yeteneklerin azalmasıyla (13) ilişkili bulunmuştur.

Yaşlı yetişkinlerin polifarmasiden özellikle etkilenmesinin birçok nedeni vardır:

- Yaşlı bireyler, yaşlanmayla ilişkili metabolik değişiklikler ve azalan ilaç klirensi nedeniyle AİO için daha büyük risk altındadır; Bu risk, kullanılan ilaçların sayısının artmasıyla daha da artmaktadır.
- Polifarmasi, ilaç-ilaç etkileşimleri ve potansiyel olarak uygunsuz ilaç reçetelenmesi ihtimalini artırır.
- Bir vaka kontrol çalışmasında çoklu ilaç kullanımının yaşlı erişkinlerde kalça kırığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.
- Reçete kaskadı, bir AİO'nun yanlış değerlendirilip yeni bir tıbbi durum olarak yorumlanması ve daha sonra bu tıbbi durumu tedavi etmek için ek ilaç tedavisi reçete edilmesidir. Polifarmasi, "reçete kaskadı" olasılığını artıran önemli bir etmendir.
- Çoklu ilaç kullanımı, özellikle görme veya bilişsel bozulma ile birleştiğinde, yaşlı erişkinlerde uyum sorunlarına yol açabilir. Gözlemsel çalışmaların 2017'de yapılan sistematik bir incelemesinde, ilaç rejimi karmaşıklığının ilaca uyumsuzlukla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Fazla (polifarmasi) ve eksik reçeteleme (*under-prescribing*: Klinik uygulama kılavuzlarına göre mevcut bir hastalık için ilaç tedavisinin endike olmasına ve herhangi bir kontrendikasyonu olmamasına rağmen gerekli ilaçların reçetelenmemesi veya gereksiz kesilmesi) arasında bir denge sağlanmalıdır. Klinik olarak karmaşıklık gösteren yaşlı yetişkinlerin tedavisini yönetmek için genellikle birden fazla ilaç gerekir. Klinisyenler genellikle yaşlı hastalarının karmaşık ihtiyaçlarını hastalığa özgü klinik uygulama kılavuzlarıyla çözümleme ihtiyacı duyarlar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tip 2 diyabet, osteoporoz, hipertansiyon ve osteoartriti olan yaşlı bir kadın hasta için, klinik uygulama kılavuzları 12 ilaç reçete edilmesini önermektedir.

Oysa, ilaç rejimlerinin bireylerin ihtiyaçlarına göre düzenlenmesine rehberlik etmek için daha sistematik bir yaklaşım gereklidir. Önemli bir ilke, ilaç rejimini hastanın durumuna ve bakım hedeflerine göre ayarlamaktır. Böyle bir yaklaşım kesilmesi veya sürdürülmesi gereken ilaçların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir (14) (tablo 1).

Tablo 1. Yüksek riskli ilaçlar

İlaç	Potansiyel Zararlı Etki	Öneri
İnsülin	Hipoglisemi	Genellikle uygun olabilir; bununla birlikte, agresif glisemik kontrol, yaşlı erişkinlerde genellikle yarardan çok zarar verebilir.
Benzodiazepinler	Düşmeler	Düşme riskinde %60'a varan artışla ilişkilidir.
Opioid analjezikler	Kabızlık, sedasyon, konfüzyon, kardiyopulmoner depresyon, nöbetler	Kodein, meperidin, pentazosin, butorfanol ve nalbufin analjezi için kötü seçimlerdir. Fentanil, morfin veya oksikodon dikkatli doz ayarlaması ile sıklıkla uygundur.
Antipsikotikler	Ölüm, pnömoni	Demansın davranışsal komplikasyonlarını tedavi etmek için kullanıldığında yüksek ölüm riski, ancak seçilmiş vakalarda, hastanın bakım hedefleriyle tutarlıysa faydalar risklerden fazladır.
Difenhidramin ve diğer birinci nesil antihistaminikler	Bilişsel fonksiyon bozukluğu, erkeklerde idrar retansiyonu	Antikolinerjik etkiler, ertesi gün sedasyonu, sürüş dahil performans üzerindeki etkisi nedeniyle uyku yardımı için kötü seçim; hastalarla ilaç mutabakatı önemlidir, çünkü hastalar reçetesiz satılan ilaçları da alabilir.
Nitrofurantoin	Kronik kullanımda (nadiren): Pulmoner fibroz, nöropati, hepatotoksisite	Bilişsel fonksiyonlarda bozulma, erkeklerde idrar retansiyonu. Kreatinin klerensi <30 mL/dakika olan yaşlı erişkinlerde kullanımdan kaçının; idrarda terapötik konsantrasyonlara ulaşmaz ve toksisite riskini artırır.

Uyarılama kaynağı: Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium." JAMA 2010; 304:1592.

İlacın uygunluğunu yaşamın ileri dönemlerinde yeniden değerlendirmek özellikle önemlidir. Buna yönelik olarak ileri yaştaki hastalar için ilaç uygunluğunu yeniden gözden geçirmek üzere bir karar listesi geliştirilmiştir (15) (Tablo 2). Süreç, mevcut ilaçlara olan ihtiyacı gözden geçirirken ve yeni reçeteleme kararları verirken hastaların kalan yaşam beklentisini ve bakımın hedeflerini dikkate almaktadır. Örneğin, bir hastanın yaşam beklentisi kısaysa ve bakımın hedefleri palyatif ise, fayda sağlamak için birkaç yıl gerektiren profilaktik bir ilaç reçete edilmesi uygun görülmeyebilir. Bu, ilerlemiş demansı olan bireyleri yönetirken giderek daha önemli bir husus olarak kabul edilmektedir (16).

Tablo 2. Yaşlılarda uygun reçeteleme için karar listesi

1. İlaç endikasyonu var mı?
2. İlaç içinde bulunulan durum için etkili mi?
3. Seçilen doz doğru mu?
4. Uygulama talimatları doğru mu?
5. Talimatların uygulanması pratik mi?
6. Klinik olarak belirgin ilaç-ilaç etkileşimi var mı?
7. Klinik olarak belirgin ilaç-hastalık/durum etkileşimi var mı?
8. Diğer ilaçlarla gereksiz tekrar (duplikasyon) var mı?
9. Terapi süresi kabul edilebilir mi?
10. Bu ilaç, eşit faydaya sahip diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında en ucuz alternatif midir?

Uyarılama kaynağı: Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. J ClinEpidemiol 1992; 45:1045.

UYGUNSUZ İLAÇLAR

Yaşlı erişkin bireylerde reçeteleme uygulamalarının ve ilaç kullanımının kalitesini değerlendirmek için Kanada (17) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (18,19) uzman panelleri tarafından çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Uygun olmayan ilaçlar için en yaygın kullanılan kriterler Beers kriterleridir.

Başka bir yaklaşımda, antikolinerjik veya yatıştırıcı etkileri olan ilaçları, toplam ilaç sayısını ve günlük dozlamayı içeren bir “İlaç Yüklü İndeksi” modellenmiştir (20,21). Bu modellemede antikolinerjik ve sedatif ilaçlar için artan ilaç yükü, toplum içinde desteğe ihtiyaç duymadan yaşamını aktif bir şekilde sürdürebilen yaşlı yetişkinlerde hareketlilik ve bilişsel testler üzerindeki performansın bozulmasıyla ilişkilendirilir.

Özellikle zolpidem, 65 yaş ve üstü yetişkinler arasında psikiyatrik ilaçlarla ilgili advers ilaç olayları (AİO) için acil servis ziyaretlerinin yüzde 21'inden sorumlu tutulmaktadır.

Amitriptilin, atropin, klozapin, disiklomin, doksepin, L-hyosiyamin, tiyoridazin ve tolterodinin olağan dozları dahi belirgin antikolinerjik etki oluşturur. Ayrıca, klorpromazin, difenhidramin, nortriptilin, olanzapin, oksibutinin ve paroksetin de yüksek antikolinerjik aktiviteye (AA) sahiptir. Düşük veya orta AA'lı bir ajanın daha yüksek dozlarının önemli AA etkileri üretebileceğini ve benzer

şekilde, düşük AA'lı birden fazla ajanın kümülatif etkilerinin önemli AA etkileri üretebileceğini de unutmamak gerekir. Önemli AA içeren ilaç sınıflarının listesi bir tabloyla gösterilmiştir (tablo 3).

Tablo 3. İlaçların antikolinergik aktivite potensleri.

İlaç grubu	İlaçlar	Antikolinergik potens
Antihistaminikler	H ₁ reseptör antagonistleri, birinci nesil: bromfeniramin, karbinoksamin, klorfeniramin, klemastin, siproheptadin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksepin, doksilamin, hidroksizin, meklizin, triprolidin, diğerleri	Yüksek
	H ₁ reseptör antagonistleri, ikinci nesil: feksofenadin, setirizin, loratadin, desloratadin, levosetirizin, diğerleri	Düşük
Analjezik	Opioidler: kodein, hidrokodon, fentanil, meperidin, metadon, morfin, oksikodon, tramadol, diğerleri	Düşük
Psikotropik	Antipsikotikler, birinci nesil: klorpromazin, flufenazin, loksapin, metotrimeprazin (levomepromazin), tiyoridazin, trifluoperazin	Yüksek
	Antipsikotikler, birinci kuşak: haloperidol, perfenazin, diğerleri	Düşük
	Antipsikotikler, ikinci nesil: klozapin	Yüksek
	Antipsikotikler, ikinci kuşak: olanzapin, ketiapin, iloperidon, risperidon, diğerleri	Düşük
	Benzodiazepinler: klordiazepoksit, klonazepam, temazepam, triazolam	Düşük
	Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) antidepresanlar: sitalopram, fluoksetin, fluvoxamin, paroksetin	Düşük
	Trisiklik antidepresanlar: amitriptilin, klomipramin, desipramin, doksepin, imipramin, nortriptilin, diğerleri	Yüksek
Gastrointestinal	Antiemetikler (örneğin , hidroksizin, meklizin, prometazin, skopolamin); ayrıca yukarıdaki birinci nesil antihistaminiklere bakın	Yüksek
	Domperidon, loperamid, proklorperazin	Düşük
	H ₂ reseptör antagonistleri (simetidin, famotidine)	Düşük

Kaynak: <https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults>

Sedatifler ve antikolinergikler hariç tutulduğunda, toplam ilaç sayısı bozulmuş performansla ilişkili değildir. Yüksek bir İlaç Yüklü İndeksi, yaşamını toplum içinde sürdüren yaşlı bireylerde ve uzun süreli bakım tesislerinde yaşayanlarda artan düşme riskiyle ilişkilendirilmiştir.

Beers kriterleri— İlk olarak 1991’de uzmanlardan oluşan bir heyet tarafından geliştirilen Beers kriterleri, uygunsuz ilaç reçetelemeyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan ölçüttür. Kriterler, çoğunlukla yüksek yan etki riski nedeniyle yaşlı hastalarda kullanım için potansiyel olarak uygunsuz olduğu düşünülen ilaçların bir listesidir. İlaçlar beş kategoride gruplandırılmıştır: çoğu yaşlı erişkinde potansiyel olarak uygun olmayanlar, belirli koşullara sahip yaşlı erişkinlerde tipik olarak kaçınılması gerekenler, dikkatli kullanılacak ilaçlar, ilaç-ilâç etkileşimleri ve böbrek fonksiyonuna dayalı ilaç dozu ayarlaması. Bu kriterin dikkate değer sınırlayıcı yanı sıra ise Amerika Birleşik Devletlerinde pazarlanan ilaçlara odaklanmış olmasıdır.

Kriterler, en son 2019’da olmak üzere tekrar tekrar güncellenmektedir ve Amerikan Geriatri Derneği web sitesinden erişilebilmektedir. 2019 güncellemesinde seçilen değişiklikler aşağıda sıralanmıştır:

- Aşırı doz riskinin artması yanı sıra solunum depresyonu ve ölüm gibi sedasyona bağlı ortaya çıkabilen ciddi yan etkiler nedeniyle, opioidlerin benzodiazepinler veya gabapentinoidlerle eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.
- Hiperkalemiden kaçınmak için anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB) alan ve kreatinin klerensi azalmış hastalarda trimetoprim-sülfametoksazol reçete ederken dikkatli olunmalı.
- H₂-reseptör antagonistleri demanslı hastalarda kullanılabilir, ancak deliryumlu hastalarda kullanılmamalıdır.
- Artmış kanama riskinden dolayı, 70 yaş ve üzeri hastalarda (önceki 80 yaş ve üzeri sınırından aşağı) kardiyovasküler hastalık veya kolorektal kanserden birincil korunma için aspirin önerirken dikkatli olunmalı.
- Düşme veya kırık öyküsü olan hastalarda serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerinin (SNRI’ler) kullanımından kaçınılmalı.
- Hastalara bazal veya uzun-etkili insulin tedavisi uygulanmıyorsa, hiperglisemik tedavi sırasında iyileşme olmaksızın hipoglisemi riskinden dolayı

kayan ölçekli insülin rejimlerinin (mevcut kan şekeri seviyelerine göre dozlanan kısa veya hızlı etkili insülin) kullanımından kaçınılmalı.

Beers kriterleri kanıtlarla desteklenmesine rağmen, Amerikan Geriatri Derneği klinisyenlere bu kriterlere körü-körüne bağlı kalmadan sağduyuları ve klinik görüşleri gibi birçok faktörü de dikkate alarak reçetelerini oluşturmalarını tavsiye etmektedir.

Beers listesinde tanımlanan bazı uygunsuz ilaç tedavileri, reçetesiz satılan ürünleri kapsamaktadır. Bu durum, bir hastanın ilaçlarını gözden geçirirken her zaman reçetesiz ilaç tedavilerini de göz önünde bulundurma ve bu çeşit müstahzarların kullanımından doğabilecek potansiyel sorunlar konusunda bireyi eğitme ihtiyacını doğurmaktadır.

Diğer kriterler—Uygunsuz reçetelemeyi tespit etmek için başka bir araç olan Yaşlıların Potansiyel Uygunsuz Reçetelerini Tarama Aracı (**STOPP**: *Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions*) kriterleri 2008'de tanımlandı ve 2015'te güncellendi (22,23). STOPP, Beers kriterlerinden farklı olarak, ilaç-ilaç etkileşimleri ve aynı sınıf ilaçların tekrarlanması konularını da dikkate almaktadır.

FORTA (*Fit For The Aged*: Yaşlılara Uygun Olan) listesi, ilaçları hastanın bireysel özelliklerine dayalı olarak dört kategori altında gruplandırır (24) (Tablo 4). Almanya'da geliştirilen araç, bir geriatristler heyetinin doğrulamasından geçmiştir, ancak klinik sonuçlar üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar devam etmektedir.

Tablo 4. FORTA listesi

1. Yararı kesin olan ilaçlar
2. Kanıtlanmış ancak etkililiği sınırlı olan veya güvenliliği konusunda endişe duyulan ilaçlar
3. Kuşkuyla etkililik ve güvenlilik profiline sahip ilaçlar, alternatifi düşünülmeli
4. Kesinlikle sakınılması ve alternatifinin kullanılması gereken ilaçlar

ACOVE Projesi—Başka bir uzman heyet, Hassas Yaşlıların Bakımını Değerlendirme (ACOVE: *Assessing Care of Vulnerable Elders*) projesinin bir parçası olarak uygun ilaç kullanımı için kalite göstergeleri belirlemiştir

(25,26). Bu göstergeler, reçete yazma uygulamalarının nasıl iyileştirileceğine dair pratik önerilerle başlar:

- Yeni bir ilaç tedavisinin endikasyonunu belgeleyin
- Hastaları yeni bir tedavinin kullanımıyla ilişkili yararlar ve riskler konusunda eğitin
- Güncel bir ilaç listesi tutmak
- Tedaviye yanıtı belgeleyin
- Devam eden ilaç tedavisi ihtiyacını periyodik olarak gözden geçirin

Ek olarak, bu göstergeler ya yaşlı yetişkinler için reçete edilmemesi gereken ya da başlandıktan sonra dikkatle izlenmesi gereken ilaç tedavilerini de belirtir (Tablo 5).

Tablo 5. Hassas yaşlı yetişkinlerde uygun ilaç kullanımı için kalite belirteçleri

Belirteç	Tanım	Rasyoneli
İlaç listesi	Reçetesiz satılan ilaçları içeren güncel bir ilaç listesi, tıbbi kayıtlarda tüm sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından erişilebilir olmalıdır.	Yeni semptomların ilaca bağlı olası nedenlerinin belirlenmesini sağlar, uygun olmayan tekrarları ortadan kaldırır, ilaç-ilaç etkileşimlerinin gözden geçirilmesine ve uyumu iyileştirmek için rejimin düzenlenmesine izin verir.
Yıllık ilaç rejimi incelemesi	Tüm hassas yaşlı yetişkinlerin yıllık ilaç rejimi incelemesi yapılmalıdır.	Gereksiz ilaçların kesilmesi veya şu anda reçete edilmeyen gerekli ilaçların eklenmesi için bir fırsat sağlar.
İlaç endikasyonu	Hassas yaşlı yetişkinler için reçete edilen tüm ilaçların açıkça tanımlanmış bir endikasyonu olmalıdır.	Belirsiz veya geçici endikasyonlar için reçete edilmiş olabilecek ilaçların kesilmesine imkan tanır.
Hasta eğitimi	Tüm hassas yaşlı yetişkinler (veya bakıcılar), reçete edilen herhangi bir ilacın kullanımı hakkında uygun eğitim almalıdır.	Yapılan eğitim , uyumu ve klinik sonuçları iyileştirebilir; ayrıca hastaları veya bakıcıları olası olumsuz etkilere karşı uyarabilir.
Tedaviye yanıt	Tedaviye yanıt, devam eden tüm tıbbi durumlar için belgelenmelidir.	Yanıtın belgelenmesi, bir ilacın reçete edildiği terapötik hedefi karşılayıp karşılamadığını netleştirmeye yardımcı olur ve devam, değişiklik veya bırakma kararı için bir temel sağlar.

Kronik veya yüksek doz benzodiazepin kullanımından kaçının	Bir aydan daha uzun süre benzodiazepin alınırsa, riskleri tartışılmalı ve azaltma veya bırakma yoluna gidilmelidir.	Benzodiazepinler düşme, kalça kırığı ve kafa karışıklığı riskini artırır.
Kas gevşeticilerden kaçının	İskelet kası gevşeticiler (siklobenzaprin, metokarbamol, karizoprodol, klorzoksazon, orfenadrin, tizanidin, metaksalon) 1 haftadan fazla reçete edilmemelidir.	Bu ilaçlar antikolinerjik yan etkilere, sedasyona, kafa karışıklığına neden olabilir ve etkinliklerine dair very sınırlıdır.
Asetaminofen	Yüksek dozda (günde 3 g) asetaminofen reçete edilen daha yaşlı yetişkinler veya kronik olarak asetaminofen alan karaciğer hastalığı olanlar, karaciğer toksisitesi riski konusunda bilgilendirilmelidir.	Asetaminofen kullanımı ile karaciğer toksisitesi riski daha fazladır.

Uyarılama kaynağı: Shrank WH, Polinski JM, Avorn J. Quality indicators for medication use in vulnerable elders. J Amer Geriatr Soc 2007; 55:S373.

Yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir araç ise Türkiye'ye uyarlanmış olan "Türkçe yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanımı (**TIME: Turkish inappropriate medication use in the elderly**) kriterleridir. TIME kriterleri, ülkemizdeki reçeteleme alışkanlıkları ve ilaç kullanım tutumu ve klinikte kullanım kolaylığı dikkate alınarak orijinal STOPP ve START kriterlerine göre oluşturulmuştur. TIME kriterlerin iki türü vardır: yaşlılarda kullanıma uygun olmayan ve klinik uygulamada yanlış kullanılan ilaçları önleme kriterleri (TIME-to-STOP) ve yaşlılarda yararlı olan ancak klinik uygulamada sıklıkla kullanılmayan ilaçlara yönelik kriterler (TIME-to-START) (27).

UYGUN İLAÇLARIN YETERSİZ KULLANILMASI

Dikkatler özellikle yaşlı yetişkinlere aşırı reçete yazma konusuna çevrilmiştir, ancak uygun ilaçların yetersiz reçete edilmesi de diğer önemli bir husustur. Bakım kalitesini iyileştirmek adına yaşlı yetişkinlere reçete edilen toplam ilaç sayısını basitçe sınırlamaya çalışan reçeteleme stratejileri ciddi yanlışlıklara yol açabilir.

Klinisyenler, endike ilaç tedavilerini reçete etmektense, uygunsuz ilaç tedavilerini aşırı reçete etmekten kaçınma konusunda daha iyi olabilirler. Örnek olarak, iki bakım kuruluşundaki yaşlı yetişkinler (n = 372) üzerinde yapılan bir

çalışmada, yaşlı bireylerin yüzde 50'sinde endikasyonu olan bazı tedavilerin reçete edilmediği, buna karşın bu bireylerin sadece yüzde 3'ünde uygunsuz olarak sınıflandırılan ilaçların reçete edildiği gösterilmiştir (28).

START (*Screening Tool to Alert to Right Treatment*: Doktorları doğru tedavi konusunda uyarmak için tarama aracı), geriatrik farmakoterapi uzmanlarını içeren bir fikir birliği süreciyle geliştirilen ve hastanede yatan yaşlı hastalarda olası reçeteleme eksikliklerini belirlemeyi amaçlayan 34 onaylanmış kriterden oluşan bir tarama aracıdır (29).

Ancak, “yetersiz reçete” belirlemesinin, tek bir hastalık durumunu ele alan kılavuzlara dayandığı ve çoğu geriatrik hastada birden fazla hastalığın olduğu da unutulmamalıdır. Örnek olarak, miyokard enfarktüsü, diyabet öyküsü ve yüksek lipid değerlerine sahip bir hasta, beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü, aspirin, statin ve bir hipoglisemik ilaca ihtiyaç duyacaktır. Buna göre, birçok yaşlı yetişkinin altı veya daha fazla temel ilaç alması gerekir. Bu bağlamda, klinisyenler ilaç uyuncunu artırmak, ilaç etkileşimlerini sınırlamak ve yaşam kalitesi üzerinde daha az olumsuz etkisi olan tedavileri incelemek adına bilinçli olarak “yetersiz reçete” yazma kararı yönünde tercih yapabilir.

Yetersiz ilaç kullanımına yol açan diğer faktörler arasında, yaşlı popülasyon için ilacın faydaları, satın alınabilirliği ve uygun dozun mevcudiyeti konularında klinisyenlerin yeterli bilgiye sahip olmaması da sayılabilir.

İlaç etkinliği—İlaç etkinliği çalışmaları, komorbiditeler ve yan etkilerle ilgili endişeler nedeniyle, çalışma sonuçlarının yorumlanmasında zorluğa neden olduğundan, özellikle geriatrik popülasyonu özellikle dışlar. Bu nedenle, özellikle yaşlı yetişkinlerde önleyici tedavinin yararı, reçete yazan klinisyenler tarafından tam olarak belirlenemeyebilir. Örnek olarak, 66 yaşın üzerindeki hastalarda ikincil korunma için statin kullanımına ilişkin bir çalışmada, statin tedavisi reçete edilme olasılığının artan her bir yaş ile yüzde 6,4 azaldığı; genel olarak bu yüksek riskli popülasyondaki hastaların sadece yüzde 19'una bir statin reçete edildiği saptanmıştır (30).

Satın alınabilirlik—Finansal kaygılar nedeniyle bir reçete yazılabilir ancak içi yeterince doldurulmayabilir veya doldurulabilir ancak yazılan ilaçların tamamı hasta tarafından eczaneden alınmayabilir. Bu durum özellikle yaşlı yetişkinlerin genel sağlık sigortasının yetersiz olduğu ülkelerde önemli bir sorun olarak öne çıkabilir.

Yaşlı nüfusun sağlık sigortası kapsamına dahil edilme oranında ve sağlık sigortası kapsamına giren ilaç sayısında yapılacak artış, faydalı tedavilerin kullanımını geliştirmek için güçlü bir teşvik olabilir. Örneğin, sağlık sigortası kapsamında olmayan hastalarda statin kullanımının yüzde 4,1 gibi düşük bir oranda olduğu gösterilmiştir (31). Beta blokerler ve nitratlar gibi ucuz ilaçların kullanımı için bile sigortalı ve sigortasız hastalar arasında önemli kullanım farklılıkları görülmektedir.

Uygun doza erişilebilirlik—Yaşlı bireyler, özellikle başlangıçta, genellikle normalden daha düşük dozda ilaç gerektirir. İlaçlar reçete edilen dozlarda hazır değilse, tabletleri bölme ihtiyacı hastaların uygun ilaç tedavisi almasını zorlaştırabilir.

ADVERS İLAÇ OLAYLARI

Advers ilaç olayları, bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevabı ifade eder. Bu tip olaylar 3 farklı durumda ortaya çıkabilir (32):

1. İlacın ruhsat şartları içinde kullanılması
2. Ruhsat şartları dışında kullanım
 - a. doz aşımı
 - b. endikasyon dışı kullanım
 - c. kötüye kullanım
 - d. suistimal
 - e. ilaç kullanım hataları
3. Mesleki maruziyet: İlaça profesyonel ya da profesyonel olmayan bir meslek nedeniyle maruz kalınması

Yaşlı erişkinlerde, kırılganlık, birlikte var olan tıbbi problemler, hafıza sorunları ve birden fazla reçeteli ve reçetesiz ilaç kullanımı nedeniyle AİO gelişme riski yüksektir.

AİO Türleri

Hastaneye Yatışlar—Yaşlı hastalardaki tüm hastaneye yatışların yüzde 3 ila 10'undan advers ilaç reaksiyonları (AİR) sorumludur (33,34). Daha genç

yetişkinlerle karşılaştırıldığında, yaşlı erişkinlerde AİR'ye bağlı hastaneye yatışlar daha yaygındır ve önlenabilir olma olasılığı daha yüksektir.

21 ülkede (çoğunlukla Avrupa'da) yürütülen 60 yaş ve üzeri yetişkinler arasında hastaneye yatışlara ilişkin 42 çalışmanın 2017 yılı sistematik incelemesi ve meta-analizinde, AİR ile ilişkili hastaneye yatışların ortalama prevalansının yüzde 8,7 (%95 CI 7.6-9.8) olduğu ve en fazla nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (35).

Reçete kaskatı—Reçete kaskatı, ters bir ilaç etkisinin yeni bir tıbbi durum olarak yanlış teşhis edilmesi ve potansiyel olarak gereksiz bir ilaçla tedavi edilmesi durumunda ortaya çıkar. Bu durumda hasta, yeni ve potansiyel olarak gereksiz tedaviyle ilgili ek AİO'lar gelişme riski altındadır. Kronik hastalığı ve çoklu ilaç tedavisi olan yaşlı yetişkinler, kaskad reçeteleme konusunda özellikle risk altındadır.

Yaşlı bir kişide ilaca bağlı semptomlar, kolayca yeni bir hastalığa işaret ettiği veya ilaç tedavisinden ziyade yaşlanma sürecinin kendisine atfedilerek yanlış yorumlanabilir. Bu yanlış yorumlama olasılığı, özellikle ilaca bağlı semptomların yaşlı kişilerde yaygın olan hastalıklardan ayırt edilemediği durumlarda fazladır. Reçeteleme kaskadlarının seçilmiş örnekleri aşağıda açıklanmıştır.

- Reçeteleme kaskadının en iyi bilinen örneklerinden biri, antipsikotikler veya metoklopramid gibi ilaçların kullanımından kaynaklanan semptomlar için antiparkinson tedavisinin başlatılmasıyla ilgilidir. Antiparkinson ilaçları daha sonra ortostatik hipotansiyon ve deliryum dahil olmak üzere yeni semptomlara yol açabilir.
- Bazı reçeteleme kaskadı olayları, özellikle yan etkileri yaygın olarak bilinmeyen ilaçların kullanıldığı durumlarda çok daha zor saptanabilir. Örnek olarak, kolinesteraz inhibitörleri (örn. donepezil, rivastigmin ve galantamin), yaşlı erişkinlerde demans semptomlarının tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaç taramasıyla ilişkili yan etkiler, antikolinerjik tedavilerle beklenebileceklerin tersi olarak görülebilir. Buna göre antikolinerjik tedaviler kabızlık ve idrar retansiyonuna neden olabilirken, kolinesteraz inhibitörleri ishale ve idrar kaçırmaya neden olabilir. Bir kolinesteraz inhibitörü reçetesini, inkontinansı tedavi etmek için bir antikolinerjik tedavi (örneğin, oksibutinin) için bir reçete takip ettiğinde, bir reçeteleme kaskadı meydana gelir.

İlaç-ilaç etkileşimleri—Yaşlı yetişkinler, genellikle birden fazla ilaç tedavisi gerektiren birden fazla kronik tıbbi duruma sahip olduklarından, ilaç-ilaç etkileşimlerine karşı özellikle savunmasızdır. İlaç-ilaç etkileşimlerine bağlı advers olay riski, birden fazla ilaç alındığında önemli ölçüde artar. Örnek olarak, varfarin tedavisi ile kanama riski, seçici ve seçici olmayan NSAİİ'ler, seçici serotonin geri-alım inhibitörleri, omeprazol, lipid düşürücü ajanlar, amiodaron ve fluorourasil'in birlikte uygulanmasıyla artar.

Özellikle yaşlı bireyler için herhangi bir ilaç reçete edilirken mevcut ilaçları gözden geçirmeye ve potansiyel ilaç etkileşimlerini dikkate almaya özen gösterilmelidir.

Doza bağlı advers ilaç olayları—AİO'lar genellikle ilaç dozuyla ilişkilidir. Bu durumla ilgili bazı örnekler:

- Psikotrop ilaçların kullanımı ve dozu ile ilgili kalça kırığı riskiyle ilgili 1980'lerden kalma bir vaka kontrol çalışmasında uzun yarı ömürlü hipnotik-anksiyolitikler, trisiklik antidepresanlar veya nöroleptik tedavi kullanımı ile kalça kırığı nedeniyle hastaneye yatış sıklığı arasında doza bağlı bir ilişki gösterilmiştir (36).
- Benzodiazepin dozu, Hollanda'da 55 yaş ve üzeri erişkinlerde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında kalça kırığı riski ile ilişkili bulunmuştur (37).

Daha yüksek risk altındaki popülasyonlar—Belirli hasta grupları AİO için daha yüksek risk altındadır:

a. Böbrek yetmezliği—Yaşlı erişkinlerde doza bağlı advers olayların yaygın bir nedeni, böbrek yetmezliği için dozların uygun şekilde ayarlanamamasıdır. İlerleyen yaşla birlikte böbrek yetmezliği daha sık görülür. Yaşlı erişkinlerde azalmış kas kütlesi nedeniyle serum kreatinin seviyeleri böbrek fonksiyonunu yeterince yansıtmayabilir; normal kreatininli birçok yaşlı hasta yine de orta derecede böbrek fonksiyonu bozukluğuna sahiptir. Bir çalışmada, uzun süreli bakım tesislerindeki yaklaşık 10.000 yaşlı yetişkinin yüzde 40'ında böbrek yetmezliği olduğu bulunmuştur (38).

b. Uzun süreli bakım tesislerindeki hastalar—Uzun süreli bakım tesislerindeki hastalar, advers olayların gelişmesi açısından özellikle yüksek risk altındadır. Bir huzurevi sakini, her ay yedi ila sekiz farklı ilaç kullanır ve sakinlerin yaklaşık üçte biri, dokuz veya daha fazla ilaçtan oluşan aylık ilaç rejimlerine sahiptir (39).

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki iki büyük akademik uzun süreli bakım tesisinde yürütülen AİO'larla ilgili bir çalışmada, 8336 ay süresince 815 AİO'nun meydana geldiği tespit edilmiştir (40). AİO'ların genel oranı, 100 ay başına 9,8'dir; bu AİO'ların yüzde 42'si, daha ciddi advers olayların ise yüzde 61'i önlenabilir olarak kabul edilmiştir. Advers olay ne kadar ciddiyse, potansiyel olarak önlenabilir olarak kabul edilme olasılığı o kadar yüksek bulunmuştur.

c. Antipsikotikler—Demansın davranışsal ve psikolojik semptomlarının yönetimi için kullanılan antipsikotik ilaçlar, uzun süreli bakım tesislerinde advers olaylarla en sık ilişkilendirilen ilaçlar arasındadır (40). Özellikle, psikotrop ilaçlar, düşme riskinin artmasıyla ilişkilidir. 60 yaş ve üzeri hastaların bir meta-analizinde, bir veya daha fazla düşme yaşayan hastalarda herhangi bir psikotropik kullanım olasılık-oranı (*odd-ratio*) 1.73'tür (%95 GA 1.52-1.97) (41).

Yaşlı erişkinlerde davranışsal ve psikolojik semptomların yönetimi için bu ajanların etkinliğini destekleyen sınırlı kanıt vardır. Bununla birlikte, uzun süreli bakım tesislerinde antipsikotik ilaçların kullanımı yaygındır. Uzun süreli bakıma kabul edilmeden önce majör psikoz öyküsü olmayan 19.780 yaşlı erişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, uzun süreli bakıma kabullerinden sonraki 100 gün içinde yüzde 17'sine ve bir yıl içinde yüzde 24'üne antipsikotik tedavinin reçete edildiği bulunmuştur (42).

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yapılan bir halk sağlığı uyarısıyla, atipik antipsikotik tedavi ile tedavi edilen demanslı hastalardaki ölümcül yan etkilere dikkat çekilmiştir (43). Demansı olan yaşlı erişkin hastalarda yapılan 17 çalışmadan elde edilen veriler, atipik antipsikotik tedavi ile tedavi edilenlerin ölme olasılığının plasebo tedavisi alanlara göre 1,6 ila 1,7 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Haloperidol ve diğer geleneksel antipsikotikler için de benzer endişeler dile getirilmiştir.

Advers ilaç reaksiyonlarını öngörme—Hastanede AİR riski yüksek olan yaşlı yetişkin hastaları belirlemek için bir araç (*The GerontoNet ADR Risk Score*) geliştirilmiştir (44). Ortalama 78 yaşında olan bir grup İtalyan hastada gerçekleştirilen lojistik regresyon analizine dayanan ve ayrı bir Avrupa kohortunda doğrulanan bu araçla, reçete edilen ilaç sayısının ve önceden bir AİR öyküsünün sonraki bir AİR için en güçlü öngörücüler olduğu bulunmuştur. Beş veya daha az ilaç alanlara kıyasla, AİR riski beş ila yedi ilaç reçete edi-

lenler için yaklaşık iki katına (olasılık oranı [OR] 1.9, %95 GA 1.35-2.68) ve sekiz veya daha fazla ilaç alanlar için ise dört katına çıkmaktadır (OR 4.07, CI 2.93-5.65). Bu araca dahil edilen diğer değişkenler, dört veya daha fazla komorbid durum, kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı veya böbrek yetmezliğinin varlığıdır.

Advers ilaç olaylarının önlenmesi—Önlenebilir AİO'ların ortaya çıkması önemli bir endişe kaynağıdır. Uygunsuz tedavi planı ve yetersiz izlem, önlenabilir advers ilaç olaylarındaki en yaygın hatalardır.

Önlenebilir AİO'lara sıklıkla neden olan ilaçlar, genellikle “kötü ilaç” listesinde yer alanlar değildir. Uygun olmayan bir şekilde yazılan “iyi ilaçlar” bu konuda çok daha sorunlu olabilir. İlaçlar sorunlara neden olduğunda, bunun nedeni genellikle uygunsuz şekilde reçete edilmeleri, dozlanmaları veya izlenmeleridir. Hastanede yatanlarda görülen önlenebilir AİO'larının sebepleri arasında ise hasta takip çizelgelerinin düzenlenmesinde, ilaçların hazırlanmasında ve hastaya uygulanmasında yaşanan hatalar sayılabilir.

a. Uzun süreli bakım—Huzurevi ortamında meydana gelen AİO'lar için gelişmiş gözlem ve raporlama sistemlerine ihtiyaç vardır. Hastane ortamında tedavi talimat girişlerinin bilgisayarlı sistemler üzerinden yapılmasının ciddi ilaç hatalarını azalttığı gösterilmiştir.

b. Toplum içinde yaşayanların bakımı—İlaç uyumundaki hasta hatalarının, toplum içinde yaşayan yaşlı hastalardaki AİO'lara önemli düzeyde katkısı vardır. Düzenli olarak üç veya daha fazla ilaç alan hastalarda, iki veya daha az ilaç alanlara kıyasla hasta hataları daha sık meydana gelmektedir (45).

Toplumdaki tıbbi hataları azaltmak için pratik öneriler:

- Hastanın halihazırda kullanmakta olduğu tüm ilaçların doğru bir listesini tutun. Bu liste ilaç adını (jenerik ve marka), dozu, sıklığı, uygulama yolu ve endikasyonu içermelidir.
- Hastalara her tıbbi ziyarete tüm hap kutularını getirmelerini söyleyin; kutular ilaç listesine göre kontrol edilmelidir.
- Hastalar, olası ilaç karışıklıklarından haberdar edilmelidir (çok benzeyen isimler, benzer haplar ve kombine ilaçlar).
- Hastalar yaşanabilecek karışıklıkları önlemek için hem jenerik hem de müstahzar adları hakkında ve ilaçlarını alma nedenleri konusunda bilgi-

lendirilmelidir. Örnek olarak, bir hasta lansoprazol (jenerik) ve Lanzedin'in (marka) aynı tedavi olduğunun farkında olmayabilir.

- Hasta, aile üyesi veya bakıcı tarafından hazırlanan ilaç düzenleyicileri (kutuları), ilaç rejimlerine uyumu kolaylaştırabilir.
- Serbest eczacılar önemli bir faktördür ve ilaç hatalarını azaltmak için yaşlı yetişkinlerle işbirliği konusunda kilit rol oynayabilirler.

c. Bakım ortamlarından nakiller—Hastane ile bakımevi veya kurumsal ortam ile ev arasındaki geçişler, ilaçla ilgili hata ve kafa karışıklıklarının yaygın bir kaynağıdır:

- Kanada'da çok bölgeli bir araştırmada, 328 yaşlı yetişkinin yüzde 23'ünün hastaneden taburcu olduktan sonra AİO yaşadığını tespit edilmiştir; bu AİO'ların yarısının önlenabilir olduğu düşünülmektedir.
- İngiltere'de bir geriatri servisinden taburcu edilen 50 hastanın 45'inde, taburcu olduktan sonraki 6 ila 14 gün içinde ilaç kullanımlarında değişiklikler (farklı doz, bırakılan tedaviler, ek tedaviler) tespit edilmiştir (46). Özellikle endişe verici olan, hastanede başlanan ve planlanmamış kronik benzodiazepin kullanımına yol açan yeni benzodiazepin reçeteleriyle yaşlı hastaların taburcu edilmesidir.
- Akademik bir tıp merkezinden çalışmaya katılan klinisyenler, taburcu edilen hastaların yüzde 89'unun (n = 99) ilaçlarının potansiyel yan etkilerini anladığına inandıklarını, buna karşın, taburcu edilen hastaların ancak yüzde 58'i bu bilgiyi anladıklarını bildirmişlerdir (47).
- Kırılgan yaşlıların hastaneden taburcu edilirken sıklıkla gereksiz ilaç rejimine sahip oldukları görülmüştür. 384 yaşlı gazi arasında, yüzde 44'ünün taburculuk sırasında en az bir gereksiz ilaç tedavisi gördüğü bulunmuştur (48). Buna katkıda bulunan faktörler arasında birden fazla reçete yazımı, antasitler veya laksatifler gibi hastaneye yatışta "rutin" başlanan ilaçlar ve dokuz veya daha fazla ilaç tedavisi görmek yer almaktadır.

Hastanın bir bakım ortamından diğerine nakli sırasında hasta bakımında kritik öneme sahip sağlık profesyonelleri arasındaki iletişimi geliştirmek için çaba gösterilmelidir. Bu, özellikle hastanede hastanın sorumluluğunu üstlenen doktor ile hastanın uzun süreli bakımını sağlayan doktorun aynı kişi olmadığı durumlar için geçerlidir. Doğru ilaç listeleri, bakımdan sorumlu olanlar arasında doğrudan iletişim ve bakım yeri değişiklikleri sırasında tedavinin

uygunluğu yönünden tüm ilaçların kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi, AİO'lardan kaçınmak için atılması gereken adımlardan birkaçıdır. Mümkün olduğunda, reçete yazan doktorların sayısı AİO'lar için bağımsız bir risk faktörü olduğundan, her bir hasta için reçete yazan doktor sayısı sınırlandırılmalıdır.

REÇETE YAZIM BASAMAKLARI

Yaşlı yetişkinlerin tedavisini yönetirken reçete yazma uygulamalarını iyileştirmeye yönelik çeşitli sistematik yaklaşımlar tanımlanmıştır. Reçete yazımında esas olan, adımların sıralamasından bağımsız olarak, hastanın mevcut klinik durumu, bakım hedefleri ve her ilacın potansiyel riskleri/faydaları ışığında hastanın ilaç rejiminin sürekli olarak yeniden değerlendirilmesidir.

Birden fazla morbiditesi olan yaşlı hastalar için ilaç reçeteleme ile ilgili olarak bir “fayda görülme süresi” (FGS) kavramı terapötik kararlara uygulanabilir (49). FGS, tedavi almayan bir kontrol grubuna kıyasla tedavi alan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı bir fayda gözlemlenene kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Benzer şekilde, “zarar görülme süresi” (ZGS), kontrol grubuna kıyasla tedavi grubu için istatistiksel olarak anlamlı bir olumsuz etki görülene kadar geçen süredir. Rutin olarak mevcut olmayan bu tür bilgiler, gelecekte hastaya spesifik ilaç reçetesi için karar vermede rehberlik edebilecektir.

Reçete yazımında dikkat edilmesi gereken hususlar:

Mevcut ilaç tedavisini gözden geçirin— Bir hastanın ilaç rejiminin periyodik olarak değerlendirilmesi, yaşlı bir kişi için tıbbi bakımın temel bir bileşenidir. Böyle bir inceleme, reçete edilen ilaç tedavisinde değişiklik yapılması gerektiğini gösterebilir. Bu değişiklikler, artık mevcut olmayan bir belirti için reçete edilen bir tedavinin kesilmesini, tedaviyi potansiyel olarak daha güvenli bir ajanla değiştirmeyi, bir ilaç dozunu değiştirmeyi veya yeni bir ilaç eklemeyi içerebilir (tablo 6). Bir ilacın bu kapsamda incelenmesi, hasta durumunda ki bir değişikliğin (örn., böbrek veya karaciğer fonksiyonu) doz ayarlaması gerektirip gerektirmediğini, ilaç-ilaç etkileşim potansiyelini, hasta semptomlarının bir ilaç yan etkisini yansıtıp yansıtmadığını veya rejimin basitleştirilip basitleştirilemeyeceğini dikkate almalıdır.

Tablo 6. Yaşlı yetişkinlerde ilaçların gözden geçirmede izlenecek adımlar.

Yaklaşım
Mevcut ilaç tedavisini gözden geçirin
Potansiyel olarak gereksiz olabilecek tedaviyi bırakın
Herhangi bir yeni semptom için potansiyel bir neden olarak advers ilaç olaylarını düşünün
Farmakolojik olmayan yaklaşımları akılda bulundurun
Daha güvenli alternatiflerle değişiklik yapın
Dozu azaltın
Endikasyonu olduğunda faydalı tedavileri kullanın

Uyarılama kaynağı: Rochon PA, Gurwitz JH. Drug Therapy. The Lancet 1995; 346:32.

Tedavinin rutin gözden geçirilmesine ek olarak, reçeteli bir ilacın olumsuz bir sonucu olabilecek bir zarar görme veya hastalık ile başvuran hastalarda da ilaç tedavisi gözden geçirilmelidir. Örnek olarak, bir çalışmada kalça, omuz veya el bileği kırığı ile tıbbi bakım için görülen 168.000 hastadan oluşan bir örneklemin verileri gözden geçirilmiş (50); bu çalışmada başvurudan önceki dört ay içinde, hastaların dörtte üçünün artmış kırık riski ile ilişkili opioid olmayan bir ilaç (örneğin, sedatif, atipik antipsikotik veya antihipertansif) aldığı, kırıktan sonraki dört ay içinde, bu tür ilaçlar yüzde 7 için kesildiği, ancak yüzde 7'sine ise benzer ilaçların yeniden reçete edildiği saptanmıştır.

Gereksiz tedaviyi kesin—Klinisyenler, özellikle tedaviyi kendileri başlatmamışlarsa ve hasta tedaviyi tolere ediyor gibi görünüyorsa, ilaçları bırakmak konusunda genellikle isteksizdir. Bazen bu, hastayı sınırlı terapötik fayda yanı sıra advers olay riskine maruz bırakır.

İlacın kesilmesi kararı, kısmen o hasta için bakım hedefleri ve yine o hasta için yan etki riskleri tarafından belirlenir. Daha genç hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanan tedavi hedefleri, yaşlı yetişkinler için uygun olmayabilir; bu nedenle yaşlı hastaları hedeflemeyen klinik kılavuzlar, yaşlı erişkin popülasyonda hipertansiyon veya diyabet yönetimi için aşırı agresif çıktıları sebep olabilir.

Bazı önleyici ve diğer tedaviler, kısa yaşam beklentisi olan hastalar için artık faydalı olmayabilir.

İlaçların en iyi nasıl sonlandırılacağı konusunda sınırlı sayıda çalışma vardır. Tehlikeli belirti veya semptomlar ilacın aniden kesilmesi gerektiğini göstermedikçe, yoksunluk reaksiyonlarını en aza indirmek ve semptomların iz-

lenmesine izin vermek için çoğu ilacı kademeli olarak azaltmak mantıklıdır. Doz azaltma yöntemiyle kullanımlarının sonlandırılması gereken bazı ilaçlar arasında beta blokörler, opioidler, barbitüratlar, klonidin, gabapentin ve anti-depresanlar sayılabilir.

Herhangi bir yeni semptom için advers ilaç olaylarını göz önünde bulundurun—Hastanın ilaç rejimine yeni bir tedavi eklemekten önce, klinisyenler yeni bir tıbbi durumun gelişmesinin mevcut bir ilaç tedavisine atipik bir AİO sunumu olup olmayacağını dikkatle değerlendirmelidir. Reçete kaskadı örnekleri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Reçete kaskadı örnekleri.

Başlangıç ilaç tedavisi	Advers ilaç olayı	Başlanan ilaç tedavisi
Antipsikotikler	Ekstrapiramidal semptomlar	Antiparkinson tedavi
Kolinesteraz inhibitörleri	Üriner inkontinens	İnkontinens tedavisi
Tiyazid diüretikler	Hiperürisemi	Gut tedavisi
NSAİİ	Kan basıncında yükselme	Antihipertansif tedavi

Uyarılma kaynakları:

1. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimizing drug therapy for elderly people: the prescribing cascade. BMJ 1997; 315:1096.
2. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. Arch Intern Med 2005; 165:808.

Farmakolojik olmayan yaklaşımları düşünün—Bazı koşullarda yaşlı yetişkinler için farmakoterapi yerine yaşam tarzı değişikliği daha uygun olabilir. Kilo kaybı ve azaltılmış sodyum alımının yaşlı hastaların yaklaşık yüzde 40’ında antihipertansif ilacın kesilmesine izin verebileceği gösterilmiştir.

Yaygın ilaçların kullanımına dikkat—Yaygın olarak reçete edilen bazı ilaçlar, yaşlı erişkinlerde toksik etki oluşturabilir. Örn. çok sayıda çalışma, bu yaş grubunda gastrointestinal kanama, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı advers olay gelişebildiğini göstermiştir. NSAİİ’ler yaşlı erişkinlerde dikkatli bir şekilde ve genellikle sınırlı bir süre için kullanılmalıdır.

İlaç dozunu azaltın—Birçok AİO dozla ilişkilidir. İlaç tedavilerini reçete ederken, klinik fayda elde etmek için gereken minimum dozu kullanmak önemlidir. Örnek olarak, bir çalışmada daha yeni atipik antipsikotik tedavilerin (olanzapin, risperidon ve ketiapin) reçetelenmesi ile yaşlı erişkinlerde parkinsonizm

gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiş, düşük doz uygulamasına kıyasla, yüksek doz uygulamasının parkinsonizm geliştirme olasılığının iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır (HR 2.07, %95 CI 1.42-3.02). Başka bir örnek; tiroid takviyesi alan 70 yaş üstü hastalarda yapılan bir vaka-kontrol çalışması, kırık riski ile levotiroksin dozu arasında bir korelasyon tanımlamış ve dozun bu durum göz önünde bulundurularak ayarlanmasının önemini ortaya koymuştur.

Dozlama programını basitleştirin—Birden fazla ilaç gereksinimi olduğu durumlarda, karmaşık bir tedavi rejimi, tedaviye uyum veya dozlamayla ilgili karışıklık olasılığını daha da artıracaktır. Yaşlı yetişkinler ve özellikle düşük sağlık okuryazarlığı veya bilişsel bozukluğu olanlar, bir doz programını optimize etmek için reçete rejimlerini verimli bir şekilde birleştirip uygulayamazlar.

İlaç dozlama programının mümkün olduğunca basitleştirilmesi, ilaç uygulaması için zaman gereksiniminin önemli olduğu uzun süreli bakım ortamları başta olmak üzere verilen hemşirelik hizmetinin başarısı için oldukça önemlidir. Bir çalışmada, yedi saatlik bir vardiyanın olduğu 20 yataklı bir ünite, ilaç uygulamasının iki kez olduğu koşulda, bu görev için harcanan sürenin hemşirelik hizmetlerinin üçte birini oluşturduğu gösterilmiştir (51). Bu durum, hemşirenin diğer önemli hasta bakım görevleri için daha az vakit ayırabilmesine neden olacaktır.

Yararlı tedaviyi reçete edin—Yaşlı yetişkinlerde ilaç rejimlerinin optimizasyonunda “daha az-daha iyi” yaklaşımı genellikle başarı sağlamaz. Reçete edilen ilaç sayısını en aza indirmek için faydaları bilinen ilaçlardan kaçınmak uygun değildir. Ayrıca, hastalar yeni bir ilaca başlama nedenleri ve beklenen faydalar konusunda da bilgilendirilmelidir.

YAŞLI BAKIMI YAPANLARIN KARŞILAŞTIKLARI ZORLUKLAR

Gayri resmi bakıcılar için karşılaşılan büyük bir zorluk, bakımını üstlendikleri yaşlı bireyin ilaç rejimini yönetmektir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir ankette, bu tür bakıcıların neredeyse yüzde 80’inin bir yaşlı bireyin ilaç rejimini yönettiği ve birçoğunun bunu stresli bulduğu gösterilmiştir. Bir hekim hastası için bir ilaç rejimi düzenlerken hasta bakımını yürüten kişileri de göz

önünde bulundurulmalı ve aşağıdaki 4 hususa önem vermelidir (52):

- **Bilgi paylaşımı**– Hastanızın ilaçları hakkında sorular sormaları ve ilaçlarda değişiklik yapmadan önce sizinle konuşmalarının önemini anlamaları için bakıcılarla yeterli düzeyde iletişim kurmaya özen gösterin.
- **Planlama lojistiği ve basitleştirme**–Rejimleri mümkün olduğu kadar basit tutun. Bakım hedeflerini destekleyen ilaçlara odaklanın. Dozlama programlarını basitleştirin. Basit, net talimatlar verin.
- **Güvenlik sorunları** – Bakım verenlerin ilacın ne olduğunu, ne için olduğunu ve nasıl verilmesi gerektiğini anladığından emin olun. İlaçlar, bilişsel bozukluğu olan kişilerin erişemeyeceği yerlerde tutulmalıdır.
- **Polifarmasi**–Polifarmasi ile birlikte ilaç hataları ve advers olay riski artar. Faydasının düşük düzeyde olduğunu düşündüğünüz ilaçların tedavi programından çıkartılması için ilaç rejimini gözden geçirin.

ÖZET VE ÖNERİLER

- Yaşlı bir yetişkin değerlendirilirken AİO olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır; aksi kanıtlanana kadar herhangi bir yeni semptom ilaçla ilgili olarak kabul edilmelidir. Farmakokinetik değişiklikler, plazma ilaç konsantrasyonlarında artışa yol açar ve farmakodinamik değişiklikler, yaşlı erişkinlerde artan ilaç duyarlılığına yol açar.
- Klinisyenler, ileri yaştaki hastaların bitkisel ürün ve gıda takviyesi kullanımı konusunda uyanık olmalı, kullanımlarına dair bilgi paylaşma konusunda yeterince istekli olmayabileceklerini akılda bulundurmamalıdır.
- Yaşlı erişkinlerde reçete edilmemesi veya büyük bir dikkatle verilmesi gereken ilaçları tanımlayan çeşitli tarama araçları mevcuttur. Bununla birlikte, klinisyen her hastanın bireysel durumunu göz önünde bulundurmalı ve ilaç tedavisi düzenlerken reçeteleme kılavuzlarına sıkı sıkıya bağlı kalmak yerine klinik deneyimlerini de göz önünde bulundurmamalıdır.
- Klinisyenler, yaşlı yetişkinlere fayda sağlayabilecek statinler gibi bazı ilaçları yetersiz reçete eder. Bu konuda endike ilaç tedavilerini reçete etmekten, uygunsuz ilaç tedavilerinin aşırı reçetelenmesini önlemede daha iyi olabilirler. Hastaların mali kısıtlılıkları ve reçete edilen dozlara ulaşamamaları da ilaçların yetersiz kullanımına katkıda bulun diğer faktörlerdir.

- AİO'lar, genç yetişkinlere kıyasla yaşlılarda dört kat daha fazla hastaneye yatışla sonuçlanmaktadır. Reçete kaskadları, ilaç-ilaç etkileşimleri ve uygun olmayan ilaç dozları önlenabilir AİO nedenleridir.
- AİO'lar bakımevinde kalanlar için özel bir sorundur; atipik antipsikotik ilaçlar ve varfarin, bu yaş grubunda AİO'lara en sık neden olabilen ilaçlardır.
- Yaşlı yetişkinler için reçete yazmaya yönelik yaklaşım şunları içermelidir:
 - Mevcut ilaç tedavisi periyodik olarak gözden geçirilmeli,
 - Gereksiz ilaçlar kesilmeli,
 - Farmakolojik olmayan alternatif stratejiler göz önünde bulundurulmalı,
 - Daha güvenli alternatif ilaçlar düşünülmeli,
 - Mümkün olan en düşük etkili doz kullanılmalı,
 - Gerekli tüm faydalı ilaçlar tedavi rejimine dahil edilmeli.

Akılcı ilaç kullanımının başarısında önemli bir faktör hekim tarafından planlanan tedaviye hastanın uyumu ya da diğer bir ifadeyle uyuncudur. Uyum ve uyunç terimleri çoğunlukla eşanlamlı olarak kullanılıyor olsalar da uyum, uyunçtan farklıdır. Uyuncu (*compliance*), hastanın hekimin otoritesine itaatini ifade eder; oysa uyum (*adherence*), doktorun tıbbi görüşü ve hastanın yaşam tarzı, değerleri ve tercihlerini birleştirerek hasta sağlığının iyileştirilmesi için hasta ve hekimin işbirliği yapmasıdır.

Unutulmamalıdır ki bir tedavinin başarısında hekimin tanı koyma ve tedavi planlamadaki başarısı yeterli değildir. Hastanın bu tedavi programına uyumunun önemi göz ardı edilmemeli ve hekim tedavinin başarısını artırmak için hastasıyla iş birliği yapmalı, hastasını tedavi sürecinin bir parçası olmaya ikna etmelidir.

Kaynaklar

1. Orimo H, Ito H, Suzuki T, Araki A, Hosoi T, Sawabe M. Reviewing the definition of Elderly. *Geriatr Gerontol Int*, 2006;6:149-58.
2. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, et al. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med* 2016; 176:473.

3. Nahin RL, Pecha M, Welmerink DB, et al. Concomitant use of prescription drugs and dietary supplements in ambulatory elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1197.
4. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, et al. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328:246.
5. Wold RS, Lopez ST, Yau CL, et al. Increasing trends in elderly persons' use of non-vitamin, nonmineral dietary supplements and concurrent use of medications. *J Am Diet Assoc* 2005; 105:54.
6. Morris CA, Avorn J. Internet marketing of herbal products. *JAMA* 2003; 290:1505.
7. Alldred DP, Kennedy MC, Hughes C, et al. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD009095.
8. Ferner RE, Aronson JK. Communicating information about drug safety. *BMJ* 2006; 333:143.
9. Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004; 351:2870.
10. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001; 161:1629.
11. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65:747.
12. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ* 2015; 187:E130.
13. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66:916.
14. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA* 2010; 304:1592.
15. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J ClinEpidemiol* 1992; 45:1045.
16. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med* 2009; 361:1529.
17. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156:385.
18. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991; 151:1825.
19. Knight EL, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001; 135:703.
20. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007; 167:781.
21. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. Drug burden index score and functional

- decline in older people. *Am J Med* 2009; 122:1142.
22. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008; 37:673.
 23. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2011; 171:1013.
 24. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:560.
 25. Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. Acove quality indicators. *Ann Intern Med* 2001; 135:653.
 26. Shrank WH, Polinski JM, Avorn J. Quality indicators for medication use in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55 Suppl 2:S373.
 27. Bahat G, İlhan B, Erdoğan T. et al. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. *Eur Geriatr Med*. 2020; 11(3): 491–498.
 28. Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, et al. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med* 2004; 140:714.
 29. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44:213.
 30. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004; 291:1864.
 31. Federman AD, Adams AS, Ross-Degnan D, et al. Supplemental insurance and use of effective cardiovascular drugs among elderly medicare beneficiaries with coronary heart disease. *JAMA* 2001; 286:1732.
 32. [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/contentFile/3-Advers%20Reaksiyonlar%20Modül%20I%20\(1\)_91fd900e-6aaf-4eba-a8e7-9f50e01a7cc4.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/contentFile/3-Advers%20Reaksiyonlar%20Modül%20I%20(1)_91fd900e-6aaf-4eba-a8e7-9f50e01a7cc4.pdf)
 33. Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1962.
 34. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* 2014; 9:2079.
 35. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73:759.
 36. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, et al. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987; 316:363.
 37. Herings RM, Stricker BH, de Boer A, et al. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 1995; 155:1801.

38. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, et al. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int* 2004; 65:649.
39. Doshi JA, Shaffer T, Briesacher BA. National estimates of medication use in nursing homes: findings from the 1997 medicare current beneficiary survey and the 1996 medical expenditure survey. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:438.
40. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005; 118:251.
41. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:30.
42. Bronskill SE, Anderson GM, Sykora K, et al. Neuroleptic drug therapy in older adults newly admitted to nursing homes: incidence, dose, and specialist contact. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:749.
43. US Food and Drug Administration. FDA MedWatch Safety Alert: RISPERDAL (risperidone), 2003. Available at: www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#risper (Accessed on February 09, 2006).
44. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med* 2010; 170:1142.
45. Field TS, Mazor KM, Briesacher B, et al. Adverse drug events resulting from patient errors in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:271.
46. Cochrane RA, Mandal AR, Ledger-Scott M, Walker R. Changes in drug treatment after discharge from hospital in geriatric patients. *BMJ* 1992; 305:694.
47. Calkins DR, Davis RB, Reiley P, et al. Patient-physician communication at hospital discharge and patients' understanding of the postdischarge treatment plan. *Arch Intern Med* 1997; 157:1026.
48. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1518.
49. Holmes HM, Min LC, Yee M, et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging* 2013; 30:655.
50. Munson JC, Bynum JP, Bell JE, et al. Patterns of Prescription Drug Use Before and After Fragility Fracture. *JAMA Intern Med* 2016; 176:1531.
51. Thomson MS, Gruneir A, Lee M, et al. Nursing time devoted to medication administration in long-term care: clinical, safety, and resource implications. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:266.
52. Harvath TA, Lindauer A, Sexson K. Managing Complex Medication Regimens. *Am J Nurs* 2016; 116:43.

BİRİNCİ BASAMAKTA YAŞLIDA İLAÇ KULLANIMI

Doç. Dr. Cihan FİDAN

Başkent Üniversitesi Aile Hekimliği A.D.

GİRİŞ

İnsan ömrünün uzamasıyla birlikte, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı nüfusu artmış olup sağlık hizmetlerinde önemli bir yer almaktadır. Yaşlanma ile birlikte meydana gelen fiziksel ve ruhsal değişiklikler hastalıklara daha yatkın hale gelen yaşlılarda kronik hastalık sayısında artışa neden olmaktadır. Dünyada bildirilen yaşlı bireylerdeki kronik hastalıkların oranına benzer şekilde, ülkemizde 65 yaş ve üzeri kişilerin %90'ında genellikle bir, %35'inde iki, %23'ünde üç ve %14'ünde dört veya daha fazla kronik hastalığın bulunduğu bildirilmiştir (1-3). Bu durum beraberinde çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi) sorununu ortaya çıkarmıştır. Polifarmasinin günümüzde tanımı ile ilgili net bir görüş birliği olmasa da genellikle “birden daha fazla sayıda ilaç kullanımı” olarak kabul edilmektedir. Bunun sonucu olarak ilaç etkileşimleri ve yan etkileri arttıran bir durum karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilaçların yarısından fazlasının uygun olmayan şekilde reçetelendirildiğini ve toplumun yarısından fazlasının ilaçları akılcı olmayan bir şekilde kullandığını bildirmektedir (4). Bu alanda ülkemizde yapılan çalışmalar da, hem toplum hem de sağlık çalışanları arasında akılcı ilaç kullanımında yeterli düzeyde farkındalık olmadığını göstermektedir (5).

Akılcı ilaç kullanımı, genel olarak hastaya doğru tanının konması ve asıl sorununun belirlenmesi, etkinliği kanıtlanmış tedavinin verilmesi, uygun bir reçete düzenlenmesi, hastaya uygun şekilde tedavinin uygulanması, hastaya tedaviyle ilgili detaylı bilgi verilmesi, sonuçlarının takip edilmesi ve değerlendirilmesini içeren sistematik bir yaklaşımı gerektirmektedir (6-9). Dolayısıyla, bu konuda en önemli sorumlulardan birisi hekimlerdir. Ülkemizde sağlık hizmetlerine ulaşmada ilk başvuru yeri birinci basamak sağlık kurumları olup, hastayı ilk gören ve kullanılan ilaçların büyük çoğunluğunu reçete eden genellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan Aile Hekimleridir (10). Bu nedenle özellikle birinci basamak hekimleri akılcı ilaç kullanımında kilit

role sahiplerdir. Yaşlılarda uygun olmayan ilaç kullanımı oldukça yaygın görülen ciddi bir sorun haline gelmesi nedeniyle, birinci basamak sağlık hizmetlerinde akılcı ilaç kullanımı kapsamında hekimlerin bilgilendirilmesi ve bu konuda farkındalığın artırılması gerekmektedir.

YAŞLILARDA POLİFARMASI

Polifarmasi terimi ilk olarak 20. yüzyıl ortalarında çok sayıda ve yoğun ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır (7, 11-13). Tedavide en az bir gereksiz ilaç bulunması veya klinik olarak gerekli olan miktardan fazla ilaç kullanılması durumunda da polifarmasiden söz edilir (2). National Service Framework (NSF) ise polifarmasiyi 4 ya da daha fazla ilaç kullanımı olarak tanımlamıştır (7, 14). Polifarmasi insidansı %5 ile %78 arasında değişmekte, tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte yaşlılarda daha sık görülmektedir (11). Yaşlılarda polifarmasi eğilimine yol açan birçok faktör tespit edilmiştir (14, 15). Araştırmaların sonucunda karşımıza çıkan en sık sorunlar tablo 1’de belirtilmektedir.

Tablo 1. Yaşlılarda Polifarmasi Nedenleri

- Hastaların farklı doktorlara giderek çok sayıda reçete alması
- Hastaların fazla ilaç beklentilerinin olması
- Doktorların fazla sayıda ilaç yazmaya eğilimli olması
- Yaşlılarda semptomaya yönelik ilaç kullanımının yaygın olması
- Doktorların eski ilacı kesip yeni ilaca başlama eğiliminin olması
- Kullanılan ilaçların otomatik olarak tekrar yazılması
- Reçetesiz ilaç kullanımının çok olması ve doktora bildirilmemesi
- Hastaların çevre tavsiyesiyle veya çevreden ilaç alarak kullanma eğiliminin olması

Yaşlı bireyler günde ortalama 4-5 çeşit ilaç kullanmaktadır. Bakıma ihtiyacı olan bireylerde ise günde 7-8 çeşit ilaç kullanılmaktadır. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça ilaç yan etkilerinin görülme oranı da artmaktadır (16, 17). Yaşlılarda sık olarak yan etki oluşturduğu bildirilen ilaçlar arasında; analjezikler, antibiyotikler, antikoagülanlar, antihipertansifler, diüretikler, oral hipoglisemikler ve bronkodilatörler yer almaktadır (9).

Polifarmasi, olumsuz ilaç etkileşimlerine, dolayısıyla hastane yatışlarına ve yatış sürelerinin uzmasına neden olabilmektedir. Bunların yanısıra; tedaviye uyumsuzluk, maliyette artış, kalça kırığı, kilo kaybı, düşme, kognitif disfonksiyon ve sedasyon, huzurevine yerleştirilmede artış ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (14). Yapılan birçok çalışma ile elde edilen verilere göre yaşlılarda polifarmasi durumunda alınacak önlemler genel hatlarıyla tablo 2’de özetlenmiştir (18). Ülkemizde de yaşlılarda polifarmasinin önemli bir sorun olduğu gerçektir. Polifarmasinin önlenmesinde en önemli süreç ise akılcı ilaç kullanımıdır.

Tablo 2. Yaşlılarda Polifarmasi İçin Önerilen Genel Önlemler

- Öncelikle hastaya doğru tanı konulmalı
- Tıbbi sorunlar mümkünse ilaçsız olarak tedavi edilmeye çalışılmalı
- Hastaya en uygun ilaç seçilmeli ve her semptomu yönelik ilaç önerilmemeli
- Başka doktorlar tarafından ilaç yazılıp yazılmadığı sorgulanmalı
- İlaça mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve doz ayarlaması kontrollü yapılmalı
- Sakinleştirici özelliği olan ve sedasyon yapan ilaçlar kişinin günlük yaşamındaki faaliyetlerini etkileyebileceği için dikkatle önerilmeli
- Yan etkisi olabilecek ilaçlar mümkün olduğunca kısa süreli kullanılıp kesilmeli
- İlaçlar gerekli kan değerleri kontrolü yapıldıktan sonra reçete edilmeli
- Hastanın tedaviye uyumunu artırmak için kullanım şeklini anlatan kartlar hazırlanmalı, gerekirse bakım veren kişiye anlatılmalı
- Hastanın her başvurusunda tedavi gözden geçirilmeli ve gereksiz ilaçlar tedaviden çıkarılmalı
- Otomatik tekrar yazımlar önlenmeli

YAŞLILARDA AKILCI VE AKILCI OLMAYAN İLAÇ KULLANIMI

Akılcı ilaç kullanımında; doğru tanının konması, prognozun belirlenmesi, tedavi hedeflerinin saptanması, tedavi alternatiflerinin değerlendirilmesi, uygun tedavinin seçimi, ilaçla tedavi gerekliyse reçetenin doğru biçimde yazımı ve takibi esastır. Süreç boyunca risklerin minimuma indirilerek, ilaç dışı tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi, ilaçların etkinlik, uygunluk, güvenilirlik

ve maliyet çözümlemesinin yapılması, hastanın bilgilendirilmesi ve tedaviye katılımının sağlanması da gereklidir (19, 20).

Akılcı ilaç kullanımına yönelik DSÖ tarafından hekimlere reçete yazma aşamasında temelde dört özelliğin dikkate alınması gerektiği belirtilmektedir (21).

1. **Etkililik:** İlacın kullanılmasındaki en önemli özelliktir. İlacın farmakodinamik (ilaçların etki gücü) ve farmakokinetik (ilaçların emilimi, dağılımı ve vücuttan atılması) özellikleri dikkate alınarak tercih edilir. Yaşlılarda etkinliği kanıtlanmış ilaçlar tercih edilmelidir (10, 22, 23).
2. **Güvenlilik:** İlaçların yan etkilerini ifade eder. İlaç yan etkisi ve advers ilaç reaksiyonu (ADR) sıklığı, bu sorunların ciddi sonuçlara (anafilaktik şok, ölüm gibi) yol açması nedeniyle risk-yarar oranının belirlenmesinde önemlidir (10, 22, 23).
3. **Uygunluk:** Hastaya verilen ilacın etken maddesi ve ilaç dozu, tedavinin süreci, farmasötik şekli kişi için uygunluğuna dikkat edilerek tercih edilmesinde dikkat edilen özelliktir. Ayrıca, ilacın kullanım kolaylığı, kullanım sıklığının az veya çok olması, ilaca ulaşımın kolay olup olmaması, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-besin etkileşimi, yaşlılarda kullanım kolaylığı/zorluğu bulunup bulunmaması, enteral/parenteral kullanım şekilleri gibi unsurlar da ilacın uygunluğunu belirlemede önemlidir (10, 22, 23).
4. **Tedavi Maliyeti:** Uygunsuz kullanılan ilaçlar ülke ekonomisine büyük bir yük getirmektedir. Maliyet ölçütü değerlendirilirken toplam tedavi maliyeti üzerinden bakılır. Yanı sıra ülke olanakları, geri ödeme sistemi, yıllık maliyet, kutu maliyeti ya da reçete maliyeti gibi ölçütler dikkate alınmalıdır (10, 22, 23).

Akılcı ilaç kullanımı iki ucu keskin bir bıçağa benzetilebilir. Doğru kullanıldığında hayatı tehdit eden faktörleri ortadan kaldırmakta ve yaşlılarda yaşam kalitesini arttırmakta, yanlış kullanıldığında ise geri dönüşü kolay olmayan hasarlara ve hatta ölümlere neden olmaktadır (24). Akılcı ilaç kullanımının dışında kalan uygulamalar akılcı olmayan ilaç kullanımı ya da uygunsuz ilaç kullanımı olarak değerlendirilmektedir. Bu konuda en sık karşılaşılan temel sorunlar;

- polifarmasi,
- ilaç-besin ve ilaç-ilaç etkileşimleri,

- antibiyotiklerin uygunsuz kullanılması,
- oral uygulama yerine enjeksiyonların aşırı kullanımı,
- yanlış uygulama yöntemleri,
- uzun süreli oral ve parenteral yollu tedaviler,
- gereksiz vitamin ve mineral tüketimi,
- tedavi sürecinde hastayı yeterince bilgilendirmeme,
- ilacın yanlış hazırlanması ve
- saklama koşullarının uygun olmamasıdır (25).

Akılcı olmayan ilaç kullanımı, başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm ülkelerin önemli bir sağlık sorunudur ve düzeltilmesi güç bir durum olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde farklı illerde yapılmış çalışmalarda da akılcı olmayan ilaç kullanımının yaygın olduğu ve farkındalığı artırılması gerektiği tespit edilmiştir (26, 27). Yapılan araştırmalarda yaşlılarda en sık görülen ilaç kullanım sorunları tablo 3'te belirtilmektedir (9, 28).

Tablo 3. Yaşlılara Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Reçetesiz ilaç kullanımı • İlaç dozunun unutulması • Sağlık personelinin dışındakilerin önerdiği ilacı kullanma • Doktora haber vermeden ilaçların bırakılması • Unutulan dozun yerine yeniden ilaç içilmesi • İlaçların karıştırılması • Tarihi geçmiş ilaç kullanılması • İlaçların yanlış amaçlarla kullanılması • Bilinçli ve bilinçsiz olarak fazla dozda ilaç kullanmak |
|---|

Yaşlılarda uygun olmayan ilaç kullanımı oldukça yaygın görülen ciddi bir sorundur (2, 27). Bu bağlamda, yaşlılarda tedavinin akılcı ilaç kullanım kriterlerine göre düzenlenmesi, düzenlenen tedavinin tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir (7). Hekimin akılcı ilaç kullanım kriterlerine göre basamaklandırarak sistematik bir yaklaşım uygulaması önerilmektedir (23, 29) (Tablo 4).

Tablo 4. Yaşlıda Akılcı İlaç Kullanım Basamakları

1. Hasta şikâyetlerinin net olarak belirlenmesi
2. Hekimin doğru tanıyı koyması
3. Etkili ve güvenilir tedavinin seçilmesi
4. Tedavinin maliyetinin değerlendirilmesi
5. Tedavi başarısının, hastanın uyumunun değerlendirilmesi
6. Hastaya uygun ilaçların seçilmesi
7. Tedavide kullanılan ilaçların istenmeyen etkilerinin değerlendirilmesi
8. Çoklu ilaç kullanımlarında ilaç etkileşimlerin değerlendirilmesi
9. Uygulanacak tüm ilaçlar için uygun doz ve uygulama şekli seçilmesi
10. Uygulanacak zamanın doğru belirlenmesi
11. Hasta ve hasta yakınının uygulanan tedavi hakkında bilgilendirilmesi
12. Hastanın izlenmesi

Bunun yanı sıra, yaşlılarda akılcı ilaç kullanımında rehber olabilecek çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterler; Beers kriterleri, Kanada kriterleri (The Improved Prescribing in the Elderly Tool, IPET), STOPP/START kriterleri (Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions, STOPP; Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment, START), İlaç Uygunluk İndeksi (Medication Appropriateness Index, MAI), ve PRISCUS Listesi (Potentially Inappropriate Medications in the Elderly, PRISCUS List)' dir (30). Bu kriterler arasında en sık kullanılanı Beers kriterleridir. Yaşlılarda kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve birincil hedef kitlesi birinci basamak hekimleridir (31). Beers kriterleri en son 2019 yılında güncellemesi yapılmıştır. Özellikle birinci basamakta sıklıkla karşılaşılan durumlar göz önüne alınarak, yaşlılarda kaçınılması ve dikkatli kullanılması gereken potansiyel olarak uygunsuz ilaçlar ve klinik olarak önemli bazı ilaç-ilaç etkileşimleri tablo 5, 6 ve 7' de belirtilmektedir.

Tablo 5. Yaşlılarda Kaçınılması Gereken Potansiyel Uygunsuz İlaçlar

Tedavi Kategorisi, İlaçlar	Gerekçe	Öneri	Kanıt Kalitesi	Tavsiye Gücü
ANTİKOLİNERJİKLER				
Birinci Kuşak Antihistaminikler (Bromfeniramin, Karbinoksamin, Klorfeniramin, Klemastin, Siproheptadin, Deksbromfeniramin, Deksklorfeniramin, Dimenhidrinat, Difenhidramin, Doksilamin, Hidroksin, Meklizin, Prometazin, Pirilamin, Triprolidin)	Yüksek antikolinerjik; ileri yaşla birlikte klirens azalır ve hipnotik olarak kullanıldığında tolerans gelişir; konfüzyon, ağzı kuruluğu, kabızlık ve diğer antikolinerjik etkiler veya toksisite riski; Şiddetli alerjik reaksiyonun akut tedavisi gibi durumlarda difenhidramin kullanımı uygun olabilir.	Kaçının.	Orta	Güçlü
Antispazmotikler (Atropin (oftalmik hariç), Belladonna Alkaloidleri, Klidinyum-klordiazepoksidin, Disiklomin Homatropin (oftalmik hariç), Hiyosikamin, Metskopolamin, Propantelin, Skopolamin)	Güçlü antikolinerjik, etkinlik belirsiz	Kaçının.	Orta	Güçlü
ANTİTROMBOTİK				
Dipiridamol, oral-kısa etkili (aspirin ile uzun süreli salınlımlı kombinasyon uygulanmaz)	Ortostatik hipotansiyona neden olabilir; daha etkin alternatifler var; Kardiyak stres testinde kullanım için kabul edilebilir IV form.	Kaçının.	Orta	Güçlü
ANTI-ENFEKTİF				
Nitrofurantoin	Özellikle uzun süreli kullanımda akciğer toksisitesi, hepatotoksisite ve periferik nöropati için potansiyel; daha güvenli alternatifler mevcuttur.	Kreatinin klirensi <30 mL/dak olan kişilerde veya uzun süreli supresyon için kaçının.	Düşük	Güçlü
KARDİYOVASKÜLER				
Periferik Alfa-1 Blokerler, hipertansiyon tedavisi için (Doksazosin, Prazosin, Terazosin)	Özellikle yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve buna bağlı zarar riski yüksek; hipertansiyon için rutin tedavi olarak önerilmez; alternatif ajanların üstün risk/fayda profilin sahiptir.	Antihipertansif olarak kullanımdan kaçının.	Orta	Güçlü
Digoksin (Atriyal fibrilasyon veya kalp yetmezliğinin birinci basamak tedavisi için)	Atriyal fibrilasyonda kullanım: Yüksek kaliteli kanıtlarla desteklenen hız kontrolü için daha güvenli ve daha etkili alternatifler olduğundan, atriyal fibrilasyonda birinci basamak ajan olarak kullanılmamalıdır.	Atriyal fibrilasyon için birinci basamak tedavide kaçının.	Düşük	Güçlü
	Kalp yetmezliğinde kullanım: Hastaneye yatma riski üzerine şüpheli etkiler ve kalp yetmezliği olan yaşlılarda mortalitenin artması ile ilişkili olabilir; kalp yetmezliğinde, yüksek dozlarda ilave fayda sağlamaz ve toksisite riskini artırabilir.	Kalp yetmezliği için birinci basamak tedavide kaçının.	Düşük	Güçlü

	Digoksinin azalan renal klerensi, toksik etki riskinde artışa neden olabilir; Evre 4 veya 5 kronik böbrek hastalığı olanlarda daha fazla doz azaltılması gerekli olabilir.	Atriyal fibrilasyon veya kalp yetmezliği için kullanılırsa, doz >0.125 mg/gün dozlarından kaçının.	Orta	Güçlü
Nifedipin (hızlı salınımlı)	Hipotansiyon potansiyeli; miyo-kardiyal iskemiyi hızlandırma riski mevcuttur.	Kaçının.	Yüksek	Güçlü
Amiodaron	Sinüs ritmini sürdürmek için etkilidir ancak atriyal fibrilasyonda kullanılan diğer antiaritmiklerden daha fazla toksisiteye sahiptir; hız kontrolü yerine ritim kontrolü tercih ediliyorsa, eşlik eden kalp yetmezliği veya önemli sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda makul birinci basamak tedavi olabilir.	Hastada kalp yetmezliği veya önemli sol ventrikül hipertrofisi yoksa, atriyal fibrilasyon için birinci basamak tedavi olarak kullanmaktan kaçının.	Orta	Güçlü
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ				
Antidepressanlar, tek başına veya kombinasyon halinde (Amitriptilin, Amoksapin, Klomipramin, Desipramin, Doksepin > 6 mg/gün, İmipramin, Nortriptilin, Paroksetin, Protriptilin, Trimipramin)	Yüksek antikolinerjik, yatıştırıcı ve ortostatik hipotansiyona neden olur; düşük doz doksepinin (≤6 mg/gün) güvenlik profili plasebo ile karşılaştırılabilir.	Kaçının.	Yüksek	Güçlü
Barbitüratlar (Amobarbital, Butabarbital, Butalbital, Mefobarbital, Pentobarbital, Fenobarbital, Sekobarbital)	Yüksek fiziksel bağımlılık oranı, uyku için olan etkisine karşı tolerans, düşük dozlarda dahi aşırı doz riski mevcuttur.	Kaçının.	Yüksek	Güçlü
ENDOKRİN				
Uzun etkili Sulfanilüreler Klorpropamid	Klorpropamid: yaşlılarda yarılanma ömrünün uzamasına; uzun süreli hipoglisemiye neden olabilir; uygun-suz ADH sendromuna neden olur.	Kaçının.	Yüksek	Güçlü
Glimepirid Gliburid (Glibenklamid olarak da bilinir)	Glimepirid ve gliburide: yaşlılarda şiddetli uzun süreli hipoglisemi riski daha yüksektir.	Kaçının.	Yüksek	Güçlü
GASTROİNTESTİNAL				
Metoklorpromid	Tardif diskinezi dâhil ekstrapiramidal etkilere neden olabilir; Risk, kırılğan yaşlılarda ve uzun süreli maruziyette daha yüksek olabilir.	Nadir durumlar hariç, kullanım süresi 12 haftayı geçmemek üzere gastro-parezi dışında kaçının.	Orta	Güçlü
Proton pompası inhibitörleri	Clostridium difficile enfeksiyonu, kemik kaybı ve kırık riski mevcuttur.	Yüksek riskli hastalar (örn., oral kortikosteroidler veya kronik NSAİİ kullanımı), eroziv özofajit, Barrett özofajiti, patolojik aşırı salgılatıcı durum varlığı gibi hastalıklar görülmedikçe 8 haftadan uzun kullanımdan kaçının (ör. ilaç kesilme ve H ₂ bloker kullanımının denemesinin başarısızlığı).	Yüksek	Güçlü

AĞRI İLAÇLARI				
Meperidin	Oral analjezik, yaygın olarak kullanılan dozajlarda etkili değildir; deliryum dâhil nörotoksisite riski diğer opioidlere göre daha yüksek olabilir; daha güvenli alternatifler mevcuttur.	Kaçının.	Orta	Güçlü
COX-selektif olmayan NSAİİ'ler (Aspirin> 325 mg/gün, Diklofenak, Diflunizal, Etodolak, Fenoprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Meklofenamat, Mefenamik asit, Meloksikam, Nabumeton, Naproksen, Ok-saprozin, Piroksikam, Sulindak, Tolmetin)	>75 yaş üzeri veya oral veya parenteral kortikosteroid, antikoagülan ve antiplatelet ajanlar kullanan yüksek riskli gruplarda peptik ülser hastalığı ve gastrointestinal kanama riskini artırır; proton pompa inhibitörü veya misoprostol kullanımı riski azaltır ancak ortadan kaldırmaz. NSAİİ'lerin neden olduğu üst gastrointestinal ülserler, büyük kanama veya perforasyon, 3-6 ay tedavi gören hastaların ~%1'inde ve 1 yıl boyunca tedavi edilen hastaların ~%2-4'ünde görülür; bu eğilimler daha uzun kullanım süreleri ile devam etmektedir. Ayrıca kan basıncını artırabilir ve böbrek hasarına neden olabilir. Riskler doza bağlıdır.	Diğer alternatifler etkili olmadığı ve hasta mide koruyucu ajan (proton-pompa inhibitörü veya misoprostol) almadığı sürece kronik kullanımdan kaçının.	Orta	Güçlü
İndometasin Ketorolak, parenteral dahil	Yaşlılarda gastrointestinal kanama/peptik ülser hastalığı ve akut böbrek hasarı riskinde artış, İndometasinin diğer NSAİİ'lerden olumsuz SSS etkilerine sahip olması daha olasıdır. Tüm NSAİİ'ler arasında indometasin en olumsuz etkiye sahiptir.	Kaçının.	Orta	Güçlü
İskelet Kası Gevşeticileri Karizoprodol Klorzoksazon Siklobenzapin Metaksalon Metokarbamol Orfenadrin	Çoğu kas gevşetici, yaşlılar tarafından zayıf bir şekilde tolere edilir, çünkü bazılarının antikolinergik yan etkileri, sedasyonu, artmış kırık riski vardır; yaşlılar tarafından tolere edilen dozajlarda etkinlik şüphelidir.	Kaçının.	Orta	Güçlü
GENİTÜRİNER				
Desmopressin	Yüksek hiponatremi riski; daha güvenli alternatif tedaviler tercih edilmelidir.	Noktüri veya noktürnal poliüri tedavisi için kaçının.	Orta	Güçlü

İV, intra venöz; ADH, antidiüretik hormon; NSAİİ, nonsteroid antiinflatuar ilaç; SSS, santral sinir sistemi (31).

Tablo 6. Yaşlılarda Dikkatli Kullanılması Gereken Potansiyel Uygunsuz İlaçlar

İlaçlar	Gerekçe	Öneri	Kanıt Kalitesi	Tavsiye Gücü
Aspirin, kardiyovasküler hastalık ve kolorektal kanserin birincil birincil korunması için	Aspirinden majör kanama riski ileri yaşlarda belirgin şekilde artar. Birkaç çalışma, kardiyovasküler risk faktörleri olan yaşlı erişkinlerde birincil korunma için kullanıldığında net faydanın olmadığını öne sürüyor, ancak kanıtlar kesin değil. Aspirin genellikle kardiyovasküler hastalığı olan yaşlılarda ikincil korunma için endikedir.	≥70 yaş erişkinlerde dikkatli kullanın.	Orta	Güçlü
Dabigatran Rivaroksaban	≥75 yaş erişkinlerde VTE veya atriyal fibrilasyon uzun süreli tedavisi için kullanıldığında varfarin ve diğer doğrudan oral antikoagülanlarla bildirilen oranlara kıyasla artan gastrointestinal kanama riski	≥75 yaş erişkinlerde VTE veya atriyal fibrilasyon tedavisi için dikkatli kullanın.	Orta	Güçlü
Antipsikotikler Karbamazepin Diüretikler Mirtazapin Okskarbazepin SNRI'ler SSRI'lar TCA'lar Tramadol	Uygunsuz ADH sekresyonu veya hiponatremiyi şiddetlendirebilir veya sebep olabilir. Yaşlılarda dozları başlatırken veya değiştirirken sodyum seviyesini yakından izleyin.	Dikkatli kullanın.	Orta	Güçlü
Dekstrometorfan/ Kinidin	Demansın davranışsal semptomları olan hastalarda sınırlı etkinlik (PBA tedavisi için geçerli değildir). Klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri ile düşme riskini ve endişelerini artırabilir.	Dikkatli kullanın.	Orta	Güçlü
Trimetoprim/Sulfametoksazol	Azalmış kreatinin klirensi varlığında bir ACEİ veya ARB ile birlikte kullanıldığında hiperkalemi riskinde artış	ACEİ veya ARB alan ve azalmış kreatinin klirensi olan hastalarda dikkatli kullanın.	Düşük	Güçlü

ACEİ, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiyotensin reseptör blokleri; PBA, psödobulbar affekt; ADH, antiüretik hormon; SNRI, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü; SSRI, seçici serotonin geri alım inhibitörü; TCA, trisiklik antidepresan; VTE, venöz tromboembolizm (31).

Tablo 7. Yaşlılarda Kaçınılması Gereken Klinik Olarak Önemli İlaç-İlaç Etkileşimleri

Hedef ilaç ve Sınıfı	Etkileşen ilaç ve Sınıfı	Risk Rasyoneli	Öneri	Kanıt Kalitesi	Tavsiye Gücü
RAS inhibitörü (ACEİ, ARB, aliskiren) veya K ⁺ tutucu diüretikler (amilorid, triamteren)	Başka bir RAS inhibitörü (ACEİ, ARB, aliskiren)	Artan kiperkalemi riski	≥3a evre KBH olanlarda rutin kullanımdan kaçının.	Orta	Güçlü
Antikolinerjik	Antikolinerjik	Artan bilişsel gerileme riski	Kaçının, antikolinerjik ilaçların sayısını en aza indirin.	Orta	Güçlü

Antidepresanlar (TCA'lar, SSRI'lar ve SNRI'lar) Antipsikotikler Antiepileptikler Benzodiazepinler / nonbenzodiazepin / benzodiazepin reseptör agonisti hipnotikleri Opioidler	≥3 SSS aktif ilaçların herhangi bir kombinasyonu	Artan düşme ve kırık riski	Toplam ≥3 SSS-aktif ilaçtan kaçının; SSS aktif ilaç sayısını en aza indirin.	Benzodiazepinler ve benzo-diazepin olmayanlar, benzo-diazepin reseptör agonisti hipnotikler veya opioidler dâhil kombinasyonlar: Yüksek Diğer tüm kombinasyonlar: Orta	Güçlü
Kortikosteroidler (oral veya parenteral)	NSAİ'ler	Peptik ülser hastalığı veya gastrointestinal kanama riskinde artış	Kaçının; mümkün değilse gastrointestinal korumayı sağlayın.	Orta	Güçlü
Lityum	ACEİ	Artan lityum toksisitesi riski	Kaçının; lityum konsantrasyonlarını izleyin.	Orta	Güçlü
Lityum	Loop diüretikleri	Artan lityum toksisitesi riski	Kaçının; lityum konsantrasyonlarını izleyin.	Orta	Güçlü
Periferik Alfa-1 blokörleri	Loop diüretikleri	Yaşlı kadınlarda artan idrar kaçırma riski	Koşullar her iki ilacı da gerektirmediği sürece yaşlı kadınlarda kaçının.	Yüksek	Güçlü
Teofilin	Simetidin	Artan teofilin toksisite riski	Kaçının.	Orta	Güçlü
Teofilin	Siprofloksasin	Artan teofilin toksisite riski	Kaçının.	Orta	Güçlü
Warfarin	Amiodaron	Artan kanama riski	Mümkünse kaçının; yakın INR takibi yapın.	Orta	Güçlü
Warfarin	Siprofloksasin, Makrolidler (Azitromisin hariç)	Artan kanama riski	Mümkünse kaçının; yakın INR takibi yapın.	Orta	Güçlü
Warfarin	Trimetoprim-sülfametoksazol	Artan kanama riski	Mümkünse kaçının; yakın INR takibi yapın.	Orta	Güçlü
Warfarin	NSAİ'ler	Artan kanama riski	Mümkünse kaçının; yakın INR takibi yapın.	Orta	Güçlü

ACEİ, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiyotensin reseptör blokörü; SSS, santral sinir sistemi; NSAİİ, nonsteroid antiinflatuar ilaç; RAS, renin-anjiyotensin sistemi; SNRI, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü; SSRI, seçici serotonin geri alım inhibitörü; TCA, trisiklik antidepresan (31).

İLAÇ KULLANIMINDA HEKİMLERİN SORUMLULUKLARI

Yaşlılarda akılcı ilaç kullanım ilkelerine uyumun sağlanmasında en önemli rol hekimlere düşmektedir (7, 32). Birinci basamak sağlık hizmetleri, akılcı ilaç kullanımının uygulanabilmesi, polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımı sonucu ortaya çıkan sağlık sorunlarının önlenmesi için hayati önem arz etmektedir. Doktorların bu konudaki bilgi, beceri ve farkındalıklarının olması akılcı ilaç kullanımının uygulanması ve yaygınlaşması için önemlidir.

Ülkemizde birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuru sayısı tüm başvuruların üçte birinden fazla olduğu görülmektedir. Aynı zamanda sağlık sistemi içerisinde sevk zinciri zorunluluğu olmadığı için kişi birden fazla sağlık kuruluşuna başvuru yapılabilmekte ve birkaç hekime muayene olabilmektedir. Bunun sonucu olarak, hastaların çoklu ilaç kullanımı kaçınılmaz olmaktadır. Günümüzde birinci basamak sağlık hizmetlerinde en etkin görev alan Aile Hekimleri, kronik hastalıkları olan yaşlılarda ilaç temini için çoğunlukla reçetelerini yazdırdıkları hekimlerdir. Yazılan reçetelerin büyük çoğunluğu ilaçların tekrarı olduğu tahmin edilmektedir (7, 33). Birinci basamak sağlık sisteminin akılcı ilaç kullanımı konusunda bilgi, beceri ve farkındalığının artırılması, çoklu hekim başvurusunu ve buna bağlı olası polifarmasiyi azaltacaktır.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) verilerine göre birinci basamakta yazılmış olan reçetelerin yaklaşık dörtte biri 65 yaş üstü bireylere reçete edilmiştir. Ayrıca düzenlenen reçetelerde reçete başına yaklaşık 3-5 ilaç yazıldığı görülmektedir. Reçetelendirmede ilk 21 ilaç arasında beşinin non-steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar olduğu ve tüm reçetelerin %31,4'ü oluşturduğu, ayrıca en sık reçete edilen ilacın diklofenak olduğu ve tüm reçetelerin %11,9'u oluşturduğu görülmektedir (33). Birinci basamakta en sık reçete edilen ikinci ilaç asetil salisilik asit (ASA) olup, tüm reçetelerin %9,2'sidir. Yaşlılarda ise profilaksi için ASA kullanılmasına potansiyel fayda ve zararı değerlendirilerek karar verilmesi gerekmektedir (33, 34). Üçüncü ve dördüncü sırada proton pompa inhibitörü (PPI) yer alıyor. Lansoprazol tüm reçetelerin %7 ve pantoprazol %6,2'sinde bulunmaktadır. Yaşlılarda polifarmasi ile birlikte birçok hastanın yeterli endikasyon olmaksızın PPI tedavisi aldığı görülmektedir. Bu durum aynı zamanda, ülkemizde yaşlıların sağlık giderlerindeki payının giderek arttığını da göstermektedir. Bu hasta grubuna en sık ve çabuk ulaşan birinci basamakta çalışan hekimlere önemli görevler düşmektedir (35). Bu

nedenle hekimlerin konu hakkındaki bilgi, tutum ve davranışları topluma yönelik farkındalığın da arttırılmasında önem arz etmektedir.

Yaşlı sağlığı hizmeti veren tüm birimlerde özellikle de birinci basamak sağlık hizmetinde hekimler hastanın tedavisini düzenlerken; alacağı ilaç sayısının mümkün olduğunca sınırlandırılması, ilaç dozunun bireysel özellikleri de göz önünde bulundurularak yaşlının özelliklerine göre planlanması, tedavinin yapısına uygun olarak mümkünse düşük dozla başlanarak kademeli artışın sağlanması, tedaviye yeni başlanacak hastalarda gerekli değerlendirmenin tam yapılması, devam edilen tedavilerde ilacın erken dönem ve geç dönem yan etkileri dikkatle değerlendirilerek bireye ya da bakım veren kişiye gerekli bilgilendirmelerin yapılması önemlidir (36). Yaşlıların tedavi penceresi dar olduğu ve fazla advers ilaç reaksiyonu (ADR) insidansına sahip oldukları için hekim ilaçları ancak farmakolojik olmayan yöntemler yetersiz kaldığında kullanılmalıdır. Yeni belirti ve semptomlar her zaman mevcut ilacın olası sonuçları olarak düşünülmelidir. İlaçların en az sayıda, en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılması önerilmektedir. Ayrıca hasta her muayeneye geldiğinde, reçetesiz ilaçlar da dâhil kullandığı tüm ilaç ve takviye ürünlerin sorulması ve görülmesi, yazılacak ilaçların klinik endikasyonundan emin olunması da diğer önemli konulardır. İlaçların sıvı formülasyonları veya olanak varsa günde tek uygulamalı olanların tercih edilmeleri, sedasyon yapan, sakinleştirici özelliği olan ilaçların kişinin günlük yaşamındaki faaliyetlerini etkileyebileceğinden dolayı dikkatle önerilmesi ve tüm bu etkileşimlerin sağlanabilmesi için hekim ile hasta ve/veya bakım veren arasında iyi bir iletişimin sağlanması önemlidir (36). Bu yaşlılarda kronik hastalıklarının tedavi ve kontrolünde, hastanın morbidite ve mortalitesinde, yaşam kalitesinde ve tedavi maliyetinde etkin rol oynayacaktır.

Sonuç olarak, bu bilgiler ışığında birinci basamakta yaşlıda ilaç kullanımında dikkat edilmesi gereken temel prensipler aşağıda belirtildiği şekilde olması önerilmektedir:

Hekimin güncel tanı ve tedavi kılavuzlarını esas alınarak, hastaya doğru teşhisi koyması ilk önceliktir.

Sonrasında tedavinin amaç ve hedefleri belirlenmelidir.

Yaşlıda önce nonfarmakolojik tedavi yaklaşımı tercih edilmelidir.

Tedavide ilaç kullanılacaksa, mümkün olduğunca alınan ilaç sayısı düşük tutulmalıdır. Doğru ilaç, doğru doz, doğru uygulama süresi, doğru reçete be-

lirlenmelidir.

Hastanın ilaç öyküsü iyi alınmalı, kullanılan tüm ilaçlar (reçeteli-reçetesiz alınan ilaçlar ve kullanılan takviye-bitkisel ürünler), alerjik durumları ve alışkanlıklar (sigara, alkol, kafeinli içecekler) kaydedilmelidir.

Sadece hastalığa spesifik tedavi yapılmalıdır. Semptomatik tedaviden sakınmak gerekir.

Klinik endikasyonu olmayan ilaç verilmemelidir. İlaç tedavisinden fayda sağlayabilecek, zarar görebilecek ve tedaviyi etkileyebilecek tüm koşullar dikkate alınmalıdır.

Yaşlıda kullanılacak ilacın farmakolojisi iyi bilinmelidir. İlaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır. İlacın gelişebilecek yan etkileri, ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri konusunda hasta ve hasta yakını bilgilendirilmelidir.

İlaçların kullanımı (nasıl, sıklığı, dozu, süresi, saklama koşulları) hasta ve hasta yakınlarına tam olarak aktarılmalıdır. Tedavi şeması mümkün olduğunca basitleştirilmelidir.

Tedaviye düşük dozla başlanmalı, doz artışları yavaş yapılmalıdır (Start low, go slow). Her doz artımında yan etkiler değerlendirilmelidir. Yan etki çıkarsa yan etkinin çıkmadığı bir önceki doza devam edilebilir.

Reçetelenen her ilacın farmakolojisi ve yan etkileri yaşlı ve yakınlarına anlatılmalıdır.

Saptanan bir advers ilaç reaksiyonu başka bir ilaç ile tedavi edilmemelidir.

Yaşa bağlı meydana gelen renal fonksiyonlardaki değişiklikler nedeniyle, kendisi veya aktif metabolitleri böbreklerden atılan ilaçlar kullanılırken kreatinin klirensi hesaplanarak ilaç dozu ayarlanmalıdır.

İlacın terapötik aralığı dar (örneğin digoksin, teofilin, lityum, fenitoin, warfarin) ise terapötik ilaç izlemi yapılmalıdır.

İlaç etkililiği ve advers reaksiyonların kontrolünün ve doz ayarlamasının yapılabilmesi için yaşlı hastanın izlemi daha sık aralıklarla gerçekleştirilmelidir.

İlaçların kullanım şekline (ilaç önerilmediği şekilde; suda çözülerek, kırılarak, çiğnenerek veya bölünerek kullanılmamalıdır), saklanma koşullarına (buzdolabında saklanması gereken ilaçlar kesinlikle buzlukta saklanmamalı ve dondurulmamalı) ve son kullanım tarihlerine dikkat edilmesi gerektiği konu-

sunda hasta ve hasta yakını bilgilendirilmelidir.

Yaşlılarda tedavi planı sık aralıklarla gözden geçirilmelidir.

Kaynaklar

1. Beğner T, Yavuzer H. Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. Klinik gelişim 2012;25(3):1-3.
2. SÜ G. Yaşlıda akılcı ilaç kullanımı, birinci basamağa öneriler. Akademik Geriatri Dergisi 2010;110:21.
3. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. Arch Intern Med 2002;162(20):2269-76.
4. Organization WH. WHO essential medicines and health products: annual report 2017: towards access 2030. World Health Organization, 2018. Internet: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272972/WHO-EMP-2018.01-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Bozdemir E, Filiz M. Türkiye’de Akılcı İlaç Kullanımı İle İlgili Bilgi, Tutum ve Davranış Belirlemeye Yönelik Yapılan Çalışmaların Sistematiik Derlemesi. Dicle Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi (27):92-105.
6. De Vries T, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle D, Policy M, Organization WH. Guide to good prescribing: a practical manual. World Health Organization, 1994. Internet: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/59001/WHO_DAP_94.11.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Sevil Ü, Bayram Değer V (Eds). Yaşlılık, Polifarmasi, Akılcı İlaç Kullanımı ve Önemi. Geriatriye Disiplinler Arası Yaklaşım:2109 .Internet: <https://www.guvenplus.com.tr/imagesbuyuk/66f44-GERIATRIYE-DISIPLINLER.pdf>
8. Ekenler Ş, Koçoğlu D. Bireylerin akılcı ilaç kullanımıyla ilgili bilgi ve uygulamaları. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2016;3(3):44-55.
9. Tarhan G, Uslu AU, Kavaklı Ö, Karagülle M, Özgüleş B. Yaşlı hastalarda akılcı ilaç kullanımı. Osmangazi Tıp Dergisi 2019;42(1):82-95.
10. Balçık PY, Sarıgül SS. Akılcı İlaç Kullanımı: Aile Hekimlerinde Bir Uygulama. Gümüşhane Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Elektronik Dergisi 2020;11(2):402-12.
11. Eyigör S, Kutsal YG. Polypharmacy In The Elderly: To Prescribe, Or Not Prescribe” That Is The Question”. Turkish Journal of Geriatrics 2012;15(4): 445-54.
12. Öztürk Z, Uğraş KG. Drug use and polypharmacy in elderly patients. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital 2017;27(2):103-8.
13. Süheyl A, Gereklioğlu Ç, Korur AP, Erdoğan AF. Multimorbiditesi Olan Yaşlı Hastalarda Çoklu İlaç Kullanımı: Aile Hekimliğinde Önemli Bir Problem. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care;8(1):8-12.
14. Yeşil Y, Cankurtaran M, Kuyumcu ME. Polifarmasi. Klinik Gelişim 2012;25(3):18-23.

15. Gümüştakım RŞ, Başer DA. Birinci basamakta yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı: Bir kırsal alan örneği. *Türk J Fam Pract* 2019; 23 (1): 2-8.
16. Doğan HD, Çalışkan K, editors. Why Rational Drug Management In An Elderly Individual? International Journal of Health Administration and Education Congress (Sanitas Magisterium); 2019, pp: 60-70.
17. Yıldırım AB, Ay K. Yaşlı hastalarda polifarmasi ve ilaç etkileşimi. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45(5):17-21.
18. Onar E, Kapucu S. Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı: Polifarmasi. *Akad Geriatri* 2011;3:22-8.
19. Maxwell SR. Rational prescribing: the principles of drug selection. *Clin Med (Northfield Il)* 2016;16(5):459.
20. Solak Y, Erhan K, yoldaşcan B. Aile Hekimlerinin Akılcı İlaç Kullanımı ile İlgili Bilgi ve Tutumları. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2021;18(2):193-8.
21. Organization WH. The rational use of drugs: review of major issues. 1985. Internet: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/62311/WHO_CONRAD_WP_RI.pdf?sequence=1&isAllowed=y
22. Ambwani S, Mathur A. Chapter-2 Rational drug use. *Health administrator* 2006;19(1):5-7.
23. Gulhan R. Rational drug use in elderly. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2013;29(2):99-105.
24. Phillips DP, Bredder CC. Morbidity and mortality from medical errors: an increasingly serious public health problem. *Annu Rev Public Health* 2002;23(1):135-50.
25. Ahmadi F, Zarei E. Prescribing patterns of rural family physicians: a study in Kermanshah Province, Iran. *BMC Public Health* 2017;17(1):1-7.
26. Mollahaliloğlu S. Birinci basamakta akılcı reçete yazımı: Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü; 2011. Internet: http://www.akilci-ilac.gov.tr/wpcontent/uploads/2013/05/birinci_basamakta_akilci_recete_yazimi.pdf
27. Şendir M, Büyükyılmaz F, Çelik Z, Güzel E. Aile sağlığı merkezlerine başvuran bireylerde akılcı ilaç kullanım alışkanlıklarının belirlenmesi. *TAF preventive medicine bulletin* 2015;14(1): 15-22.
28. Elliott RA. Problems with medication use in the elderly: an Australian perspective. *Journal of Pharmacy Practice and research* 2006;36(1):58-66.
29. Alam K, Mishra P, Prabhu M, Shankar P, Palaian S, Bhandari R, et al. A study on rational drug prescribing and dispensing in outpatients in a tertiary care teaching hospital of Western Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2006;4(4):436-43.
30. Kerry Z. Yaşlılarda doğru ilaç kullanımı. *Ege tıp dergisi* 2015; 54: Ek Sayı / Supplement 62-73.
31. Panel AGSBCUE, Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, et al. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67(4):674-94.
32. Akıcı A, Uğurlu MÜ, Gönüllü N, Oktay Ş, Kalaça S. Pratisyen hekimlerin akılcı ilaç kullanımı konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Sted* 2002;11(7):253-7.

33. Benli A. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. Ankara Med J, 2015, 15(4):258-259.
34. Bahat G, Tufan F, Bahat Z, Tufan A, Aydın Y, Akpınar TS, et al. Comorbidities, polypharmacy, functionality and nutritional status in Turkish community-dwelling female elderly. Aging Clin Exp Res 2014;26(3):255-9.
35. Kalaça S. Sağlık hizmeti sunanların ve hizmet alanların akılcı ilaç kullanımındaki rolleri. topluma yönelik akılcı ilaç kullanımı. İçinde: Akıcı A (Ed) ss 2013:15-30.
36. Elkin N. Yaşlılarda Polifarmasi ve Akılcı İlaç Kullanımına Aile Hekimliği Yaklaşımı. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2020(11):279-90.

YAŞLILARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Prof. Dr. Özlem KURT AZAP

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Yaşlanmanın enfeksiyonlara eğilim yarattığı bilinmektedir. Yaşlı hastalarda en sık reçete edilen yeni ilaçlar antibiyotiklerdir. Bakımevlerinde ve huzurevlerinde antibiyotikler, sık kullanılan ilaçlar arasındadır (1). Altta yatan hastalıklar, çoklu ilaç kullanımı, ilaç etkileşimleri, farmakokinetik ve farmakodinamik dinamik değişiklikler nedeniyle yaşlılarda antibiyotik kullanımının ayrıca ele alınması önemlidir (2). Antibiyotiklerin optimum dozda kullanılması, istenmeyen etkiler ve ilaç etkileşimlerinin yanı sıra antimikrobiyal direncin önlenmesi/en aza indirilmesi açısından da çok önemlidir (3). Yaşlı hastalarda antibiyotik kullanımı konusunda tedavi rehberlerine uyum %46 olarak saptanmıştır; endikasyon ve süre açısından çoğunlukla uyumsuzluk söz konusudur (4). Yaşlılarda antibiyotik kullanımını iyileştirmek, direnci azaltmak için başta bakımevlerinde olmak üzere antimikrobiyal yönetim programlarının oluşturulup yürütülmesi son yıllarda önem kazanan bir konudur (5, 6, 7).

Yaşlılarda, immün yaşlanmanın ("*immune senescence*"; B ve T hücre fonksiyonlarında, doğal bağışıklıkta değişiklikler vb) yanı sıra cildin ve mukozanın bariyer fonksiyonlarındaki bozulma nedeni ile de enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. Enfeksiyonlar, yaşlı olmayanlara göre daha ağır seyredebildiğinden ve yaşlı insanların fizyolojik rezervleri yeterli olmadığından antibiyotik dozlarının yeterli düzeye ulaşması daha da önem kazanmaktadır. Bu nedenle, yaşlılara ilaç verilirken genellikle uygulanan "düşük başla, yavaş ilerle" (start low, go slow) yaklaşımı antibiyotikler için uygun değildir (8). Antimikrobiyal tedavide amaç enfeksiyon bölgesinde en yüksek antibiyotik konsantrasyonuna en kısa sürede ulaşılmasıdır; bu nedenle de antibiyotiklerin uygun olan dozda, en kısa sürede başlanması gerekmektedir.

Enfeksiyonların yaşlılarda genel durumu hızla bozması ve hastalığın ağır seyredebilmesi riski nedeniyle antibiyotik kullanımı oldukça yaygındır. Bakımevlerinde yapılan nokta prevelans çalışmalarında yaşlıların %7-10'unun antibiyotik kullandığı ve %50-70'inin bir yıl içinde en az bir kez antibiyotik kul-

landığı; kullanılan antibiyotiklerin %25-75'inin uygun olmadığı saptanmıştır (4, 9-11).

Yazının bu bölümünde antibiyotiklerin yaşlılarda kullanımı sırasında göz önünde bulundurulması gereken bazı başlıklara yer verilecektir. Yaşlanma ile birlikte vücutta meydana gelen değişiklikler ilaçların farmakokinetik, farmakodinamik parametrelerinin değişmesine yol açmaktadır. Ayrıca eşlik eden hastalık sayısı yaşla birlikte arttığından günlük olarak kullanılan ilaçları sayısı da artmaktadır; bu durum, ilaç etkileşimlerini ayrıntılı değerlendirmeyi gerektirmektedir. Antibiyotiklerin istenmeyen etkileri konusunda da yaşlılardaki durumu dikkatli izlemek gerekir. Özellikle ileri yaşlarda ve demans gibi durumlarda yaşlıların bilişsel fonksiyonlarının da azalması nedeniyle ilaçların unutulması, fazla alınması vb gibi sıkıntılar ortaya çıkabilmektedir.

Farmakokinetik Farmakodinamik Değişiklikler ve Antibiyotik Dozları

Farmakokinetik parametreler, yani emilim-dağılım-metabolizma-atılım, yaşla birlikte değişmektedir. Örneğin mide asiditesi azaldığından ve mide boşalma süresi uzadığından ilaçların emilimi değişmektedir. Karaciğer kitlesi ve karaciğere kan akımı azaldığından biyoyararlanım azalabilmekte; karaciğerden atılan ilaçların klirensi azalabilmektedir. Serum albümin düzeyi azaldığından proteine bağlanma oranı azalmaktadır (12). Vücuttaki yağ oranı arttığından, sıvı miktarı azaldığından ilaçların dağılımı değişmektedir. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azaldığından ilaçların renal klirensi azalmaktadır. Böbrek fonksiyon testleri açısından dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, vücuttaki kas kitlesi azaldığından serum kreatinin değerinin tek başına renal klirensi göstermekte yeterli olmayacağıdır; yani serum kreatinin değeri normal sınırlarda bile olsa renal fonksiyonların bozulmuş olabileceği akılda tutulmalı; kreatinin klirensi yaşa göre formüllerle hesaplanmalıdır. Bakımevlerinde kalanların %40-85'inde sarkopeni (kas azalması) görüldüğünden kreatinin değerlerinin düşük saptandığı bildirilmiştir (13). Elli yaşından itibaren kreatinin klirensinin her yıl yaklaşık %1 azaldığı bilinmektedir. ABD verilerine göre 60 yaş üzerindeki popülasyonun yaklaşık %20'sinde ileri düzeyde böbrek yetmezliği görülmektedir ve özellikle Avrupa'da, ABD'de hemodiyalize alınma oranları giderek artmaktadır (1, 14).

Farmakodinamik parametreler yani antibiyotik konsantrasyonu ve vücuttaki

klirik etkileri de yaşlılarda değişmektedir. İmmün yaşılanma nedeniyle makro-faj, nötrofil ve lenfositlerin fonksiyonlarında, pro-inflamatuvar sitokinlerin regülasyonunda, reseptör duyarlılığında değişiklikler olmaktadır. Kas kitlesinin azalması, malnütrisyon gibi nedenlerle bazı durumlarda yağ dokusunun da azalması nedeniyle ilaçların vücuttaki dağılımı değişmektedir. Ayrıca örneğın kas güçsüzlüğü nedeniyle yeterince öksürememe pnömoni sıklığını arttırmaktadır. Yeterince sıvı alımı olmadığı için üriner sistem enfeksiyonları, kardiyovasküler rezervin azalması nedeniyle organ perfüzyonunun azalması ve sonuçta sepsis tablosunun daha hızlı gelişmesi, kemik iliğı rezervinin azalması nedeniyle istenmeyen etkilere yatkınlık vb ortaya çıkmaktadır (1).

Yaşlılarda görülen siroz gibi kronik hastalıklarda da antibiyotik dozlarını planlamak güçleşmektedir; sirozu olan yaşlılarda antibiyotik dozlarına ilişkin net öneriler bulunmamaktadır (1, 15).

Antibiyotik dozlarının tüm bu değişiklikler göz önünde bulundurularak düzenlenmesi önemlidir ancak yaş grupları için yapılan ayrı çalışmalar olmadığından yaş gruplarına özgü antibiyotik dozları da belirlenmemiştir. Birçok makalede ve rehberde “terapötik düzey takibi” önerilmekle birlikte gerek dünyada gerek ülkemizde serum düzeyi laboratuvarıda ölçülebilen antibiyotiklerin sayısı çok azdır. Dolayısıyla, klinik pratikte, antibiyotiklerin yukarıdaki bilgileri göz önünde bulundurularak reçete edilmesi ve hastaların yakından izlenmesi önem kazanmaktadır.

İstenmeyen Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

Yaşlı hastalarda antibiyotik kullanımı sırasında ortaya çıkan istenmeyen etkiler diğeri yaş gruplarından daha sık görölmektedir. İstenmeyen etkilerin sıklığına ilişkin olarak 2007-2009 yılları arasında yürütölen bir çalışmada istenmeyen ilaç etkisi nedeniyle acil servise başvuranların %48’inin 80 yaş üzerinde olduğı saptanmıştır. Aynı çalışmada istenmeyen etkiler nedeniyle hastaneye yatışlarda beşinci sırayı antimikrobiyallerin aldığı bildirilmiştir (16). En sık görölen yan etkiler; alerjik reaksiyonlar, güçsüzlük, gastrointestinal sistem yakınmaları, nörolojik etkiler olarak sıralanmıştır. Hipotansiyon, güçsüzlük ve nörolojik yan etkiler yaşlılarda kafa karışıklığına ve düşmeye yol açabileceğı için ayrıca önem taşımaktadır (13). Örneğın kinolon kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek konfüzyon, güçsüzlük, tremor gibi istenmeyen etkiler

yaşa bağlanıp gözden kaçabilmektedir (17). Aminoglikozitlerin kullanımı sırasında nefrotoksisitenin yanısıra vestibülotoksisite de önemli bir sorundur ve düşmelere yol açtığı için hastalar dikkatli izlenmelidir (2).

Yaşlanma ile birlikte organ fonksiyonları azalmakta, kronik hastalıklar artmaktadır. Bu nedenle yaşlılarda günlük olarak çok sayıda ilaç kullanılmaktadır. “Polifarmasi” yani “çoklu ilaç kullanımı” ifadesine ilişkin olarak tam bir görüş birliği olmamakla birlikte genellikle “dört ve üzerinde ilaç kullanımı”nı tanımlamaktadır. Digoksin, kumadin, diüretikler, oral hipoglisemik ilaçlar, teofilin, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör blokörleri gibi ilaçlar sık reçete edilmektedir. Yaş gruplarına ve eşlik eden hastalıklara göre değişmekle birlikte bir makalede yaşlıların %39’unda çoklu ilaç kullanımı olduğu bildirilmiştir (18). İlaçların metabolizma veya atılım mekanizmaları üzerinden birbirlerinin serum düzeylerini düşürebilecekleri veya yükseltebilecekleri de akılda tutularak her bir ilaç ikilisi için etkileşim olup olmadığına ve etkileşim var ise nasıl bir düzenleme yapılması gerektiğine ilgili bilimsel tablolardan bakılmalıdır.

Antibiyotiklerin Veriliş Yolu

Yaşlılarda antibiyotiklerin hangi yolla verileceği de önemli bir başlıktır. Parenteral kullanımda karşılaşılabilecek sıkıntıların yanı sıra oral kullanım için de kısıtlılıklar vardır. Örneğin ABD’de yaşlıların %15’inde oral alımı kısıtlayacak düzeyde disfaji olduğu bildirilmiştir (19). Tabletlerin ve kapsüllerin kullanımının olanaklı olmadığı durumlarda süspansiyonlar, şuruplar kullanılabilir veya ilaçlar ezilerek su ile karıştırılarak verilebilir. Oral alamayan hastalarda beslenme tüpleri kullanılmaktadır ancak bu durumda da mide pH’sındaki, gastrointestinal sistem motilitesindeki değişiklikler nedeniyle ilaçların biyoyararlanımı değişebilmektedir (12). Beslenme tüplerinden ilaçların/antibiyotiklerin nasıl uygulanacağına ilişkin öneriler bulunmaktadır; örneğin ilaç verilmeden önce ve verildikten sonra tüplerin bir süre klemplenmesi gerekmektedir.

Antibiyotiklerin parenteral yolla verilmesi durumunda cilt bütünlüğünde bozulma, hematoma, flebit gibi sıkıntılarla karşılaşılmaktadır. Bu durum, antiagregan veya antikoagülan alan hastalarda daha sık görülmekte tedavinin devamını güçleştirmektedir (12). Parenteral tedavi süresini mümkün olan en kısa sürede tutmak bu komplikasyonların azalmasını sağlayabilecektir.

Fransa’da antibiyotiklerin subkutan uygulanmasına ilişkin çalışmalar yürütülmektedir ancak subkutan kullanım için onay almış antibiyotik henüz yoktur (20).

Bakımevlerinde Antimikrobiyal Yönetim

Dünyada 65 yaş üstü kişilerin yaklaşık %40’ının bakımevlerinde yaşadığı bildirilmektedir. (21). Yaşlılarda enfeksiyon belirti ve bulguları silik olduğundan ayrıca gelişen enfeksiyonlar ağır seyrettiğinden sık antibiyotik başlanmaktadır. Yaygın antibiyotik kullanımına bağlı olarak dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar her geçen gün artmaktadır. Yaşlılarda üriner kateter, gastrostomi tüpü gibi invaziv aletlerin kullanımı daha sık olduğundan dirençli mikroorganizmaların da yayılımı daha kolay olmaktadır (22). Bizim ülkemizde görünür bir sorun olmamakla birlikte dünyada *Clostridium difficile* enfeksiyonları yaşlılarda ve bakımevlerinde önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Bakımevlerinde artan çok ilaca dirençli bakteriler nedeniyle ABD’de ve diğer ülkelerde antimikrobiyal yönetim programları uygulanmaya başlanmıştır (23, 24). Yakın zamanda ABD’den yayımlanan bir çalışmada antimikrobiyal programların etkinliği 439 merkezde değerlendirilmiş ve antibiyotik kullanımının belirgin azaldığı saptanmıştır (7). Bakımevlerinde antibiyotik kullanımının sık nedenlerinden biri idrar kültürlerinde üreyen bakterilerdir. Üriner kateter kullanımı sık olduğundan çoğunlukla asemptomatik bakteriüri olarak değerlendirilmesi gereken bu klinik durumlarda antibiyotik verilmekte ve bu uygunsuz kullanım da antimikrobiyal direnci arttırmaktadır (25).

Yaşamın Sonunda Antibiyotik Kullanımı

Birçok ülkede ölümlerin yaklaşık yarısının hastanede gerçekleştiği bildirilmiştir (26). Bu ölümlerin çoğunluğunun yaşlı veya çok yaşlı grupta olduğu görülmektedir. Örneğin ABD’de 2010 yılında yapılan bir çalışmada hastanede gerçekleşen ölümlerin %75’inin 65 yaş ve üzerinde; %27’sinin 85 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür (27). Bu hastaların çoğu antibiyotik tedavisi almaktadır. Elbette her hasta, kendi koşullarında, bulgularına göre değerlendirilmelidir ancak hastanın iyileşmesine katkısı olmayacak antibiyotikleri vermek antimikrobiyal direnç oranlarının artmasına yol açabilecektir. Yaşamın son dönemindeki hastalara uygulanan antibiyotik tedavilerinin palyatif

(*comfort measures only*) tedavi olarak mı yoksa yaşam desteği (*lifesustaining*) olarak mı değerlendirilmesi gerektiği konusunda etik tartışmalar devam etmektedir (8). Her bir olgu “biricik” olduğundan olgu bazında karar verme zorunluluğu ortadadır ancak antibiyotik tedavisine başlama kararı sırasında giderek artan direnç oranları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç

Dünya Sağlık Örgütü, 2050 yılında dünya nüfusunun %22’sinin 60 yaş ve üzerinde olacağını bildirmiştir (28). Yaşlanmanın, enfeksiyonlara eğilim yaratmanın yanı sıra, ağır seyir için de risk faktörü oluşturduğu çalışmalarla ortaya konmuştur. Ayrıca -birçok başka hasta grubunda olduğu gibi- yaşlılarda da yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımı istenmeyen etkilerin sıklığı ile birlikte antimikrobiyal direncin de artmasına yol açmaktadır. Yaşlılarda enfeksiyonların zamanında tanınması, uygun antibiyotiğin, en kısa sürede, uygun dozda başlanması, ilaç etkileşimlerinin ve istenmeyen etkilerin yakın takip edilmesi tedavi başarısını ve yaşam kalitesini arttıracaktır. Yaşlılarda antibiyotik başlarken yol gösterici olabilecek tabloların, şemaların sayısı oldukça azdır ve bu konuda daha çok çalışmaya, bilgiye gereksinim vardır. Tedavi dozu, yolu, süresi, çoğunlukla hastanın durumu ve değerleri göz önünde bulundurularak mevcut bilgiler ve öneriler doğrultusunda belirlenmektedir. Hastanın yakın takip edilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinin yanı sıra istenmeyen etkilerin de ortaya konmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Falcone M, Paul M, Yahav D, Orlando G, Tiseo G, Prendki V, et al. Antimicrobial consumption and impact of antimicrobial stewardship programmes in long-term care facilities. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 562–9.
2. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40(7):997-1004. doi: 10.1086/428125. Epub 2005 Mar 4. PMID: 15824992.
3. Hubbard RE, O’Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 319–26.
4. Biedron, C, Chopra, T. Issues Surrounding Antibiotic Use in Older Adults. *Curr Transl Geriatr and Exp Gerontol Rep* 2, 151–158 (2013). <https://doi.org/10.1007/s13670-013-0050-9>

5. Wu JH, Langford BJ, Daneman N, Friedrich JO, Garber G. Antimicrobial Stewardship Programs in Long-Term Care Settings: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(2):392-399. doi:10.1111/jgs.15675
6. James Mauro, PharmD, Saman Kannangara, MD, Roman A Tuma, MD, 76. Optimizing Clinical Outcomes in Geriatric Patients through a Multidisciplinary Hospital Antimicrobial Stewardship Program, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 7, Issue Supplement_1, October 2020, Page S56, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439>.121
7. Katz MJ, Tamma PD, Cosgrove SE, et al. Implementation of an Antibiotic Stewardship Program in Long-term Care Facilities Across the US. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2): e220181. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0181
8. High KP. Infections in Older Adults (2020). (P. 3704-3710) In Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, Chicago.
9. Nicolle LE, Bentley DW, Garibaldi R, Neuhaus EG, Smith PW. Antimicrobial use in long-term-care facilities. SHEA long-term-care committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(8):537-45.
10. Mylotte JM. Measuring antibiotic use in a long-term care facility. *Am J Infect Control*. 1996;24(3):174-9.
11. Lee YL, Thrupp LD, Friis RH, Fine M, Maleki P, Cesario TC. Nosocomial infection and antibiotic utilization in geriatric patients: a pilot prospective surveillance program in skilled nursing facilities. *Gerontology*. 1992;38(4):223-32.
12. Giarratano A, Green SE, Nicolau DP. Review of antimicrobial use and considerations in the elderly population. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr 17; 13: 657-667. doi: 10.2147/CIA.S133640. PMID: 29713150; PMCID: PMC5909780.
13. Bauer JM, Kaiser MJ, Sieber CC. Sarcopenia in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9: 545-51.
15. United States Renal Data System (USRDS). <https://www.usrds.org/annual-data-report/> (Erişim tarihi: 29 Nisan 2022)
16. Pea F. Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 24: 18-22.
17. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002-2012.
18. Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010 Mar 1;27(3):193-209. doi: 10.2165/11531490-000000000-00000. PMID: 20210367.
19. Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander M, Svardsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1004-9.
20. Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Crary MA. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging*. 2012; 7: 287-298.

21. Ferry T, Lodise TP, Gallagher JC, Forestier E, Goutelle S, Tam VH, Mohr JF 3rd, Roubaud-Baudron C. Outpatient Subcutaneous Antimicrobial Therapy (OSCAT) as a Measure to Improve the Quality and Efficiency of Healthcare Delivery for Patients With Serious Bacterial Infections. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 23; 7: 585658. doi: 10.3389/fmed.2020.585658. PMID: 33425938; PMCID: PMC7785854.
22. Stalam M, Kaye D. Antibiotic agents in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18: 533–549, viii.
23. Fleming A, Bradley C, Cullinan S, Byrne S. Antibiotic prescribing in long-term care facilities: a meta-synthesis of qualitative research. *Drugs Aging*. 2015; 32(4):295–303.
24. Smith PW, Bennett G, Bradley S et al. SHEA/APIC guideline: infection prevention and control in the long-term care facility, July 2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 785–814.
25. Beckett CL, Harbarth S, Huttner B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jan;21(1):3-9. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.018. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25636920.
26. Smith PW, Watkins K, Miller H, et al. Antibiotic steward-ship programs in long-term care facilities. *Ann Long-Term Care Clin Care Aging*. 2011;19(4):20–5.
27. Broad JB, Gott M, Kim H, Boyd M, Chen H, Connolly MJ. Where do people die? An international comparison of the percentage of deaths occurring in hospital and residential aged care settings in 45 populations, using published and available statistics. *Int J Public Health* 2013; 58: 257–67.
28. Hall MJ, Levant S, DeFrances C. Trends in Inpatient Hospital Deaths: National Hospital Discharge Survey, 2000–2010. *NCHS Data Brief* 2013; 118 :1–8.
29. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/10-facts-on-ageing-and-health> (Erişim tarihi: 29 Nisan 2022)

YAŞLILARDA ANTİROMATİZMAL İLAÇ KULLANIMI

Prof. Dr. Yeşim GÖKÇE KUTSAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D.

Bireyler arasında bu kadar farklılıklar olmasa idi;
tıp bir “SANAT” değil, sadece bir “BİLİM” olurdu.

Sir William Osler, 1892

Hekimlerin yaşlanan nüfusun gereksinimlerini en iyi şekilde karşılamak üzere eğitim almaları ve deneyim kazanmaları; yaşlı bireylerin toplum içinde aktif olmalarına, aktif yaşlanma şansına ve hakkına sahip olmalarına önemli bir katkı sağlayacaktır. Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Gerontoloji ve Geriatri Birliği (International Association of Gerontology and Geriatrics-IAAG) tarafından hazırlanan deklarasyonda tıp eğitiminde yaşlılarda reçeteleme ve akılcı ilaç kullanımı ilkelerinin bilinmesi gerektiği önemle vurgulanmaktadır (1). Yaşlı sağlığı açısından önemli bir sorun olarak karşımıza çıkan bu soruna çözüm üretme noktasında değişik uzmanlık dallarının sadece kendi bilgi ve deneyimleri değil, ayrıca bunların çok yönlü paylaşımı ve hekimlere sürekli tıp eğitimi ve sürekli mesleki gelişim etkinlikleri kapsamında yaşlılarda reçete yazma ilkeleri konusunda verilecek eğitimin yaygınlaşması da yararlı olacaktır.

Bilindiği gibi, çoklu faktörlerin karmaşıklığı ve çeşitli risk faktörlerinin sinerjik etkileri nedeniyle ortaya çıkan “geriatrik sendromlar”dan biri, yaşlı sağlığı açısından dünya çapında önemli bir sorun gibi görünen ve morbidite/mortalite oranlarını olumsuz etkileyen çoklu ve uygunsuz ilaç kullanımıdır (2, 3).

ÇOKLU VE UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMI

Yoğun çoklu ilaç kullanımının (polifarmasi) ileri yaştaki kişilerin günlük yaşam aktiviteleri açısından ciddi risk oluşturduğu saptanmış olup, çoklu ilaç kullanımının morbidite, aşırı ilaç kullanımının ise mortalite açısından önemli göstergeler olduğu düşünülmektedir.

Bu sorunun dikkatle ele alınması gerektiği vurgulanmış olsa da klinik uygulamalarda istenen farkındalığa ulaşılammakta ve halen bazı soru işaretleri bulunmaktadır. İlaç etkileşimlerinin ve istenmeyen yan etkilerin görülme sıklığı, çoklu ilaç kullanımındaki artışla birlikte katlanarak artmaktadır. Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerindeki 1430 yaşlıyı değerlendiren bir çalışmada, çoklu ilaç kullanımının yaş, cinsiyet, medeni durum, çocuk sayısı, emeklilik durumu ve kronik tıbbi durumların varlığı gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olduğu, ancak eğitim durumu ile ilişkili olmadığı görülmüştür (4). Yine Türkiye'de 8 merkezden 65 yaş üstü 675 kişi incelenmiş, çoklu ilaç kullanımı olmayan (0-4 ilaç) ve olan (≥ 5 ilaç) şeklinde kategorize edilmiştir. Katılımcıların fiziksel işlev değerlendirilmesinde "fiziksel aktivite düzeyleri, Holden ambulasyon skorları, yürüme hızları ve el kavrama güçleri" temel alınmıştır. Ayrıca "Mini Beslenme Değerlendirmesi (Mini Nutritional Assessment)" ne dayalı beslenme durumları ve "Epidemiyolojik Araştırmalar Merkezi Depresyon Ölçeği (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)" ne dayalı olarak psikolojik durumları incelenmiştir. Komorbidite durumlarının değerlendirilmesinde ise Charlson Komorbidite İndeksi kullanılmıştır. Araştırma popülasyonunda çoklu ilaç kullanımı varlığı %30 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında fiziksel aktivite düzeyi, ambulasyon skoru ve beslenme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca yine gruplar arasında el kavrama gücü, beslenme değerlendirme skoru, komorbidite skoru açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu çalışmanın ışığında yazarlar, çoklu ilaç kullanımının 65 yaş ve üzeri yaşlılarda fiziksel fonksiyon, beslenme ve depresyon ile anlamlı bir ilişki içinde olduğu sonucuna varmışlardır. Her biri geriatrik sendrom olarak tanımlanan bu klinik durumlar arasındaki ilişkiler, klinik pratik uygulamalarda morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasına özellikle dikkat edilerek değerlendirilmelidir (5).

Yaşlanmayla birlikte organlarda ve organ sistemlerinde ortaya çıkan değişiklikler sonucunda, vücudun çeşitli stres ve değişen koşullara adaptasyonu azalmıştır. Dolayısıyla yaşlılarda sadece hastalıkların klinik boyutu ve bununla bağlantılı olarak tanısal mantık değil, tedavi yaklaşımları da özellik arz etmektedir. Yaşlılarda hastalıkların mekanizması ve nedenleri değerlendirildikten sonra, bu duruma özgü tedavi yöntemini belirlemek gerekir. Çeşitli seçeneklerin içinden etkinliği ve güvenilirliği kaliteli, bilimsel araştırma ve yayınlarla kanıtlanmış olan ilaç seçilmeli ve yaşlı hastaya özgü bir dozaj şeması hazırlanmalıdır (6).

İleri yaştaki çoklu sağlık sorunları ile boğuşan hastaların ilaç kullanımının en aza indirgenmesinin ilk ve temel tedavi ilkesi olması gerektiği vurgulanmaktadır.

Özellikle tedavi başarı oranı düşük, çok sayıda komorbiditeleri olan ileri yaş grubunda genel olarak benimsenen “Düşük dozla başla ve yavaş artır (*Start low, go slow*)” ilkesi, “Çoğu ilacı kes, kullanılacakların dozunu azalt (*Stop most, reduce dose*)” olarak değiştirilmektedir.

Amerikan Geriatri Derneği Beers Kriterleri, çoğu durumda veya belirli hastalıklarda veya koşullarda olduğu gibi belirli durumlarda yaşlı yetişkinler tarafından genellikle en iyi şekilde kaçınılması gereken potansiyel olarak uygun olmayan ilaçların açık bir listesi olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Geriatri Derneği, halihazırda tespit edilmiş olan bazı olumsuz yönleri göz önünde bulundurarak 2011 yılından bu yana kriterleri güncellemekte ve bu güncellemeleri 3 yıllık bir döngüde gerçekleştirmektedir. 2015’ten bu yana yayınlanan kanıtlar ışığında, son güncelleme farklı disiplinlerden bir grup uzman tarafından yapılmış ve sağlık yöneticileri tarafından yaygın olarak kullanılan klinisyenler, eğitimciler, araştırmacılar ve düzenleyicilere yönelik 2019 yılı güncellemesi yapılarak yeni kriterler belirlenmiştir (7).

Özellikle multimorbid yaşlılarda, uygun olmayan reçetelemeyi en aza indirmek açısından reçete yazma eğitiminin artırılması, klinik eczacılarla klinisyenler arasında yakın iletişimin sağlanması ve yaşlıların reçetelerinin uygunluğuna yönelik olarak önerilen STOPP / START tarama araçlarındaki kriterlerin kullanılması öncelikle elektronik reçeteleme için faydalı bulunmaktadır (8).

Romatoloji alanındaki klinik uygulamalarda çoklu ilaç kullanımı romatoid artirit hastalarında basit fakat değerli bir belirteç olarak tanımlanmaktadır. Kullanılan ilaçların sayıları hekimlerin hastanın tedavisini kişiselleştirmelerine yardımcı olabilir. Hastalık modifiye edici ilaç tedavilerinden sonra alınan her ilave ilaç biyolojik tedaviye başlarken iyi bir tedavi yanıtı elde etme olasılıklarını %8 daha düşürmekte ve istenmeyen yan etki görülme riskini de %13 artırmaktadır. Kuşkusuz bunun kesin olarak doğrudan bir nedensel bağlantı olduğu ve çoklu ilaç kullanımının azaltılmasının bu riskleri değiştireceği söylenemez. Bechman ve arkadaşlarının çalışması epidemiyolojik analizlerde olgulara yönelik uyarılama yapılabilmesi için geçerli bir önlem olarak rutin bakım veri setlerinden kolayca çıkarılan ilaç sayımını desteklemektedir (9).

GERONTOROMATOLOJİ

Gerontoromatoloji perspektifinden bakıldığında otoimmün ve inflamatuvar romatizmal hastalıkların yaşlılarda genç erişkinlere göre bazı belirgin özelliklere sahip oldukları dikkati çeker. Son yıllardaki araştırmalardan elde edilen veri birikimi, yaşlı bireylerde romatizmal hastalıkların özelliklerinin altında yatan mekanizmalara ilişkin bilgileri artırmıştır. Romatizmal hastalıkların yaşlılarda klinik anlamda farklı başlangıçlar sergilemesi ve otoimmün inflamasyon anlamında değişik seyirler izlemesi gençlerden farkını vurgulamaktadır. Serbest radikallerin ve spontan sapmaların tetiklediği moleküler düzeydeki ilerleyici hasar birikimi ve biyokimyasal yollardaki değişiklikler inflamatuvar yaşlanmaya katkıda bulunan faktörler gibi görünmektedir. Ayrıca biyomekanik faktörler ve komorbiditeler yaşlılarda görülen romatizmal hastalıkların seyrini etkileyebilir (10).

Elbette bununla ilgili birkaç detayın göz önünde bulundurulması gerekir. Yaşlılarda;

- a- İnflamasyon belirteçleri daha yüksektir,
- b- Otoantikör prevalansı artar,
- c- Kanıta dayalı tanı kriterleri yaşlı popülasyon açısından uygun/doğru olmayabilir,
- d- Komorbiditelerin, çoklu ilaç kullanımının ilaçların farmakokinetiğinde ve farmakodinamiğinde değişikliklere neden olabileceği dikkate alınmalıdır.

Bu bağlamda, yaşlılarda romatizmal sorunların tanısı ve tedavisi genellikle zordur, kapsayıcı ve bütüncül bir bakış gerektirir (10).

Yaşlı bireyler hem non-inflamatuvar, hem de otoimmün inflamatuvar romatizmal hastalıklar için potansiyel hedeflerdir. İlerleyen yaşla birlikte artan romatolojik sorunların insidansı göz önüne alındığında, yaşlı nüfusa güvenli ve etkili farmakoterapi sağlamak sağlık hizmeti sunanlar için devam eden bir mücadele olarak tanımlanabilir (11).

Otoimmün inflamatuvar romatizmal hastalıkları olan yaşlı erişkinlerde, antiromatizmal tedavinin dikkatli yönetimi zorunludur. Hastalık aktivitesini kontrol etmek sadece ağrı yönetimi ve yaşam kalitesi için değil, aynı zamanda eklem dışı komplikasyonları önlemek için de önemlidir. Öte yandan, antiromatizmal

ilaç tedavisi sırasında, yaşlı bireyler genç nüfusa göre daha fazla istenmeyen yan etkiler yaşayabilirler. Bu nedenle tedavi öncesinde hastaların komorbiditeler ve majör organ işlevselliği açısından titizlikle değerlendirilmesi önerilir.

Tedavinin başlatılmasından sonra, istenmeyen yan etkilerin yakından izlenmesi gereklidir. Çoklu ilaç kullanımının yaşlılarda istenmeyen yan etkiler için bağımsız bir risk faktörü olduğu göz önüne alındığında, uygun olmayan reçetelemeyi en aza indirmek, uygun reçete yazma stratejileri geliştirmek ve bireysel temelli bir tedavi protokolü oluşturmak yararlı olacaktır.

ANTIROMATİZMAL İLAÇLAR

Antiromatizmal ilaçlar grubunda steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, glukokortikoidler, konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar, hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar ve biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar yer almaktadır.

I- Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar

Steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİİ) siklooksijenaz yolunun inhibisyonu yoluyla inflamasyonu baskılayan geniş bir ilaç spektrumudur. Diklofenak, etodolak, indometazin, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, naproksen, metamizol, meloksikam, nimesulid bu grupta yer alan ilaçlardan örneklerdir. Önemli antiinflamatuvar ve analjezik etkileri göz önüne alındığında, SOAİİ yaşlı hastalarda en çok reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır (12).

Yaşlılarda SOAİİ kullanımı için ana klinik endikasyonlar osteoartrit ve otoimmün / inflamatuvar romatizmal hastalıklardır. El, kalça ve diz osteoartritinin tedavisi için Amerikan Romatoloji Koleji / Artrit Vakfı Kılavuzuna (*American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline*) göre, oral SOAİİ osteoartritin farmakolojik yönetiminin temelini oluşturmaktadır (13).

Osteoartritin anatomik lokalizasyonundan bağımsız olarak, oral SOAİİ'nin ilk oral farmakolojik tedavi olarak tavsiye edilmesine karşın yaşlılarda oral SOAİİ kullanımıyla ilgili güvenlik sorunları olabilir. Daha düşük sistemik maruziyetleri göz önüne alındığında, diz ve / veya el osteoartriti olan hastalarda oral SOAİİ kullanılmasından önce topikal SOAİİ düşünülebilir. Bununla birlik-

te, eklem derinliği nedeniyle, kalça osteoartrisinde fayda sağlama olasılığı düşüktür (13).

SOAİİ çok sayıda yan etkiye neden olabilir. Unutulmamalıdır ki, ileri yaş SOAİİ ile ilişkili istenmeyen yan etkiler açısından bağımsız risk faktörlerinden biridir. Yaşlılarda SOAİİ'nin yan etkileri esas olarak gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem ve böbrek ile ilgilidir. Komorbiditeler, çoklu ilaç kullanımı (günde 4'ten fazla ilaç) ve bazı ilaçlar (örn. kortikosteroidler, kalsiyum antagonistleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, dijital glikozitler, diüretikler, beta blokörler, warfarin, klopidoğrel ve diğer antikoagülanlar / antiplatelet ajanlar) gastrointestinal kanama / ülserasyon riskini artırabilir (12).

Gastrik / duodenal ülser öyküsü olan hastalarda aspirin > 325 mg / gün ve diğer COX-2 seçici olmayan SOAİİ'den kaçınılması tavsiye edilmektedir, diğer alternatif ilaçlar etkili değilse gastroprotektif ilaçlarla alınabilir. Buna karşın yaşlılarda proton pompa inhibitörleri veya misoprostol ile gastroproteksiyo-nun gastrointestinal yan etki riskini kesin olarak ortadan kaldırmadığı da belirtilmektedir (7).

Kardiyovasküler yan etkiler (hipertansiyon, ödem, trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme) yaşlılarda SOAİİ'ye bağlı olarak ikinci sıklıkta görülen yan etkilerdir. Semptomatik kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda SOAİİ'den kaçınılmalıdır. Asemptomatik kalp yetmezliği olanlara gelince, SOAİİ'nin dikkatli kullanılması önerilmektedir (7).

Prostaglandin ve tromboksan sentezinin inhibisyonu da böbrek vazokonstriksiyonuna ve böbrek perfüzyonunun azalmasına katkıda bulunabilir. SOAİİ elektrolit dengesizliğine, azalmış glomerüler filtrasyon hızına, akut interstisyel nefrite, renal papiller nekroza ve kronik böbrek hastalığına neden olabilir. Bu nedenle, glomerüler filtrasyon hızı <30 mL / dak olan hastalarda COX seçici veya COX seçici olmayan SOAİİ'dan kaçınılmalıdır. Ayrıca, SOAİİ'nin metotreksatın renal atılımını azaltabileceği ve bunun da metotreksat toksisitesine yol açabileceği bilinmelidir (12).

SOAİİ'nin toplumda yaşayan yaşlılarda en sık kullanılan veya kötüye kullanılan ilaçlar arasında olduğu düşünülerek, SOAİİ için doğru ve uygun endikasyonların belirlenmesi esastır. Ayrıca, planlanan her SOAİİ tedavisinin risk/yarar oranı titizlikle düşünülmelidir. Öte yandan, özellikle 75 yaş ve üstü hastalar için SOAİİ dozunu ve tedavi süresini minimumda tutmak faydalı olacaktır (7, 12).

Yaşlılarda temel ilkeler olarak; SOAİ grubunun etki mekanizması ve potansiyel yan etkileri bilinmeli, güncel kılavuzlar izlenmeli, etkin olan dozun en düşüğü, mümkün olduğunca kısa süre kullanılmalı, olası gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler toksisite açısından monitörize edilmeli, hasta bazında yarar/zarar oranları iyi hesaplanmalıdır. Ayrıca pleiotropik etki (birden fazla yarar) varlığı göz önünde bulundurulmalıdır; SOAİ'nin demanstan koruma, adale performansını geliştirme, üriner inkontinansı iyileştirme, bazı spesifik kanserlerin riskini azaltma özelliklerini destekleyen bazı kanıtlar olmakla birlikte, bu ilaçların düşme riskini, psikiyatrik sorunları ve inme riskini artırdığı da bildirilmekte olup, bu uyarıların özellikle yaşlı sağlığı açısından göz önünde bulundurulması gerekmektedir (12).

II- Glukokortikoidler

Yaşlılarda romatizmal hastalıklarda glukokortikoid kullanımı, bu yaş grubunda polimiyalji romatika ve polimiyaljik başlangıçlı inflamatuvar artrit prevalansının daha yüksek olmasına bağlı olabilir. Polimiyaljiya romatikada glukokortikoidin yan etkileri normal popülasyona göre 2,5 kat artmıştır. Düşük doz (10-20 mg/gün prednizon) glukokortikoid tedavisi, birkaç gün içinde klinik semptomları ve inflamasyonun laboratuvar kanıtlarını düzeltmeye yeterlidir. Hastalık aktivitesinin izlenmesi ve alevlenme dönemlerinin saptanması, klinik semptomların ve eritrosit sedimentasyon hızı ve/veya C-reaktif protein kombinasyonu ile yapılmalıdır.

Polimiyalji romatika dışı romatizmal hastalığı olan yaşlılarda, glukokortikoid kullanılması gerekiyorsa düşük doz olarak verilmelidir. Etkili ve ucuz olmasına rağmen, yaşlılarda hipertansiyon, insülin direnci, kilo alımı, azalmış kemik mineral yoğunluğu / kırılabilirlik kırıkları, enfeksiyonlar, mide ülseri / kanaması, adrenal supresyon ve mortaliteden potansiyel olarak sorumlu olabilirler (14, 15).

Oral glukokortikoidler, özellikle 5 mg ve üzeri prednizon eşdeğeri dozlarda, ciddi enfeksiyonlarda doza bağımlı bir risk taşır. Bu nedenle, yaşlı hastaların uzun süreli farmakolojik yönetiminde kullanımlarını en aza indirmek için adımlar atılması gerekmektedir. Deliryuma neden olma / kötüleşme potansiyelleri nedeniyle delirium riski yüksek olan yaşlı erişkinlerde oral ve parenteral glukokortikoidlerden kaçınılmasını önerilmektedir. Ayrıca, gastrointestinal yan etki riskinin artması nedeniyle glukokortikoidlerin SOAİ ile birlikte kul-

lanılmaması; bu mümkün değilse, titiz gastrointestinal koruma uygulanması şiddetle tavsiye edilmektedir (7).

III- Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, enflamatuvar ve / veya otoimmün romatizmal hastalıkları olan yaşlı hastalarda sıklıkla kullanılır. Bu grup konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçları, hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici ilaçları ve biyolojik hastalık modifiye edici ilaçları içerir (11).

A- Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar

Sentetik hastalık modifiye edici ilaçların temel örnekleri metotreksat, sülfasalazin, leflunomid, hidroksiklorokin/klorokin ve tofasitinib ve apremilast [betan-court] gibi küçük molekül inhibitörleridir (11).

Metotreksat -Metotreksatın güvenlik profiline ilişkin verilerin çoğunluğunun genç ve orta yaşlı erişkinlerden elde edilmesine rağmen, romatoid artrit tedavisi gören hastaların %40 kadarının >60 yaş olduğu tahmin edilmektedir. Bu durumda yaşlı hastalarda artan ilaç toksisitesi böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olabilir. Bununla birlikte haftalık 7.5mg metotreksat ile tedavi edilen >65 yaş (ortalama yaş 78.8 yıl) romatoid artritli 33 hastanın retrospektif kayıtlarının incelemesinde ciddi yan etki bildirilmemiştir. Karaciğer enzimlerinde yükselme saptanan olgularda ise, eşlik eden SOAİİ kullanımına bağlı gastrointestinal irritasyon da olduğu saptanmıştır. Haftalık 10 mg metotreksat tedavisi uygulanan ve 8 yıl izlenen 469 romatoid artritli hastada tedaviye başlama yaşının (65 üstü veya 65 altı) istenmeyen yan etkiler açısından fark oluşturmadığı, yaşın metotreksat etkinliğini veya toksisitesini etkilemediği bildirilmiştir (16).

Altmışbeş yaş sonrası romatoid artrit gelişen ve son bir yılda metotreksat kullanan hastalarda kardiyovasküler hastalık görülme oranında %20 azalma bildirilmiştir (17).

Yaşlılarda renal fonksiyonlarda yaşlanmaya bağlı bir azalma olacağı için bu grup hastalar metotreksat ve SOAİİ beraber kullanılacağı zaman dikkatle (iki

ayda bir kreatinin klirensi bakılarak) izlenmelidir. Hastaların metotreksat tedavisini bırakma nedenleri etkinlik olmamasından ziyade toksisitedir ve metotreksat toksisitesini yaştan ziyade renal fonksiyonlar belirlemektedir. Klinik uygulamada optimal hastalık kontrolü için metotreksatın idame doz aralığı, farklı hastaların, özellikle farklı hastalıkları için değişik doz uygulamasını gerektirmektedir. Nefrotoksisite riski olan (SOAİİ gibi) veya metotreksatın protein bağlanma bölgelerinden yer değiştirmesine neden olan ilaçların birlikte uygulanması, metotreksat toksisitesini önemli ölçüde artırır. Metotreksat ile ilişkili hepatotoksisite için risk faktörleri şunlardır: kümülatif metotreksat dozu, folat takviyesi eksikliği, öyküde karaciğer hastalığı, aile öyküsünde kalıtsal karaciğer hastalığı, diğer hepatotoksinlere maruz kalma, mevcut alkol kullanımı, diğer hastalık modifiye edici ilaçların eşzamanlı kullanımı, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve obezite (16).

Sulfasalazin-İleri yaş grubundaki hastalarda sulfasalazinin eliminasyon yarı ömrü daha uzundur, gençlere göre bulantı ve kusma gibi yan etkilere bağlı tedaviden ayrılma oranı daha yüksektir. Ayrıca yaşlılarda beslenme yetersizliği olabilmekte, bu durum folat eksikliğine yol açarak hematolojik toksisitenin daha yüksek oranda olması ile sonuçlanabilmektedir. Sulfasalazinin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını, kardiyoprotektif etkileri olduğunu ve sulfasalazin kullanılırken digoksin seviyelerinin %25 oranında azalabildiğini bildiren çalışmalar da vardır (18,19).

Leflunomid-Leflunomidin akılda bulundurulması gereken yan etkileri gastrointestinal sistemde diyare, bulantı, karın ağrısı ve hepatik enzimlerde yükselmedir. Hipertansiyon ile ilgili olarak; hâlen mevcut olanlarda %10 artış, yeni başlangıç görülme oranı ise %2'nin altında olarak bildirilmektedir. Alopesi, döküntü, baş ağrısı, anoreksiya, parestezi, nadiren Stevens-Johnson sendromu, epidermal nekroliz, pansitopeni ve agranülositoz görülebilir. Metotreksat ile birlikte kullanımda pansitopeni riski artabilir.

Yaşlı romatoid artrit ve psöriyatik artrit hastalarında kullanılabilir. İlacın güvenlik profili genç hastalardan farklı bulunmamıştır ve yaşlılarda leflunomidin klinik açıdan önemli ilaç etkileşimleri yoktur. Fakat yaşlı kişilerde leflunomid tedavisi sırasında yükleme dozu önerilmemektedir (6, 20).

Hidroksiklorokin/klorokin-Bu grupta yer alan hidroksiklorokin dozu 6,5 mg/kg/gün'ü, klorokin dozu ise 4 mg/kg/ gün'ü aşmamalıdır. Yaşlılarda etkinin başlaması yavaş olabilir (altı ay hatta dokuz ay). Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla daha dikkatli izlem gerekir. Yan etki olarak gastrointestinal sistemde bulantı, abdominal rahatsızlık hissi, diyare, ciltte döküntü, depigmentasyon, tinnitus, baş ağrısı, kardiyomiyopati, kalp bloğu ve diskineziye neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Ayrıca digoksin bağlanma bölgelerinden yer değiştirerek ve renal klirensi azaltarak serbest digoksin seviyelerini artırır. Böbrek yetmezliği olan yaşlılarda retinal hasar riski daha fazla olabilir. Senil makula dejenerasyonu hidroksiklorokin ile ilişkili retinopatiye benzer (6, 21).

Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç kullanan yaşlı romatoid artrit hastalarında ilaç retansiyonu ve yan etki görülme oranları genç erişkinler ile benzer bulunmuştur (22).

B- Hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar

Hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar grubundaki tofasitinib bir janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. Orta ya da şiddetli romatoid artritli hastalarda günde iki kez 5 mg dozunda, biyolojik konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar ile birlikte veya tek olarak kullanılabilir (23, 24).

Sistemik bir literatür taraması ve JAK inhibitörlerinin randomize kontrollü çalışmalarının meta-analizi, JAK inhibitörleri ile herpes zoster enfeksiyonu insidansının romatoid artrit popülasyonu için beklenenden daha yüksek olduğunu bildirmiştir (25).

Öte yandan, Kivitz ve ark. konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçları tolere edemeyen romatoid artrit hastalarında tofasitinib ile monoterapinin, kombinasyon tedavisine kıyasla daha az güvenlik sorunu oluşturacağını bildirmektedirler (26).

Beş faz 3 çalışmasından ve iki açık etiketli uzun süreli uzatma çalışmasından elde edilen verilerin, tofasitinib alan romatoid artritli yaşlı hastaların, gençlere benzer bir tedavi yanıtı olasılığına sahip olduğunu ortaya koyduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, romatoid artritli genç hastalara kıyasla ciddi istenmeyen yan etkiler saptandığı ve ilaç kesilme riskinin daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (27). Özellikle 50 yaşın üzerinde eşlik eden kardiyovaskü-

ler risk faktörleri olan hastaları JAK inhibitörleri ile tedavi ederken derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi potansiyel yan etkiler klinisyenler tarafından göz önünde bulundurulması gereken önemli hususlardır.

Aynı zamanda, JAK inhibitörlerinin gelişmiş seçiciliğinin, bu ilaçların güvenli kullanımı için rafine bir yaklaşıma ışık tutabileceği de ifade edilmektedir (28).

Barisitinib, apremilast ve upadasitinib de bu grupta yer alan ilaçlardır (11, 29).

Betancourt ve arkadaşları oral hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçları ve yeni küçük moleküllü inhibitörleri inceledikleri makalelerinde; a-ileri yaşlarda bağışıklık sistemindeki değişikliklerin, b-ilacın farmakokinetik ve farmakodinamiğindeki değişikliklerin, c-çoklu ilaç kullanımının, d-ilac-ilac etkileşiminin, e-kognitif fonksiyon bozukluğunun istenmeyen yan etki riskine yol açabileceğini bildirmişlerdir (11).

C- Biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar

Bu grupta adalimumab, etanersept, sertolizumab, golimumab, infliksimab, ritüksimab, abatasept, tosilizumab yer almaktadır.

Tosilizumab, ritüksimab ve abataseptin tolerabilitesi ve etkinliği gençlerde ve yaşlılarda benzerlik göstermekte, yaşlılarda artan kardiyovasküler hastalık ve kanser riski biyolojiklerden bağımsız görünmektedir. Buna karşın araştırma sonuçlarına göre; biyolojik ajan kullanan yaşlılarda ciddi enfeksiyon riski gençlerden daha yüksektir (30).

Biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar ile tedavi edilen yaşlı hastalar enfeksiyöz hastalıklar (ör: tüberküloz rekürrensi), infüzyon reaksiyonları, nörolojik sorunlar, transaminazlarda yükselme, gastrointestinal sistem sorunları, non-melanoma kanser gibi ciddi yan etkiler yaşayabilirler.

Akter ve arkadaşlarının çalışmasında biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar arasında en sık kullanılan ilacın TNF inhibitörleri olduğu ve 75 yaş ve üzerinde olan hastalarda önemli ölçüde daha fazla ve ciddi istenmeyen yan etki riski ortaya çıktığı bildirilmektedir (31).

Biyolojik ajanlar arasındaki aralığın artırılması veya bunların tamamen kesilmesi, sağlık ekonomisi yanı sıra güvenlik nedenleriyle de düşünülen uygulamalardır. Bazı araştırmacılara göre; biyolojik ilaçlar geleneksel sentetik

hastalık modifiye edici ilaçlardan daha pahalı olduğundan ve daha ciddi istenmeyen yan etkilere neden olabileceğinden, romatoid artrit tedavisinin yönetiminde bir sonraki adım, biyolojik ilaç kullanılmadan remisyonu sürdürme çabalarını değerlendirmek olmalıdır.

Ladhari ve arkadaşları tarafından romatoid artritli hastalar üzerinde planlanan prospektif, açık etiketli çalışma kapsamına alınan 13 hastaya her 4 haftada bir tosilizumab infüzyonları uygulanmış. Beş hastanın birinde ilaç reaksiyonu (nötropeni) ve diğerlerinde alevlenme olduğu için ilaç kesilmiş. Tosilizumab ile başarılı uzun süreli remisyona ulaşan hastalar sekonder yetmezliği olanlara göre anlamlı olarak daha gençmiş. Ek olarak, yazarlar pozitif romatoid faktör ve anti-sitrüline peptid antikoru olan romatoid artrit hastalarının 2 yıllık takip süresi boyunca önemli ölçüde daha fazla sayıda alevlenme yaşadıklarını kaydetmişler, sekonder yetmezliği olan hastaların başarılı uzun süreli remisyona ulaşan hastalardan anlamlı olarak daha yaşlı olduklarını bildirmişlerdir (32). Ozen ve arkadaşları da ileri yaşın, biyolojik ilaçlarla tedavi edilen romatoid artritli hastalarda ciddi enfeksiyonlar için bir risk faktörü olduğu bulmuşlardır (33).

Romatoid artritli 661 yaşlı hastanın incelendiği retrospektif bir araştırmada ise, hastaların %51.2 sinde (%25.1 inde etkisizlik nedeniyle ve % 11.8 inde toksisite nedeniyle) tedavinin sonlandırıldığı bildirilmiştir (34). On dört yıl süren retrospektif bir başka araştırmanın sonuçları da biyolojik ilaçların kullanıldığı hastalarda en sık tedavi sonlandırma nedeninin enfeksiyonlar olduğunu göstermiştir (35).

Oral hastalık modifiye edici ilaçların hepsinin kendilerine özgü izleme gereksinimleri ve spesifik istenmeyen yan etki/advers reaksiyon profilleri vardır. Romatoid artritli hastalarda kardiyovasküler olayların azaltılması lehine en güçlü verilere sahip ilaçlar; metotreksat, oral metotreksat, sülfasalazin ve hidroksiklorokin kombinasyonu ile tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü biyolojik maddeler ve abatacept olarak bildirilmektedir (36).

Yaşlılarda hastalık modifiye edici ilaçların kullanımında güvenlik kaygıları olmasına karşın, tedavilerin kısıtlanması önerilmemektedir. Gerekli olan hastalarda optimal hastalık modifiye edici ilaç rejimi uygulaması ile hastalık aktivitesi kontrol altında tutulmaya çalışılmalıdır.

Yaşlı yetişkinlerde hedefe yönelik tedavi stratejisi kas iskelet sistemindeki yeti kaybını

(kısa dönem ve uzun dönem) önleyebilir ve ayrıca kardiyovasküler hastalıklar ve demans gibi komorbiditelerin riskinin azaltılmasında da rol oynayabilir (36, 37).

Yaşlılarda antiromatizmal ilaç kullanımına ilişkin uyarılar ve öneriler Tabloda sunulmuştur (13, 38).

Tablo- Yaşlılarda antiromatizmal ilaç kullanımına ilişkin uyarılar ve öneriler.

İLAÇLAR	UYARILAR	ÖNERİLER
SOAİİ	1-Semptomatik kalp yetmezliği, glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk'nın altında olan ve gastrointestinal sistem sorunu olan hastalarda oral SOAİİ kullanımından kaçınılmalıdır. 2-Eş zamanlı olarak glukokortikoidlerin, kalsiyum antagonistlerinin, anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin, dijital glikosidlerin, diüretiklerin, beta blokerlerin, antikoagülan/antiplatelet ajanların kullanımı istenmeyen yan etki riskini artırır. 3-SOAİİ metotreksatın böbrekten atılımını azaltabilirler.	1-El ve diz osteoartriti olan yaşlı hastalarda oral SOAİİ dan önce topikal SOAİİ tercih edilebilir. 2-Fakat kalça osteoartriti için önerilmemektedir.
Glukokortikoidler	1-Hipertansiyon, insülin direnci, kemik mineral yoğunluğunda azalma, kırılabilirlik kırıkları, enfeksiyonlar, gastrik ülser/kanama, adrenal süpresyon gibi sorunların artışına katkıda bulunabilir. 2-5 mgr ve üzeri prednizon eşdeğeri dozlarda (doza bağımlı olarak) ciddi enfeksiyon riskini artırabilir.	1-Glukokortikoidler mümkün olan en kısa sürede ve en düşük etkin dozda kullanılmalıdır. 2-Eş zamanlı olarak SOAİİ ile birlikte kullanımda gastroprotektif tedavi verilmelidir.
Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar (csDMARDs)	1-Metotreksat ve leflunamid kullananlarda transaminazlarda yükselme riski vardır. 2-Sulfasalazin kullananlarda granülozitopeni, 3-Hidroksiklorokin kullananlarda görme sorunları ve kardiyak fonksiyon bozuklukları riski vardır.	1-Hastalığı kontrol altına alabilmek ve hastalık ile ilişkili komorbiditeleri azaltabilmek için hastaya en uygun olan hastalık modifiye edici ilacın seçilmesi önemlidir. 2-Olası istenmeyen yan etkilerin önlenmesi için hastanın yakın monitorizasyonu önerilir.

Hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar (tsDMARDs)	50 yaş ve üzerindeki kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda potansiyel yan etkilerin (ör: derin ven trombozu, pulmoner emboli) olabileceği akılda tutulmalıdır.	1-Hastalığı kontrol altına alabilmek ve hastalık ile ilişkili komorbiditeleri azaltabilmek için hastaya en uygun olan hastalık modifiye edici ilacın seçilmesi önemlidir. 2-Olası istenmeyen yan etkilerin önlenmesi için hastanın yakın monitorizasyonu önerilir.
Biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar (bDMARDs)	İnfeksiyon riskinde artış, latent enfeksiyonlarda reaktivasyon, infüzyon reaksiyonları, nonmelanoma cilt kanseri, transaminazyonlarda yükselme riskine dikkat edilmelidir.	1-Hastalığı kontrol altına alabilmek ve hastalık ile ilişkili komorbiditeleri azaltabilmek için hastaya en uygun olan hastalık modifiye edici ilacın seçilmesi önemlidir. 2-Olası istenmeyen yan etkilerin önlenmesi için hastanın yakın monitorizasyonu önerilir.

TEDAVİYE UYUM

Sağlık hizmetleri açısından tüm dünyadaki en önemli sorunlardan biri de hastaların tedaviye uyum sağlamaları ve bunu sürdürmeleridir. Örneğin ileri yaşlarda sık görülen osteoartrit hastaları için ilaç tedavilerine uyum oldukça karmaşıktır, hastalığın ilerleme sürecinde farklı motivasyonların bireyler üzerindeki etkiyi dalgalandırabileceği ifade edilmektedir. Bu durum hastanın semptomlarını tolere etmesi ile ilaç alma isteği ve tercihi arasında bir denge olarak algılanmaktadır (39). Tedaviye uyumu ve bağlılığı artırmak için kullanılan yöntemlerin çoğu, davranışsal yaklaşımları, hastanın durumu ve tedavisi hakkında eğitici bilgiler sağlamayı, gözlemlemeyi ve izlemeyi gerektirmektedir (40).

Hastanın tedavi tercihlerinin de göz önüne alınarak bireysel farklılıkların değerlendirilmesi, tedavi seçeneklerinin planlanmasında hastaların hastalıklarıyla ilgili deneyimlerini sorgulayan ve hastaları tedavi planında aktif katılımcı olmaya davet eden “hasta merkezli bakım uygulamaları” önerilmektedir. Tercihe duyarlı tedaviler, bir anlamda sağlık yararları ile riskler arasında uzlaşmaların olduğu tedavilerdir. Osteoartritli hastaların tedavi planlarında yer alması önerilmektedir (41).

Çok merkezli bir araştırmanın sonuçları osteoartritli hastaların tedavi tercihlerinde öncelikli olarak ilaçların yer aldığını, bunu fizik tedavi uygulamalarının

ve ev egzersiz programlarının izlediğini göstermiştir. Gerekçeler ise, hastalar tarafından “daha önce uygulanmış olan tedavinin yararlı olması, uzun dönem etkilerin sağlanması, tedaviye erişimin kolaylığı ve istenmeyen yan etkiler konusundaki kaygılar” olarak açıklanmıştır (42).

Tercihe duyarlı tedaviler, yaşlılarda özellikle osteoartrit gibi kronik hastalıklarda tedaviye uyumda kritik bir rol oynayabileceğinden, klinisyenler tarafından önceki tedavilerin ve hasta tercihlerinin tedavi planlamasından önce kontrol edilmesi tedaviye uyum düzeylerinin öngörülmesi ve uyumun iyileştirilmesi açısından yararlı olabilir.

İLAÇ EKSİLTME (DEPRESCRIBING)

İlaç eksiltme tanımı konusunda tam bir fikir birliği olmadığı saptanmış ve “ilaç eksiltme çoklu ilaç kullanımını yönetmek ve sonuçları iyileştirmek amacıyla bir sağlık uzmanı tarafından denetlenen uygun olmayan bir ilacın geri çekilmesi sürecidir” şeklinde bir tanım önerilmiştir. Bununla birlikte yazarlar tarafından önerilen bu tanımın henüz onaylanmadığı veya doğrulanmadığı ve uluslararası anlamda kabul edilmediği de ilave edilmiştir (43).

Yakın tarihli bir makale, ilaç eksiltmenin, yaşlı yetişkinler arasında sorun olmaya devam eden gereksiz çoklu ilaç kullanımını ele alarak, ilaç eksiltmenin planlı, denetimli bir süreç olduğunu belirtmektedir. Terminoloji ve tanımlar açısından ortak bir betimleme dili benimsenerek, sağlık profesyonelleri, aileler ve hastalar arasında tutarlı bir şekilde kullanılabilir. Disiplinler içindeki iletişim ile ve disiplinler arası iş birliğinin geliştirilmesi ile ilaç eksiltme uygulamalarının geliştirilmesi değerli olacaktır. İlaç eksiltme uygulamalarının kanıta dayalı olarak ele alınması, kapsamlı bir sistem değişikliği olarak tasarlanması yanında hastaların ve halkın ilaç eksiltme süreçlerine ve faaliyetlerine dahil edilmesi gerektiği belirtilmektedir. İlaç eksiltme günlük pratik uygulamalarda “klinikyeni tarafından denetlenerek uygun olmayan bir ilacın geri çekilme süreci”ni tanımlamak için kullanılan terim olmasına rağmen, farklı faktörlerin de devreye gireceği açıklanmıştır (44).

Bu faktörler:

1- Hastaların ve bakıcıların sürece dahil olmak üzere eğitilmesi, 2- Sağlık hizmeti sağlayıcılarının ilaç eksiltme konusundaki farkındalığı ve becerileri artırmaları için eğitilmesi, 3- Sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından yöneti-

len savunuculuk hareketlerinin desteklenmesi ve teşvik edilmesi, 4- Uygulama disiplinleri içinde ve genelinde iş birliğinin ve iletişimin geliştirilmesi, 5- Farklı düzeylerde ilaç eksiltmeyi teşvik etmek için ilham verici girişimler uygulanması önerilmektedir. 6- Kullanımdan kaldırma uygulanabilir ve çekici bir kurumsal uygulama olduğundan, finansal veya işle ilgili teşviklerin iyileştirilmesi önemlidir. 7-İlaç eksiltme için kanıt tabanlı genişletmeye yönelik destekleyici girişimler uygulanabilir. 8- İlgili kuruluşlar içinde bir tasvip/onay kültürü oluşturmak, 9- Sağlık hizmeti sunumunda hasta odaklı bir yaklaşımın uygulanması, 10- Mevcut açıklamayı genişletmek için mevcut momentuma odaklanmak yazarlar tarafından önerilen gereklilikler arasında yer almaktadır (44).

Kanıt dayalı reçete yazma kılavuzlarının uygulanmasının, belirli ilaç sınıfları için reçete yazma planının geliştirilmesinde ve uygulanmasında klinisyenin algılanan öz yeterliliğini arttırdığı görülmüştür. Bu doğruysa, kanıt dayalı ilaç eksiltme yönergeleri, küresel çoklu ilaç kullanımı sorununu çözme çabasında yararlı bir bileşen olabilir (45).

“Hasta merkezli” yaklaşımın, farmakoterapi konusunda ortak karar alma sürecine izin vermek için hayati önem taşıdığı söylenebilir. Uzun süredir devam eden tedavilerde ilaç eksiltme yapmak, hasta ve aile tarafından “umuttan vazgeçmek” olarak yorumlanabilir. Bu nedenle hasta, aile ve bakıcı ile iyi iletişim kurulması çok önemlidir, ancak çoğu durumda bunu gerçekleştirilmesi özellikle ileri yaşlardaki demans hastalarında ciddi zorluklar arz eder (46).

Kanıt dayalı tıp, mevcut en iyi araştırma kanıtlarının sistematik ve ayrıntılı yaklaşımına dayanarak hastaların en iyi tedavisine ilişkin karar vermenin resmi uygulaması olarak tanımlanabilir. Bu yaklaşım sadece kişiye özel tedavi planları tasarlamak için dış kanıtları dikkate almakla kalmaz; aynı zamanda hastalar ve klinisyenler arasında diyalogu teşvik eder.

Böylece hastalar karar verme aşamasında görüşlerini paylaşabilir, değerlerini ve tercihlerini ifade edebilirler. Bu yaklaşımın temel yararı, klinisyenlerin hastaların tedaviyle ilgili endişelerini dinlemesi ve uygun tedavi planını belirlemek için bunları dikkate almasıdır.

Reeve ve arkadaşları tarafından klinik uygulamalarda ilaç eksiltme ile ilgili olarak etik açıdan hastaların özerkliklerinin korunması noktasında, ciddi engeller yaşanacağı anımsatılmaktadır.

Yazarlara göre, uygun olmayan ilaç kullanımının kesilmesi birey ve toplum için büyük bir finansal faydaya sahiptir. Bununla birlikte, yaş kriterinden tamamen bağımsız olarak hastalara yönelik eşit muamele hakkının ve adalet ilkesinin korunması da önemlidir (47,48).

YAŞLILARDA İLAÇ REÇETELEMESİ ADIMLARI

İlk aşamada bilinmesi gerekenler şunlardır: İlacın istenmeyen/yan etkileri mutlaka akılda tutulmalı, her yeni semptom kullanılan bir ilacın yan etkisi mi? şüphesi ile araştırılmalıdır. Bilinmelidir ki; farmakokinetik değişiklikler plazma ilaç konsantrasyonlarını artırırken, farmakodinamik değişiklikler ise ilaç duyarlılığını artırır. Klinisyenler herbal ilaç ve besin desteği kullanımını mutlaka sormalıdırlar. Yaşlılara reçete edilmemesi ya da dikkatle izlenmesi gereken ilaçların listesi bilinmelidir. Yaşlıların yararlanabilecekleri ilaçların yetersiz reçetelenmesi (ilacın maliyeti, bulunamaması vb. nedenlerle) önlenmelidir. Yaşlılarda önlenebilir ilaç yan etkilerine bağlı hospitalizasyon erişkinlere oranla dört kat fazladır. Nedenleri: reçeteleme kaskadı, ilaç-ilaç etkileşimleri, uygunsuz ilaç dozlarıdır. Bakımevleri veya huzurevlerinde kalan yaşlılar için en önemli sorunlar ilaç yan etkilerine bağlıdır. En sık yan etkiye neden olan ilaçlar, atipik antipsikotik ilaçlar ve warfarin'dir. Yaşlılarda ilaç tedavisi özen gerektirir, uygun reçeteleme kuralları yanında, güvenli ve etkin ilaç tedavisi açısından gündemde olan ilaç eksiltme yaklaşımı da etik kurallar çerçevesinde göz önünde bulundurulmalıdır (49).

Yine, bu aşamada yanıtlanması gereken sekiz soru vardır: 1-Kullanılan her ilaç bilinen tıbbi bir sorunla eşleşiyor mu (Yetersizlik/örtüşme var mı)? 2-İlaç kategorileri ve etki mekanizmaları neler? 3-Hastanın kreatinin klirensi nedir? 4-Her ilaç için dozlar hastanın böbrek, karaciğer fonksiyonları ve yaşına uygun mu? 5-Potansiyel ilaç-ilaç, ilaç-hastalık etkileşimleri ve ilaç komplikasyonları açısından sorun var mı? 6-Hastanın şu andaki yakınmaları (başlangıç, süre) nelerdir? 7-Bir ilaç bunlardan sorumlu olabilir mi? Yeni eklenen, çıkarılan ilaç var mı? Yakınma ile ilaç başlangıç tarihi arasında ilişki var mı? 8-İlaç rejimi basitleştirilebilir mi? (6).

Yaşlılarda ilaç reçetelemede en önemli altı adım şunlardır: 1-Hâlen uygulanan tedavinin periyodik olarak gözden geçirilmesi, 2-Gerekli olmayan ilaçların kesilmesi, 3-Farmakolojik olmayan alternatif tedavi stratejilerinin göz önüne alınması, 4-Daha güvenli olduğu bilinen ilaçların tercih edilmesi,

5-Olabilecek en düşük etkin dozun verilmesi, 6-Yararı olabilecek gerekli tüm ilaçların göz önüne alınması. 7-Tedavi rejimlerinin mümkün olduğunca basitleştirilmesi (6).

SON SÖZLER

Otoimmün ve / veya inflamatuvar romatizmal hastalıkları olan yaşlı hastalarda, antiromatizmal tedavilerin dikkatle yönetilmesi zorunludur. Hastalık aktivitesini kontrol etmek sadece ağrı yönetimi ve yaşam kalitesi için değil, aynı zamanda eklem dışı komplikasyonları önlemek için de önemlidir. Öte yandan, anti-romatizmal ilaç tedavisi sırasında, yaşlı bireyler genç nüfustan daha fazla istenmeyen yan etki yaşayabilirler. Bu nedenle tedavi öncesinde hastaların komorbiditeler ve majör organ işlevselliği açısından titizlikle değerlendirilmesi önemlidir. Tedavinin başlatılmasından sonra, istenmeyen yan etkilerin yakından izlenmesi gereklidir. Çoklu ilaç kullanımının yaşlılarda istenmeyen yan etkiler için bağımsız bir risk faktörü olduğu göz önüne alındığında, uygun olmayan reçetelemeyi en aza indirmek, hastaya en uygun reçete yazma stratejilerini geliştirmek ve bireyselleştirilmiş temelli bir tedavi protokolü oluşturarak hastayı yakından izlemek faydalı olacaktır (6, 38).

Tüm bu yaklaşımlarda etik boyutun dikkate alınmasının esas olduğunu akılda tutmak önemlidir. Çoklu ilaç kullanımının önlenmesi için geliştirilen “ilaç eksiltme” kavramı, sadece tıbbi açıdan değil, etik ve yasal haklar açısından da olumlu ve olumsuz yönlerinin dikkatli bir şekilde analiz edilmesinden sonra klinik uygulamaya yansiyabilir. Geriatrik romatoloji hastalarında da günlük pratik uygulamalarda “hastalık yok, hasta var” yaklaşımının benimsenmesi esastır. Hipokrat’tan gelen geleneğimiz doğrultusunda öncelikle “*Primum non nocere*” ilkesine bağlı kalınması gerektiği için özellikle ileri yaşlardaki hastalarda “kişiye özel” tedavi planlarının ön plana çıkarılması gerektiği unutulmamalıdır (48).

Kaynaklar

1. World Health Organization, International Association of Gerontology and Geriatrics: Geriatric Medicine: basic contents for Undergraduate Medical Teaching. Internet: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/10/conteudo-b--sico-de-geriatria.pdf> Erişim tarihi: 4.2.2022.

2. Gökçe Kutsal Y. Geriatric Syndromes. International Journal on Ageing in Developing Countries, 2019; 4 (1): 41-56. [Internet] Available from: [Vol-4-No-1-Full-compressed.pdf \(inia.org.mt\)](http://www.inia.org.mt/Vol-4-No-1-Full-compressed.pdf). Erişim tarihi: 20.01.2022.
3. Eyigor S, Gokce Kutsal Y. Polypharmacy in the elderly: To prescribe or not prescribe, that is the question. Turkish Journal of Geriatrics 2012;15(4):445-454. [Internet]. Available from: http://geriatri.dergisi.org/uploads/pdf/pdf_TJG_689.pdf. Erişim tarihi: 25.1.2022.
4. Gokce Kutsal Y, Barak A, Atalay A, et al. Polypharmacy in the elderly: A multicenter study. J Am Med Dir Assoc. 2009;10(7):486-90.
5. Eyigor S, Gökçe Kutsal Y, Toraman F, et al. Polypharmacy, Physical and Nutritional Status, and Depression in the Elderly: Do Polypharmacy Deserve Some Credits in These Problems? Experimental Aging Research, Jan-Feb 2021;47(1):79-91.
6. Gökçe Kutsal Y. Antirheumatic drug use in elderly. Bodur H, Ataman Ş (Eds): Rheumatology e book 2021 (in Turkish). [Internet]. Available from: <http://www.trasdromatolojiekita.org/icindekiler.php?id=49>. Erişim tarihi: 25.1.2022.
7. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2019; 67(4):674–94.
8. Lahaye C, Tatar Z, Dubost JJ, Tournadre A, Soubrier M. Management of inflammatory rheumatic conditions in the elderly. Rheumatology 2019; 58(5):748–64.
9. Bechman K, Clarke BD, Rutherford Al. et al. Polypharmacy is associated with treatment response and serious adverse events: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Rheumatology 2019; 58: 1767-76.
10. Coşkun Benlidayı İ, Gökçe Kutsal Y. A spiral of cumulative problems: Gerontorheumatology. Turkish Journal of Geriatrics 2021; 24(4): 441-50.
11. Betancourt BY, Biehl A, Katz JD, Ananta Subedi A. Pharmacotherapy pearls in rheumatology for the care of older adult patients: focus on oral disease-modifying antirheumatic drugs and the newest small molecule inhibitors. Rheum Dis Clin North Am 2018; 44(3):371–91.
12. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. Aging Dis. 2018;9(1):143-50.
13. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Rheumatol 2020; 72(2):220–33.
14. Lahaye C, Tatar Z, Dubost JJ, Tournadre A, Soubrier M. Management of inflammatory rheumatic conditions in the elderly. Rheumatology 2019; 58(5):748–64.
15. Karakatsani A, Katsoulis M, Klinaki E, Trichopoulou A. Corticosteroids and hip fracture risk in elderly respiratory patients: EPIC-Greece cohort. Adv Respir Med. 2017;85(1):22-7.
16. Lucas CJ, Dimmitt SB, Martin JH. Optimising low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis—A review. Br J Clin Pharmacol. 2019 Oct; 85(10): 2228–34.

17. Widdifield J, Abrahamowicz M, Paterson JM, Huang A, Thorne JC, Pope JE, et al. Associations between methotrexate use and the risk of cardiovascular events in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(5):467-74.
18. MacMullan PA, Madigan AM, Paul N, Peace AJ, Alagha A, Nolan KB, et al. Sulfasalazine and its metabolites inhibit platelet function in patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):447-55.
19. Tam HW, Yeo KJ, Leong PY, Chen CH, Li YC, Ma CM, et al. Sulfasalazine might reduce risk of cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(3):363-70.
20. Alivernini S, Mazzotta D, Zoli A, Ferraccioli G. Leflunomide treatment in elderly patients with rheumatoid or psoriatic arthritis: retrospective analysis of safety and adherence to treatment. *Drugs Aging*. 2009;26(5):395-402.
21. Shinjo SK. Systemic lupus erythematosus in the elderly: antimalarials in disease remission. *Rheumatol Int*. 2009;29(9):1087-90.
22. Alpay-Kanitez N, Pehlivan Ö, Omma A et al. Favorable retention rates and safety of conventional anti-rheumatic drugs in older patients with rheumatoid arthritis. *Medicine* 2020; 99(16): e19696.
23. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 390:457-68.
24. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55:1031-41.
25. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, Winthrop KL, Galloway JB. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 2019; 58(10):1755–66.
26. Kivitz AJ, Cohen S, Keystone E A et al. A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a Phase 3 rheumatoid arthritis population. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48(3):406–15.
27. Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35(3):390–400.
28. Rajasimhan S, Pamuk O, Katz JD. Safety of Janus kinase inhibitors in older patients: a focus on the thromboembolic risk. *Drugs Aging* 2020; 37(8):551–8.
29. Massalska M, Maslinski W, Ciechomska M. Small molecule inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond: latest updates and potential strategy for fighting COVID-19. *Cells* 2020; 9(8):1876–81.
30. Ishchenko A, Lories RJ. Safety and efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs in older rheumatoid arthritis patients: staying the distance. *Drugs Aging*. 2016;33(6):387-98.

31. Akter R, Maksymowych WP, Martin ML, Hogan DB. Outcomes with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) in older patients treated for rheumatoid arthritis. *Can Geriatr J* 2020; 23(2):184–9.
32. Ladhari C, Le Blay P, Vincent T, Larbi A, Rubenstein E, Lopez RF, Jorgensen C, Pers YM. Successful long-term remission through tapering tocilizumab infusions: a single center prospective study. *BMC Rheumatology* 2020; 4: 5 (<https://doi.org/10.1186/s41927-019-0109-0>)
33. Ozen G, Pedro S, England BR, Mehta B, Wolfe F, Michaud K. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic versus nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. *ACR Open Rheumatol* 2019; 1(7):424–32.
34. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis—The ANSWER cohort study. *PLoS ONE* 2019; 14(5): e216624.
35. Leon L, Gomez A, Vadillo C et al. Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36(1):29–35.
36. Day AL, Singh JA. Cardiovascular disease risk in older adults and elderly patients with rheumatoid arthritis: what role can disease-modifying antirheumatic drugs play in cardiovascular risk reduction? *Drugs Aging* 2019; 36(6):493–510.
37. Sood A, Raji MA. Cognitive impairment in elderly patients with rheumatic disease and the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clinical Rheumatology* 2021; 40:1221–31.
38. Coskun Benlidayı I, Gökçe Kutsal Y. Antirheumatic drugs in older adults and polypharmacy issues. *Z Gerontol Geriatr* 2021 Jun [Internet]. Erişim adresi: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00391-021-01907-6.pdf> 25.1.2022. Erişim tarihi: 11.2.2022.
39. Dockerty T, Latham SK, Smith TO. Why don't patients take their analgesics? A meta-ethnography assessing the perceptions of medication adherence in patients with osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2016; 36:731-9.
40. Yıldız V, Özdemir O, Gökçe Kutsal Y. Medication nonadherence in elderly and recommendations to improve adherence. *Turkish Journal of Geriatrics* 2017; 20:344-50.
41. Hilgsmann M, Pinto D, Dennison E, Al-Daghri N, Beaudart C, Branco J, et al. Patients' preferences for osteoarthritis treatment: The value of stated preference studies. *Aging Clin Exp Res* 2019; 31:1-3.
42. Gökçe Kutsal Y, Eyigör S, Karahan S, et al. Incorporating patient preferences into osteoarthritis treatment. *Arch Rheumatol* 2021;36(4):577-86.
43. Reeve E, Gnjdic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Dec; 80(6): 1254–68.
44. Conklin J, Farrell B, Suleman S. Implementing deprescribing guidelines into frontline practice: barriers and facilitators. *Res Social Adm Pharm* 2019;15(6):796–800.
45. Farrell B, Richardson L, Raman-Wilms L, de Launay D, Alsabbagh MW, Conklin J. Self efficacy for deprescribing: a survey for health care professionals using eviden-

ce-based deprescribing guidelines. *Res Social Adm Pharm* 2018; 14(1):18–25.

46. Gerd Granas A, Bakken MS, Ruths S, Taxis K. Deprescribing for frail older people e Learning from the case of Mrs. Hansen. *Research in Social and Administrative Pharmacy* 2018; 14 (6): 612-6.
47. Reeve E, Denig P, Hilmer SN, Ter Meulen R. The ethics of deprescribing in older adults. *J Bioeth Inq.* 2016; 13:581-90.
48. Gökçe Kutsal Y. Controversial issues related to drug treatment in older adults. *Turkish Journal of Geriatrics* 2022; 25 (1): 1-12.
49. Rochon PA, (author), Schmader KE, (section editor), Givens J, (deputy editor). Drug prescribing for older adults. UpToDate Jun 08, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults>

YAŞLILARDA KOAH ve ASTIM İLAÇLARININ KULLANIMI

Uzm. Dr. F. Çağla UYANUSTA KÜÇÜK

Acıbadem Sağlık Grubu Ankara Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü

Yaşlılarda Astım İlaçlarının Kullanımı

Astım doğrudan ya da dolaylı uyaranlara karşı gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük gibi solunum semptomları ve ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı ile birlikte tanımlanır. Semptomlarla birlikte hava akımı kısıtlılığı ve yoğunluğu da karakteristik olarak zaman içinde değişkenlik gösterir. Bu varyasyonlar genellikle allerji veya irritanlar, egzersiz, hava değişimi veya solunum infeksiyonları gibi çeşitli faktörlerle tetiklenir. Tanısı temelde solunum fonksiyon testleriyle koyulur. Yaşlılar gibi bazı özel popülasyonlarda astım tanısını doğrulamak için ek testler gerekli olabilir (1).

Astım 2019 yılı verilerine göre dünyada 260 milyondan fazla insanı etkileyen en sık görülen bulaşıcı olmayan hastalıktır (2). Bu rakam ülkemiz için 3,5 milyon kişi civarındadır (1).

Yaşlılarda astım tanısı Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve yaşlılıkta görülen diğer solunum sorunlarının tanısıyla karıştırılabilir. Hatta astım, KOAH ve diğer hastalıklarla birlikte olabilir. Bu dönem özel değerlendirme ve yaklaşımı gerektirir. Yaşlılarda komorbid hastalıklar astım teşhisini güçleştirmektedir. Yaşlılarda semptomları algılamada azalma, dispnenin yaşlılarda normal olarak kabul görmesi, mobilizasyonda ve aktivitede azalma hastalık teşhisini geciktirmektedir. Bu yaş grubunda sıklıkla saptanabilen kalp yetersizliği ile ayırıcı tanının yapılabilmesi için ayrıntılı anamnez ve fizik inceleme ile birlikte serum beyin natriüretik peptid (BNP) ve EKO tetkikleri yardımcı olabilir. Sigara öyküsü veya biomass maruziyeti olan yaşlı hastalarda KOAH ve Astım KOAH Overlap Sendromu (AKOS) da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Yaşlı hastalarda en sık görülen hastalıklardan biri olan koroner hastalıklar ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta blokörler konusu hala tartışmalı

olmasına karşın genel görüş selektif beta-blokörlerin daha iyi tolere edilmesine karşın tamamen de masum olmadıklarıdır, bu nedenle beta-blokör kullanılırken kar-zarar ilişkisi dikkate alınarak her hastaya özel karar verilmelidir. Astım ve KOAH sigara içen yaşlı hastada birlikte görülebilir (1). 65 yaş üstü kişilerde astım prevalansının %1,8 ila %10,9 arasında değiştiği gösterilmiştir (3).

Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Astımın Kronik Tedavisinde Basamak Tedavisi 2022 Güncellemesi'nde inflamasyonu kontrol altına alacak inhale kortikosteroid (İKS) bazlı tedavilerin hastalığın erken dönemlerinde başlanması gerektiği yanı sıra tek başına kullanımının mortalite ile ilişkisi gösterilmesi nedeni ile özellikle hafif astımda (Basamak 1-2 tedavi) kısa etkili inhale beta2 agonistlerin (SABA) kesinlikle tek başına kullanılmaması ve her alınması gereken durumda beraberinde mutlaka ilaveten İKS kullanılması gerektiği güçlü bir şekilde önerilmiştir. Basamak tedavisinin "KİT yaklaşımı" ve "sabit doz uygulamaları" olarak iki yolak şeklinde uygulanması önerilmiştir. Basamak 4'te ek tedavilerin (LAMA ve LTRA) İKS/LABA kombinasyonuna ilave edilmesi zayıf olarak önerilirken Basamak 5'te fenotipik tedavi öncesi her iki yolak için fenotipik olmayan tedaviler olan yüksek doz İKS/LABA uygulaması veya İKS/LABA tedaviye LAMA eklenmesi yaklaşımı güçlü olarak önerilmiştir. Uygun hastalarda Basamak 5'te fenotipik tedavilerin başlanması güçlü olarak önerilmiştir. Tedavi almakta olan hastada basamak aşağı ve yukarı hareketlerin her bir yolağın kendi içinde olması önerilmiştir. Tedaviye yanıtızsızlık veya uyumsuzluk durumunda bir yoldan diğerine geçiş önerilmiştir (4) (Tablo 1).

Astım tedavisi almakta olan hastanın değerlendirilmesi:

Astım kontrol altında değilse;

- Cihaza uyumsuzluk mevcut ise hastanın da görüşü alınarak başka bir cihaza geçilebilir.
- Önemli bir yan etki gözlenirse ilaçların değiştirilmesi önerilir. Bu kapsamda diğer kontrol edicilerin kullanılmasının söz konusu olabilir.
- Kontrolsüz olduğundan emin olunan olgularda basamak yükseltme düşümlenebileceği veya basamak 4-5'te basamak yükseltmeden önce ek tedavilerin başlanabileceği belirtilir.

- Basamak 3-5'te aspirin duyarlı astımlı olgularda her iki yolaktaki İKS/LABA tedavisine LTRA eklenmesi güçlü olarak önerilir.

Astım kontrol altında ise;

- Belirli koşullar varlığında kişisel riskler de göz önüne alınarak tedavi basamağının inilmesi önerilir.
- Atak gelişimi veya persistan hava akımı kısıtlaması için riski bulunmayan ve astımda semptom kontrolü sağlandıktan sonra 3 ay süre ile kontrolde kalan hastalarda tedavinin bir basamak inilmesi önerilir ve bu sürenin 6 aya kadar uzatılabilir.
- Atak gelişimi veya persistan hava akımı kısıtlaması için risk faktörü olan hastalarda mevcut tedavi ile ataksız en az 1 yıl devam edilmesi ve risk faktörünün durumuna ve atak kontrol altına alınmış ise bu durumda hekimin kararı doğrultusunda yakın takip ile bir basamak inilmesi düşünülebilir.
- KİT uygulamasında öncelikle idame tedavide önce İKS dozunun sonra da kullanım sıklığının azaltılması önerilir.
- Ağır astımlı olgularda fenotipik tedavi öncesi fenotipik olmayan diğer tedavilerin kullanılması önerilir.
- Tedavi almakta olan hastada basamak aşağı ve yukarı hareketlerin her bir yolağın kendi içinde olması önerilir. Tedaviye yanıtızsızlık veya uyumsuzluk durumunda yolak değiştirilebilir.

Astım ilaçlarının kullanımı: Astım ilaçları direkt organa ulaştırılabilen (akciğerlere) dolayısıyla düşük dozlarda optimal etkinin elde edilebildiği ilaçlardır. Bu grup ilaçların sistemik yan etkileri ve ilaç etkileşimleri oldukça azdır.

Astım yönetiminde hastaların kaanması gereken bilgi ve beceriler:

- Astım hakkında bilgilendirilmeleri ve ulaşacakları sağlık kaynakları yönünden yönlendirilmeleri
- İnhaler cihaz kullanım becerilerinin geliştirilmesi
- Sağlık okuryazarlığı düzeylerinin artırılması
- Yazılı eylem planı oluşturulması

Tablo 1. Astımda basamak tedavisi (4)

<u>Başlangıç semptomu</u>	<u>Basamak 1</u> <u>Ayda 2'den az semptom</u>	<u>Basamak 2</u> <u>Ayda 2 'den fazla ama haftada 4-5 günden az semptom veya ayda 3 veya daha az gece semptomu</u>	<u>Basamak 3</u> <u>Çoğu gün semptom veya haftada en az 1 kere astım nedenli uyanma</u>	<u>Basamak 4</u> <u>Çoğu gün semptom veya haftada en az 1 kere astım nedenli uyanma ve düşük SFT</u>	<u>Basamak 5</u>
KİT Uygulamaları	Gereğinde IKS/FOR	Gereğinde IKS/FOR	Düşük doz IKS/FOR* Semptom giderici: Gereğinde düşük doz IKS/FOR	Orta doz IKS/FOR* Semptom giderici: Gereğinde düşük doz IKS/FOR	Yüksek doz IKS/FOR İlave tedaviler (LAMA, Fenotipik tedaviler) Semptom giderici: Gereğinde düşük doz IKS/FOR
Sabit doz uygulamaları	Düşük doz IKS** veya her SABA uygulamasında IKS	Düşük doz IKS**	Düşük doz IKS/LABA Semptom giderici: Gereğinde kısa etkili b2 agonist	Orta –yüksek doz IKS/LABA Semptom giderici: Gereğinde kısa etkili b2 agonist	Yüksek doz IKS/LABA, ilave tedaviler (LAMA, Fenotipik Tedaviler) Semptom giderici: Gereğinde kısa etkili b2 agonist
Diğer kontrol ediciler (her iki yol için)		Her SABA kullanımında düşük doz IKS veya düzenli LTRA	Orta doz IKS veya düzenli LTRA eklenmesi	Yüksek doz IKS veya ilave tedaviler: LAMA LTRA	İlave tedaviler LAMA LTRA Düşük doz OKS Azitromisin

*Tedavi uyumu iyi hastalarda tercih edilmelidir. Hasta yakından izlenmelidir.

**Atakta olan hastalarda tercih edilmelidir.

Yeşil: Birinci basamak ve diğer hekimler

Kırmızı: Allerji-immünoloji uzmanları veya ağır astım konusunda deneyimli merkezler

BDP: Beklometazon dipropiyonat, BUD: Budesonid, FOR: Formoterol, İKS: İn hale kortikosteroid, KİT: Kurtarıcı ve idame tedavi, LABA: Uzun etkili inhale beta2 agonist, LAMA: Uzun etkili antimuskarinik ilaç, LTRA: Lökotrien reseptör antagonist, OKS: Oral kortikosteroid

Ülkemizde bulunan IKS/ LABA kombinasyonları: Beklometazon/formoterol Budesonid/formoterol Flutikazon furoat/vilanterol trifenoat Flutikazon propionat/formoterol Flutikazon propionat/salmeterol

Fenotipik Tedaviler: Anti-IgE [Basamak 5] Anti IL 5, IL- 5R [Basamak 5] Anti-IL4/IL13 [Basamak 5]

Tablo 2. Ülkemizde bulunan İKS'lerin düşük, orta ve yüksek dozları (4)

İlaç	Düşük doz [µg]	Orta doz [µg]	Yüksek doz [µg]
Beklometazon dipropiyonat [CFC]	250-500	500-1000	>1000
Beklometazon dipropiyonat [HFA]	100-200	200-400	>400
Budesonid*	200-400	400-800	>800
Flutikazon propiyonat	100-250	250-500	>500-1000
Flutikazon furoat**	100		200
Mometazon furoat*	200	400	>800
Siklesonid*	80-160	160-320	>320

CFC: Klorofluorokarbon; HFA: Hidrofluoroalkan

* Günde tek doz kullanılabilir

** Ülkemizde vilanterol ile kombine olarak bulunmaktadır. Orta dozu ile ilgili araştırma bulunmamaktadır

Sonuç olarak;

(Derleyenin notu) Cihazlar birbirinden oldukça farklı olsa da temel ilkeler:

1. İlacı çekmeden nefesi boşaltmak gereklidir.
2. Hangi ilaç olursa olsun nefesle içe çekilen ilaç en az 10 saniye içeride tutulmalıdır.
3. İlaç kortikosteroid içeriyorsa sonrasında ağız temizlenip tükürülmelidir.
4. İlaç eğer kuru toz içeriyorsa nemli yerde bulundurulmamalı ve içine üflenmemelidir.
5. Kapsüllerin yutulmaması gerektiği mutlaka belirtilmelidir.
6. Her ilaca özel farklılıklar varsa özellikle vurgulanmalıdır.
7. Cihazların temiz tutulması gerektiği, ilaca özel saklama koşullarına özellikle uyulması gerektiği belirtilmelidir (örneğin buzdolabında, kuru yerde saklanması gibi).
8. İlaçlar çocuklardan uzak tutulmalıdır.

9. Unutkanlık, demans, Alzheimer gibi hastalıkları olan yaşlı hastalarda ilacın bakan kişi tarafından verilmesi uygun olacaktır.
10. Özellikle artrit, kas iskelet sistemi hastalıkları olan yaşlı hastalara uygun cihazı seçmek önemlidir. Cihazı kullanırken yardım edebilecek biri yoksa mutlaka en rahat kullanacağı cihazın belirlenmesine birlikte karar vermek uygun olacaktır.
11. İnternet kullanabilen yaşlı hastalarda online ilaç kullanım videoları izlemesinin önerilmesi doğru kullanım oranını artırabilir.
12. Beta 2 mimetik ilaçlarda çarpıntı, titreme; antikolinergik ilaçlarda ağız kuruluğu olabileceği, kortikosteroidlerin inhaler formlarının özellikle diş, dişeti ve ağız içi mukoza sorunlarına ve Candida enfeksiyonlarına sebep olabileceği belirtilmelidir.

Not: Bu yazı Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi baz alınarak derlenmiştir.

Kaynaklar:

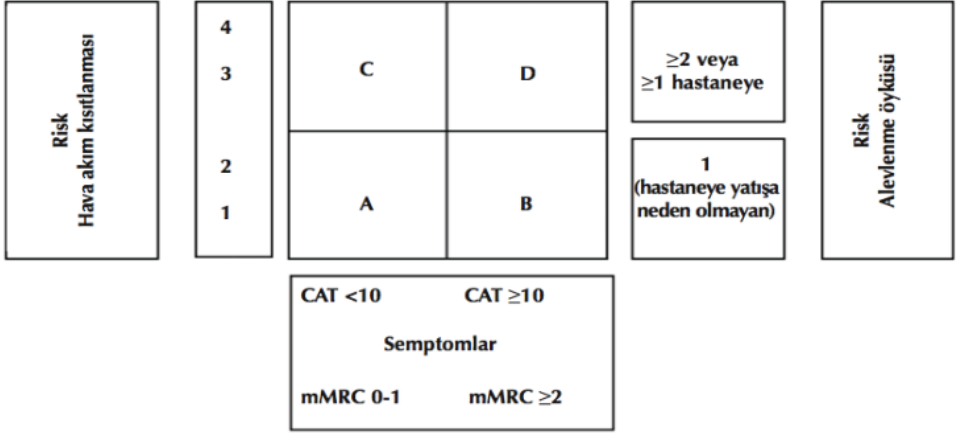
1. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2016 Güncellemesi, [İnternet] file:///C:/Users/%C3%87A%C4%9ELA/Downloads/1082017TTD-Astım-Tanı-ve-Tedavi-Rehberi-2016.pdf . Erişim tarihi: 02.05.2022
2. GINA Report 2021, Global Strategy for Asthma Management, [İnternet] <https://ginasthma.org/gina-reports/> Erişim tarihi: 02.05.2022
3. Salvatore Battaglia, Alida Benfante, Mario Spatafora, Nicola Scichilone , Asthma in Elderly:A different disease? Breathe (Sheff) 2016 Mar; 12(1): 18–28 doi: [10.1183/20734735.002816](https://doi.org/10.1183/20734735.002816)
4. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Astımın Kronik Tedavisinde Basamak Tedavisi 2022 Güncellemesi [İnternet] file:///C:/Users/%C3%87A%C4%9ELA/Downloads/Astım%20Tanı%20ve%20Tedavi%20Rehberi%20Astımın%20Kronik%20Tedavisi%20Basamak%20Tedavisi%202022%20Guncellemesi.pdf Erişim tarihi: 02.05.2022
5. Astımla Yaşam, Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi [İnternet] file:///C:/Users/%C3%87A%C4%9ELA/Downloads/Astımla%20Yasam.pdf Erişim tarihi: 02.05.2022

Yaşlılarda Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) İlaçlarının Kullanımı

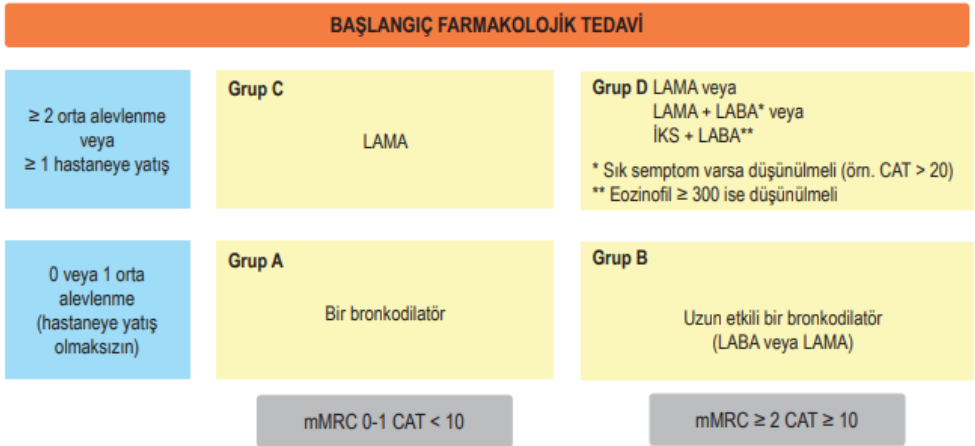
KOAH etyolojisinde tütün kullanımı, kirleticiler (iç ve dış ortam hava kirliliği, mesleki maruziyetler ve diğerleri) ve kişiye ait faktörler yer almaktadır. Patobiolojisinde akciğer gelişiminde bozulma, fonksiyon kaybında hızlanma, akciğer dokusunda zedelenme, akciğerlerde ve sistemik olarak inflamasyon yer alır. Patolojisinde küçük havayolu hastalığı ve havayollarında anormallikler, amfizem, sistemik değişikliklerden bahsedilir. Tüm bunlar sonuç olarak hava akımında kısıtlanma ve semptomlar, alevlenmeler ve komorbiditelere neden olur.

Başlıca semptomlar nefes darlığı, kronik öksürük ve balgamdır. Kesin tanı için spirometri uygulanması gerekmektedir. Ayırıcı tanıda kronik öksürüğe sebep olabilecek olabilecek intratorasik sebepler astım, akciğer kanseri, tüberküloz, bronşiektazi, sol kalp yetmezliği, interstisyel akciğer hastalığı, kistik fibrozis ve idyopatik öksürüktür. Ekstratorasik nedenler ise kronik allerjik rinit, postnazal drip sendromu, üst havayolu öksürük sendromu, gastroözofageal reflü ve ilaçlar (ACE inhibitörleri gibi) yer almalıdır. KOAH dünyada en yaygın görülen üçüncü ölüm nedenidir ve küresel nüfusta her 10 yetişkinden birinin bu hastalığa sahip olduğu düşünülmektedir. Türkiye’de ise sigara içme salgınının 2012 yılından beri tekrar artmaya başlaması, birkaç il dışında tüm illerde hava kirliliği düzeyinin Dünya Sağlık Örgütü eşik düzeyinin üstünde olması, yoksulluk artışı ve sağlığın sosyal belirleyicilerinin giderek bozulması, ülkede önümüzdeki yıllarda hastalık yükünün daha da artacağını düşündürmektedir (ttt 2021)

Spirometrenin efektif uygulanması tanıda çok önemlidir. Spirometre kriterleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka göre değişiklik gösterdiği için hastaya ait özellikler dikkatli olarak sisteme girilmelidir. FEV1/FVC oranı 0.7 ‘nin altında olan hastalarda tanıda FEV1 değerine bakılır. FEV1 değeri %80 ve üstünde ise hafif (GOLD 1), %50 ve üstü ve % 80 arasındaysa orta (GOLD 2), %30 ve üstü ve % 50 arasındaysa ağır (GOLD 3), % 30’un altındaysa ciddi -ileri ağır (GOLD 4) Modifiye MRC (Medical Research Council) Dispne Skalası ve CAT (COPD Assessment Test) KOAH Değerlendirme Anketleri ile de A, B, C ve D gruplarına ayrılırlar:



Şekil 1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Birleşik Değerlendirme Şeması (1).



Şekil 2. KOAH tedavisinde öneriler (1)

KOAH'ta Astımda olduğu gibi büyük oranda benzer ilaçlara ek olarak (2).

Sigaranın bıraktırılması

Hasta eğitimi

Yıllık influenza aşısı

Pnömonokok aşısı

Akciğer rehabilitasyonu çok önem taşımaktadır.

Kaynaklar:

1. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Raporuna Bakışı [İnternet] file:///C:/Users/%C3%87A%C4%9ELA/Downloads/TTD_GOLD%202021_KOAH%20Raporu_SON%20Hali%20(4).pdf Erişim tarihi: 02.05.2022
2. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2022 Report [İnternet] <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> Erişim tarihi: 02.05.2022

YAŞLILARDA KALP DAMAR SİSTEMİ İLAÇLARININ AKILCI KULLANIMI

Uzm. Dr. Senem HAS HASIRCI, Prof. Dr. İ. Haldun MÜDERRİSOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.

GİRİŞ

Yaşlanmaya bağlı gelişen fizyolojik değişiklikler, ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon gibi farmakolojik süreçlerini değiştirir. Yaşla birlikte değişen mide motilitesinin, intestinal kanlanma ve emilim yüzeyindeki azalmanın ilaçların gastrik sistemden sistemik dolaşıma geçişini anlamlı olarak etkilemediği gözlemlenmiştir. Malabsorbsiyon gibi bir sorun olmadığı sürece oral ilaçların emilimi genç ve yaşlılarda benzerdir. Başlıca ilaç bağlayıcı protein olan serum albümini, hastalıklar nedeniyle salıverilen sitokinler ve malnutrisyona bağlı olarak azalma gösterir. Sağlıklı yaşlılarda dahi yaşlanmanın etkisiyle serum albümin düzeylerinde bir miktar azalma görülür. Hipoalbüminemiye bağlı etkilenim özellikle yüksek oranda proteine bağlı ilaçların birlikte kullanımında belirgindir. Bununla birlikte hipoalbüminemisi olan hasta ile serum albümin düzeyi normal olan hastalarda serum ilaç düzeyleri aynı olsa dahi serbest ilaç konsantrasyonu yani ilacın farmakolojik olarak aktif hali hipoalbüminemisi olan hastada daha yüksek olacaktır (1). Vücut yağ kitlesinde artış, toplam vücut su oranında azalma ve yağsız vücut kitlesinde azalma da ilaç dağılımını etkilemektedir. Bunun sonucunda hidrofilik ilaçların dağılımı azalırken (lityum, digoksin vb.), lipofilik ilaçların dağılımı ve yarı ömrü artar (diazepam vb). Tedavi edici serum aralıkları yaşlı olmayan kişilerde tanımlanmış olup, geriatric hasta grubunda etkinlik ve/veya toksisite değerlendirilmesinde doğru bir kılavuz olamamaktadır (2). Digoksin seviyeleri tedavi edici aralıkta olmasına rağmen görülen klinik intoksikasyonlar bu duruma önemli bir örnektir. Karaciğer kütlesi ve karaciğer kan akımındaki azalma, sitokrom p450 (CYP) enzim aktivitesinde yavaşlamaya bu durum da Faz 1 enzimatik aktivite yoluyla metabolize edilen ilaçların daha uzun yarı ömürlü olmalarına yol açmaktadır. Faz 2 metabolizma yaşlanmadan daha az etkilenmekte olup bu yolla metabolize olan ilaçların yarılanma ömürlerinde uzama olmaz. Yaşla birlikte böbrek kanlanması, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve tübüler sekresyonda azalma sonucu böbrek klirensinin azalması ilaçların

böbrek yoluyla atılımında (eliminasyon) azalmaya neden olur. Bunun sonucunda böbreklerden atılan ilaçların yarı ömürleri uzar ve serum düzeyleri yükselir. Bu durum tedavi edici aralığı dar olan ilaçlarda (aminoglikozidler, kinidin, digoksin vb.) ciddi yan etkilere sebep olabilir, bu nedenle bu ilaçlarda doz azaltılması gerekebilir. Kan üre nitrojeni (BUN) proteinden oluşur ve malnütrisyonlu hastalarda düşük olabilir. Kreatin kaslarda üretilir ve sarkopenik hastalarda düşük olabilir. Bu nedenle yaşlı hastalarda BUN ve kreatin değerleri gerçek böbrek fonksiyonunu yansıtmayabilir. MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) denklemi kreatinin klirensini tahmin etmek için yaşlı hastalarda iyi bir yol göstericidir. Bununla birlikte sistatin C de kreatinin yerine yaşlılarda glomerüler filtrasyon oranını belirlemek için kullanılabilir.

Yaşlı hastaların ilaçlara tepkisi değişken olabilmektedir. Bazı ilaçlara duyarlılık yaşla birlikte artarken (benzodiazepinler vb) bazı ilaçlara ise duyarlılık azalmaktadır (β -adrenerjik ilaçlar vb).

Artan geriatrik sendromlar ve kronik hastalıklar, çoklu hastalığı olan yaşlılara farklı doktorlar tarafından birbirinden habersiz çoklu reçete yazılması ve yaşla birlikte değişen ilaç farmakokinetiği ve farmakodinamiği sonucu gelişecek yan etkiler, çoklu ilaç (polifarmasi) ve uygunsuz ilaç kullanımına sebep olmaktadır. Bu durum morbidite ve mortaliteyi arttıran, yaşam kalitesini bozan ve sağlık maliyetini arttıran önemli bir geriatrik sorundur. Bu sorunu engelleyebilmek, yaşlı hastalarda yaşam kalitesini iyileştirebilmek için akılcı ilaç kullanımına yönelik klinik yaklaşımlar uygulanmalıdır. Bu konuda hekimlere yardımcı olabilecek kanıta dayalı kriterler mevcuttur. Bunlar arasında en sık kullanılanlar İlaç Yüklü İndeksi (*Drug Burden Index-DBI*), Beers Kriterleri ve STOPP/START Kriterleri, İlaç Uygunluğu İndeksi, Yaşlı Bakımının Değerlendirilmesi (ACOVE), Yaşlı Kompleks Hastalarda Uygun İlaç Kullanımı Değerlendirme (CRIME) kriterleridir. Ülkemizde alanında uzman ve yaşlı hasta klinik pratiğinde deneyimli öğretim üyelerinin katılımıyla Türkiye Yaşlıda Uygunsuz İlaç Kullanım Kriterleri (TIME Kriterleri) oluşturulmuştur (3).

HİPERTANSİYON

Dünya çapında yaşlı nüfusun giderek artmasıyla hipertansiyon sıklığı artmakta ve önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmektedir. Ülkemizde erişkin toplumda 45-55 yaş arası grupta hipertansiyon sıklığı %30'lardayken, 60 yaş üzerinde bu oran %60-70'lere çıkmaktadır (4). Yaşla birlikte hiperten-

siyona bağlı kardiyovasküler olay gelişme riski de artmaktadır.

İlk kez 2015 yılında yayımlanan ve 2019 yılında güncellenen ‘Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu’nda 18 yaş üzerindeki erişkinlerde ofis (klinik ve muayenehane) ölçümlerine göre sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanır (5). 2018 ESC/ESH (Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Hipertansiyon Derneği) ve 2017 ACC/AHA (Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği) kılavuzlarında ve ülkemizde yayımlanan uzlaş raporunda kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon evrelemesi bulunmakta; ancak yaşlı grup için ayrı bir eşik değeri belirtilmemektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik kan basıncı düzeylerine göre kan basıncı sınıflaması

Kategori	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Yüksek normal	120-139	ve /veya	80-89
Hipertansiyon	≥ 140	ve /veya	≥ 90
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve /veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥ 160	ve /veya	≥ 100

*Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu’ndan uyarlanmıştır.

Fizyolojik mekanizmalarda yaşla birlikte oluşan değişiklikler kan basıncında yükselmeye sebep olur (Tablo 2). Bu değişikliklerin bir kısmı ortostatik hipotansiyon, diyastolik hipotansiyon gibi etkilere de sebep olarak tedavi yönetiminde zorluklara yol açar.

Tablo 2. Hipertansiyon riskini arttıran yaşla ilişkili faktörler

Arteriye sertlik
Sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış
Böbrek fonksiyonlarında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma
Endotel disfonksiyonu
Santral adipozite

HİPERTANSİYON YÖNETİMİ

Kan Basıncı Hedefleri

Kılavuzlar 60-65 yaş üzeri bireylerde farklı hedef değerler önermektedir (Tablo 3). Yaşlılarda hedef kan basıncı <150/80 mmHg alındığında, antihipertansif tedavinin kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortalitede önemli oranda azalmaya sebep olduğu görülmüştür.

Tablo 3. Yaşa göre ilaç tedavisi için eşik ve hedef kan basıncı düzeyleri

	ACC/AHA 2017	ESC/ESH 2018	Türk Hipertansiyon Uzmanı Raporu
Yaş grubu	≥ 65 yaş	65-79 yaş ≥ 80 yaş	65-79 yaş ≥ 80 yaş
Tedavi başlanması için eşik değer	≥ 130/80 mmHg	65-79 yaş için ≥ 140/90 mmHg ≥ 80 Yaş için ≥ 160/90 mmHg	65-79 yaş için ≥ 140/90 mmHg ≥ 80 yaş için SKB ≥ 150 mmHg
Hedef KB	≤ 130/80 mmHg	130-140/70-80 mmHg	130-140/70-80 mmHg

ACC/AHA 2017: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği 2017 yılı rehberi

ESC/ESH 2018: Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Hipertansiyon Derneği 2018 yılı rehberi

SKB: Sistolik Kan Basıncı

Geriatrik hastalarda hastanın kırılabilirlik durumu, fonksiyonel kapasitesi, bilişsel fonksiyonları ve sağkalım beklentisi göz önüne alınarak tedavi algoritması belirlenmelidir (6).

Grup 1: Fonksiyonel durumu iyi olan dinç yaşlılarda antihipertansif tedavi daha etkin uygulanmalı ve hedef SKB 120-140 mmHg olmalıdır.

Grup 2: Fonksiyonel kapasitesi hafif azalmış ancak ko-morbiditesi az ve günlük yaşamı etkilenmeyen hastalarda tedavi prensibi Grup 1 hastalar gibi olmalıdır. Ko-morbiditesi fazla günlük aktivitelerinde daha bağımlı olan grupta tedavi Grup 3 hastalardaki gibi daha konservatif olmalıdır.

Grup 3: Fonksiyonel kapasitesi belirgin azalmış, günlük yaşamsal aktivitelerinde bağımlı ve yaşam beklentisi az olan hastalarda antihipertansif tedavi kişiselleştirilmeli, tedavi başlanması gerekiyorsa düşük dozdan başlanmalı ve doz artımı gerekirse titrasyon kademeli yapılmalıdır. Bu hasta grubunda SKB hedefi 150 mmHg olmalı, serebral hipoperfüzyon ve ortostatik hipotansiyonu

olanlarda bu hedef daha yüksek tutulmalıdır. Üçlü antihipertansif tedavi kullanımından kaçınılmalı, ortostatik hipotansiyon, malnutrisyon, dehidratasyon ya da ilaç yan etki gelişmesi durumunda tedavi azaltılmalı ya da kesilmelidir.

Geriatric hastalarda kan basıncı belirgin yüksek olmasına rağmen hipertansif acil bir durum (aort diseksiyonu, intrakranial kanama, hipertansif ensefalopati, pulmoner ödem, kararsız anjina vb) kan basıncının hızla normal değerlere düşürülmesi önerilmemektedir.

TEDAVİ

Yaşlı hastalarda antihipertansif tedavide diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri (KKB), anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEi), anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Hastaya göre yan etki olasılığı en düşük olan ilaçlar, hastanın ko-morbiditeleri ve geriatric sendromları da göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Bu amaçla TIME kriterleri göz önünde bulundurularak tedavi düzenlenmesi polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımını azaltacak, hastaya uygun tedavi başlanmasını sağlayacaktır (3).

TIME-to-STOP Kriterleri

- * Özel bir endikasyon bulunmadığı halde esansiyel HT tedavisi için ilk basamakta beta-blokörlerin kullanımı uygun değildir (kalp bloğu riskinde artış, halsizlik-yorgunluk, seksüel disfonksiyon ve imeden korunmada az etkinlik nedeniyle; ek olarak yaşlanmayla β -adrenerjik reseptör fonksiyonunda da azalma olur).
- * Üriner inkontinansı olanlarda esansiyel HT tedavisi için ilk basamakta diüretik kullanımı uygun değildir (inkontinansı ve sıkışma hissinin artırarak yaşam kalitesini bozabilir, düşmeleri artırabilir.).
- * Diğer antihipertansiflerin tolere edilemediği veya etkisiz kaldığı durumlar hariç HT tedavisinde alfa-1 blokör veya santral etkili antihipertansiflerin (örn. metildopa, rilmenidin, rezerpin) kullanımı uygun değildir (alfa-1 blokör antihipertansifler ile kalp yetersizliği ve kardiyovasküler olaylarda artış, ortostatik hipotansiyon, düşme, senkop, kadınlarda üriner inkontinansın kötüleşmesi; santral etkili antihiper-

tansiflerin merkezi santral sinir sistemi yan etkileri, sedasyon-depresyon, parkinsonizm ve ortostatik hipotansiyon, bradikardi yan etkileri nedeni ile).

- * Ortostatik hipotansiyon (sistolik kan basıncında ≥ 20 mmHg düşüş veya diyastolik kan basıncında ≥ 10 mmHg düşüş) olanlarda vazodilatör antihipertansiflerin (alfa-1 blokörler) ya da nitratların kullanımı uygun değildir (ortostatik hipotansiyonda artış riski).
- * Ortostatik hipotansiyonu, bilişsel yetersizliği (örn. demans), fonksiyonel kısıtlılığı, düşük yaşam beklentisi (< 2 yıl), düşme riski yüksek olan hastalarda sıkı kan basıncı kontrolü ($< 140/90$ mmHg) uygun değildir.
- * Sekonder faktörler dışlanmadan ve ilaç dışı yaklaşımlar uygulanmadan ortostatik hipotansiyon tedavisi için fludrokortizon kullanımı uygun değildir.
- * HT olgularında beta blokör ve verapamil/diltiazem kombinasyonu kullanımı uygun değildir (kalp bloğu riski).
- * Serum potasyum düzeyi 5.5 mEq/L'nin üzerinde olan olgularda Renin-Angiotensin Sistemi (RAS) blokörü (ACE inhibitörü, ARB, direkt renin inhibitörü) veya potasyum tutucu diüretik (spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren) başlanması uygun değildir.
- * Serum potasyum düzeyi takip edilmeden RAS blokörü (ADEi, ARB, direkt renin inhibitörü) ve potasyum tutucu diüretiklerin (spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren) kombine edilmesi uygun değildir (tehlikeli hiperpotasemi riski).
- * GFH < 30 ml/dk/1,73 m² olan ve serum potasyum düzeyi yakın takip edilemeyecek hastalarda, potasyum tutucu ilaçların (aldosteron antagonistleri, triamteren, amilorid, ADEi, ARB) kullanımı uygun değildir (hiperpotasemi riski).
- * 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 tiyazid diüretiklerinin kullanımı uygun değildir.
- * Kardiyovasküler hastalığı (ciddi HT, kalp yetersizliği (KY) veya geçirilmiş

miyokart enfarktüsü (MI), inme) olan olgularda steroid kullanımı uygun değildir (artmış kardiyovasküler olay: MI, inme, kalp yetersizliği ve ölüm riski).

- * Sık hipoglisemi atakları olan Diabetes Mellitus (DM) hastalarında beta blokör kullanımı uygun değildir (hipoglisemik semptomları baskılama riski).
- * Astım öyküsü olanlarda nonselektif beta blokör (oral veya glokom için topikal) kullanımı uygun değildir (bronkospazmda artış riski).

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokörleri

Proteinüriyi önlemeleri, renal fonksiyonların korunmasına katkıları ve düşük yan etki profilleri nedeniyle özellikle DM ve Kalp yetersizliği olan hastalarda ilk seçenek tedavidir. Çalışmalar bu ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerine de olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (7, 8).

Kalsiyum Kanal Blokörleri

Metabolik yan etkilerinin az olması, periferik vasküler dirençte azalmaya sebep olmaları nedeniyle yaşlı popülasyonda güvenle kullanılan ilaç grubudur. Konstipasyon (özellikle verapamil ve nifedipin de belirgin), bacak ödemi ve baş ağrısı sık görülen yan etkilerdir. Bu ilaçlara bağlı ödem, hipervolemi olmamasına rağmen hastalara gereksiz kıvrım diüretikleri reçete edilmesine ve bu durum da diüretiklere ikincil yan etki gelişimine sebep olmaktadır. Beraberinde ADEi veya ARB verilmesi venodilatasyon ile transkapiller basıncın gerilemesine ve ödem insidans ve şiddetinin azalmasına sebep olur.

Diüretikler

Tiyazid diüretikler yan etkilerinin düşük dozlarda hafif olması, ucuz, tek doz veya kombinasyon tedavilerinde kullanılabilme özellikleri nedeniyle avantajlı ilaçlardır. Hiponatremi, hipokalemi, hiperürisemi en sık görülen yan etkileri olup düşük dozlarda görülme olasılıkları düşüktür. Hipomagnezemi, hiperkalsemi, hiperlipidemi ve hiperglisemi de diğer yan etkileridir. TIME kriterlerine göre gut hikayesi olan hastalarda ve belirgin hipopotasemi (serum K⁺ <3.0

mEq/L), hiponatremi (serum Na^+ <130 mEq/l), hiperkalsemi (düzeltilmiş serum Ca^{++} >10,6 mg/dl) olan hastalarda kullanımı uygun değildir (3). Tiyazid benzeri diüretikler olan Klortalidon ve Indapamid sistolik kan basıncını düşürmede daha etkindir, yarı ömürleri daha uzundur. Kardiyovasküler olay gelişimi ve KY gelişiminde anlamlı azalma sağladıkları görülmüştür (9). Bununla birlikte hiperlipidemi ve hiperglisemi gibi endokrin yan etkileri de oldukça azdır. Ülkemizde klortalidon kısıtlı sayıda kombine ilaç içerisinde bulunurken, indapamid hem tek başına hem de kombine preparat olarak mevcuttur.

İlaç Dışı Tedaviler

Kilo verme, tuz kısıtlaması, fiziksel egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri kırılğan olmayan, kilolu ve sedanter olan seçilmiş hastalarda önerilmelidir. Kilo kaybı ve yeterli protein desteği olmadan uygulanan fiziksel egzersiz programı kas kitle kaybına (sarkopeni) hatta malnutrisyona neden olabilir. Aşırı tuz kısıtlaması, hiponatremi, ortostatik hipotansiyon ve düşmelere sebep olabilir. Yaşlılarda ideal beden kitle indeksinin gençlere göre daha yüksek olduğu da unutulmamalıdır (10).

GENEL YAKLAŞIMLAR VE ÖNERİLER

Hipertansiyon yaşlıda en sık görülen dahili kronik hastalıktır. Yaşlı hastalarda sistolik hipertansiyon ön plandadır.

- *Tedavi hedefi kişiye özel olmalıdır. Hedef KB değeri 130-140/70-80 mmHg olup kardiyovasküler hastalık (KVH) riski yüksek olan 65-79 yaş arasındaki hastalarda yakın yan etki takibi yapılarak KB 120-130/70-80 mmHg hedeflenebilir.*
- *Tek ilaçla hedef KB'ye ulaşamıyorsa düşük dozda kombinasyon tedavisine geçmeli, düşük dozda başlanarak yavaş doz artımına gidilmelidir.*
- *Tercihen günde tek doz tedavi verilmeli, hızlı pik etkiden kaçınılmalıdır.*
- *Seçilmiş hasta grubunda yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.*
- *Antihipertansif ilaç yan etkilerini en aza indirmek ve akılcı tedavi uygulamak için hastanın kırılğanlık, geriatrik sendromlarının varlığı ve fonksiyonel durumu tedavi başlangıcı ve takiplerde değerlendirilmelidir.*

DISLİPIDEMİ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık 85 yaş üzeri bireylerin ölüm nedenlerinin %60'ını oluşturur (11). Dislipidemi, KVH gelişimi açısından hem düzeltilebilir bir sebep hem de tedavi hedefidir. Yaşlanma süresince 6. ve 9. dekatlar arasında serum lipid düzeyleri lipoprotein seviyelerindeki artışa bağlı olarak artar. Bunu takip eden dönemde de lipid düzeyleri düşmeye başlar. Kırılgan yaşlılarda endojen mekanizmalarla (kolesterol metabolizma değişikliği, kanser varlığı, yaşamın son döneminde olmak) kolesterol seviyesinin düşmesi kötü prognozla ilişkilidir ve bu durum KVH riski yüksek bireyde kolesterol seviyesinin ekzojen yolla düşürülmesinden ayrı tutulmalıdır.

TEDAVİ

Yaşlılarda dislipidemi tedavisinde öncelikli olarak yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Sağlıklı beslenme, uygun fiziksel aktivite tedavide öncelikli adımlardır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yaşlılıkta Endokrinolojik Hastalıkların Tedavisi Kılavuzu, günlük 30 dk, haftalık 150 dk süren orta derecede fiziksel aktiviteleri önermektedir (12). Sigara ve alkol kullanımı sınırlandırılmalıdır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta kas gücü ve performans kaybı meydana gelmemesi açısından ılımlı bir diyet ve egzersiz programı uygulanması gerektiğidir.

TIBBİ TEDAVİ

Statinler

Dislipideminin farmakolojik tedavisinde ilk seçenek ilaç grubu statinlerdir. 75 yaş altındaki yaşlılarda KVH riskini azaltmak için birincil koruma amaçlı statin kullanılmasının etkinliği klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (13). 10 yıllık KV olay riskini hesaplayarak statin başlanmasını öneren hiperlipidemi kılavuzları yaşlılarda riski fazla göstermekte ve haddinden fazla yaşlı birey statin başlanma endikasyonuna sahip olmaktadır. 2018 ACC/AHA Kılavuzu kardiyovasküler hastalığı olmayan 75 yaş üstü kişilerde genel sağlık durumuna göre statin tedavisinin kesilebileceğini belirtmiştir. Sekonder korumada tüm erişkin yaşlarda olduğu gibi davranılmalıdır. Ancak 75 yaş üstü kişilerde primer korunmada bireysel karar verilmeli, kar-zarar dengesi göz önünde bulundu-

rulmalıdır. Böbrek fonksiyonları, kullanılan ilaç sayısı, ko-morbid hastalıkları değerlendiren risk hesaplayıcı formüller ile statin tedavisinin gereğinde kesilmesi önerilmektedir (11, 14).

Statin tedavisi başlarken dikkat edilmesi gereken noktalar:

- Tedaviye düşük dozda başlanmalı ve doz düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (*low-density lipoprotein cholesterol*-LDL-K) değerine göre ayarlanmalıdır.
- Yaşlılarda atorvastatin ve pravastatin güvenli seçenek statinler olup böbrek fonksiyon bozukluğunda ilk tercih atorvastatin, polifarmasi durumunda düşük ilaç etkileşimi nedeniyle pravastatin öncelikli tercih olmalıdır.
- İlaç yan etkilerinin günlük yaşama etkileri göz önünde tutulmalıdır (kas ağrılarına bağlı mobilite azalması gibi).
- Miyopati ve karaciğer (KC) hasarı görülebilecek yan etkiler olup tedavi başlanan hastalarda rutin kreatin kinaz ölçümü ve KC enzim takibi yapılması önerilmemektedir (15).
- Statin kullanımına bağlı diyabet gelişme riski akılda tutulmalıdır. KVH gelişme riski yüksek olan bireylerde statin tedavisinin sağlayacağı risk azalması daha fazla olacağı için tedaviye başlamadan kaçınılmamalıdır (15).
- Yaşlılarda kronik ılımlı inflamatuvar süreç LDL seviyesinin düşük olmasına yol açsa da kronik inflamasyonun olduğu romatoid artrit gibi hastalıklarda düşük LDL seviyesine rağmen KVH riski yüksektir.
- Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı nedeniyle pravastatin, fluvastatin ve rosuvastatin dışında kalan ve sitokrom P 450 enzim sistemi ile metabolize olan statinleri kullanırken dikkatli olunmalıdır (12).

Fibratlar

Fibratlar, Trigliserid (Tg) ve küçük yoğun LDL partiküllerinin yüksek, HDL kolesterolün düşük olduğu durumlarda tercih edilir. VAHIT (*Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial*) çalışmasında gemfibrozilin ikincil korumada etkin olduğu, ACCORD-Lipid (*The Action to Control*

Cardiovascular Risk in Diabetes) çalışmasında da sadece aterojenik profile sahip bireylerde statin-fibrat kombinasyonunun fayda sağladığı görülmüştür (16, 17). 75 yaş üstü kişilerde KVH riskini azaltmada fibrat kullanımının etkinliğini gösteren geniş çaplı çalışmalar yoktur (12).

- Miyopati riskindeki artış nedeniyle yaşlılarda gemfibrozil-statin kombinasyonundan kaçınılmalıdır.
- Kombinasyonda fenofibrat ve statin grubundan fluvastatin veya pravastatin kombinasyonu daha güvenlidir (12).

Diğer Tedaviler

- Niasin; HDL-K'yı yükseltir, TG, lipoprotein-a ve LDL-K'yı düşürür. Yaşlılarda kullanımına dair veriler sınırlıdır. Cilt reaksiyonları, diyabet gelişme riskinde artış, kas-iskelet sistemi üzerine yan etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir (18).
- Ezetimib, selektif kolesterol emilim inhibitörüdür. IMPROVE-IT çalışması (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) sekonder profilaksi amaçlı statin ile kombinasyonunun yaşlılarda KVH morbidite ve mortalitede azalma sağladığını göstermiştir. Yaşlılarda statinlerle kullanımında yan etki gelişiminde artış yapmadan etkin LDL-K düşüşü sağlamaktadır (12).
- Safra asidi bağlayıcıların (ülkemizde kolestiramin preparatı mevcut) tek başına ya da statinlerle kullanımında KVH riskini azalttığına dair veriler sınırlıdır (15). Gastrointestinal yan etkileri mevcut olup yağda çözünen ilaç ve vitaminlerin emilimini bozabilmektedir. Statin kullanılmadığı veya statin kullanımı ile hedef LDL-K düzeylerine ulaşamadığı durumlarda dikkatli kullanımı önerilmektedir (12).
- Hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılan omega-3 içeren balık yağının birincil veya ikincil kardiyovasküler koruma sağladığına dair kanıtlar sınırlıdır.
- PCSK9 (*Proprotein convertase subtilisin kexin type 9*) enzim inhibitörlerinin de yaşlılarda tekli ya da kombine tedavide LDL-K düşürmede mortalite üzerine faydası net değildir.

GENEL YAKLAŞIMLAR VE ÖNERİLER

- *Dislipidemi tedavisi birincil korunmada ≤ 75 yaş bireylerde KVVH riskini azaltmak için önerilmektedir (13). >75 yaş, LDL-K 70-189 mg/dl olan KVVH riski yüksek kişilerde statin tedavisi başlanması uygun olabilir (19).*
- *Sağkalım beklentisi 2 yıldan kısa veya son dönem demanslı hastalarda statin tedavisinin faydadan çok zarar sağlayabileceği unutulmamalıdır (3).*
- *Yaşlılarda sekonder profilaksi amacıyla statin kullanım önerisi gençlerle aynıdır. KVVH tanısı olan 75 yaş üzeri kişilerde orta-yoğun derecede etkili statin tedavisi başlanmalıdır.*
- *Tedaviye başlarken hastanın eşlik eden hastalıkları, kırılabilirlik durumu, potansiyel ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etki gelişim riski göz önünde bulundurulmalı, tedavide 'düşük doz başla, yavaş artır' ilkesi uygulanmalıdır.*
- *DM hastası 75 yaş üzeri kişilerde statin tedavisine devam edilmeli, tedavi almayan hastalarda da başlanması düşünülmelidir.*
- *Sarkopeni ve malnutrisyon riski göz önünde tutularak lipid düşürücü beslenme ve egzersiz tedavisi önerilmelidir.*

ATRIYAL FİBRİLASYON

Atriyal Fibrilasyon (AF) toplumda en sık rastlanan, sıklığı yaşla birlikte artan, organize olmayan yüksek hızlı atriyal elektriksel aktivite ile karakterize bir ritim bozukluğudur. Prevalans, yaş ile birlikte HT, KY, koroner arter hastalığı (KAH), kalp kapak hastalıkları, DM ve kronik böbrek yetersizliği (KBY) varlığında belirgin artmaktadır (20). Obezite ve obstrüktif uyku apnesi bağımsız risk faktörleridir (21). Aşırı alkol alımı, açık kalp ve göğüs cerrahisi ameliyatları, miyokart enfarktüsü, pulmoner emboli, miyokardit ve hipertiroidi varlığında gelişebilir. Yapılan çalışmalarda iskemik inme hastalarının %20-30'unda inme öncesinde, sırasında ya da sonrasında AF tespit edilmiştir (22, 23). AF tanısı alan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite 2 kat, serebrovasküler olay gelişme riski 5 kat artmıştır (24). Kalıcı AF gelişimi için bilinen en önemli kolaylaştırıcı yaştır. Tüm kalıcı AF hastalarının %70'i 65-85 yaş arasındadır. ATRIA çalışmasında hastalığın prevalansı 40 yaş üstünde %2.3, 65 yaş

üzerinde %5.9, 80 yaş üzerinde %10 olarak bildirilmiştir (25). Patogenezi halen tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber yaşla birlikte sol atriyumda oluşan moleküler, hücrel ve yapısal değişikliklerin AF gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (26).

Çarpıntı genç ve orta yaş AF hastalarında en sık görülen semptom olup yaşlı hastalar asemptomatik seyredebilmektedir. Asemptomatik yaşlı hastalar, inme, dekompanse KY ve anjina ile hastaneye başvurmaktadırlar. Sessiz AF hastalarında tedavi almadıkları için inme, ölüm gibi sonlanım noktaları daha sıktır (27).

TEDAVİ

Mevcut kılavuzlara göre AF tedavisindeki yaklaşımlar:

- Hemodinamik olarak stabil olmayan hastada kardiyoversiyon yapılmalıdır.
- Altta yatan kardiyovasküler hastalıklar ve AF nin tedavi edilebilir, geçici sebepleri (hipertiroidi, sepsis, postoperatif...) değerlendirilmelidir.
- Hastanın inme riski değerlendirilerek antikoagülan tedavisi planlanmalıdır.
- Hastalar hız kontrolü ihtiyacı ve ritim kontrolü açısından değerlendirilmelidir.

Ritim Kontrolü

Kılavuzlar antiaritmik birçok ilaç seçeneği sunsa da ülkemizde sınırlı sayıda tedavi seçeneği bulunmaktadır. Amiodaron, propafenon ve sotalol ülkemizde bulunan antiaritmik ilaçlardır. Tedavi seçiminde eşlik eden hastalıklar dikkate alınmalıdır. Yapısal kalp hastalığının olmadığı durumda bu antiaritmik ilaçlar tercih edilebilirken, ciddi yapısal kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, KAH varlığında tedavide amiodaron tercih edilmelidir. Antiaritmik ilaçlar, beraberinde QT'yi uzatan ilaç (antipsikotikler gibi) kullanan hastalarda proaritmie neden olabilir (28). KC ve böbrek yetmezliği olan hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır. Tıbbi tedaviye alternatif olan perkutan kateter ablasyon tedavisi ile ilgili veriler yaşlı hastalarda yetersizdir. Tedavinin sağlayacağı yarar ve oluşabilecek komplikasyonlar bir arada değerlendirilerek hastaya özel karar verilmelidir.

Hız Kontrolü

Hız kontrolü ile semptomların kontrol altına alınması, hastaların yaşam kalitesinin artmasıyla ilişkilidir. Bununla birlikte uzun süre devam eden taşiaritminin kardiyomiyopatiye yol açabileceği de unutulmamalıdır. Hangi tedavi seçeneğinin daha etkin olduğuna dair yeterli kanıtlar bulunmamakla beraber hız kontrolü tedavi önerileri şu şekildedir:

- Beraberinde KY olan hastalarda ventrikül hızını yavaşlatmak için β bloörler ilk seçenek ajanlardır (29).
- Yapısal kalp hastalığı olmayan AF hastalarında non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri ilk tercih olarak kullanılabilir. Beta blokörlerin kontrendike veya etkisiz olduğu acil durumlarda düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (dEFKY) olan AF hastalarında alternatif seçenektir.
- Hız kontrolü sağlanamadığı durumlarda digoksin ve amiodaron veya bu ilaçların kombinasyonları kullanılabilir. Terapötik indeksi dar olan digoksin, toksisite riski nedeniyle bilişsel bozukluğu olan ve ilaç kullanımına yardımcı olabilecek kişilerin olmadığı durumlarda kullanımı önerilmemektedir (3).
- Tüm tedavilere rağmen yeterli hız kontrolü sağlanamazsa AV nod ablasyonu sonrası kalıcı kalp pili takılması planlanabilir (21).

Antikoagülasyon

Yapılan çalışmalarda AF hastalarında inme riskinin her on yılda 5 kat arttığı ve 80-90 yaş aralığında %36.2 ye ulaştığı görülmüştür (30). Bununla beraber yaşlanmayla ko-morbiditeler ve kanama riski de arttığından risk değerlendirmeye yardımcı skorlama sistemleri kullanılması önerilmektedir (Tablo 4,5).

Tablo 4. CHA2DS2-VASc İnme Riski Skorlama Sistemi

Risk Faktörleri	Puan
Konjestif Kalp yetersizliği ^a	1
Hipertansiyon ^b	1
Age (Yaş) ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke (İnme veya geçici iskemik atak veya tromboemboli öyküsü)	2

Vasküler hastalıklar ^c	1
Age (Yaş) 65-74	1
Sex katagorisi (Kadın cinsiyet)	1
Maksimum skor	9

[^aEF'den bağımsız klinik kalp yetersizliği varlığı veya orta-ileri derecede solV sistolik fonksiyonlarında azalma, hipertrofik kardiyomyopati

^bYeni tanı veya antihipertansif tedavi alan hastalar

^cAnjiyografik olarak anlamlı KAH, geçirilmiş MI, periferik arter hastalığı veya aort plağı]

Tablo 5. HAS-BLED Kanama Riski Skorlama Sistemi

Risk Faktörleri	Puan
Hipertansiyon ^a	1
Anormal renal ve/veya hepatik fonksiyon ^b	1(herbiri için)
Stroke(İNME)	1
Bleeding(Kanama öyküsü ya da yatkınlığı)	1
Labil INR ^c	1
Elderly(>65 yaş veya kırılabilirlik)	1
Drugs(İlaçlar veya aşırı alkol tüketimi) ^d	1(herbiri için)
Maksimum skor	9

^a Sistolik arter basıncı >160 mmHg

^b Kronik diyaliz veya renal transplantasyon veya serum kreatinin>2,2 mg/dl Kronik karaciğer hastalığı veya bilirübin yüksekliği (2X normalin üst limiti) veya ALT/AST yüksekliği (3X normalin üst limiti)

^c TTR (Terapötik aralıkta geçirilen süre yüzdesi) <%60

^d Non-steroid antiinflatamatuvar veya antiplatelet kullanımı veya 2020 ESC Kılavuzuna göre 1 hafta>14 kadeh alkol tüketimi

Bu skortlama sistemleri tedavi değerlendirmesinde yardımcı olmakla beraber karar sadece bu ölçeklere göre verilmemeli, düşük ya da yüksek skorlar tedavi kontrendikasyonu olarak değerlendirilmemelidir (21).

Varfarin

Antikoagülan tedavi olarak uzun zamandır kullanılan varfarinin inme riskini plaseboya göre %64, antiplatelet ajanlara göre %40 azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (31). Ancak rutin monitorizasyondaki zorluklar, ilaç-ilaç etkileşimleri (çeşitli antiepileptik ajanlar (fenitoin, karbamazepin), antimikrobiyal ajanlar (metronidazol, siprofloksasin) ve alkol ile etkileşime girebilmek-

tedir (32, 33)) ilaç-gıda etkileşimleri, sık doz ayarlama gereksinimi nedeniyle hastanın tedaviye uyumsuzluğu etkin antikoagülasyonu güçleştirmektedir. Klinik çalışmalarda varfarin ile INR değerinin terapötik dozlarda tutulma oranının % 68'in altında olduğu gösterilmiştir. TIME kriterlerine göre de malnutrisyonlu, besin alımı düzensiz non-valvüler AF hastalarında varfarin kullanımının uygun olmadığı belirtilmiştir (3).

Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar

Yeni nesil oral antikoagülan ajanlar (YOAK) olan direk trombin inhibitörleri (dabigatran) ve faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) kanıtlanmış etkinlik ve güvenilirlikleri nedeniyle yaşlı hastalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Rutin monitorizasyon gerektirmemeleri nedeniyle kullanım kolaylığı sağlamalarından dolayı avantajlı hale gelmişlerdir (21). Bununla birlikte ilaç etkileşimleri (heparin, antitrombosit ajanlar, antimikrobiyoller (makrolid, azol grubu), antiaritmikler (KKB, amiodaron, dronedaron), antiepileptik ajanlar (fenitoin, karbamazepin)) (34), dispepsi, böbrek fonksiyonlarındaki bozukluklar, gastrointestinal kanamalar, günde iki defa alınması gereken ilaçlarda yaşanan hasta-ilac uyum problemi ve ciddi kanama durumunda ilaç etkisini düzeltecek ajanlara ulaşmadaki güçlük bu grup ilaçların kullanım zorluklarındandır. Yaş, böbrek fonksiyonları ve kiloya göre kullanım dozları tabloda gösterilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Yeni kuşak oral antikoagülanların doz önerileri

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Standart doz	150 mg bid	20 mg od	5 mg bid	60 mg od
Düşük doz	110 mg bid	15 mg od	2.5 mg bid	30 mg od
Düşük doz kriterleri	Herhangi biri; • Yaş≥80 • Verapamil kullanımı • Artmış kanama riski	Kreatinin klirensi: 15-49 ml/dk	3 kriterden 2 si • Yaş≥80 • Kilo≤60 kg • Kreatinin≥1,5 mg/dl	Herhangi biri • Kreatinin klirensi 30-50 ml/dk • Kilo≤60 kg • Dronaderon, siklosporin, eritromisin veya ketokonazol kullanımı

bid:bis in die (günde iki kere) od:omni die (günde bir kere)

Antikoagülan tedavi kullanımında önemli bir sorun yaşla birlikte artan kanama riskini azaltmak amacıyla hastalara yetersiz tedavi verilmesidir. Yaşlanma ile hem iskemik hem de hemorajik inme riski artmakta, uygun antikoagülan tedavi ile iskemik inme riski azalırken hemorajik inme riskinde belirgin değişiklik olmamaktadır. Uygunsuz doz azaltımı hastaların antikoagülan tedavi altında emboli ile başvurmalarına sebep olmaktadır. Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada yaşlı hastaların %36,2 sinin uygunsuz düşük doz YOAQ tedavisi aldığı tespit edilmiştir (35).

Aynı şekilde kanama riskini azaltmak amaçlı antikoagülan tedavi yerine ikili antitrombositer tedavinin de etkinlik açısından bir üstünlüğü olmadığı ve kanama riskinin benzer olduğu çalışmalarda tespit edilmiştir (36).

Antiagreganların monoterapi veya kombine kullanımlarının AF tedavisinde yeri yoktur (37). YOAQ kullanan hastalarda ek endikasyon yoksa tedaviye aspirin veya klopidoğrel eklenmesi önerilmemektedir (3).

GENEL YAKLAŞIMLAR VE ÖNERİLER

- AF, yaşlılarda sık görülen, sistemik emboli ve inme sıklığını arttıran bir aritmidir.
- Yaşla birlikte asemptomatik AF sıklığı da arttığından en azından yılda bir defa EKG çekilmeli, nabız palpasyonu ile ritim değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Tedavi stratejisini belirlerken yaş, hastanın kırılabilirlik ve fonksiyonel durumu göz önünde bulundurulmalıdır.
- Kanama ve emboli riski beraber değerlendirilerek hastaya özel, hasta ve hasta yakınları ile beraber tedavi kararı verilmelidir.
- Antikoagülan tedavi dozlarında uygunsuz doz azaltılmasından kaçınılmalı hastaların sadece ileri yaş nedeniyle tedavisiz kalmaları engellenmelidir.

KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp yetersizliği (KY) yaşamı tehdit eden, 65 yaş üzeri kişilerde en sık ve giderek artan hastaneye yatış sebebi olan bir sağlık sorunudur. Tanı ve te-

davideki ilerlemelere rağmen mortalite hala yüksektir. Durağan seyirli KY hastalarında 1 yıllık mortalite %7,2, ileri evrede %13,5, 5 yıllık mortalite ise %50 civarındadır. Bir KY hastasının 5 yıllık takip içerisinde en az bir kez hastaneye yatma oranı %83, birden fazla yatış ihtimali %67'dir. KY hastalarında sağkalım oranının meme, prostat ve barsak kanserinden daha kötü olduğu izlenmiştir (38).

KY görülme sıklığı genel toplumda %1-3, 70 yaş sonrası %10, 80 yaş sonrası %80 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de KY prevalansını değerlendiren HAPPY çalışmasının sonuçlarında 35 yaş üzeri erişkin popülasyonda KY prevalansının %2,9 olduğu tespit edilmiştir (39). Ülkemizde ortalama KY görülme yaşı 60 olup batı toplumlarına göre 10 yıl daha erkendir.

Yaşla birlikte kardiyovasküler sistemde birtakım değişiklikler meydana gelir. İlerleyen yaşla arteriyel sertlik artar. İzole sistolik kan basıncı yüksekliği ve nabız basıncında artış olur (40). Bağ dokuda kollajen, lipofusin ve kardiyak amiloid birikimi olması yaşla birlikte EF'de azalmaya sebep olur. Bununla birlikte serbest duvara göre septumda belirgin olan hipertrofi sol ventrikül geometrisinde değişime, duvar stresinin artarak ventrikül disfonksiyonunun gelişmesine sebep olur (40). Aynı zamanda yaşla birlikte diyastolik disfonksiyon gelişmesi de KY semptom ve bulgularının oluşmasına sebep olur (40).

TEDAVİ

Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaç seçeneklerinin yaşlı popülasyondaki verileri kısıtlıdır. Klinik çalışmaların çok azına 75 yaş ve üstü bireyler dahil edilmiştir. Bununla birlikte yaşlı popülasyonda daha sık görülen KEFKY'de sonuçlar üzerine etkisi gösterilmiş ilaç seçenekleri de kısıtlıdır.

- 1. Diüretikler:** Yaşlı popülasyonda daha sık gelişebilecek hiponatremi, hipokalemi, prerenal azotemi gibi yan etkilere dikkat edilerek tedaviye daha düşük dozlarda başlanmalı, doz zamanla titre edilmelidir. Furosemid ve torasemid ülkemizde bulunan kıvrım diüretikleridir.
- 2. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEi) ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB):** Düşük EF'li KY'de renin-anjiyotensin-aldosteron aktivasyonunda artış vardır. Bu nedenle yan etkileri dikkate alınarak KEFKY hastalarında ADEi başlanmalıdır. ADEi tolere edilemediği durumda ARB başlanabilir. EF'si sınırda KY hastalarında kandesartanın hastane

yatış ve KV ölüm riskini azalttığı, yaşlı hastalarda kullanılabileceği bildirilmiştir (41).

3. **Beta blokörler:** KV ve tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine olumlu etkileri nedeniyle dEFKY olan yaşlı popülasyonda ve sınırda EF'si olan sinüs ritmindeki hastalarda kullanılabileceği bildirilmiştir (41, 42). Bradikardi, inkontinans ve halsizlik gibi yan etkiler geriatrik hastalarda daha sık görülmekte olup tedavi hedef dozları daha düşük tutulmalıdır. Karvedilol, metoprolol süksinat, nebivolol, bisoprolol ve busindolol kalp yetmezliği tedavisinde çalışması olan ajanlardır.
4. **Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti (MRA):** Hiperkalemi, böbrek yetmezliği gibi yan etkileri açısından yakın takip edilerek semptomatik KY olan yaşlı hastaların tedavisine düşük dozlarda eklenmesi önerilir. Kardiyovasküler mortalite ve hastaneye yatış üzerine olumlu etkileri olup sınırda EF'si olan hastalarda da kullanımı önerilir (41). Yaşlı popülasyon için kısıtlama bildirilmemiştir.
5. **Digoksin:** Özellikle AF'si olan hastalarda hız kontrolünü sağlamada iyi bir seçenek olup, dEFKY sinüs ritmindeki hastalarda da semptomlarda iyileşme, hastane yatışlarında azalma sağlamaktadır. Terapötik aralığın dar olması ve özellikle yaşlılarda intoksikasyona yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Tedavi dozu yaşa ve böbrek fonksiyonlarına göre dikkatlice ayarlanmalıdır.
6. **Sakubitril-Valsartan:** KV mortalite, tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY nedenli hastaneye yatışı dEFKY hastalarında azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuçların genç ve 75 yaş üstü hastalarda benzer olduğu bildirilmiştir (43). ADEi, β blokör ve MRA kullanımına rağmen semptomatik olan hastalarda uygun bir seçenektir. Hiperkalemi, böbrek yetmezliği ve ≥ 75 yaş daha sık görülen semptomatik hipotansiyon gelişimi açısından dikkat edilmelidir.

Medikal tedavi yanında KY hastalarına tuz kısıtlaması ($<2\text{gr/gün}$), mental ve fonksiyonel kapasiteleri göz önünde bulundurularak uygun kardiyak rehabilitasyon programları önerilmelidir.

Semptomatik dEFKY hastalarında kardiyak resenkronizasyon tedavisi, aritmiye bağlı ölümleri azaltmak için defibrilatör tedavisi kılavuzlar ışığında sağkalım beklentisi olan hastalarda, olası yan etkiler göz önünde bulundurularak hastaya özel değerlendirilmelidir.

GENEL YAKLAŞIMLAR VE ÖNERİLER

- *Kronik KY olan yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonlarda bozulma, halsizlik, iştahsızlık gibi atipik semptomların görülebileceği akılda tutulmalıdır.*
- *Yaşlılarda sık görülen malnutrisyon, yetersiz fiziksel aktivite, sedanter yaşam hastalığın seyrine olumsuz etkide bulunur. Bu hastalar ve onlara bakım hizmeti verenler sosyal ve psikolojik yönden desteklenmelidir.*
- *Aile bireyleri ve hasta bakımını sağlayan kişiler sürece dahil edilmeli, hastalık ile ilgili bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.*
- *Tedavi seçenekleri ve ilaç dozları hastaya özel belirlenmeli, oluşabilecek yan etkiler nedeniyle tedavi başlangıç dozu ve doz titrasyonunda dikkatli olunmalıdır.*
- *Kötüleşen KY semptom ve bulguları olan yaşlı hastalarda bu duruma sebep olabilecek ilaç ve diyet uyumsuzluğu, anemi, enfeksiyon, tiroid fonksiyon bozukluğu, AF mutlaka değerlendirilmelidir.*
- *KY hastalarında sık görülen ve semptomların kötüleşmesine yol açabilen demir eksikliği anemisi tedavi edilmelidir.*

KORONER ARTER HASTALIĞI

Yaşla birlikte KV hastalık insidansı artmaktadır. Bununla birlikte kardiyovasküler hastalıklar 65 yaş üstü kadın ve erkeklerde tüm ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır (17). Yaş kardiyovasküler hastalıklar için tek başına majör bir risk faktörüdür. Yaşlanma ile birlikte koroner arterler daha kıvrımlı hale gelir, intima tabakası kalsiyum, fosfolipid ve kolesterol birikmesine bağlı olarak kalınlaşır. Endotel hücrelerinin Nitrik oksit (NO) üretme yeteneklerinin azalması ve NO tüketimindeki artış periferik ve koroner arterlerde azalmış NO bağımlı vazodilatasyona sebep olur. Medya tabakasında kireçlenme ve elastin liflerinde parçalanma görülür. Aktive olmuş düz kas hücrelerinin intima tabakasına göçünün yanı sıra matriks metalloproteinazlarda, anjiyotensin II, dönüştürücü büyüme faktörü-beta ve adezyon moleküllerinde artış görülür. Yaşa bağlı oluşan bu fizyolojik değişiklikler esas olarak intima/medya tabakasında kalınlaşma ile ateroskleroz fizyopatolojisinde rol oynamaktadır.

Yaşlı hastalarda tipik anjina semptomları gençlere göre daha az saptanmakta olup sessiz iskemi sık görülmektedir (44). Eşlik eden ve miyokart iskemisi

nedeniyle gelişen ya da kötüleşen kalp yetersizliğine bağlı dispne gibi anjina eşdeğeri olabilecek atipik semptomların sıklığı, eşlik eden hastalıkların yarattığı semptomlar ile KAH semptomlarının birbirine karışması, tanının atlanması ya da yanlış tanı konmasına sebep olmaktadır (45).

TEDAVİ

Yaşlılarda KAH tedavisi semptomların iyileştirilmesini ve akut koroner olaylar ile bunların erken ve geç komplikasyonlarını önlemeyi amaçlamaktadır. Tedavide β -blokör, kalsiyum kanal blokörü, nitrat ve gerektiğinde ivabradin, ranolazin gibi anti-iskemik ajanların ve düşük doz aspirin ile statinlerin kullanılması önerilmektedir (46).

Aspirin: Hastalara 75-100 mg aspirin verilmelidir.

Nitratlar: Mortalite üzerine etkileri yoktur, anjinanın gerilemesi ve atak sıklığında azalmaya yol açarlar. İzosorbid-dinitrat hızlı emilim ve belirgin vazodilatasyon etkisiyle postural hipotansiyonu arttırabileceğinden yavaş salımlı nitratların (mononitrat veya transdermal form) kullanılması daha uygundur.

Beta blokörler: Anti-iskemik ilaçlardır. Sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiş KAH hastalarında öncelikle tercih edilmelidir. Hipotansiyon, bradikardi gelişim riskine dikkat edilmelidir.

Kalsiyum Kanal Blokörleri (KKB): Anti-anjinal olan dihidropiridin grubu KKB yaşlı hastalarda daha sık pretibial ödeme sebep olmaktadır. Verapamil'in de yaşlılarda konstipasyonu arttırabileceği akılda tutulmalıdır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEi): Özellikle akut koroner sendrom sonrası başlanması mortalite ve morbidite üzerine anlamlı etkileri vardır. Hastaların renal fonksiyonlarının ve potasyum seviyelerinin yakın takip edilmesi gerekir. Aynı zamanda HT, DM tedavisi, hiperlipideminin tedavi edilmesi, düzenli egzersiz, kilo kontrolü ve sigaranın bırakılması ile aterosklerotik süreç yavaşlatılmalıdır.

AKUT KORONER SENDROMLAR

Akut koroner sendromlara bağlı mortalite 75 yaş üstü popülasyonda diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir. Kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, majör kanama daha sık görülmektedir (47).

TEDAVİ

AKS'li hastalarda ikili antitrombotik tedavi uygulanması KV olay sıklığını azaltır. PCI-CURE çalışması yaşlı hastalarda da klopidoğrel (P2Y12 inhibitörü) KV primer sonlanım noktalarında üstün olduğunu göstermiştir (48).

Diğer bir P2Y12 inhibitörü olan tikagrelor intrakraniyal kanama öyküsü ve aktif kanaması olanlarda kullanılmamalıdır. Dispne yan etkisi akılda tutulmalıdır. Prasugrel (P2Y12 inhibitörü) 75 yaş üstü hastalarda ve vücut ağırlığı <60 kg olan hastalarda önerilmemektedir. Geçirilmiş iskemik inme, intrakraniyal kanama ve geçici iskemik atak öyküsü olanlarda kullanımı kontrendikedir.

ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) tanısı konduktan sonra 150-300 mg aspirin yükleme yapılmalı, perkutan koroner girişim (PKG) yapılacaksa güncel kılavuzlar ışığında P2Y12 inhibitörleri, öncelikli olarak da tikagrelor veya prasugrel başlanmalıdır. Bu ilaçların kullanılamayacağı durumlarda klopidoğrel yükleme ve idame tedavisi başlanmalıdır (49). Eğer fibrinolitik tedavi uygulanacaksa aspirin yanında 300 mg klopidoğrel yüklenmeli, 75 mg/gün dozunda idame ettirilmelidir. 75 yaş üstü hastalarda yükleme dozu 75 mg/gün olmalıdır.

ST yükselmez miyokard enfarktüsü (NSTEMI) için ikili antitrombotik tedavi önerisi mevcuttur.

Güncel kılavuzlar AKS sonrası 1 yıl süreyle ikili antiplatelet tedavi önermektedir. Ancak yaşlı hastalardaki ko-morbiditeler, kırılabilirlik nedeniyle bireysel değerlendirme yapılarak tedavi süresi minimumda tutulmalıdır. Yüksek kanama riski olan hastalarda tedavi 6 ay sonra kesilebilir.

AKS ve AF birlikteliği olan yaşlı hastalarda iskemi riski yüksekse 1 ay süreyle üçlü tedavi uygulanması, 1 ay sonra varfarin/YOAK ve klopidoğrel veya aspirin ile tedavinin 1 yıla tamamlanması, bir yıl sonra yalnızca antikoagülan kullanımı önerilmektedir. Kanama riski iskemi riskinden yüksek olan hastalarda 1 yıl süreyle antikoagülan ve klopidoğrel veya aspirin kombinasyonu

uygulanması, 1. yılın sonunda yalnızca oral antikoagülan tedavi devamı önerilir. Mevcut kılavuzlar üçlü tedavide klopidoğrel dışında bir P2Y12 inhibitör kullanımını önermemektedir (49).

Reperfüzyon tedavisi olarak fibrinolitik tedavi uygulanacak hastalarda intrakraniyal kanama ve diğer olası komplikasyonlar açısından hasta yakın takip edilmelidir. Kılavuzlarda 75 yaş üstü hastalar için özel bir öneri bulunmamakta olup, tenekteplaz dozunun yarı dozda verilmesi önerilmiştir.

STEMI hastalarında yaştan bağımsız olarak erken revaskülarizasyon mortalitede azalma ile ilişkilidir.

NSTEMİ hastasında tedavi seçeneği, hastanın eşlik eden hastalıkları, kırılganlığı, yaşam beklentisi, iskemi ve kanama riski ve revaskülarizasyonun yarar-zarar oranı dikkate alınarak belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. Clin Pharmacokinet. 2000;38(3):271-90.
2. Beyth RJ, Shorr RI. Principles of drug therapy in older patients: rational drug prescribing. Clin Geriatr Med. 2002;18(3):577-92.
3. Bahat G, İlhan 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. Eur Geriatr Med. 2020;11(3):491-8.
4. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. J Hypertens. 2016;34(6):1208-17.
5. Aydogdu S, Guler K, Bayram F, Altun B, Derici U, Abaci A, et al. [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2019;47(6):535-46.
6. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. Circ Res. 2019;124(7):1045-60.
7. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med. 2003;163(9):1069-75.
8. Ahmed HA, Ishrat T, Pillai B, Fouda AY, Sayed MA, Eldahshan W, et al. RAS modulation prevents progressive cognitive impairment after experimental stroke: a randomized, blinded preclinical trial. J Neuroinflammation. 2018;15(1):229.
9. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events

- and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65(5):1033-40.
10. Beck AM, Ovesen L. At which body mass index and degree of weight loss should hospitalized elderly patients be considered at nutritional risk? *Clin Nutr*. 1998;17(5):195-8.
 11. Hawley CE, Roefaro J, Forman DE, Orkaby AR. Statins for Primary Prevention in Those Aged 70 Years and Older: A Critical Review of Recent Cholesterol Guidelines. *Drugs Aging*. 2019;36(8):687-99.
 12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu: Spesifik gruplarda dislipidemiye yaklaşım. 9. Baskı. Ankara: 2021. s.73-83. ISBN: 978-605-4011-30-8.
 13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
 14. Kleipool EE, Dorresteyn JA, Smulders YM, Visseren FL, Peters MJ, Muller M. Treatment of hypercholesterolaemia in older adults calls for a patient-centred approach. *Heart*. 2020;106(4):261-6.
 15. Clebak KT, Dambro AB. Hyperlipidemia: An Evidence-based Review of Current Guidelines. *Cureus*. 2020;12(3):e7326.
 16. Rubins HB, Robins SJ, Collins D. The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial: baseline characteristics of normocholesterolemic men with coronary artery disease and low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Intervention Trial Study Group. *Am J Cardiol*. 1996;78(5):572-5.
 17. ACCORD Study Group; John B Buse, J Thomas Bigger, Robert P Byington, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007 Jun 18;99 (12A): 21i-33i.doi:10.1016/j.amjcard.2007.03.003. Epub 2007 Apr 16.
 18. Anagnostis P, Vaitis K, Veneti S, Georgiou T, Paschou SA, Lambrinoudaki I, et al. Management of dyslipidaemias in the elderly population-A narrative review. *Maturitas*. 2019;124:93-9.
 19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e143.
 20. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129(15):1568-76.
 21. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation

- of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
22. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(12):3357-64.
 23. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520-6.
 24. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220.
 25. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
 26. Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, Olivetti G, Meggs LG, Capasso JM. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res*. 1990;67(4):871-85.
 27. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015;36(5):288-96.
 28. Lee HC, TI Huang K, Shen WK. Use of antiarrhythmic drugs in elderly patients. *J Geriatr Cardiol*. 2011;8(3):184-94.
 29. Zipes DP, Libby P, Bpnow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine. International edition, 11 th ed. 2018.
 30. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147(9):1561-4.
 31. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
 32. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anti-coagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
 33. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017;31(4):193-203.
 34. Bo M, Marchionni N. Practical use of Direct Oral Anti Coagulants (DOACs) in the older persons with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med*. 2020;71:32-8.
 35. Erdogan T, Erdogan O, Ozturk S, Oren MM, Karan MA, Bahat G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use at doses inappropriately lower than recommended in outpatient older adults: a real-life data. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(4):809-16.

36. Investigators AWGoTA, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12.
37. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. [2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS]. *Kardiol Pol*. 2016;74(12):1359-469.
38. Tokgözoğlu L, Yılmaz MB, Abacı A, Altay H, Atalar E, Aydoğdu S ve ark. Türkiye'de Kalp Yetersizliği Yol Haritası. *Türk Kardiyol Dern*. 2015. https://tkd.org.tr/TKDDData/Uploads/files/KYYolHaritas%C4%B1_151117.pdf. Erişim tarihi: 14 Nisan 2021
39. Degertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgozoglu L, Aksoy M, Erol MK, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(4):298-308.
40. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev*. 2012;17(4-5):545-54.
41. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86.
42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Kardiol Pol*. 2016;74(10):1037-147.
43. McMurray JJ, Packer M, Solomon SD. Neprilysin inhibition for heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2336-7.
44. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
45. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, Chaitman BR, Miller NH, Mohiuddin SM, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or =75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation*. 2002;105(14):1735-43.
46. Mathers CD, Bernard C, Iburg KM, et al. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. [<http://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf>]. GPE Discussion Paper No 54 Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003, pp 1-118.
47. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115(19):2549-69.
48. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of

clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494-502.

49. Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, Olivier Barthélémy, Johann Bauersachs, Deepak L Bhatt, Paul Dendale, Maria Dorobantu, Thor Edvardsen, Thierry Folliguet . 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>

YOĞUN BAKIMDAKİ YAŞLILARDA KARDİYAK DESTEK İLAÇLARI

Prof. Dr. Ali KUTSAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

*Good judgement comes from experience,
Experience comes from bad judgement.*

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yaşlılık 65 yaş ile birlikte başlar ve tüm dünyada ve ülkemizde yaşlı nüfus giderek artmaktadır. DSÖ verilerine göre günümüzde dünya nüfusunun 1/10' u 60 yaş ve üstü insanlardan oluşurken, sürekli artan bu yaş grubundaki kişi sayısının 2050 yılında 2 milyara ulaşacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde 1950 yılında %3.3 olan yaşlı oranı, 2000 yılında %5.3 olmuştur. Son yıllarda Türkiye'de ölüm hızlarında da belirgin azalmalar olmuş ve yaşam süresi hem kadınlarda hem de erkeklerde uzamıştır. Ülkemizde yaşlı sayısının 2050'de 12 milyonu bulacağı hesaplanmaktadır. Yoğun bakımlara kabul edilen hastaların yaş ortalamaları da bundan etkilenmiştir ve erişkin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların önemli bir kısmını ileri yaştaki hastalar oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun bakım hastalarının yaklaşık % 60'nın 65 yaş ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (1).

Yaşlanmayla birlikte moleküler, hücresel, doku ve organsal yapılarda işlevsel ve anatomik değişiklikler oluşur. Kişinin uyum yeteneğinin azalması, algı da farklılaşmalar ve sosyal ortamındaki değişimler fiziksel ve psikolojik değişiklikleri de beraberinde getirir, Aynı zamanda yaşla birlikte azalmış fizyolojik rezerv ve diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı dahil olmak üzere artan komorbid yandaş hastalıklar ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik davranışlarını da etkiler. Bu nedenlerle yaş tek başına birçok hastalık grubunda mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü oluşturur. Anestezi ve cerrahi uygulamalarının bu grupta farklılık göstermesi ve yoğun bakımın da özen gerektirmesi kaçınılmazdır.

Akılci ilaç kullanımıının en doğru tanımıının hastanın klinik gereksinimlerine karşılık gelen doğru tedaviyi, bireysel ihtiyaına uygun dozda, yeterli süre için, kendisi ve yaşadığı toplum açısından en düşük maliyetle alması olduğu gerçeğinden hareketle yoğun bakımda kardiyak destek ilaçlarının seçim ve kullanımında dikkat edilmesi gerekenlere değinilecektir.

İNOTROPİK AJANLAR

Miyokard işlev bozukluğu ve kardiyovasküler yetmezliğe bağlı olarak oksijen gereksinimi ile sağlanması arasında oluşan uyumsuzluk sonucu ortaya çıkan klinik durum kardiyojenik şok (Kş) olarak isimlendirilir. Azalan kardiyak *output* nedeni ile yetersiz doku perfüzyonu, hipotansiyon (Sistolik kan basıncı 80 mmHg'nın altındadır) ve ortalama arteriel basınçta bazal değere göre 30 mmHg'dan fazla düşme görölür. Kardiyak indeks $2.2/L/dk/m^2$ nin altındadır ve doluş basınçları yükselmiştir. Hipoperfüzyona bağlı bilinç bulanıklığı, siyanoz ve soğuk terleme, ekstremitelere soğukluk ve periferik ödem ile birlikte juguler venöz dolgunluk, takipne ve kompensatuar sinüs taşikardisi vardır. İdrar azalmıştır ve pulmoner kapiller wedge basınç 18 mmHg'nın üzerindedir.

Kş'daki hastada öncelikle nazal, CPAP veya gerekiyorsa entübasyon ile oksijenlenme sağlanır. Ortalama arteriyel basıncı 60, sistemik arteriyel basıncı 90 mmHg'nın üzerinde tutmak için gerekli tedavilerin süratle başlanması beyni ve koronerleri hipoperfüzyondan koruyarak sağ kalımı artırır. Hipoksi ve hipovoleminin yanısıra ritm ve elektrolit anormallikleri, asit baz bozuklukları düzeltilmeye çalışılır (2,3).

1775 yılında William Withering'in yüksükotunu kullanmaya başlamasından bu yana kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmakta olan pozitif inotropik ajanlar kardiyak kontraktileti ve böylece kalp debisini artırmayı amaçlarlar (4). Dekompanse kalp yetmezliği olan hastaların tedavisinde diüretik ve vazodilatörler ile birlikte üçüncü farmakolojik ayağı oluştururlar (5-7). İlaçların bu mekanizmalar için kullandıkları potansiyel hedefler Tablo 1'de, vazopressör ve inotropoların hemodinamik etkileri Tablo 2'de (8) ve vazopressör ve inotropoların başlangıç, hedeflenen iyileşmeye ulaşana kadar artırma ve hasta düzeldikten sonra azaltılma dozları Tablo 3'de verilmiştir. İnotrop ilaçların etki mekanizmaları ise şekilde sunulmuştur (9).

Tablo 1. İnotropik ilaçların potansiyel hedefleri

Mekanizma	Örnekler
Na-K-ATPaz inhibisyonu	Digoksin, istaroksim
cAMP-PKA yolunun aktivasyonu	Dopamine, Dobutamine, Milrinone, Enoksimon
Kalsiyumu duyarlaştırarak	Levosimendan
Kardiyak miyozin aktivatörleri	Omekamtiv mekarbil
Riyanodin reseptör stabilizasyonu ile	lvabradin
SERCA2a aktivasyonu	Istaroksim

Tablo 2. Vazopressör ve inotropların hemodinamik etkileri

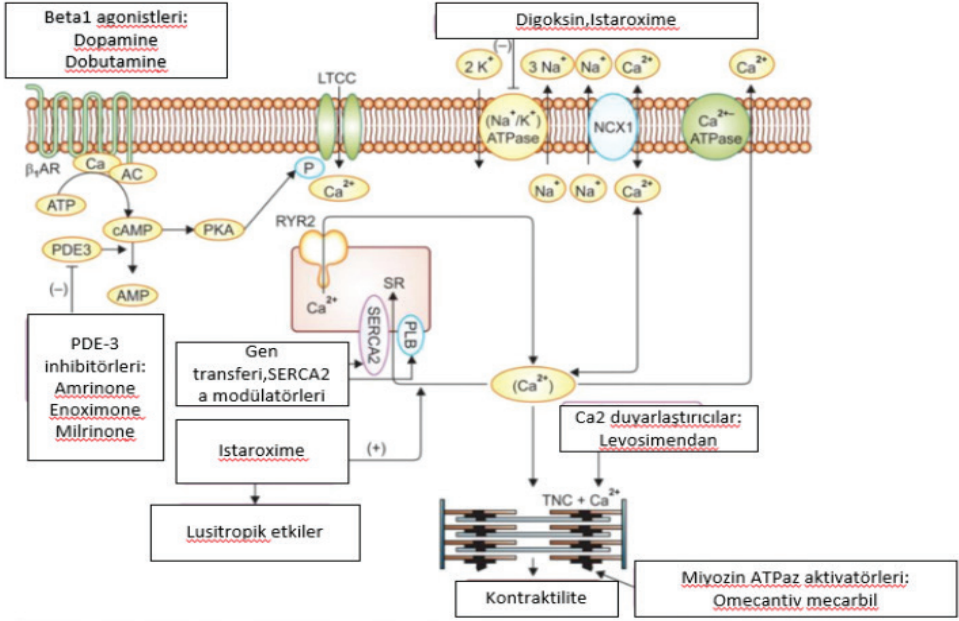
İLAÇLAR	HEMODİNAMİK ETKİLER				
	CO/CI	SVR	PCWP	MAP	HR
Dopamine (doz >4 µg/kg/min)	↑	↑	↑	↑	↑↑
Dobutamine	↑↑	↔ ↓	↔ ↓	↑ ↓ ↔	↑
Epinephrine	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑
Milrinone	↑↑	↓	↓	↓ ↔	↑
Norepinephrine	↑ ↓	↑↑	↑	↑↑	↑
Phenylephrine	↓	↑	↑	↑	↔ ↓
Vasopressin	↓	↑	↑	↑	↔ ↓

CO:Kardiyak output,CI:Kardiyak indeks,SVR:Sistemik vasküler direnç,PVWP:Pulmoner kapiller wedge basınç,MAP:Ortalama arteriyel basınç,HR:Kalp hızı

Tablo 3. Vazopressör ve inotropların başlangıç, hedeflenen iyileşmeye ulaşana kadar artırma ve hasta düzeldikten sonra azaltılma dozları

İlaçlar	Başlangıç dozu	Genel doz aralığı	Artırma dozu:Her 5-15 dk da bir elde edilen hemodinamik yanıtı göre	Ayrırma protokolü ve dozu:Her 15 dk da bir alınan hemodinamik yanıtı göre azaltılma dozu
Dobutamine	2.5-5 µg/kg/min	2.5-10 µg/kg/min	2.5-5 µg/kg/min; alternatively, dose increases per CO/CI or SVO ₂	2.5-5 µg/kg/min
Dopamine	2-10 µg/kg/min 5-10 µg/kg/min (inotropic) > 10 µg/kg/min (vasopressor)	2-20 µg/kg/min	2-5 µg/kg/min	1 µg/kg/min
Epinephrine	0.02-0.05 µg/kg/min	0.005-0.2 µg/kg/min	0.02-0.05 µg/kg/min	0.02-0.05 µg/kg/min
Milrinone	0.25 µg/kg/min	0.25-0.75 µg/kg/min	Dose increases per CO/CI or SVO ₂	Can be discontinued without weaning
Norepinephrine	0.01-0.04 µg/kg/min	0.04-1 µg/kg/min	0.02-0.04 µg/kg/min	0.02-0.04 µg/kg/min
Phenylephrine	0.1-0.3 µg/kg/min	0.1-1.5 µg/kg/min	0.2-0.4 µg/kg/min	0.2-0.4 µg/kg/min
Vasopressin	0.01-0.04 units/min	0.01-0.04 units/min	Not generally titrated	Can be discontinued without weaning

CO:Kardiyak output,CI:Kardiyak İndeks,SVO₂:Mixed venöz oksijen satürasyonu



Şekil: İnotrop ilaçların etki mekanizmalarının şeması (9).

Digoksin-Digoksin pozitif inotropik özelliklere sahip bilinen ilk sodyum-potasyum pompa inhibitörü kardiyak glikozittir (10). Hücre içi kalsiyum seviyesini yükselterek kalbin kasılma gücünü artırır. Kan basıncı veya kalp atım sayısı üzerinde kötüleşmeye neden olmaz. Dekompanze kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi azaltmaz ancak yetmezlik belirtilerinin alevlenme ve hastaneye yatış sıklığını azaltmaya yardımcı olabilir (10). Hastalarda serum digoksin konsantrasyonunu 0.5-0.8 ng/mL arasında tutmak için kan konsantrasyonu yakından izlenmelidir. Çünkü 1.2 ng/mL'nin üzerindeki seviyelerde mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Sistolik disfonksiyonlu stabil kronik kalp yetmezliği olan hastalarda digoksinin kesilmesinin semptomlarda kötüleşmeye yol açtığı ve digoksin kullanımının sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda mekanik dolaşım desteğinin ve inotropik ajanların kesilmesini kolaylaştırdığı belirtilmektedir (11).

Norepinefrin-Norepinefrin septik şok dahil olmak üzere diğer KŞ etyolojilerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan güçlü bir vazopressördür. Vasküler alfa 1adrenajik reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon yaparak kalp hızını artırmadan sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncını artırır. Beta1 adre-

nerjik stimölasyon ile kardiyak indekste artış sağlar. Epinefrin ve fenilefrin ile eşit ve dopamine göre daha güçlü vazopressör etki sağlar. Epinefrinin aksine beta2 reseptörleri üzerinden etki göstermediği için laktat düzeylerinde artışa neden olmaz. Dopamin ve epinefrinin aksine kalp hızında artışa neden olmadı kardiyak indekste artış sağladığı için miyokardın oksijen gereksiniminde aşırı bir artışa sebep olmaz. Beta1 reseptörler üzerindeki etkileri neden ile ventriküloarteriyel coupling'in korunmasını sağlar (8).

Epinefrin-Endojen bir katekolamin olan Epinefrin alfa ve beta reseptörler üzerinden etki gösterir. 0.01 µg/kg/dk'ya kadar düşük dozlarda verildiğinde beta2 periferik adrenerjik reseptörlere etki ederek vazodilatasyona neden olur. Buna karşılık 0.2 µg/kg/dak'dan daha yüksek dozlarda kullanıldığında kardiyak *output* ve periferik vasküler tonusu artırarak ortalama kan basıncında artış sağlar. Hipertansiyon ve taşiaritmilere ve miyokardın oksijen gereksinimi ve laktat düzeylerinde artışa neden olur. Vazokonstriktör etkisi sadece periferik damar sistemi üzerinde değil, aynı zamanda pulmoner arteriyel ve venöz damarlar üzerinde de görülür. Bu nedenle KŞ tedavisinde iyi bir seçenek değildir. Ancak miyokardiyal katekolamin depolarından bağımsız olarak artan inotropi üzerindeki doğrudan etkisi nedeni ile denerve kalbe sahip transplant hastalarının tedavisi açısından yararlıdır (12).

Dobutamin-Dobutamin beta1 agonisttir. Zayıf olarak beta2 ve alfa 1 aktiviteye de sahiptir. Kardiyojenik şokta kalp hızı, kardiyak indeks ve SVO₂ artırır ve laktat seviyesini düşürür. İnotropik ve vazodilatör etki gösterir, vazokonstriktör etkisi yoktur. Sadece kalp debisini artırarak kan basıncını yükseltir. Buna karşılık dopamin periferik vazokonstriksiyon yaptığı için kan basıncını yükseltir ve yüksek dozda ekstremitelerde uçlarında perfüzyon bozukluğu ve nekroza neden olabilir. Bu nedenle dobutamin dopamine göre daha çok tercih edilir. Ancak etkisi hızla kaybolur, plazma yarı ömrü 2.37 dk'dır ve infüzyonun durdurulmasından 10 dk sonra % 98 i elimine olur, doz azaltılarak kesilmelidir (13).

Dopamin-Katekolamin sentezi sırasında norepinefrinin öncüsü olan dopamin endojen bir nörotransmitterdir. 1970 yılından bu yana kardiyojenik şoku tedavi etmek için intravenöz olarak kullanılan dopaminin etkisi doza bağlı olarak değişiklik gösterir. Düşük dozlarda (1-2 µg/kg/dk) dopaminerjik tip 1 ve tip 2 reseptörler üzerinden splanik, renal ve koroner damarlar üzerinde vazodilatör etki, yüksek dozlarda (5-10 µg/kg/dk) beta 1 reseptörler üzerinden inotropik etki, daha yüksek dozlarda alfa adrenerjik reseptörler üzerin-

den vazokonstriktör etki yapar (14). Kardiyojenik şok hastalarında dopaminin norepinefrine göre daha fazla aritmiye ve 28 günlük mortalitede artışa neden olduğu ifade edilmiştir (8).

Fosfodiesteraz inhibitörleri: Siklik adenozin monofosfat (cAMP) kardiyomiyositlerde inotropi, kronotropi ve lusitropiyi artıran ve vasküler düz kasta vazorelaksasyona neden olan bir sinyal molekülüdür. Fosfodiesterazın bir izoenzim fraksiyonu olan PDEIIIa hücre içi cAMP'yi fizyolojik olarak bozarak adenozin monofosfata dönüştürür. Buna karşılık Milrinon ve Enoksimon gibi spesifik PDEIIIa inhibitörleri, miyokardiyal ve vasküler düz kas hücresinde cAMP konsantrasyonlarını artırarak hemodinamik olarak organa özgü iyileştirme sağlar. Mekanizmanın adrenerjik reseptörlerden bağımsız olması, beta blokerler tarafından reseptörlerin duyarsızlaştırılmasını ve antagonizma etkisini önler. Fosfodiesteraz inhibitörleri önemli periferik ve pulmoner vazodilatasyona neden olarak inotropiyi artırırken, ard ve önyükü azaltır. Bu etkileri nedeni ile sol ventrikül işlev bozukluğu olan, pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ve transplant alıcılarında kullanılmasının yararlı olduğu gösterilmiştir (12).

İleri sistolik kalp yetmezliğinin tedavisi için 1990'lı yıllarda çıkarılan milrinon, fosfodiesteraz 3'ü inhibe ederek cAMP düzeyini artırır ve kardiyomiyositlere kalsiyum alımını sağlayarak miyokard kontraktilitesini artırır. Bu durumdaki hastalarda kalp performansını iyileştirmek için intravenöz olarak verilebilen, non katekolamin, pozitif bir inotropik ilaçtır ve bu pozitif inotropik etkisinin yanında vasküler düz kaslarda relaksasyon ve vazodilatasyona neden olur.

Milrinonun aynı zamanda diyastolik işlevlerde iyileşme ile kendini gösteren lusitropik özelliği de vardır. Katekolaminerjik ajanların tersine kalp hızı ve miyokardın oksijen gereksiniminde artışa yol açmaz. Katekolamin bağımlı kardiyojenik şok hastalarında katekolamin dozlarının azaltılmasına ve uzamış katekolamin tedavisinden ayrılmaya yardımcı olur (15). Dobutamin ve dopaminden farklı olarak kardiyak kontraktiliteyi sağlamak için beta adrenerjik reseptörü kullanmadığından beta adrenerjik bloke edici ilaç kullananlarda tercih edilebilen bir inotropik ajandır (16). cAMP'ı güçlendirerek pulmoner vazodilatasyona neden olduğu için pulmoner hipertansiyonu ve buna bağlı olarak sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda pulmoner arter basıncını düşürerek olumlu etki yapar. Klinikte yeterli sistolik kan basıncını sürdürebilen (80 mmHg'nın üstünde) hastalarda kullanılması uygundur. Daha düşük sistolik kan basıncı olan hastalarda milrinonun vazodilatör etkisini azaltmak

için norepinefrin gibi bir vazokonstriktör ile birlikte kullanılması önerilir (17). Renal klirensi uzundur ve yarı ömrü 50 dk'nın üzerindedir. Bu nedenle böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda dozu iyi ayarlanmalı ve dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca hipotansiyon ve taşiaritmi gibi olumsuz yan etkileri de vardır. Akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarında IV nitrogliserin veya nesritide kıyasla dobutamin ve milrinon kullanılan grupta mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18,19). Akut kalp yetmezliği gelişen kronik kalp yetmezlikli hastalarda standart medikal tedaviye IV milrinon eklenmesinin etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda milrinon kullanılmasının hastaneye yatış ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir yararının bulunmadığı, aynı zamanda uzun süreli hipotansif atak ve aritmi riskini artırdığı belirlenmiş, alt grup analizinde de iskemiye bağlı kalp yetmezliğinde milrinon kullanımının mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir (12,19). Optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik kalp yetmezliği devam eden hastalarda milrinon kullanımının mortalite ve yeniden hastaneye yatış oranlarını artırdığı da belirtilmektedir (16).

Levosimendan-Levosimendan Troponin C'yi kalsiyuma duyarlaştırır. Hücre içi kalsiyumu artırmadan kontraktileti artırırken, gevşemeyi bozmaz. ATP bağımlı K⁺ kanallarının açılması arteriyoler ve venöz vazodilatasyona yol açar. Etkisi miyositteki kalsiyum artışının bir sonucu olmadığı için aritmogenik özelliği çok azdır. Ancak yarılanma ömrü 80 saatin üzerinde olduğu için aktif metabolitlerinin etkisi ilaç kesildikten 5 gün sonraya kadar devam edebilir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif belirteç düzeylerinde azalma sağlayarak antiinflamatuvar etki gösterir (20). Levosimendan kullanımında kısa dönem mortalite açısından dobutamine göre üstün olduğunu, ancak uzun dönem izlemde fark bulunmadığını bildiren araştırmacılar mevcuttur (12, 20, 21). Aralarında mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı, ancak levosimendan kullanılanlarda dobutamine oranla atriyal fibrilasyon insidansının daha yüksek, kalp yetmezliği insidansının ise daha düşük olduğu da gözlenmiştir (10). Buna karşın levosimendan kullanılan hastalarda kalp yetmezliği bulgularında iyileşme görülmekle birlikte mortaliteyi azaltmadığı ve daha fazla aritmi ve hipotansiyona neden olduğunu bildiren yayınlar da vardır (12).

Omecamtiv Mecarbil-Yeni inotropik ajanlardan Omecamtiv mecarbil kullanılan ilk selektif kardiyak miyozin aktivatörüdür. Miyozinin kendisinde bulunan bir allosterik bölgeye bağlanarak etkisini gösterir. Bu etki kasılmanın

başlamasından önce çok sayıda kasılmaya hazır miyozin ortaya çıkarır ve artan kasılma kuvveti ortaya çıkarır. Kalbin enerji gereksinimini artırmaz, tam tersi miyokardın enerjiyi daha verimli kullanmasını sağlayarak sistolik performansı iyileştirir. Miyokardiyal iskemi ve aritmi artışına neden olan kalsiyum ve cAMP mekanizmaları ile ilişkisi yoktur (18). Stabil kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yürütülen çalışmalarda geleneksel inotropik ajanlarda gözlemlenen taşikardi ve aritmi etkisinin omecamtiv mecarbil de görülmediği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ve atım hacminde artma, sistol ve diyastol sonu hacimlerinde azalma olduğu, ancak yüksek plazma konsantrasyonlarında taşikardi, miyokard iskemisi ve göğüs ağrısı görüldüğü bildirildi (18). GALACTIC-HF çalışmasının sonuçlarına göre de düşük EF'li kalp yetmezlikli hastalarda kalp yetmezliğine bağlı gelişebilecek olay insidansı ve mortaliteyi plasebo grubuna oranla düşürdüğü gözlemlendi (22).

KALP YETMEZLİĞİNDE VAZODİLATÖR TEDAVİ

Nitrogliserin-Nitrogliserin guanil siklazı uyararak etki eder. Doza bağlı olarak venöz ve/veya arteriyoler dilatasyona neden olur ve oksijen gereksinimini artırmadan dolma basıncını düşürürler. Ancak nitrata karşı tolerans gelişebilir ve etkinliği giderek azalabilir.

Nitroprusside-Nitroprusside genellikle sol ventrikül atım volümünü ve kardiyak *outputu* artırarak etki gösterir. Nörohormonal aktivasyonu hızlıca düşürür. Akut miyokard infarktüsünde riski artırabilir. Aynı oranda venöz ve arteriyoler dilatasyon yapar.

Akut kalp yetmezliği ile birlikte pulmoner ödem gelişen, kalp yetmezliği ile birlikte kardiyak iskemi bulguları olan, solunum sıkıntısı belirtileri gösteren, kan basıncının sistolik 90 mmHg'nın üzerinde olduğu, sıcak ve nemli cilt bulguları olan hastalar intravenöz vazodilatör tedavi için uygun adaylardır (23).

Diüretikler-Yoğun bakımda konjesyon belirtileri gösteren hastalara uygulanacak bir diğer ilaç grubu da diüretiklerdir. Na⁺ ve sıvı atılımını sağlayarak volümü düzenlerler. Birinci tercih kıvrım (*loop*) diüretikleridir. Özellikle intravenöz kullanımda süratle sıvı yüklenmesini azaltarak belirtileri rahatlatırlar.

Diüretiklerin başlangıç dozu idame dozunun iki katı olmalıdır. Bolus yerine sürekli infüzyon verilmesi daha etkilidir. Kullanım süre ve miktarına bağlı olarak hipotansiyon, böbrek işlev bozukluğu, hipokalemi ve nörohormonal anor-

malliklere neden olabilirler. En sık kullanılan diüretik furasemiddir. 40-80 mg intravenöz olarak başlanır, klinik yanıtı göre dozu ayarlanır (24).

HANGİ AJAN NE ZAMAN KULLANILMALI?

Hipotansif hastalarda norepinefrin, akut Mİ ile birlikte KŞ olan hastalarda norepinefrin ve acil revaskülarizasyon, hipoperfüzyon bulgularının devam ettiği olgularda norepinefrine dobutamin eklenmesi düşünülebilir. Önceden beta blokör kullanan veya katekolamin ilişkili yan etkiler oluşan hastalarda levosimendan iyi bir seçenek olabilir (15, 23). Tablo 4'te ideal inotrop özellikleri, Tablo 5'te ise kalp yetmezliği hastalarında sık görülen eşlik eden durumlarda inotrop seçimi sunulmuştur (13,18).

Tablo 4. İdeal inotrop özellikleri

<u>Semptomlarda hızlı ve kalıcı bir düzelme sağlamalıdır</u>
Diürez artışı ile birlikte arteriyel/venöz vazodilatasyon sağlamalıdır.
Organ işlevlerini iyileştirmelidir
İskemiye neden olmamalıdır
Aritmi yapmamalıdır
Ciddi ve belirgin ilaç etkileşimleri olmamalıdır
Düşük kalp debisini, yeniden hastaneye yatışı ve mortaliteyi geriletmelidir
Uygulaması kolay ve ucuz olmalıdır

Tablo 5. Kalp Yetmezliği hastalarında sık görülen eşlik eden durumlarda inotrop seçimi (13,18).

AkutAkut Kalp Yetmezliğine eşlik eden durumlar	İnotrop seçimi
Hipotansiyon	Norepinefrin Dobutamin Dopamin
Beta-bloker	Levosimendan Milrinone
Pulmoner hipertansiyon	Levosimendan Milrinone
Akut kardiyorenal sendrom	Dopamin Levosimendan Dobutamin
İskemik kalp yetersizliği	Levosimendan Dobutamin
Kardiyopulmoner bypass cerrahi	Dobutamin Levosimendan Milrinon
Sepsise bağlı kalp yetersizliği	Norepinefrin Dobutamin Levosimendan

İnotrop ve vazopressörler olabildiğince en düşük doz ve en kısa süre içinde kullanılmalıdır. Tedavi hedeflerine ulaşıldığında klinik ve hemodinamik monitorizasyon ile doz azaltılmalıdır. Şok refrakter hale geldiğinde ajanların doz artırımı yerine mekanik dolaşım destek uygulamaları düşünülmelidir (11, 24-26).

KAYNAKLAR

1. Belletti A, Benedetto U, Biondi G, et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. J Crit Care 2017; 37:91-8.
2. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2017;136, 16, 17 e232-e68.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres T, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Authors/Task Force Members. European Heart Journal 2020; 1125 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.

4. Bistola V, Chioncel O. Inotropes in acute heart failure. *Continuing Cardiology Education* 2017; 3 (3): 107-16.
5. Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20 (9):1315-22.
6. Almedia JG, Fontes Carvalho R, Sampaio F, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018 1;19(4):380-6.
7. Huttin O, Fraser AG, Coiro S, et al. Impact of Changes in Consensus Diagnostic Recommendations on the Echocardiographic Prevalence of Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017 27;69 (25):3119-21.
8. Amado J, Gago P, Santos W, Mimoso J, de Jesus I. Cardiogenic shock: Inotropes and vasopressors. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)* 2016;35(12): 681-95.
9. Tamargo J, Lopez-Sendon J. Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10: 536-55.
10. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003 Feb 19;289 (7): 871-8.
11. PJ Hauptman, P McCann. Inotropic therapy for Heart Failure: Past, Present, and Future, In: Deedwania PC, Mather PJ (Eds). *Drug and Device Selection in Heart Failure* 1st Edition. Jaypee Medical Inc, London 2014 pp: 56-76.
12. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, et al. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *British Journal of Anaesthesia* 2015;115(5): 656-75.
13. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;20 (3):249-60.
14. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 2013 Dec 18;310 (23):2533-43.
15. Maack C, Lehrke M, Backs J et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018; 39(48):4243-54.
16. Levy B, Buzon J, Kimmoun A. Inotropes and vasopressors use in cardiogenic shock: when, which and how much. *Curr Opin Crit Care* 2019 ;25 (4):384-90.
17. Kisilitsina ON, Rich JD, Wilcox JE, Pham DT, Churyl A, Vorovich EB, Ghafourian K, Yancy CW. Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. *Current Cardiology Reviews*, 2019;15: 102-13.
18. Shabana A, Dholoo F, Banerjee P. Inotropic Agents and Vasopressors in the Treatment of Cardiogenic Shock. *Current Heart Failure Reports* 2020; 17:438–48 .

19. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004 Jun;6(4):501-8.
20. Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, Harjola V-P. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol* 2016; 209:77-83.
21. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S, Baidya DK. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2017; 39:67-72.
22. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail* 2020; 8:329-40.
23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016 ;18(8):891-975.
24. Crespo Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(11):1505-35.
25. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019 Sep;21(9):1064-78.
26. Rohm CL, Gadidov B, Ray HE, Mannino SF, Prasad R. Vasopressors and Inotropes as Predictors of Mortality in Acute Severe Cardiogenic Shock Treated with the Impella Device. *Cardiovasc Revasc Med* 2021; 31:71-5.

YAŞLI HASTALARDA PERİFERİK DAMAR HASTALIKLARI ve AKILCI İLAÇ KULLANIMI PRENSİPLERİ

Doç. Dr. Murat KOÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

I. PERİFERİK ARTER HASTALIKLARI

Tanı ve tedavi üzerindeki son birkaç dekatta meydana gelen hızlı gelişmeler sonrasında enfektif hastalıklara bağlı mortalite de büyük oranda düşüş yaşanmıştır. Günümüzde yaşlanan dünya nüfusu ile beraber en önemli mortalite ve morbidite nedeni ise kronik bulaşıcı olmayan hastalıklar olmuştur. Ateroskleroz bu hastalıklarda önde gelen temel nedendir. Dünya Sağlık Örgütü ateroskleroza orta ve büyük arterlerin, damar duvarının kalınlaşmasını ve yeniden şekillenmesini içeren, plak oluşumu ve tromboz yoluyla kan akışının azalmasına veya tıkanmasına yol açan kronik bir damar hastalığı olarak tanımlamıştır (1). Ateroskleroz, genellikle çocuklukta başlayan, orta ve geç erişkinlik döneminde klinik belirtiler gösteren ilerleyici bir hastalık sürecidir. Ateroskleroz kaynaklı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri sırasıyla, koroner kalp hastalıkları, inme ve periferik arter hastalığıdır.

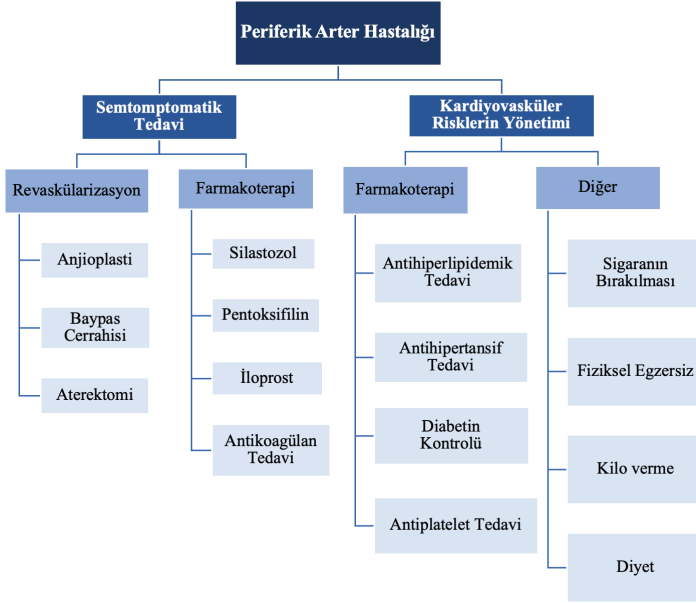
Kalbin pompaladığı kanı diğer doku ve organlara taşıyan koroner ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterlere genel olarak periferik arterler adı verilmektedir. Periferik arter hastalığı (PAH), özellikle aortun ve aortun bifurkasyon seviyesinin distalindeki arterlerin, kronik aterosklerotik daralması ve/veya tıkanması sonucu gelişen, aralıklı klodikasyo adı verilen aralıklı topallama, iskemik istirahat ağrısı, iskemik ülser, fonksiyonel bozulma ve doku nekrozu gibi komplikasyonlarla sonuçlanan bir hastalıktır. Tüm klinik aterosklerotik hastalıklarda olduğu gibi PAH etiyolojisi de hem değiştirilebilir (diyabet, sigara, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi) hem de değiştirilemeyen (örn. yaş, cinsiyet, aile öyküsü) risk faktörlerine bağlıdır (2). Prevalansı yaşla birlikte ve vasküler risk faktörlerin etkisi ile artış gösteren hastalığın tüm dünyada 220 milyondan fazla insanı etkilediği düşünülmektedir. PAH 60

yaş altı popülasyonun %5'inde görülürken 75 yaş üzeri popülasyonun %20 'sinde görülmektedir (2). Çalışmalar 50-60-70 ve 80'li yaşlarda ki insanların sırasıyla % 6, %9, %12 ve %16 oranında PAH bulgularına sahip olduğunu göstermiştir (3). Hastalarda en sık gözlenen semptom aralıklı klodikasyo olmakla beraber çoğu hasta asemptomatik veya klasik aralıklı klodikasyo dışındaki bacak semptomlarına sahiptir. PAH bulunan hem semptomatik hem de asemptomatik hastalar, esas olarak aterosklerotik hastalığın kardiyovasküler ve serebrovasküler etkilerine bağlı olarak yüksek mortalite oranlarına sahiptir.

PAH bulunan hastaların çoğu, genellikle yürüme ile ortaya çıkan ve sadece istirahatle geçen, baldırlardan birinin veya her ikisinin de dahil olduğu bacak ağrısı olarak tanımlanan klasik aralıklı klodikasyon dışında asemptomatiktir. Özellikle batı toplumunda nüfusun yaşlanmasıyla beraber ateroskleroza bağlı hastalıkların sıklığı da giderek artmaktadır. PAH yüksek kardiyovasküler mortalite ile güçlü ilişkisine rağmen, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı bulunan hastalara göre tedaviye olan ilgi nispeten çok daha düşüktür.

PAH da tedavisi aralıklı klodikasyo semptomlarının yönetimi, kardiyovasküler komplikasyonların engellenmesi ve organ kurtarıcı tedaviler şeklinde stratejik olarak sınıflandırılabilir. Bu stratejiler, yaşam tarzı değişikliği, medikal tedaviler, endovasküler tedaviler ve cerrahi müdahaleler olmak üzere alt gruplara ayrılabilir (Şekil – 1).

Ateroskleroza bağlı hastalıkların tedavisi ve önlenmesi risk altında olan hastaların belirlenmesine bağlıdır. PAH riski taşıyan hastaların çoğu, aile öyküsü ve kolesterol ölçümünü içeren bir öykü ve fizik muayene ile belirlenebilir. Yüksek kolesterol seviyesi ile birlikte risk faktörlerinin belirlenmesi, başlı başına tıbbi tedavinin başlatılması için bir göstergedir. Agresif bir ateroskleroz tedavisi hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir veya durdurabilir. İnvaziv ya da cerrahi olarak müdahale ihtiyacı bulunan ilerlemiş hastalarda bile medikal yönetimin bu müdahalelerin başarısını artırdığı ve etkinliğini uzattığı kanıtlanmıştır. Agresif tedavi ile hastalıkta gerileme bile mümkün olabilmektedir.



Şekil 1. Periferik arter hastalığında tedavi yönetimi

PAH'da Farmakoterapi

Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği 2001 yılında damar hastalığı bulunan hastalarda risk faktörlerinin modifikasyonları için öneriler yayınladı (4). Sigara kullanımı, yüksek tansiyon, hiperlipidemi, fiziksel hareketsizlik, obezite ve diyabet özellikle ele alınan risk faktörleridir. Medikal tedavi risk faktörlerinin yönetimi ve semptomların giderilmesine yönelik tedavileri içermektedir (Tablo 1) .

Tablo 1. PAH medikal tedavi

Sigaranın bırakılması
Hipertansiyonun tedavisi
Diabetin tedavisi
Dislipideminin tedavisi
Antiplatelet tedavi
Periferik vazodilatörler
Antikoagülanlar
Prostanoidler

1-Sigaranın Bırakılması:

Sigaranın bırakılması PAH bulunan semptomatik ya da asemptomatik tüm hastalarda sonucu etkileyen en önemli faktör olarak dikkat çekmektedir. Burns ve arkadaşlarının çalışmasında asemptomatik hastalar içerisinde sigara kullanan hastaların %16'sında 7 yıl içerisinde istirahat ağrısı meydana gelmekte iken sigarayı bırakanlarda istirahat ağrısına ilerleme olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada sigarayı bırakmanın 10 yıllık ölüm oranını %54'den %18'e düşürdüğü gösterilmiştir (5).

Amerika Birleşik Devletleri Halk Sağlığı Servisi tütün bağımlılığının tedavisine yönelik kılavuzlar yayınlamıştır. Bu kılavuzda tütün bırakılması konusunda yardımcı olan farmasötik tedavi önerileri de tanımlanmıştır (Tablo 2). Bu kılavuzda özellikle polikliniğe başvuran her tütün bağımlısı için bu bağımlılığının zararları ve tedavi edilebilirliği üzerine yapılacak kısa görüşmelerin çok etkili olduğu vurgulanmıştır (6).

Tablo 2. Sigarayı bırakmak için FDA tarafından onaylanmış birinci basamak farmakoterapilerin klinik kullanımı için öneriler (6).

Farmakoterapi	Kontraendikasyon	Yan Etki	Dozaj	Kullanım Süresi
Bupropion	Nöbet öyküsü Yeme bozukluğu öyküsü	İnsomnia Ağız Kuruluğu	150 mg her sabah (3 gün) 150 mg günde iki kez (3.günden sonra) (Sigara bırakılmadan 1-2 hafta önce başlanılmalı)	7-12 hafta
Nikotin sakızı		Çene ağrısı Dispepsi	1-24 sigara/gün 2 mg sakız (24 adet/gün kadar) 25+ sigara/gün 4 mg sakız (24 adet/gün kadar)	12 haftaya kadar
Nikotin İnhaler		Ağız ve boğazda lokal iritasyon	6-16 kartuş/gün	6 ay
Nikotin Nazal Spreyi		Nazal iritasyon	8-40 doz/gün	3-6 ay
Nikotin Patch		Cilt reaksiyonu İnsomnia	21 mg/24 saat 14 mg/24 saat 7 mg/24 saat 15 mg/16 saat	4 hafta 2 hafta 2 hafta 8 hafta

Kendi kendine sigara bırakanlarda uzun dönem başarı oranı %7 iken kılavuzda önerilen yöntemlerin kullanımı ile bu oranın %15-30 olduğu görülmüştür. Ayrıca bu farmasötiklerin hiç birisinde kardiyovasküler hastalıklar kontraendikasyon oluşturmamakta ve farmakodinamik olarak yaşla ilgili değişiklikler bulunmamaktadır. Bu yöntemler dışında kullanılan hipnoterapi, akupunktur gibi alternatif yöntemlerin ise etkinliği kanıtlanmamıştır.

2-Hipertansiyon

PAH bulunan hastaların %35-55 kadarında hipertansiyon tespit edilmiştir. Ayrıca tanı aldığında hipertansif hastaların %3-5'inde aralıklı klodikasyo bulunmaktadır (7). Kan basıncı böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, damar endoteli ve adrenal bezin etkileri altında kontrol edilmektedir. Patofizyolojisinde renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, Na⁺ tutulumu, hiperinsülinemi, insülin direnci ve diyabet önemli yer tutmaktadır.

Hipertansiyonun tedavisinde farmakolojik olmayan yaklaşımlar özellikle yaşlı hastalarda gözden kaçmaktadır. Tedavide öncelikle yaşam tarzı değişikliği önemli bir yer tutmaktadır. Bu yaşam tarzı değişiklikleri obezitenin engellenmesi, tuzun azaltılması, fiziksel aktivitenin artırılması ve diyetteki doymuş yağ miktarının azaltılması şeklindedir. Sadece kilo verme ve diyetle sodyumun azaltılması ile sistolik kan basıncında 20 mmHg kadar azalma sağlanabileceği gösterilmiştir (8).

Yaşlı hastalarda baroreseptör aktivitesinin bozulmuş olması nedeniyle antihipertansif tedavi dikkatli şekilde izlenmelidir. Çünkü bu hasta grubunda tedaviye yanıt olarak ortostatik hipotansiyon gelişme ihtimali yükselmiştir. Bu hastalarda tedavi stratejileri farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler olarak iki grupta ele alınabilir (Tablo 3).

İlaç tedavisi gerektiğinde ise hipertansiyonu bulunan yaşlı hastalarda öncelikle hangi antihipertansif ilaç sınıfının kullanılması gerektiği konusunda sıklıkla bir tartışma vardır. Birkaç sınıf antihipertansif ilaç, kardiyovasküler olayları önlemede etkilidir. Tedavi kararları, diabetes mellitus, inme veya kalp yetmezliği gibi zorlayıcı endikasyonların varlığına ve bireysel ilaçların veya ilaç kombinasyonlarının uyum sağlanabilirliğine göre düzenlenmelidir. İlk başlanan antihipertansif ilaç en düşük dozda başlamalı ve maksimum doza kan basıncı yanıtına bağlı olarak kademeli olarak artırılmalıdır. Tam doza

Tablo 3. Hipertansiyon tedavi stratejileri

Farmakolojik Olmayan Stratejiler
• Kilo verme
• Diyet sodyumunun kısıtlaması
• Fiziksel aktivite
Farmakolojik Stratejiler
• <i>Tiazid Diüretikler:</i> Na⁺ ve Cl⁻ iyonlarının böbrek distal tübüllerinde geri emilimini inhibe ederler. Kan basıncı azalması yanında inme ve kardiyovasküler risk azalmasında etkilidirler.
• <i>Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri (ACEI)</i> Dokularda Anjiotensin I' in Anjiotensin II' ye dönüşümünü engeller. Damar direnci ve kan basıncını düşürür. Kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda sol ventrikül donksyonlarında iyileşme sağlar. Diabetik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatır.
• <i>Anjiotensin Reseptör Blokerleri</i> Anjiotensin II reseptlerini direk bloke ederler. Vazodilatasyon ve kan basıncında düşme sağlar. Vazopresin sekresyonu azalır Aldosteron sekresyonu azalır.
• <i>Kalsiyum Antagonistleri</i> Kalp kası ve periferik arterlerde kalsiyumun kalsiyum kanallarında hareketini kesintiye uğratırlar. Vazodilatasyon ve kan basıncında düşme sağlar. Özellikle yaşlı hastalarda ve izole sistolik hipertansiyon bulunan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlarda azalma sağlar.
• <i>Beta Blokerler</i> Kalp hızı, kalp kası kontraktilesi, kardiyak <i>output</i>, ve renin salımını inhibe ederler Nitrik oksit miktarını artırır ve vazomotor tonusu azaltırlar. Periferik arter hastalığında kullanımı sınırlıdır.

ulaştıktan sonra ilk ilaca verilen yanıt yetersizse, başka bir sınıftan ikinci bir ilaç eklenmelidir. Bu iki grup ilacın tam dozuna ulaştıktan sonra antihipertansif yanıt yetersizse, başka bir sınıftan üçüncü bir ilaç eklenmelidir.

PAH kılavuzları hipertansiyon ve PAH birlikteliğinde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) veya anjiotensin reseptör blokerleri ile antihipertansif tedavi almalarını şiddetle önermektedir (9). Yaşlı hastalarda her ne kadar anjiotensin dönüştürücü enzim seviyelerinin düştüğü gösterilmiş olsa da özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozuk miyokard infarktüsü geçirmiş has-

talar ve diyabetik böbrek hastalarında mortalitenin ACEI ile azaldığı bilinmektedir (9). Hipertansiyon ve diyabeti birlikte bulunan hastalarda ise anjiyotensin reseptör blokörleri birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. ACEI kullanımını tolere edemeyen hastalarda da bu ilaç grubu kullanılabilir (10).

LIFE çalışmasında 55-80 yaş aralığındaki hipertansif hastalarda losartan ve atenolol karşılaştırılmış ve kan basıncı kontrol etmede anlamlı bir farklılık görülmemesine rağmen losartan kullanan grupta inme hızında azalma olduğu gösterilmiştir (11).

PAH bulunan yaşlı hastalarda tiazid diüretikler ile kan basıncı kontrolü sağlanabilir. Fakat özellikle 60 yaş üzeri hastalarda tiazid diüretikleri kullanılırken glukoz, ürik asit, potasyum, sodyum seviyeleri potansiyel metabolik etkilerden korunmak için yakından takip edilmelidir. Tiazid diüretiklerinin kemik mineral kaybı üzerine olan etkileri osteoporozla bağlı kemik kırıklarının oluşumunda koruyucu olabilmektedir (12).

PAH bulunan özellikle yaşlı hastalarda hipertansiyon tedavisinde beta blokör ilaç kullanımı da bir diğer dikkatli takip gerektiren durumdur. Beta-blokör ilaçlar kaslardaki kan akımının azalması yoluyla periferik arter hastalığının kötüleşmesine yol açabileceği göz önünde tutulmalıdır. Radack ve arkadaşları yayınladıkları meta-analizde beta-bloker ilaç kullanımının aralıklı klodikasyon ve yürüme mesafesinde değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (13).

Ayrıca özellikle 60 yaş üzeri hastalarda beta blokör ilaç kullanımının yeni diyabetes mellitus başlangıcına neden olabilir. Eğer beta blokör ile beraber kombine tedavi uygulanacaksa kan şekeri düzensizliğinden korunmak amacıyla tiazid diüretikleri tercih edilmemesi gerekmektedir. Hem farmakolojik olarak bradikardi, kalp bloğu, hipoglisemi ve PAH olumsuz etkileme potansiyeli gibi yan etkileri hem de nörolojik açıdan depresyon, yorgunluk ve uyku bozuklukları yan etkileri nedeniyle beta blokör ilaçlar tedavide ilk seçenek olarak kabul edilmemelidir.

Kalsiyum kanal blokörleri PAH'da hipertansiyonun kontrolünde sıklıkla tercih edilen ilaç gruplarındandır. Yaşlı hastalarda ve izole sistolik hipertansiyonu bulunan hastalarda etkinliği oldukça yüksektir. Başlıca tercih edilen kalsiyum kanal blokörleri vazodilatasyon yapan ve renal sodyum ve su atılımını artıran dihidropiridinler ve vazodilatasyon yapan ve kalp atım hızını ve kardiyak kasılma kuvvetini azaltarak kalp debisini azaltan kardiyoselektif etkili diltiazem ve fenilalkalamin verapamildir (14).

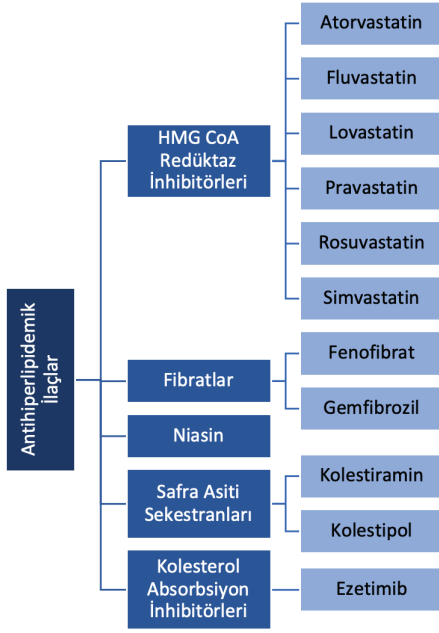
PAH'da ateromatöz renal arter stenozu da hipertansiyonun önemli nedenlerinden birisidir (15). Renal arter stenozu bulunan hastalarda ACEI ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin kullanımından böbrek yetmezliğine yol açabileceği için kaçınılmalıdır. Ayrıca bu hasta grubunda primer hiperaldosteronizm gibi hipertansiyonun endokrin nedenlerinin de bulunabileceği göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle hastalarda hipertansiyonun sekonder nedenleri iyi bir şekilde araştırılmalıdır.

3-Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, kanda yüksek lipid seviyeleri ile seyreden bir durumdur. Genelde asemptomatik izlemektedir. Dolaşımdaki lipid lipoproteinler ile taşınır, lipoproteinler esterlenmiş ve esterlenmemiş kolesterol, trigliserit, fosfolipidler ve proteinden oluşmaktadır. Lipoprotein metabolizmasındaki anormallikler, ateroskleroz için önemli predispozandır. 65 yaşından büyük erkeklerin yaklaşık %25'i ve kadınların %42'si 240 mg/dL'nin üzerinde serum kolesterol düzeyine sahiptir (16). Menopozda, azalan östrojen seviyeleri ve kilo alımı nedeniyle LDL kolesterol önemli ölçüde artar. Bu hasta grubunun hiperlipidemiye yönelik tedaviden fayda görme potansiyeli yüksektir. Lipid seviyeleri azaldıkça, iskemik kalp hastalığı, inme ve PAH riski de azalır.

Arzu edilen toplam kolesterol seviyesi genellikle 200 mg/dL'nin altında olmasıdır. 200 ila 239 mg/dL toplam kolesterol seviyesi sınırda yüksekken, 240 mg/dL veya üzeri bir değer yüksektir. Bununla birlikte, tedaviyle ilgili karar genellikle, toplam kolesterol yerine LDL düzeyine göre verilmektedir. Plazma HDL kolesterol düzeyleri ile ateroskleroz arasında ters bir ilişki vardır. HDL, LDL ve VLDL'nin aksine, tersine kolesterol taşınmasını, endotel fonksiyonunun korunmasını, tromboza karşı korumayı ve düşük kan viskozitesinin korunmasını içeren anti-aterojenik özelliklere sahiptir. Hipertrigliseridemi ise, vasküler hastalık riskinde artışa yol açmaktadır. Trigliseritler aterojeniktir, çünkü VLDL'nin lipolizini geciktiren ve plazmadan alımını ve temizlenmesini engelleyen apolipoprotein C-III açısından zengindirler. Ayrıca pıhtılaşmayı ve kan viskozitesini artırarak aterotromboza eğilimi artırabilir (17).

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan farklı ilaç grupları bulunmaktadır (Şekil 2). Özellikle periferik damar hastalığı veya diğer kardiyovasküler hastalığı bulunan popülasyonda sekonder koruyuculuğu ispatlanmış olan HMG Koenzim A Redüktaz İnhibitörleri (Statinler) en dikkate değer ve en çok kullanılan



Şekil 2. Antihiperlipidemik ilaçlar

antihiperlipidemik ilaçlardır. 60 yaş üzeri hastalarda kalp ve damar hastalıklarının önlenmesi üzerine en etkin tedavi yöntemlerindendir. Statin kullanan hastalarda yaklaşık %1 oranında serum hepatik transaminazların da yükselme görülmektedir. Karaciğer enzimlerindeki yükselme genellikle geri dönüşümlüdür ve kalıcı hasar bırakmaz. Fakat statinlerin aktif karaciğer hastalığı ve açıklanamayan kronik karaciğer enzim yüksekliği durumlarında kullanımından sakınılmalıdır. Ayrıca statin kullanımı ile % 0,2 oranında iskelet kası miyopatisi görülebilmektedir bu etki eritromisin, siklosporin A, gemfibrozil ve nikotinik asit ile birlikte kullanıldığında daha ciddi boyutlara ulaşabilmektedir.

Yaşlı hastalarda statin tedavisi yan etki potansiyeli nedeniyle düşük dozlarla başlanılmalıdır. LDL kolesterol 70 mg/dl altına inene kadar ilaç doz titre edilerek tedricen artırılmalıdır. İlaç başladıktan 4 hafta sonra karaciğer enzimleri ve serum LDL düzeyi kontrolü yapılmalı ve ilaç dozu bu kontrollere göre ayarlanmalıdır. Yakın karaciğer enzim kontrolü yanında bu ilaçların kas kütlelerinde azalmaya da neden olduğu unutulmamalı yaşa uygun düzenli fizik egzersizler aksatılmamalıdır.

Statinler hiperkolesterolemi tedavisinde oldukça etkili ilaçlar olmasına rağmen

men özellikle yaşlı hastalarda optimal LDL seviyesine ulaşmak için tek başına etkili olamamaktadır. Bu nedenle ezetimib gibi diğer antihiperlipidemik ilaçlarla kombine edilmesi gerekmektedir.

Ezetimib trigliserit ve yağda çözülen vitaminlerin emilimini etkilemeden diyet ve safra kolesterolünün bağırsaktan emilimini inhibe eden kolesterol absorpsiyon inhibitörüdür. Ayrıca kolesterol sentezini inhibe edici etkisi de bulunmaktadır.

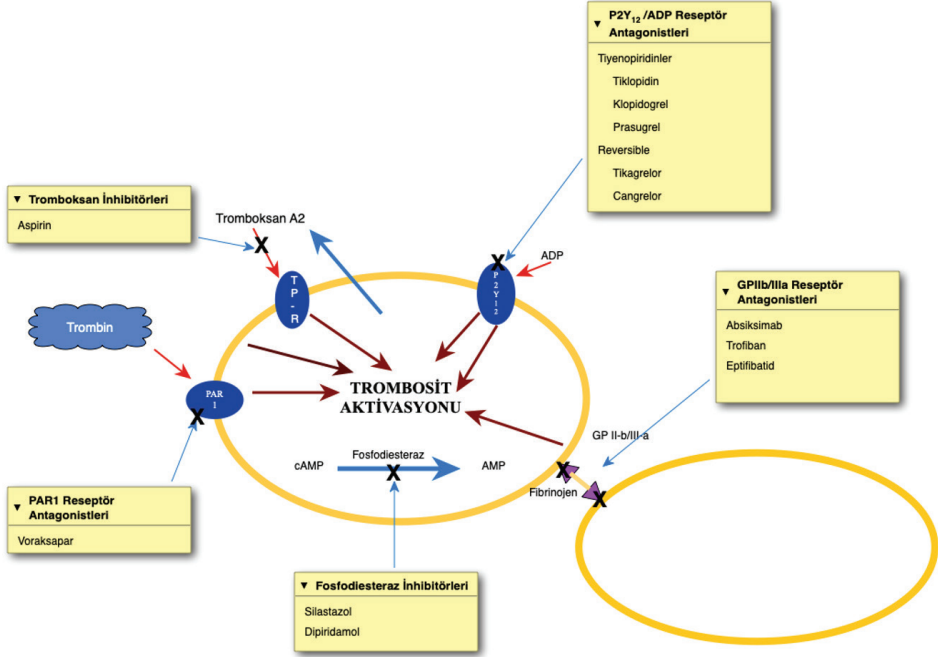
4-Antiplatelet Tedavi

PAH tedavisinin köşe taşı antiplatelet tedavi oluşturmaktadır (Şekil-3). PAH'da trombositlerin hiperagregasyonu yanında yüzey proteini olan P-selektinin yükselmesi nedeniyle artmış adhezyon yeteneği bulunmaktadır. Yeni trombüs oluşumunu engellemek amacıyla kullanılan bu ilaçlar özellikle yaşlı hastalarda kanama riskini artıracığı için özenle seçilmeli ve dikkatli kullanılmalıdır.

Antiplatelet tedavi ile tedavi edilen ve PAH bulunan 9.000'den fazla hastadan oluşan alt grupta, antiplatelet tedavisi, ciddi vasküler olaylarda %23'lük bir azalma göstermektedir. Ayrıca klodikasyon intermitant olan hastalar ve alt ekstremitte revaskülarizasyonu uygulanan hastalar içinde benzer faydalar gözlenmiştir (18).

Aspirin; Düşük doz aspirin kalp ve damar hastalıklarından korunmak için en yaygın olarak kullanılan ilaçtır. COX-1 reseptörlerinin geri dönüşümsüz inhibisyonu yolu ile tromboksan A2 üretimini engeller, böylece trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu inhibe ederek etki etmektedir.

Aspirinin özellikle yaşlı hastalarda primer korunmada etkinliği tartışmalıdır. Altmış beş yaş üzeri kişilerde aspirin kullanımının majör vasküler olayları gençlere göre 4 kat daha fazla engellediği gözlenmiş olsa da majör kanamaların da 2-3 kat daha yükseldiği gözlenmiştir (19). Bu nedenle aspirin ile primer profilaksi halen tartışmalıdır ve genel olarak önerilmemektedir. Fakat sekonder korunmada etkinliği tartışmasızdır. Bu nedenle allerji aktif kanama, geçirilmiş kafa içi ya da gastrointestinal sistem kanaması bulunmayan tüm PAH hastalarında ömür boyu kullanımı önerilmektedir.



Şekil 3. Antiplatelet ilaçlar ve Etki Yerleri

P2Y₁₂ reseptör antagonistleri: P2Y₁₂ reseptörü, ADP stimülasyonuna yanıt olarak majör trombosit adezyon reseptörü olan GPIIb/IIIa'nın sürekli aktivasyonuna aracılık eder.

P2Y₁₂ reseptör antagonistleri, ADP tarafından indüklenen trombosit aktivasyonunun amplifikasyonunu inhibe ederek güçlü antitrombotik etki oluşturur.

P2Y₁₂ inhibitörleri iki gruptur:

1. Tienopiridinler (klopidoğrel, prasugrel ve tiklopidin)
2. Nükleosit-nükleotid türevleri (cangrelor ve tikagrelor)

Tüm tienopiridinler, oral yoldan uygulanan ve plazmatik esterazlar veya hepatic sitokrom P450 tarafından P2Y₁₂ reseptörünü geri dönüşümsüz olarak inhibe eden aktif metabolitlere dönüştürülen ön ilaçlardır. Prasugrel, klopidoğrelden daha fazla in vivo biyoyararlanım, daha güçlü bir antitrombosit etkiye ve daha az bireyler arası değişkenliğe sahiptir.

Klopidogrel aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda geniş kullanım alanı bulabilmiş ve etkinliği geniş bir şekilde araştırılmış ilaçtır. CAPRIE çalışmasında (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at risk of Ischemic Events) yüksek riskli hastalarda klopidogrel ile aspirin primer sonlanım noktaları açısından karşılaştırılmıştır. Klopidogrel kullanımı ile olay sıklığının %8.7 oranında azaldığı görülmüştür (20). Ayrıca klopidogrel ve aspirinin birlikte kullanımının antitrombotik etkinliği artırmaktadır. Bu nedenle istirahat ağrısı ve kritik iske-mi bulunan PAH da dual tedavi sıklıkla tercih edilmektedir. Fakat klopidogrel kullanımını, direnç gelişimi, etkisinin geç ortaya çıkması, ilaç etkileşimlerinin yüksek olması ve kanama riskleri kısıtlayabilmektedir. Yaşlı hastalarda klopidogrel kullanılırken özellikle akut olaylarda uygulanan yükleme dozu uygulanmamalıdır.

Prasugrel, klopidogrelden daha fazla in vivo biyoyararlanım, daha güçlü bir antitrombosit etkiye ve daha az bireyler arası değişkenliğe sahiptir. Antitrombosit etkisi daha yüksektir. 75 yaş üzeri hastalarda farmakokinetik değişiklikler nedeniyle ilaç metabolitlerinin %19 yükseldiği gösterilmiş olup bu nedenle 75 yaş üzeri hastalarda kullanılması önerilmemektedir (19).

Tiklopidin ise uzun yarılanma ömrüne sahiptir. İstenmeyen ölümcül kanamalar görülebilmesi, etkinliğinde diğer P2Y₁₂ reseptör antagonistlerine bir üstünlüğünün bulunmaması ve uzun yarılanma ömrü nedeniyle yaşlı hastalarda tercih edilmemektedir.

Nükleosid-nükleotid antagonistleri, sitokrom P450 aracılı aktivasyon gerektirmeyen P2Y₁₂ reseptörünün doğrudan etkili inhibitörleridir. Klopidogrel veya prasugrelden farklı olarak, tikagrelor metabolik aktivasyon gerektirmez ve klopidogrelden daha hızlı, daha güçlü ve daha öngörülebilir bir antitrombosit etki oluşturur. Böbrek fonksiyonlarında bozukluğu olan hastalarda klopidogrel'e göre etkinliği daha yüksektir. Yaşa bağımlı olmadan dispne ve sinoatriyal nod fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Bu nedenle kalıcı kalp pili olmayan ve sinoatriyal hastalığı bulunan hastalar ile astım ve/veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü olanlarda kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Cangrelor ise hızlı bir etki başlangıcına ve ultra kısa bir yarı ömre (3-6 dakika) sahip olan ve böylece trombosit fonksiyonunun hızlı iyileşmesini sağlayan geri dönüşümlü P2Y₁₂ antagonistidir. İntravenöz yolla uygulandığı için yalnızca hospitalize edilmiş akut tromboz durumlarında kullanılmaktadır.

Kanama riski klopidoğrelden daha yüksektir. Ayrıca akut dispne gelişimine böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilmektedir.

Periferik Vazodilatörler

Dipiridamol, fosfodiesteraz inhibitörü olan ilaç trombosit cAMP düzeyini artırarak etki etmektedir. Zayıf antiplatelet etkisi yanında vazodilatör etkiside bulunmaktadır. Primer ve sekonder korumada etkinliği tartışmalıdır. Aspirin ile kombine tedavide tercih edilmesine rağmen aspirin ile yapılan monoterapiye üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

Silostazol, vazodilatör ve antiplatelet etkileri olan, reversibl tip III fosfodiesteraz inhibitörüdür. Trombosit içi cAMP'yi artırır, hücresel adenosin alımını azaltır ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Aspirin ve klopidoğrel kombinasyonuna eklenen silostazol, ADP'nin neden olduğu trombosit agregasyonunun inhibisyonunu güçlendirmektedir. Fakat kanama riskinde artış görülebildiği için yalnızca birisi ile kombine edilmesi önerilmektedir. Ayrıca akut miyokard infarktüsünde ve konjestif kalp yetmezliği olgularında kullanılmamalıdır (21). Silostazol kullanan hastalarda özellikle klodikasyo intermitant bulunanlarda yürüme mesafesinde %76 ya varan bir artış olduğu göstermiştir.

Naftidrofuril, vasküler ve trombosit 5-hidroksitriptamin 2 (5-HT₂) reseptörlerini seçici olarak bloke ederek etki eder. 5-HT₂ ile ilişkili trombosit fonksiyonunun amplifikasyonunu sağlar ve vazokonstriksiyonu inhibe edilir. Ayrıca süksinik dehidrojenazın etkisiyle aerobik glikolizi artırır, hücre ATP havuzunu korur ve iskemik dokularda oksijen tüketimini iyileştirir.

Pentoksifilin, oral ve/veya intravenöz yolla uygulanabilen ilaç, PAH olan hastalarda alt ekstremitte kan akışı indekslerini ve ayrıca kronik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda bölgesel ve/veya global beyin kan akışını iyileştirir. Düz kaslarda gevşeme oluşturunca etki oluşturabilmekle beraber esas etki mekanizmasının kan hücreleri özellikle lökosit monosit ve granülositler üzerinden olduğu kanın viskozitesinde artışa neden olduğu, bozulmuş mikrosirkülasyonda dolaşımı artırdığı ve yeni mikrovasküler ağ oluşumuna katkı sağladığı yönünde kanıtlar bildirilmiştir (22). Aralıklı klodikasyo hastalarında yürüme mesafesini artırdığını bildiren kısıtlı makaleler olsa da etkinliği net olarak gösterilememiştir. Silostazol tedavi etkinliği daha yüksek olduğu için pentoksifilinin tedavideki yerini neredeyse tamamen almıştır. Esas olarak

böbrek yoluyla atılan ilacın böbrek yetmezliğinde plazma konsantrasyonlarında değişiklik olmazken karaciğer yetmezliğinde artış olduğu görülmüştür. Yaşlı hastalarda ilaç kesilmesini gerektirecek bir yan etki görülmemiş, bazı demans hastalarında demansın ilerlemesini geciktirebildiği bildirilmiştir (22).

Aktive Proteaz 1 Reseptör (PAR 1) Antagonisti

Voraksapar, oral yolla kullanılan PAR-1 antagonistidir. PAR-1 trombosit reseptörünü yarışmalı olarak inhibe ederek trombin kaynaklı trombosit agregasyonunu önler. Uzun yarı ömürlü bir ilaçtır, terminal eliminasyon yarı ömrü 7-11 gün iken, kararlı durumda birikime dayalı etkin yarı ömür 3 ila 4 gün arasındadır. Trombosit fonksiyonunun yaklaşık %50'si son dozu takiben 4 hafta sonra düzelir. Yaşlı hastalarda %40 gibi yüksek oranlarda orta dereceli böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Ayrıca karaciğerde fonksiyon bozukluğuna yol açmamasına rağmen karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda artmış kanama riski nedeniyle kullanılmaması önerilmiştir. Yaşlı hastalar üzerine yapılan çalışmalarda 72 yaş üzerinde ilaç etkinliği azalmakla beraber kanama riskinin arttığı gösterilmiştir (23).

Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörleri (GPI)

Absiksimab, eptifibatid ve tirofiban intravenöz yolla kullanılan trombosit yüzey proteini olan glikoprotein IIb ve III a'yı inhibe ederek fibrinojen ile bağlanmasını engelleyerek etki eden ilaçlardır. Kısa yarılanma ömürleri bulunması avantaj olsa da intravenöz infüzyon şeklinde kullanımla sınırlı olmaları oldukça önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. En önemli yan etkileri kanama riskinin artışı ve trombositopeni gelişmesidir. Bu yan etkiler yaştan bağımsız olarak gerçekleşmektedir. 55 yaş altı, 55-75 yaş arası ve 75 yaş üzeri hastaların karşılaştırıldığı çalışmaların meta analizinde biyoyararlanım ve yan etkileri açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (24).

5-Antikoagülan Tedaviler

PAH her ne kadar aterosklerotik zeminde gelişen bir hastalık olsa akut iskemi ve ekstremitte kaybı ile giden komplikasyonların zemininde trombüs gelişimi bulunmaktadır. Bu nedenle antikoagülan ilaçlar ilerlemiş vakalarda özellikle önemli yer tutmaktadır. Yaşlı hastalarda antikoagülan ajanların kullanımlarını değerlendirdiğimizde;

Warfarin Vitamin K antagonisti olan ve oral yolla kullanılan bir antikoagülan-
dır. Uzun yıllar oral yolla kullanılan tek antikoagülan olmuştur. Son dekatta
yeni oral antikoagülanlar klinik kullanıma girmiş olsa da halen tedavide en sık
tercih edilen ilaçtır. PAH da genellikle aspirin ile beraber kullanılmaktadır. Ol-
dukça dar bir terapötik indekse sahiptir. Diğer ilaçlar, gıdalar, böbrek yetmez-
liği ve karaciğer yetmezliği gibi durumlarda plazma konsantrasyonunun da
önemli artış ya da azalma görülebilmektedir. Bu nedenle kullanımı sırasında
istenmeyen majör kanamalara rastlanabilir. Birlikte kullanıldığında en sık se-
rum düzeyini yükselten ilaçlar ko-trimaksozol, amiodaron, kinolonlar, makro-
lidler, trombosit agregasyonu inhibe edici ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvar
ilaçlar ve lipit düşürücü ilaçlardır. Bu ilaç etkileşimleri, gıdalarla etkileşimleri
ve organ yetmezliklerine bağlı serum düzeyinin ayarlanması sıkıntıları yaşlı
hastalarda kullanımını kısıtlamaktadır.

Terapötik aralığının dar olması nedeniyle iyi bir hasta uyumu sağlanamazsa
ya yetersiz antikoagülan etki ve tromboembolik olay gelişimi ya da aşırı anti-
koagülasyon ile hayatı tehdit edici kanamalara neden olmaktadır.

Apiksaban, Dabigatran, Edoksaban, Rivaroksaban Non-vitamin K anta-
gonisti oral antikoagülan ilaçlardır. Klinik kullanıma son dekatta girmiş olan
bu ilaçlar hızlı bir şekilde kullanım alanı bulmuştur. Trombin ya da faktör
Xa'nın enzimatik aktivitesi üzerine doğrudan ve geri dönüşümlü olarak inhi-
bitör etki göstermektedirler. Dabigatran ve eteksilat trombin üzerinden etki
ederken, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban faktör Xa üzerinden etki
etmektedir. Bu ilaçlar NOAK (Non varfarin Oral Antikoagülan) ya da DOAK
(Direk etkili Oral Antikoagülan) olarak adlandırılmaktadır. Warfarin ile kar-
şılaştırıldığında hasta ile uyumun daha yüksek ve kanama riski daha düşük
olduğu görülmektedir. Kim S ve ark. Yaşlı hastalarda kullanımı ile ilgili yaptığı
literatür araştırması ve meta-analizde bu ilaçları yaşlı hastalarda warfarin ile
eşdeğer etkinliğe sahip olduklarını belirtmiştir (25).

Bu grupta en sık kullanılan ilaç olan rivaroksaban oral yolla kullanılıp hızlı
emilim gösteren uygulamadan sonra 2-4 saat içerisinde maksimum plazma
konsantrasyonuna ulaşan bir ilaçtır. Gençlerde 7-11 saat, 70 yaş üzerinde
ise hastalarda ise 11-13 saat yarılanma ömrüne sahiptirler. Emilimi gıdalar
antiasitler ve diğer ilaçlar ile etkilenmez. Sitokrom P450 inhibisyon ya da
indüksiyon yoktur. Dolaşımda aktif metaboliti yoktur. Böbrek ve karaciğerden
elimine edilmektedir (25).

Dabigatran ise hem serbest hemde pıhtıya bağlı olan trombini inhibe etmektedir. Oral olarak alınan ilaç 1-2 saat aralığında maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazmada 14-17 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir. Kinin ve verapamil ile etkileşimi bulunduğu bildirilmiştir. %80 oranında böbrekte elimine edilmektedir, böbrek yetmezliğinde kullanım ve dozajlaması ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu ilaç grubu başlangıçta venöz tromboembolizm korumasında varfarine alternatif olarak kullanılmasına rağmen periferik arter hastalıklarında da potansiyel uygulanabilirlikleri artmıştır. COMPASS çalışması özellikle rivaroksabanın aspirin ile kombinasyonunda düşük kanama riski ile iyi bir alternatif tedavi olabileceğine dair kanıtlar sunmuştur. Fakat halen PAH da kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (26).

Heparin ve Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin ise akut trombus formasyonu dışında periferik arter hastalığında kullanım yeri bulunmamaktadır. Daha çok derin ven trombozu ve pulmoner embolizmde kullanım endikasyonunu bulan bu ilaçlar periferik arter hastalığında ise ani trombojenik olaylarda ve cerrahi tedavi sonrası greftte akut trombojenik olay gelişmemesi için kullanılabilir.

Prostanoidler :

PAH ağır formlarında cerrahi ya da endovasküler revaskülarizasyon yöntemleri temel tedavi prensibini oluşturmaktadır. Revaskülarizasyon uygulanamayacak hastalarda ise ekstremitelerde amputasyonunu engellemek veya geciktirmek için prostanoidler kullanılmaktadır. Prostanoidler ayrıca iskemik ülser ve aralıklı klodikasyon hastalarında ağrının giderilmesinde oldukça faydalıdır.

Prostanoidler terimi 3 farklı eikosanoid sınıfını içerir: prostaglandinler (PGE1 içeren), prostasiklin (PGI2) ve tromboksanlar. Iloprost, prostasiklinin stabil analogudur, alprostadil ise PGE1'in analogudur. Iloprost ve alprostadil, temel olarak G-protein-bağlı prostasiklin reseptörü üzerinde etkilidir (27). Iloprost, trombosit agregasyonunu ve yapışmasını engelleyen, arteriyelleri ve venülleri genişleten, fibrinolizi aktive eden ve oksijene reaktif türlerin salınımını azaltan etkilere sahiptir.

İntravenöz infüzyon olarak kullanılan bu prostanoidlerin tedavisi sırasında

Tablo 4. Antikoagülan antiplatelet tedavi özeti

İlaç	Önerilen Doz	Yaşlılarda Doz Ayarlaması	Yaşlılarda Özel Durumlar
Aspirin	75-100 mg		
Klopidogrel	75 mg/gün		75 yaş üzerinde akut olaylarda 300 mg yükleme dozu önerilmemektedir
Prasugrel	10 mg/gün	75 yaş üzerinde 5 mg/gün	75 yaş üzerinde dikkatli kullanılmalı, Majör kanama ya da intrakranial kanama öyküsü olanlarda kontraendike
Tikagrelor	90 mg /günde iki doz		KOAH / astma ve sinoatriyal hastalık öyküsü olanlarda dikkatli olunmalı
Voraksapar	2-5 mg/gün		75 yaş üzerinde dikkatli kullanılmalı, Majör kanama ya da intrakranial kanama öyküsü olanlarda kontraendike
Glikoprotein inhibitörleri	Hastaya göre iv bolus ve infüzyon doz ayarlaması yapılır		
Varfarin	INR ye göz ayarlaması	Yaşlılarda daha düşük dozlarda hedef INR sağlanır	Yaşlılarda daha yakın takip
Dabigatran	110 mg/günde 2 doz		75 yaş üzerinde majör kanama açısından dikkatli olunmalı
Rivaroksaban	20 mg /gün		
Apiksaban	5 mg/günde iki goz		80 yaş üzeri hastalarda eğer vücut ağırlığı 60 kg altında ise ya da serum kreatinini 1,5 mg/dl üzerinde ise doz yarıya düşürülmesi önerilir.
Edoksaban	60 mg /gün		
Heparin	aPTT ye doz ayarlanır		
DMAH	Endikasyona göre doz ayarlaması yapılır		75 yaş üzerinde bolus dozlardan kaçınılması ve dozun %25 oranında azaltılması önerilmektedir.

hipotansiyon ve aritmi gözlenebilmektedir. Bu nedenle tedavi sırasında yakın takip edilmelidir. Ayrıca antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanımı kanama riskini artırmaktadır. İlacın metabolizmasında yaşa bağlı gelişen bir değişiklik bildirilmemiştir (27).

II. VENÖZ TROMBOEMBOLİZM (VTE)

VTE görülme sıklığı giderek artan önemli bir sağlık problemidir. VTE insidansı yaşla birlikte artar ve 80 yaş ve üzerindeki kişilerde 40-50 yaş aralığındakilerden yaklaşık 10 kat yüksektir ve yılda % 0,4-1,2 dir. Hastaların %60'ından fazlası 65 yaş üzeridir (28).

Yaşla beraber sıklığının artmasında en önemli komorbid nedenler ileri yaşta immobilitenin artması ve komorbid hastaların sıklığının daha fazla olmasıdır (Tablo 5). VTE Sadece yaşlılarda daha sık görülmekle kalmaz, aynı zamanda yaşlı hastalarda mortalite ve majör kanama oranları da genç hastalara göre iki kat daha yüksektir (29).

Tablo 5. Yaşlıda VTE komorbidite nedenleri

VTE Sıklığını Artıran Hastalıklar
• Akciğer ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere artmış tümör sıklığı,
• Kalp yetmezliği,
• Paralizi
• KOAH
• Diabetes mellitus

Patofizyolojik mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da, artan kan Faktör VIII seviyeleri iyi bilinen bir risk faktörüdür. Yaşlanma, plazma fibrinogeni, von Willebrand faktörü, pıhtılaşma faktörleri V, VII, VIII, IX ve XI, fibrinolitik proteinler ve plazminojen aktivatör inhibitörü gibi artan faktörler yoluyla pıhtılaşma kademesinde bir değişikliğe yol açabilir. Yaşla beraber artış gösteren faktörler vasküler endotelde hasara neden olur, bunu doku faktörü, kollajen ve aktif trombositler ve diğer kan hücrelerinin açığa çıkması izler. Venöz

Tablo 6. Venöz Tromboembolizm risk faktörleri (30)

Venöz tromboemboli için risk faktörleri
Genetik Risk Faktörleri
• Faktör V Leiden mutasyonu
• Antitrombin III eksikliği
• Protein C eksikliği
• Protein S eksikliği
• Disfibrinojenemi
• Aktive protein C direnci
• A, B, AB kan grubu
Edinsel Risk Faktörleri
• Obezite
• İleri yaş
• İmmobilizasyon
• Trombotik olay öyküsü enflamatuvar hastalıklar
• Kanser
• Östrojen tedavileri
• Sepsis
• Variköz venler
• Antifosfolipid sendromu
• Nefrotik sendrom
• Polisitemia vera

tromboemboli %20 oranında tekrarlamaktadır. Yeterli tedavi edilmeyen VTE olgularında diğer olası komplikasyon pulmoner embolizme sekonder gelişen kronik pulmoner hipertansiyondur.

Venöz tromboemboli tedavisinde amaç pulmoner emboli, kronik pulmoner hipertansiyon, ve rekürrensleri önlemektir. Tedavinin temelini antikoagülasyon

oluşturmaktadır. Amaç trombozun ilerlemesini, yeni tromboz oluşumunu ve pulmoner emboliyi önlemektir.

Klasik tedavi en az beş gün DMAH ve varfarin tedavi edildikten sonra hedef INR düzeyi elde edilince tedavinin varfarin ile sürdürülmesidir. Varfarin tedavisinde terapötik doz ayarlamasının güçlüğü, DMAH lerin ise subkutan kullanımının gerekliliği tedavide zorluklar oluşturmaktadır. Son yıllarda ise DOAK'ların geliştirilmesi tedavide önemli yer tutmuştur (30).

DOAK'ların avantajları;

- Yarı ömürleri kısadır, etkileri çabuk başlar ve ilaç kesildikten sonra hızla etkilerini kaybederler
- Besinlerle etkileşimi yoktur
- Doz ayarlaması için özel laboratuvar testlerine ihtiyaç duymazlar

Bu ilaçların kullanımı ve özellikleri periferik arter hastalıklarında tarif edildiği şekildedir. DOAK ilaçlar ile birlikte amiodaron, flukonazol, rifampin ve fenitoin kullanımı ile majör kanamanın arttığı unutulmamalıdır.

Tablo 7. VTE antikoagülan tedavi seçenekleri (30)

VTE tedavisinde antikoagulan dozları		
	Başlangıç tedavisi	İdame tedavisi
Apiksaban	2×10 mg, 7 gün	2×5 mg
Dabigatran	Heparin/DMAH	2×150 mg 2×110 mg (KrKI 30-50 mL/dk)
Edoksaban	Heparin/DMAH	1×60 mg 1×30 mg: ≤60 kg vücut ağırlığı, KrKI 15-50 mL/dk,
Enoxaparin	1 mg/kg (100 IU/kg), Subkütan 2×1 (KrKI >30 mL/dk) 1.5 mg/kg (150 IU/kg), Subkütan 1×1 (KrKI >30 mL/dk)	
Rivaroksaban	2×15 mg, 21 gün	1×20 mg 1×15 mg (kanama riski tekrarlama riskinden yüksek ise)
Varfarin	Hedef INR 2.0-3.0	
Tekrarlayan VTE uzatılmış dönem tedavisi (6 aylık tedavi sonrası)		
Apiksaban	2×2.5 mg	
Dabigatran	2×150 mg	
Edoksaban	1×60 mg (1×30 mg: ≤60 kg vücut ağırlığı, KrKI 15-50 mL/dk)	
Rivaroksaban	1×10* veya 1×20 mg	

Kaynaklar

1. Organization WH. Classification of atherosclerotic lesions: report of a study group [meeting held in Washington, DC from 7 to 11 October 1957]: World Health Organization; 1958.
2. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The lancet* 2013; **382**(9901): 1329-40.
3. Golledge J, Drovandi A. Evidence-based recommendations for medical management of peripheral artery disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2021; **28**(6): 573-83.
4. Smith Jr SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001; **104**(13): 1577-9.
5. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *Bmj* 2003; **326**(7389): 584-8.
6. Jaén CR, Benowitz NL, Curry SJ, et al. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. *Am J Prev Med* 2008; **35**(2): 158-76.
7. Lane DA, Lip GY. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2013; (12).
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003; **289**(19): 2560-71.
9. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **69**(11): e71-e126.
10. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet* 2003; **362**(9386): 772-8.
11. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet* 2002; **359**(9311): 995-1003.
12. Ray W, Downey W, Griffin M, Melton III LJ. Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *The Lancet* 1989; **333**(8640): 687-90.
13. Radack K, Deck C. β -adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 1991; **151**(9): 1769-76.
14. Singer D, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2008; **35**(6): 701-8.
15. Missouris CG, Buckenham T, Cappuccio FP, MacGregor GA. Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *The American journal of medicine* 1994; **96**(1): 10-4.

16. Grundy SM, Cleeman JI, Rifkind BM, Kuller LH, Program CCotNCE. Cholesterol lowering in the elderly population. *Archives of internal medicine* 1999; **159**(15): 1670-8.
17. De Graaf J, Hak-Lemmers H, Hectors M, Demacker P, Hendriks J, Stalenhoef A. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology* 1991; **11**(2): 298-306.
18. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj* 2002; **324**(7329): 71-86.
19. Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *European heart journal* 2015; **36**(46): 3238-49.
20. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 1996; **348**(9038): 1329-39.
21. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *European heart journal* 2011; **32**(23): 2922-32.
22. Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (oxpentifylline). *Drugs & Aging* 1995; **7**(6): 480-503.
23. Serebruany VL, Fortmann SD. The FDA report on vorapaxar in the elderly: A convoluted dilemma. Elsevier; 2015. p. 601-3.
24. Mak K-H, Effron MB, Moliterno DJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists and their use in elderly patients. *Drugs & aging* 2000; **16**(3): 179-87.
25. Kim I-S, Kim H-J, Kim T-H, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiology* 2018; **72**(2): 105-12.
26. Duncan PW, Bushnell CD, Jones SB, et al. Randomized pragmatic trial of stroke transitional care: the COMPASS study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2020; **13**(6): e006285.
27. Meini S, Dentali F, Melillo E, de Donato G, Mumoli N, Mazzone A. Prostanoids for critical limb ischemia: a clinical review and consideration of current guideline recommendations. *Angiology* 2020; **71**(3): 226-34.
28. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006; **91**(8): 1046-51.
29. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Deep-vein thrombosis in the elderly. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2008; **14**(4): 393-8.
30. Bozkurt K. Venöz Tromboemboli Tedavisi. In: Bozkurt PDAK, ed. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011. İstanbul: Bayçınar Tıbbi Yayıncılık; 2021: 299-324.

AKILCI İLAÇ KULLANMAMANIN TOPLUMSAL ETKİLERİ

Prof. Dr. Meral SAYGUN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilacı “hastalığa ait durumları veya biyolojik işlevleri, alıcının yararına değiştirilmesi veya incelenmesi amacıyla kullanılan bir madde” olarak tanımlamaktadır. Yani ilacın rolü, hastalık durumlarında veya hastalıklardan korunmak için insanın yararına olmak suretiyle kullanımıdır (1). DSÖ 1985 yılında Nairobi’de düzenlenen bir toplantıda, akılcı ilaç kullanımı (AİK) “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” olarak tanımlamıştır (2). Bu tanımda yer alan maddelerden birinin veya birkaçının karşılanmaması durumu ise akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK) olarak kabul edilmektedir (3).

1-AKILCI OLMAYAN İLAÇ KULLANIMINA GENEL BAKIŞ

Akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK) bütün dünyada, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde en temel sağlık sorunlarından birisidir ve vazgeçilmesi zor bir alışkanlıktır. Bu sorun gelişmiş ülkelerde çok sayıda geniş kapsamlı çalışmayla ortaya konmuş ve sorunun çözümünde belirli bir gelişme gösterilmiştir. Fakat gelişmekte olan ülkelerde bu konuda yeterli çalışma yapılmadığı için AOİK’nın boyutları ve nedenleri saptanamamıştır (4).

Akılcı olmayan ilaç uygulamaları arasında; endikasyon bakımından yanlış ilaç seçimi ve dolayısıyla yanlış tedavi uygulaması, etkisi şüpheli ilaçların kullanılması, gerektiğinden fazla ilaç kullanılması, gerekmediği halde antimikrobiyal ilaçlar kullanılması, pahalı ilaçların gereksiz kullanımı, jenerik ilaçlar yerine marka ilacın kullanımı, ilaçların yanlış dozda ve yanlış biçimde kullanılması, oral formülasyonlar daha uygun olduğu halde enjeksiyonların aşırı kullanımı, hekime danışılmadan ilaç kullanılması, kullanılan ilaçların hekimin önerdiği süreden önce bırakılması, hekime danışılmadan ilaçların dozunda değişiklik yapılması, ilaçların zamanında kullanılmaması ve ilaçların klinik

rehberlere uygun kullanılmaması sık olarak bildirilmektedir. Özellikle, ilaç kullanım nedeninin bulunmadığı koşulda ilaçla tedavi, akılcı olmayan tıbbi etkinliğin başında gelmektedir (5,6,7,8).

Ayrıca, ilaç-besin ve ilaç-ilaç etkileşimleri, yanlış uygulama yöntemleri (özellikle inhaler vb. gibi ilaçların yanlış kullanımı), gereksiz vitamin ve mineral tüketimi, uzun süreli oral ve parenteral yollu tedaviler, hastayı yeterince bilgilendirmeme, ilacın yanlış hazırlanması ve saklama koşullarının uygun olmaması gibi nedenler de önemlidir (9).

DSÖ tahminlerine göre, dünyada kullanılan tüm ilaçların yarısından fazlası uygunsuz şekilde reçete edilmekte, dağıtılmakta ya da satılmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısı ilaçları doğru kullanmamakta, dünya nüfusunun üçte biri ise temel ilaçlara erişememektedir (5). AOİK'nın eğitim eksikliğinden başlayarak, sosyokültürel, ekonomik, yönetsel ve düzenleyici mekanizmalardan kaynaklanan birçok nedeni vardır (4). AOİK; hastaların tedaviye uyumunun azalmasına, ilaç etkileşimlerine, antibiyotiklere karşı direnç gelişmesine, tedaviden yarar görülmemesine, hastalıkların tekrarlamasına ya da uzamasına, karışık olay görülme sıklığının artmasına ve ilaç stoklarının azalması sonucu ilaca erişim güçlüğü, ilaç bağımlılığı ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olabilmektedir (3,10,11). Başta hekimler olmak üzere diğer sağlık meslek mensupları ve bazen de hastalardan kaynaklanan uygunsuz ilaç kullanım şekilleri de AOİK'e neden olmaktadır ve bunlardan kaçınmak gereklidir (12).

Uygunsuz ilaç kullanım şekilleri (12).

- Tek bir hastada çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi)
- Uygunsuz antibiyotik tüketimi (uygunsuz dozaj/non-bakteriyel enfeksiyonlarda kullanım)
- Oral kullanımlar daha uygunken enjeksiyonun aşırı kullanılması
- Klinik rehberlere uygun reçete yazımında yetersizlik
- Reçeteye tabi ilaçların reçetelendirilmeden kullanımı
- İlaçların gereksiz ve aşırı kullanımı
- Piyasaya yeni çıkan ilaçların uygunsuz tercihi
- İlaç kullanımında özensiz davranılması (uygulama yolu, süre, doz, vb.)

- Uygunsuz kişisel tedavilere başvurulması
- Gereksiz ve uygunsuz vitamin kullanımı
- Bilinçsiz gıda takviyesi ve bitkisel ürünlerin kullanımı
- İlaç-ilaç etkileşimleri ve besin-ilaç etkileşimlerinin ihmal edilmesi

2- AKILCI OLMAYAN İLAÇ KULLANIMININ NEDENLERİ

AOİK'ye neden olan birçok sosyokültürel ve ekonomik neden söz konusudur ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde giderek yaygınlaşan bir problem halini almaktadır (13). Bu ülkelerdeki birinci basamak tedavici edici hizmet sunumunda, tedavisi standart rehberlere göre uygun bir şekilde planlanan hastalar %40'ın altındadır (14). AİK'na uygun olmayan ilaç kullanımının birçok nedeni vardır. Bu nedenler arasında; bireylerin yanlış inanışları, sağlık profesyonellerinin ilaçlar hakkında bilgi eksikliğinin olması, sağlık profesyonelleri ile hastalar arasındaki iletişim kopukluklarının yaşanması, aşırı reçete yazılması, rasyonel olmayan reçetelerin yazılması, aşırı hasta yükü, tanısal imkanların yetersizliği, tanı belirsizliği, hasta talepleri, ilaç dağıtımında yaşanan sorunlar, ilaç firmalarının tanıtım faaliyetleri gibi nedenler sayılabilir (15).

Bu nedenler, bireylere özgü ve sistemik nedenler olarak ayrıştırılabilir (7).

2.1. Bireylere özgü sorunlar; hekim, eczacı ve hasta üçgenindeki etkileşimlerden kaynaklanır.

2.1.1. Hekim kaynaklı sorunlar: Akılcı ilaç kullanımında hekimin sergilediği tutum, bilgi ve davranışları sürecin ilk basamağını oluşturmaktadır. Eğitim ve bilgi yetersizliği, objektif ilaç bilgi eksikliği, aşırı hasta yükü, uygun olmayan (yanlış) reçete yazımı, uygun olmayan doz önerisi, uygun olmayan zaman, doz aralığı ve süresi ve uygulama yolu uygunsuzluğu gibi etmenler, sosyal-politik-yönetimsel baskılara boyun eğme, sınırlı deneyimler, ilaçların etkisine dair yanlış inanışlar hekim kaynaklı sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır (7). Ayrıca, iyi bir hekim hasta iletişimi kurulamaması, hasta merkezli yaklaşımda eksiklik, hastanın kültürel inançları ve tavırlarının dikkate alınmaması, hastaya ilacın yararlı ve zararlı etkilerinin yeterince anlatılamaması, hastalığın komplikasyonlarının yeterince anlatılamaması, hastaya yansıtılan mali

yükün yeterince hesaplanamaması, birden fazla hekimin tedaviye müdahil olması ve hekimler arası iletişim yetersizliği, hekimin hasta takiplerinin tatminkâr olmaması, hastanın akılcı olmayan ilaç kullanımına etki eden faktörlerdir (16).

2.1.2. Eczacı kaynaklı sorunlar: Reçete yazma yetkisinin hekime ait olmasına karşılık ilaçları hazırlama ve/veya hastaya verme yetkisi de eczacılara aittir. Bu yetkinin sonucu olarak hastaların ilaçları uygun şekilde kullanabilmeleri için eczacılar tarafından bilgilendirilmeleri gerekir. Reçetenin incelenmesi, varsa yanlışlıkların saptanması ve hastanın ilaçları uygun şekilde kullanabilmeleri için bilgilendirilmesi eczacının görevidir. Reçetede yanlışlıklar saptayamamak veya yanlış ilaç vermek, hastayı yanlış/yetersiz bilgilendirmek görevi ihmal ve kusur suçunu doğurur. Hasta tedavisine başladıktan sonraki süreçte bir sonraki doktor kontrolüne kadar hasta eczacısıyla sıklıkla görüşür, bu aşamada ortaya çıkan etki, yan etki takibi ve hastanın reçetesiz kullandığı diğer ilaçlar konusunda da eczacının sorumluluğu oldukça fazladır. Eczacının doğru yönlendirmelerde bulunması çok önemlidir. Bu şartların sağlanmaması hastanın tedaviden alacağı yararı engellemek dışında, hastanın zarar görmesine de yol açabilir (17). Eczacı kalfası veya teknisyenlerinin ilaç verme, kullanımını tarif etme gibi yetkileri yoktur. Bu kişiler ancak ilaçları bulundukları yerden almak ve rafların düzenini sağlamak gibi yardımcı işleri yapabilirler. Bu noktada eczacının kendisi yerine, yardımcısı ve kalfaları yolu ile hastayla ilişki kurması, hatta kendisinin eczanede bulunmaması olumsuzluklar yaratmaktadır. Ayrıca reçetesiz verilmesi yasak olan ilaçların ülkemizde yaygın olarak eczaneden satın alınması da eczacı sorumluluğundadır. Türkiye’de yaygın olarak uygulanan ve üzerinde “reçetesiz verilmez” ibaresi olmasına rağmen, ilacın eczaneden rahatça alınabilmesi ve tezgah üstü ilaç satışının yaygın olması akılcı olmayan ilaç kullanımına etki eden faktörlerdendir. OTC (*over the counter*) olarak adlandırılan bu uygulama; bazı ülkelerde, sık görülen bir takım hastalıklarda hastanın, müsaade edilen ilaçları hekim reçetesi olmadan alabilmesidir, ülkemizde böyle bir uygulamaya ait yasal düzenleme yoktur. Hastanın ilacı neye göre seçeceği, bilimsel formasyonu olmayan hastaların tercihinin neye göre olacağı, ilaç şirketlerinin tüketiciye yönelik reklamlarının ne derecede güvenilir olacağı soruları gündeme gelmektedir. Bu uygulamanın esas amacı sosyal güvenlik kurumlarının ilaca ayırdıkları payın azaltılması olmakla birlikte, ülkenin bireylerinin yaptıkları harcama ülkenin ortak gideri olarak düşünülmektedir. Seçilen ilaçların

etkileri, etki mekanizmaları, yan ve toksik etkilerinin nasıl değerlendirileceği sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde olduğu gibi çevresinin tavsiyeleri ile ilaç almayı gelenek haline getiren eğitim seviyesi düşük toplumlar da ilaç seçimi daha bilinçsiz olacaktır bu da akılcı olmayan ilaç kullanımına etki eden en önemli faktörlerdendir (7).

2.1.3. Toplum kaynaklı sorunlar: Akılcı ilaç kullanımı ilaçların belirli kural-lara göre tüketilmesi süreçlerini kapsamaktadır. Bu süreçte hastalara uygun ilaçların reçete edilmesi ve ulaştırılması sağlık profesyonellerinin, uyarılara uygun tüketilmesi ise hastaların sorumluluğudur (18). Hasta uyumsuzluğu; yanlış ya da olmayan ilaç bilgisi, yanlış inanış ve saplantılar, yanlış beklenti ve talepler; yaygın kendi kendini tedavi (*self-medication*) hastaya ait sorun-lardır (7).

Ülkemizde hastalanınca hekime danışılmadan ilaç alınması, gereksiz yere ve özellikle hasta ısrarına bağlı çok sayıda ilaç yazılması (polifarmasi), baş-kalarına ilaç tavsiye edilmesi ve başkalarından tavsiye alınması, evde ilaç depolama, benzer şikayetler ortaya çıktığında daha önceki deneyimlere göre evlerde mevcut ilaçların danışılmadan alınması, hekime gidilmişse yazılan reçetenin zamanında alınmaması, uygun dozda, hekimin tavsiye ettiği süre içinde kullanılmaması, akılcı olmayan ilaç kullanımına etki eden en önemli faktörlerdendir (7,4). Bu gibi durumlar; hem hasta vücudunda istenmeyen et-kilerin artışına ve hem de ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenle, akılcı ilaç kullanımında en temel sorunlardan biri halkın bu konudaki eğitim yetersizliği ve durumun ciddiyetinin yeterince algılanamamasıdır (4). Bunun dışında kişilerin kendi tercihleri ile sağlık kuruluşlarına başvurmak yerine farklı sağlık uygulamalarına yönelmeleri de mümkündür. Son yıllarda giderek artan bir biçimde, geleneksel ve alternatif sağlık uygulamaları yanında, sağ-lıklı yaşam söylemlerinin eşlik ettiği bir takım ‘doğal’ ürünlerin tüketilmesi de yaygınlaşmaktadır. Tüm bu nedenlerle toplumda hekim önerisi olmaksızın tıbbi ürün ya da diğer ürünlerin kullanılması söz konusudur.

Tıbbi ilaç vasfında olmayan ama sağlık ile çok yakından ilgili olan pek çok ürün piyasada satılmakta ve tüketilmektedir. Doğal sağlık ürünleri de denen vitaminler, mineraller, bitkisel ürünler, homeopatik ürünler, probiyotikler, ami-noasitler, esansiyel yağ asitleri gibi ürünleri kapsayan bu ürünlerin pazarı Türkiye’de de giderek büyümektedir ve çok fazla çeşitlilik gösteren bu ürün-lerin denetlenmesi de sorun oluşturmaktadır (19).

Akılcı olmayan ilaç kullanımı ile ilgili nedenlerden bir kısmını hasta ile ilgili nedenler oluşturmaktadır. Mental durum ile ilgili olarak, hastada depresyon ve/veya anksiyete gibi ruhsal bozuklukların bulunması tedaviye kayıtsız kalınmasına ve takiplere uyulmamasına neden olabilir. Akılcı olmayan ilaç kullanımına etkileyen demografik faktörlerden en önemlisi ileri yaştır. Yaşlılar açısından özellikle önemli olan faktörler; kognitif bozukluklar, unutkanlık, görme ve işitme kayıpları, tedavi rejimlerini yönetmede yetersizlik, karmaşık tedavi rejimleri, çoklu morbidite, tanı almamış alkol ve demans problemleri, beceriklilik sorunları, sosyal desteğin bulunmayışı, yetersiz takip süreçleri, yetersiz medikal talimatlar ve tedavi dozlarının titrasyonundaki yetersizlikler olarak sıralanabilir (16).

Bireylerin eğitim seviyeleri arttıkça sağlık sorumluluğu düzeyinin de yükseldiği, kırsal bölgede yaşayanlarda, çalışmayanlarda, düşük gelir grubunda olanlarda ise düşük olduğu bulunmuştur. Sağlık sorumluluk düzeyi düşük olan ve sosyal güvenceleri olmayan bireylerde, hekimin reçetesini zamanında almama, uygun şekilde kullanmama, başkalarına ilaç verme veya başkalarından ilaç alma, reçetesiz ilaç alma ve kullanma davranışları daha sık saptanmıştır (7,16). Normal hastalara göre tedavi maliyeti dört kata kadar artabilen sosyokültürel düzeyi düşük yani medikal okuryazarlığı yeterli olmayan hastalar, olayın ciddiyetini anlamakta zorlanabileceklerinden, utanma duygusu nedeniyle yardım istemekten çekinebileceklerinden ve ilaç kutusu üzerindeki ya da kullanma talimatında yazanları anlayamayacaklarından akılcı ilaç kullanımları dramatik olarak düşebilir, bu nedenle, bireylerin hakkı olan temel sağlık bilgilerini ve hizmetlerini alma, işleme ve anlama kapasitesi olarak tanımlanan medikal okuryazarlık yetersiz olduğunda, bu tip hastalara hastalıkları ve tedavileri hakkında anlayabilecekleri bir dilde bilgi verilmeli, soru sormaları teşvik edilmeli ve utanma halleri ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır (16).

2.2. Sistem kaynaklı sorunlar: Gereken ilacın, gerektiği zaman ve miktarda sağlanamaması ilaç sağlama sisteminden kaynaklanan nedenler arasındadır. Sistemik nedenlerin başında, sağlık sistemi ve düzenleme mekanizmalarına ilişkin optimizasyon problemleri yer almaktadır. İlaç tedavisine ilişkin temel ilaç listelerinin ve standart tanı tedavi kriterlerinin olmaması akılcı ilaç

kullanımının önündeki birincil engeldir. Temel olmayan ilaçlara daha kolay ulaşılabilirlik ve ilaç politikaları-ilaç yönetimi ile ilgili sorunlar da ikincil basamağı oluşturmaktadır. Bu sorunlarla ilgili ilaç ve eczacılık uygulamalarına ilişkin mevzuat yetersizliği ve yaptırım gücünün düşüklüğü akılcı ilaç tedavisinde uygun koşulların gerçekleşmesini engeller. Mevzuat yetersizlikleri de, ilaç ruhsatlandırması, ilaçların etkili ve sürekli denetimi gibi düzenleme mekanizmalarında aksaklıklara yol açmaktadır. Bu süreçte ilaç endüstrisinin genel etkisi özellikle ilaç promosyonu ile ilgili hususlarda öne çıkmaktadır (7). İlacın kar getiren ticari bir ürün olma özelliği, pazarlama yöntemleri olarak tanıtım ve promosyon çalışmalarını da beraberinde getirmektedir. İlaç kullanımının ve tüketiminin belirlenmesinde hekimlerin belirleyici bir yeri olduğu için, ilaç şirketleri tanıtım ve promosyon çalışmalarını hekimler üzerinde yoğunlaştırmaktadır (7).

İlaç şirketlerinin yeni ilaçlar açısından bilgi kaynağı olmasının, hekimlerin mezuniyet öncesi ve sonrası eğitim yetersizliklerinden kaynaklanan bilgi eksikliğini tamamladığı söylene de ilaç şirketlerinin gerçek amacı ilaçlarını sattırabilmektir (7).

İlaçlar arasında etki yönünden eşitlik söz konusu olduğunda fiyatlara göre değerlendirme yapmak, akılcı ilaç kullanımında toplam tedavi maliyeti açısından önemlidir. Ancak ülkemizde yapılan araştırmalar, hekimlerin ilaç fiyatları konusunda çok yetersiz bilgiye sahip olduklarını, genel olarak ilaç ve tedavinin sosyo-ekonomik boyutu ile ilgili bilgilendirilmediklerini, hekim duyarlılığının da yeterli düzeyde olmadığını göstermektedir (7, 20)

3- AKILCI OLMAYAN İLAÇ KULLANIMININ SONUÇLARI

Akılcı olmayan ilaç kullanımı, toplumsal açıdan pek çok sorunu ortaya çıkarmaktadır. Bu sorunlar arasında; ilaçla tedavisi kalitesinin düşmesi sonucu morbidite ve mortalitede artış, parasal kaynakların yanlış tüketilmesiyle, temel ilaçların bile temin edilmesinde zorluk ve tedavi maliyetlerinin daha da yükselmesi, acil ve temel ilaçlara karşı gelişebilecek direnç dayalı olarak tedavinin ekonomik ve sosyal maliyetinin artması ve ilaçların yan etki riskinin artması sayılabilir. Toplumsal açıdan diğer önemli bir sorun da hastaların ilaç bağımlısı olması ve gereksinim olmadığı halde ilaca artan talep gibi psiko-sosyal etkilerin ön plana çıkmasıdır (7).

Dünyada yanlış, gereksiz, etkisiz ve yüksek maliyetli ilaç kullanımı çeşitli boyutlarda sorunlara neden olmaktadır. Bu sorunları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz (12).

Akılci olmayan ilaç kullanımına bağlı sorunlar (12):

- Morbidite ve mortalite oranlarında artış
- Hastaların tedaviye cevaplarında azalma
- Advers ilaç reaksiyonu riskinde artış
- Antimikrobiyal ilaçların aşırı kullanımına bağlı direnç gelişimi
- Non-steril enjeksiyonlarla hepatit, AIDS/HIV ve diğer kan kaynaklı hastalıkların bulaşması
- Kaynakların yanlış tüketilmesiyle temel ilaçlara ulaşılabilirliğin azalması
- Tedavinin ekonomik ve sosyal maliyetinin artması
- Hastaların tedaviye uyumunun azalması
- İlaç etkileşimlerinin artması

3.1. Hastanın Tedaviye Uyumunun Azalması

Hastalıklarda tedavinin etkili olabilmesi ve hastalık sürecinin olumlu yönde ilerlemesi hastaların uygulanan tedaviye uyumlu ve bağlı olmaları ile doğrudan ilişkilidir (21).

Tedaviye uyum, hastanın sağlıkla ilgili önerileri kabul etmesi ve bunlara uyması olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım, yalnızca reçete edilen ilaçların kullanımını değil, aynı zamanda, hastanın sağlık çalışanlarının, belirlenen tarihte kontrole gelmek, bir tedavi programına başlayıp tamamlamak, ilaçları önerilen dozda ve sürede kullanmak, davranış ve diyetle ilgili verilen değişikliklere uymak gibi tüm önerilerine davranış boyutunda uyum göstermesi şeklinde açıklanmaktadır (22).

Tedaviye uyumsuzluk ise reçete edilen ilaçları kullanmamak ya da düzensiz kullanmak, reçete edilmeyen ilaçları kullanmak, randevuları kaçırmak, takiplere devam etmemek şeklinde olabilir (22). Tam uyum, kısmi uyum veya hiç uymama şeklinde olabilir. Bazen zaman içinde uyum değişiklikleri ve uyumsuzluk görülebilir. Bu durum tamamen uyumsuzluktan daha iyidir. Bazen de

reçete edilmeyen ilaçları kullanmak şeklinde görülebilir. Kısmi uyum en yaygın görülen uyumsuzluktur ve genellikle hasta ilacını alır fakat dozları atlayabilir ya da fazla doz alabilir (22, 23).

Tedaviye uyum sorunu olan bu hastalarda ise hastaneye yeniden yatış, morbidite ve mortalite artmakta, buna bağlı olarak mesleki ve ailesel sorunlar oluşmakta, hastanın yaşam kalitesi düşmektedir (22,23).

Hasta uyumunu olumsuz etkileyen faktörler (12).

3.1.1. Hasta ile ilgili faktörler (12)

- Hastalığı anlamada eksiklik
- İstenmeyen etkileri hemen ve şiddetli şekilde ortaya çıkan hastalıklar
- İstenmeyen etkileri uzun dönemde ve/veya hafif şekilde ortaya çıkan hastalıklar
- Tedaviye karar verme sürecine müdahil olmama
- Medikal okuryazarlığın yeterli olmaması (düşük kültür düzeyi)
- Hastanın tedavinin etkinliği hakkındaki inançları ve tavrı
- Farmakolojik tedavilerle ilgili önceki deneyimler
- Motivasyon noksanlığı
- Yüksek maliyetli tedavilerle birlikte düşük sosyoekonomik düzey
- Transport yetersizliği
- Tedavi talimatlarının yeterince anlaşılabilmesi
- Eczanede uzun süreli beklemeler
- Aile veya sosyal desteğin eksikliği
- Hastanın yaşı-uç yaşlar
- Zayıf ruhsal durum-depresyon/anksiyete
- Zeka geriliği

3.1.2. Hekim ile ilgili faktörler(12)

- Reçete hataları
 - Kompleks ilaç rejimleri, polifarmasi, intervali sık protokol
 - Gereksiz parenteral uygulama, advers ilaç reaksiyonu

- İletişim hataları-hastalığın ve ilacın yararlı ve zararlı etkilerinin yeterince anlatılamaması
- Hastaya yansıtılan mali yükün yeterince hesaplanamaması
- Hekimler arası iletişim yetersizliği
- Hasta merkezli yaklaşımda yetersizlik

3.1.3. Sağlık sistemi ile ilgili faktörler (12)

- Basamaklı sağlık sistemi
- Yüksek ilaç maliyetleri ve katkı payları
- Sağlık bilgi teknolojilerine erişimde sıkıntı

3.2. Antibiyotik Kullanımı ve Direnci

Enfeksiyonları tedavi etmek için antimikrobiyal bileşiklerin keşfi, ticarileştirilmesi ve rutin olarak uygulanması, modern tıpta devrim yaratmıştır. Antibiyotikler, son teknoloji cerrahi prosedürler, organ nakli ve kanser hastalarının yönetimi gibi karmaşık tıbbi yaklaşımların geliştirilmesi için ihtiyaç duyulan en önemli tıbbi müdahalelerden biri haline gelmiştir. Ne yazık ki, yaygın bakteriyel patojenler arasında antimikrobiyal dirençteki belirgin artış, şimdi bu terapötik başarıyı tehdit etmekte ve kritik hastaların başarılı sonuçlarını tehlikeye atmaktadır. Aslında, Dünya Sağlık Örgütü antibiyotik direncini 21. yüzyılın en önemli üç halk sağlığı tehdidinden biri olarak adlandırmıştır (24).

Tedavi edilemeyen veya kontrol altına alınamayan bir enfeksiyon, insanlara ve hayvanlara bulaşıp hızlıca yayılmakta, toplumlar arası ulaşım ve seyahat imkanlarının gelişmesi nedeniyle, dünyanın herhangi bir yerinde ortaya çıkan bir bulaşıcı hastalık artık tüm insanlığı tehdit etmektedir. Bunların sonucunda ise insan hayatı tehlikeye düşmekte, hastalıklar ve salgınlar, sağlık kuruluşlarına başvurular artmakta, hastane yatışları uzamakta, sağlık sisteminin üzerindeki ilaç ve bakım maliyeti yükü artmakta ve sosyal hayat olumsuz etkilenmektedir (25).

Antibiyotik kullanımında en sık yapılan hatalar; reçetesiz antibiyotik satışı, endikasyon olmadığı halde antibiyotik kullanımı, yanlış tanı ve yanlış ilaç seçimi (antibiyoqram sonucuyla değil, ampirik antibiyotik kullanımı), gerekli olmadığı halde geniş spektrumlu antibiyotik tercihi, uygun olmayan farmasötik

formun kullanılması, tedavinin erken kesilmesi, hatalı dozda kullanılması gibi durumlar sayılabilir (1) . DSÖ Avrupa Ofisi tarafından yürütülen ve Avrupa Birliği (AB) üyesi olmayan 13 Avrupa ülkesini kapsayan bir çalışmaya göre Türkiye, antibiyotik tüketiminin en fazla olduğu ülkedir. Bu çalışmaya göre en sık kullanılan antibiyotik ise %30,7 ile amoksisilin-klavulanik asittir. (26).

Ülkemiz, antibiyotiklere karşı oluşan direnç gelişiminde çok büyük sorunlarla karşı karşıyadır. Ülkemizde çok rahatlıkla istenilen antibiyotiğe kolayca ulaşılabilmesi ve hastanelerde yaklaşık üç hastanın ikisine antibiyotik verilmesi, antibiyotik direnci artışı ve hastanede oluşan tedavi güçlüğü ile hastane enfeksiyonlarının artışının en önemli sebebidir. Akılcı olmayan antibiyotik kullanımıyla, çoğunlukla üriner sistem olmak üzere hastane enfeksiyonları gelişebilmektedir (1). Bir üniversite hastanesinde, akılcı olmayan ilaç kullanımının en çok profilaktik olan uygulamalardan, en az ampirik tedaviden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Bu bilgilerden yola çıkarak, hastane enfeksiyonlarından kaynaklı ölüm oranlarının fazlalığı bize, AİK noktasında bir an önce önlem alınmasının gerekliliğini ve önemini göstermektedir (1).

3.3. Sağlık Harcamalarına Etkisi

Sağlık giderleri, ülke ekonomilerinde önemli yer kaplamakta ve ekonomik yük olarak hükümetlere ciddi baskı unsuru oluşturmaktadır. Sağlık hizmetleri yapısı gereği kar amaçlı olmayıp kaliteli hizmet sunulmasını esas aldığı için, kaynak azaltmaktan ziyade kaynakların dikkatli kullanılması önemli olmaktadır. Sağlık giderleri içerisinde ilaç harcamaları önemli yer kaplamaktadır. Bu yüzden ilaç harcamalarının kontrolünün sağlanması ve bu alanda kanıta dayalı bilgilerin sunulması önemlidir (27).

AOİK, birçok ülke ekonomisi için önemli yük oluşturmaktadır. Türkiye’de 2018 verilerine göre 1227 dolar kişi başı sağlık harcaması yapılmaktadır. İlaç giderlerinin sağlık harcamaları içerisinde önemli yeri olduğu düşünüldüğünde AOİK’in önlenmesinin ekonomik olarak büyük yarar sağlayacağı açıktır. AOİK, tedavi maliyetinde artış, tedavinin kalitesizleşmesi, hastalık ve erken ölüm nedenlerine bağlı olarak önemli iş kayıplarına neden olmakta ve ülke ekonomisini etkilemektedir. Dünyada ve Türkiye’de ilaç harcamaları sağlık harcamaları içinde önemli yer tutmaktadır. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development- Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü) ülkelerinde bu oran yaklaşık %20’lerde iken, gelişmekte olan ülkelerde ise

%20-40 arasında değişmektedir. 2018 yılında dünya ilaç pazarı hacminin 1,2 trilyon dolar olduğu görülmektedir. Bu pazarda ABD, Çin, Japonya, Almanya ve Fransa'nın ilk sıralarda yer aldığı Türkiye'nin ise, 17.sırada olduğu gözlenmektedir (27).

ABD'de kişi başı ilaç harcaması 1.220 dolar ile toplam sağlık harcamalarının %12'sini oluşturmaktadır. ABD'deki yüksek sağlık harcaması düzeyi; işgücü, ilaç ve tıbbi cihaz maliyetlerinin yüksekliği, pahalı teşhis ve hastane tedavileri ve yönetsel harcamaların yüksekliği ile açıklanmaktadır. Türkiye OECD ülkeleri ile karşılaştırıldığında; toplam sağlık harcaması, kişi başı sağlık ve ilaç harcaması bakımından en düşük, tedavi edici hizmetlerin sistemdeki ağırlığı nedeniyle ilaç harcamalarının toplam sağlık harcaması içindeki payı bakımından ise oldukça yüksek oranlara sahip ülkeler arasındadır. Türkiye, ilaç ve diğer perakende harcamalarının toplam sağlık harcamalarındaki payında, %28 ile %17 olan OECD ortalamasını aşan birkaç ülkeden biri konumundadır. Türkiye 2020 yılında 249,9 milyar TL değerinde toplam sağlık harcaması yapmış ve GSYH (Gayri Safi Yurt İçi Hasıla)'daki pay bakımından sadece %5'lik harcama ile OECD'nin en sonunda yer almıştır. Bu durum kişi başı sağlık ve ilaç harcaması için de geçerlidir. Türkiye 2019 yılında satın alma gücü paritesi bakımından kişi başı 1.267 dolar sağlık harcaması yaparak OECD ülkeleri sıralamasında son sırada yer almaktadır (28,29).

Türkiye'de yaklaşık her üç reçetenin birinde antibiyotik yer almaktadır. Pazar payına bakıldığında, antibiyotikler kutu satışı bakımından beşinci sırada yer almaktadır ve OECD ülkeleri arasında günlük kullanım miktarına göre antibiyotik tüketiminde Türkiye %40,6 ile birinci sırada yer almaktadır. OECD ortalaması ise, %20,8'dir. Antibiyotik tüketiminde son on yılda yaşanan gerilemeye rağmen halen OECD ortalamasının üzerinde bir kullanım söz konusudur. Sağlık Bakanlığı 2022 bütçe sunumu verilerine göre, bin kişi başına düşen tanımlanmış antibiyotik tüketimi 2011 yılında 42,28'den 2020 yılında 24,39'a gerilemiştir. İlaç kullanımındaki diğer verilere bakıldığında; eczanelerde muhafaza edilen ilaçların ortalama %7'sinin kullanım zamanı sona erdiği için çöpe atılmakta olduğu, evlerde bulunan ilaçların %60'ının kutusu bile açılmadan kullanım tarihinin bittiği belirlenmiştir. Boşa harcanan ilaçların maliyeti 2006 yılında yaklaşık 500 milyon dolardır (28).

Türkiye'de ilaçların büyük çoğunluğu ithal edilmektedir. Bu yüzden AOİK davranışlarının engellenmesi çok önemlidir. Türkiye'de İthal ilaç pazarında 2020'de değerde 23,6 milyar TL, kutuda ise 0,27 milyar kutu satış gerçekleş-

miştir. Yurt içinde üretilen ilaçlar ise bu dönemde 24,3 milyar TL'ye ve 1,94 milyar kutu satışına ulaşmıştır (27,30).

4- AKILCI İLAÇ KULLANIMINDA ÜLKEMİZDE DURUM

AİK'nın yaygınlaşması ve AOİK sonucu ortaya çıkan sorunların önlenmesine yönelik birçok ülke tarafından çalışmalar yapılmaktadır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı 90'lı yılların ikinci yarısından itibaren bu konuda çalışmalarına başlamıştır. Bakanlık, çalışmalarda yürütücü veya destekleyici olarak rol almaktadır (10).

Sağlık Bakanlığı (SB) bünyesinde, 1992 yılında çalışmalar başlatılmış, 1992-1994 yılları arasında birçok şehirde saha çalışmaları yapılmıştır. SB tıp fakülteleri öğrencilerine akılcı tedavi konusunda eğitim verilmesini sağlamıştır.

Ardından 1998/99 'Orta Vadeli İşbirliği Programı' kapsamında DSÖ ile SB arasında AİK konusunda bir çalışma başlatılmıştır. AİK konusunda farkındalığın artırılmasına yönelik seminerler, toplantılar ve faaliyetler yapılmıştır. SB tarafından 2003 ve 2004 yıllarında DSÖ'nün AİK ile ilgili 'Reçete Yazma Rehberi' ve 'Eğiticilere Yönelik Reçete Yazma Rehberi' Türkçeye çevrilerek eğitimlerde temel materyal olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişmelere paralel olarak eczacılık ve tıp fakültelerinin ders müfredatlarına 2008 yılından itibaren AİK dersleri eklenmiştir. SB tarafından 2010 yılından başlayarak her ilde 'Akılcı İlaç Sağlığı Birimleri' ve her hastanede 'Akılcı İlaç Kullanım İradeleri' kurulması mevzuatta yer almıştır. 2010 yılında kurulan Akılcı İlaç Kullanımı Şube Müdürlüğü daha sonra yapılan çeşitli düzenlemelerle Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi Başkanlığı adıyla faaliyetlerini sürdürmektedir. Bu kurumsal oluşum, aynı zamanda AİK ile ilgili faaliyetler açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur(31,32).

Ülkemizde, 2011 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu kurulmuştur (TİTCK). TİTCK tarafından 2014 ile 2017 yıllarını kapsayan akılcı ilaç kullanımı konusunda ulusal eylem planı oluşturulmuştur. Bu eylem planı 6 ana başlık, 20 belirlenen hedef ve 99 faaliyetten oluşmaktadır. Planın 6 ana başlığı; "AİK Yapılanması ve Koordinasyon", "Hekim", "Eczacı", "Yardımcı Sağlık Personeli", "Halk" ve "İlaç"tır. Eylem planı kapsamında atılan adımlardan en dikkat çekici olanı antibiyotik ilaçların eczaneler tarafından reçetesiz satışının yasaklanması olmuştur (33). Bu çalışmalar sonucunda, sağlık hizmeti

sunumunda çeşitli değişiklikler yapılmıştır. Bunlardan en önemlisi 2013 yılından itibaren ülke genelinde elektronik reçete (e-reçete) yazımına geçilmesini takiben elektronik ortamdaki reçetelerle ilgili Reçete Bilgi Sistemi (RBS)'nin kullanılmaya başlanmasıdır (10).

RBS sayesinde hekimlerin reçeteleri izlenebilmekte ve yapılan değerlendirmeler sonucunda geri bildirimler yapılabilmektedir. Aile hekimleri de diğer hekimler gibi bu sisteme dahildir. RBS sayesinde elle yazılan reçeteler nedeniyle yaşanan sorunlar ve hekim-hasta-eczacı üçgenindeki yanlış anlaşılmalardan ortadan kalkmıştır (34).

AİK'nın kamudaki bir diğer önemli paydaşı ise Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)'dur. Medikal Ulak (MEDULA) sistemi aracılığıyla SGK tarafında da bazı kontrol noktaları oluşturulmuştur. Tanı ve ilaç uyumu, tanıya ve ilaca göre kutu sayısı, doz veya yazabilme yetkisi gibi bazı kısıtlamalar bu kapsamda sayılabilir (35).

Sağlık Bakanlığının 2011 yılında toplumun akılcı ilaç kullanımı ile ilgili yapmış olduğu çalışmada, 12 ilde bulunan Aile Sağlığı Merkezlerine ve Devlet Hastanelerine başvuran hastaların ilaç kullanım alışkanlıkları incelenmiş ve AİK konusunda aşağıdaki öneriler geliştirilmiştir (36):

1. Hekim-hasta ilişkisinin sağlıklı kurulması, hastanın tanı ve tedavisinde önemlidir. Hekimine güven duyan hasta, tedaviye uyum gösterecektir. Bu amaçla, hekimlere mezuniyet öncesi ve sonrası farklı sosyokültürel seviyelerden insanlarla iletişim kurmasını kolaylaştıracak kişisel gelişim eğitimleri verilmesi faydalı olacaktır.
2. Tıp sürekli gelişen ve kendini yenileyen bir bilimdir. Hekimlerin mezuniyet sonrasında gelişmelerin gerisinde kalmamaları ve kendilerini yenilemeleri amacıyla, düzenlenen eğitim toplantıları, güvenilir kaynakların hazırladığı süreli yayınlar, güncel tanı tedavi rehberleri faydalı olacaktır.
3. Toplumun, ilaç kullanımı konusunda bilgi eksiklerinin ve yanlış inanışlarının olması AİK önünde bir engeldir. Bunları ortadan kaldırmak için, halk eğitimleri düzenlenmelidir. Eğitim sürecinin her aşamasında sağlık ve ilaç kullanımı ile ilgili müfredat oluşturulması, zaman içerisinde toplumun yanlış inanışlarının azalmasına katkıda bulunacaktır.

4. Toplumun AİK konusuna dikkatini çekmek için radyo, televizyon, internet, bilgisayar programları gibi kitle iletişim araçlarının dolaylı veya dolaysız, etkin şekilde kullanılması, alınan diğer önlemlerin etkisini arttıracaktır.
5. Halkın dikkatini çekebilecek ve aynı zamanda akıllarda kalacak AİK ile ilgili sloganlar oluşturulup, sağlık kuruluşları başta olmak üzere halka açık yerlerde ve kitle iletişim araçlarında bu sloganlar kullanılmalıdır.
6. AİK ile ilgili halkın dikkatini çekecek ulusal kampanyalar düzenlenerek, konu yılın belli günlerinde ülke gündemine taşınmalıdır. Bu dönemlerde daha yoğun olmak üzere, mümkün olduğunca çok duyuya hitap eden bilgilendirici, dikkat çekici materyal kullanılmalıdır.
7. Hastaların ilaçlarla ilgili en çabuk ve kolay ulaşabildiği bilgi kaynağı ilaç kutularından çıkan prospektüs/hasta kullanım talimatlarıdır. Bunların, bilimsel açıklamaların yanı sıra hastanın ilaçla ilgili bilmesi gerekenleri, kolaylıkla anlayabileceği bir dille anlatan bölümlerinin olması, hastanın ilaca uyumunun artmasına, yanlış kullanımların azalmasına katkıda bulunacaktır.
8. Antibiyotik gibi, bilinçsiz kullanımı olumsuz sonuçlar doğurabilecek ilaçların reçetesiz, tezgâh üstü satışının engellenmesi; bu tip ilaçların daha kontrollü tüketimi açısından önemlidir.
9. Toplumda sosyal güvence kapsamına giren kişilerin artırılması, bireylerin; sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlanmasını sağlayacak ve bilinçsiz şekilde, tavsiye ile ilaç kullanmasının önüne geçecektir.
10. Hasta anketine yansıdığı üzere, özellikle, devlet hastanelerinde hastaların muayene olabilmek için uzun süre beklemek zorunda kalmasını önleyecek tedbirler alınmalıdır.

Hekimlerin yoğunluktan dolayı hastalarına zaman ayırmakta sıkıntı yaşamaları AOİK'in nedenleri arasında sayılmaktadır. Sevk zincirinin zorunlu hâle getirilmesi, birinci basamakta tedavi olabilecek hastaların ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında yoğunluğa sebep olmasını önleyecektir. Bu konuda tedbirler alınmalıdır.
11. Tedavi penceresinden hekim hasta iletişiminin ideal koşulları sağlanmaya çalışılmalıdır. Örneğin hekimlerin dile getirdikleri “hastaya yetersiz süre ayırma” sorununun giderilmesi için önlemler alınmalıdır.

- 12- AİK'nın yaygınlaştırılması yönünde ulusal ilaç politikaları belirlenirken idari, mali, hukuki düzenlemeler yapılmalıdır.
13. AİK'nın yaygınlaştırılması faaliyetlerinde klinik farmakolojiden çok yönlü bir şekilde yararlanılmalıdır. Ülkemizde, klinik farmakoloji eğitiminin yaygınlaştırılması, başta üniversite hastaneleri ve eğitim araştırma hastaneleri olmak üzere hastanelerde klinik farmakoloji servis/klinik/merkezlerinin kurulması gerekmektedir.
- Sağlık Bakanlığı bu konuda da öncü olmalıdır. Bu alanda yetişmiş insan gücünün karşılanması klinik farmakolojinin doktora ve yan dal uzmanlığı eğitiminin verilmesi, bu sorunun orta ve uzun vadede çözümüne önemli ölçüde katkı sağlayacaktır.
14. Günümüzde sayıları az da olsa, hizmet vermeye başlamış olan “klinik farmakoloji ilaç bilgi üniteleri/merkezleri” hekimlerin ve diğer sağlık mesleği mensuplarının ilaçlar konusunda bilgilendirilmesinde destek olduğu gibi, hastaların, doğrudan doğruya başvurusu veya telefon/internet başvurusu yoluyla da ilaçlar konusunda kritik sorularına yanıt bulabildikleri merkezler hâlini almıştır. İlaçlar ve tedaviler konusunda özellikle radyo/TV ve internet yoluyla oluşan bilgi kirliliğinin önlenmesinde, “ilaç bilgi merkezlerinin sınırsız faydası bulunmaktadır. Bu nedenle, bu merkezlerin süratle kurulması desteklenmelidir (36).

Kaynaklar

- 1- Alp H, Türk S, Yılmaz S, Tiryaki MÜ, Yiğitbaşı M. Akılcı İlaç Kullanımı. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi 2018; 9(33): 20-28.
- 2- World Health Organization. The Rational Use of Drugs, Report of the Conference of Experts Nairobi, 25–29 November 1985 [online]. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17054e/s17054e.pdf>. Erişim Tarihi 04. 04. 2022.
- 3- World Health Organization . Promoting Rational use of Medicines: Core Components. WHO Policy Perspectives on Medicines. Report WHO/EDM/2002.3. Geneva: WHO; 2002. Erişim Tarihi 04. 04. 2022.
- 4- Akıcı A, Uğurlu M. Ü, Gönüllü N, Oktay Ş, Kalaça S. Pratisyen hekimlerin akılcı ilaç kullanımı konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. STED 2002;11(7):253.
- 5- World Health Organization . Antimicrobial resistance: a threat to global health security. Rational use of medicines by prescribers and patients, Apr 2005; A58/14.
- 6- Ekenler Ş, Koçoğlu D. Bireylerin Akılcı İlaç Kullanımıyla İlgili Bilgi ve Uygulamaları, Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2016; 3(3): 44-55.

- 7- Sürmelioglu N, Kırkoğlu O, Erdoğan T, Karataş Y. Measures for Prevention of Irrational Drug Use. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2015; 24(4): 452-462.
- 8- Ahmadi F, Zarei E. Prescribing Patterns of Rural Family Physicians: A Study in Kermanshah Province, Iran. *BMC Public Health* 2017; 17(1): 908.
- 9- Balçık PY, Sarıgül SS. Akılcı ilaç kullanımı: aile hekimlerinde bir uygulama. *Gümüşhane Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Elektronik Dergisi* 2020; 11(2), 402-412.
- 10- Aksoy M, Alkan A, İşli F. Sağlık Bakanlığı'nın Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırma Faaliyetleri. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* 2015; 3(1):19-26.
- 11- Al Yahya AH, Gündoğdu A, Elmas A, Timuroğlu B, Güngör BB, Artvin D, Duru M. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik öncesi dönem öğrencilerinin akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi, görüş ve davranışları. *The Journal of Turkish Family Physician*, 2020; 11 (2): 68-82. Doi: 10.15511/tjtfp.20.00268.
- 12-Ergün Yusuf, Aykan DA. "Akılcı İlaç Kullanımında Genel Prensipler." *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2019; 28(1): 19-27.
- 13- Laing RO, Hogerzeil HV, Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy Plan*. 2001;16(1):13-20. doi:10.1093/heapol/16.1.13
- 14- WHO. The World Medicines Situation Report, Geneva, 2011.
- 15- Deniz S. Akılcı İlaç Kullanımına İlişkin Tutum ve Davranışların Belirlenmesine Yönelik Bir Araştırma. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi* 2019; 22(3): 619-632.
- 16- Ergün Y, Aykan DA. Akılcı İlaç Kullanımı: İlaç Tedavisine Adherans. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2018;13.3: 97-103.
- 17- Toklu H, Dülger GA. Akılcı ilaç kullanımı ve eczacının rolü. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2011; 15(3) : 89-93.
- 18- Dağtekin G, Demirtaş Z, Alaiye M, Sağlan R, Önsüz MF, Işıklı B, Kılıç FS, Metintaş S. Birinci Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Erişkinlerin Akılcı İlaç Kullanım Tutum ve Davranışları. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi* 2018; 3(1):12-23.
- 19- Etiler N. "Erişkinlerde Hekim Önerisi Olmadan İlaç veya Diğer Ürün Kullanımı: Türkiye Sağlık Araştırması 2008, 2010 ve 2012." *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2018; 27(4): 221-231.
- 20- Kılıç B, Kulaç E, Simai E, Samancı B, Kaya A, Taştan M. Dokuz Eylül Üniversitesi hastanesinde ilaç tanıtımı yapan ilaç firması temsilcilerinin özellikleri. *Sağlık ve Toplum Dergisi*. 2004; 14: 74-80
- 21- Tel H, Doğan S, Özkan B, Çoban S. Hasta Yakınlarına Göre Kronik Psikiyatrik Bozukluğu Olan Hastaların Tedaviye Uyum. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi* 2010;1:7-12.
- 22- Dikeç G, Kutlu Y. "Ruhsal Bozukluklarda Tedavi Uyumunu Artırmak İçin Bir Yöntem: Tedaviye Uyum Programı." *Journal of Psychiatric Nursing Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*. 2015;6(1):40-46.
- 23- Çobanoğlu ZSÜ, Aker T, Çobanoğlu N. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluğu Olan Hastalarda Tedaviye Uyum Sorunlar. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2003;16:211-8.

- 24-Munita JM, Arias CA. "Mechanisms of antibiotic resistance." *Microbiology spectrum* 2016; (4)2.10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>.
- 25- WHO. Antimicrobial Resistance - Global Report on Surveillance.; 2014.
- 26- Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T. et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *The Lancet infectious diseases*, 2014; 14(5): 381-387. doi:10.1016/S1473-3099(14)70071-4.
- 27- Bozdemir E, Filiz M. Türkiye’de Akılcı İlaç Kullanımı İle İlgili Bilgi, Tutum Ve Davranış Belirlemeye Yönelik Yapılan Çalışmaların Sistematik Derlemesi. *Dicle Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2022; (27); 92-105.
- 28- Kuyifatih A, Yenimahalleli YG, Günaltay MM. Akılcı İlaç Kullanımı: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi’nde Bir Uygulama. *Fiscaeconomia* 2022; 6(1): 251-277. Doi: 10.25295/fsecon.1040173.
- 29- OECD/European Union Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/82129230-en>.
- 30- İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası (İEİS). <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilacpazari> Erişim tarihi: 19/04/2022
- 31-Oktay Ş. Türkiye’de Akılcı İlaç Kullanımının Tarihçesi. *Türkiye Klin J Pharmacol-Special Top.* 2015; 3(1):11-18.
- 32-Akıcı A. Akılcı İlaç Kullanımının Genel İlkeleri ve Türkiye’deki Güncel Durum. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* 2015;3(1):1-10.
- 33- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017. Ankara; 2017.
- 34- Akıcı A, Altun R. Elektronik (e) reçete uygulaması ve akılcı ilaç kullanımına katkısı. *Türkiye Aile Hekim Derg.* 2013;17(3):125-133. doi:10.2399/tahd.13.00003
- 35- Doğukan MN, Yer M, Kitz B, Gülkan S. Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırma Faaliyetlerine Sosyal Güvenlik Kurumunun Katkıları. *Türkiye Klin J Pharmacol-Special Top.* 2015;3(1):27-33.
- 36- Mollahaliloğlu S, Özgülcü S, Alkan A, Öncül HG. Toplumun akılcı ilaç kullanımına bakışı. *Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü.* Ankara, 2011.

YAŞLILARDA PSİKİYATRİK İLAÇLARIN KULLANIMI

Dr. Öğr. Üyesi Dr. H. Mihrimah ÖZTÜRK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

Yaşlanma ile beraber birçok ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri önemli ölçüde değişmektedir (1-3). Tedavilerin etkili olabilmesi ve yan etkilerin en aza indirilmesi için bu değişikliklerin dikkate alınması gerekmektedir. Yaşlı bireyler, genellikle bir dizi eşzamanlı hastalığa sahiptir ve bu hastalıkların çeşitli ilaçlarla tedavi edilmesi gerekir. Bu durum, ilaç etkileşimleri nedeniyle ortaya çıkan sorunların ve ilaç ilişkili yan etkilerin artmasına sebep olur. Tüm ilaçların, genç hastalara oranla yaşlı hastalarda yan etkilere yol açma olasılığının daha yüksek olduğunu varsaymak tedavi düzenleme süreci açısından önemlidir.

İleri yaştaki bireylerde psikotrop ilaçların (antipsikotikler, benzodiazepinler, antidepresanlar) kullanımı oldukça yaygındır ve toplumda yaşayan yaşlılar arasında %19-29 oranında yaygınlığa sahip olduğu tahmin edilmektedir (2).

Yaşlanma süreci ile eşzamanlı olarak insan vücudunda kan basıncı düzenlenmesi ve vücut sıcaklığı ayarlanması gibi eylemlerin kontrolü azalmakta ve reseptör duyarlılığı artmaktadır. Bu değişiklikler, ilaçlara bağlı artmış yan etki sıklığı ve şiddeti ile sonuçlanmaktadır. Örneğin bağırsak hareketlerini azaltan ilaçlar (antikolinergikler ve opioidler gibi) daha kolay kabızlığa yol açarken, kan basıncını etkileyen ilaçların (trisiklik antidepresanlar ve diüretikler gibi) düşmelere yol açma olasılığı artmaktadır (3,4). Yaşlı hastalar, benzodiazepinler gibi merkezi sinir sistemi üzerinden etki eden ilaçlara daha abartılı yanıtlar verebilmektedir. Yaşlıların psikotrop ilaçlara genç erişkinlerden daha geç yanıt verdikleri tedavi yanıtı açısından akılda tutulmalıdır. Gençlere göre yaşlı hastalarda bazı ilaçlar daha ciddi yan etkilere sebep olmaktadır. Örneğin klorzapin ile agranulositoz ve nötropeni, bazı antipsikotiklerle inme ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile kanama yan etkileri yaşlılarda daha sık gözlenmektedir (3,4).

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Bazı ilaçlar (lityum, varfarin, digoksin gibi) çok dar terapötik aralığa sahiptir. Yaşlılarda bu tarz ilaçlar çok daha dikkatli ele alınmalı ve mümkünse sık kan seviyesi takibi yapılmalıdır. SSRI, eritromisin ve karbamazepin gibi ilaçlar hepatik enzimleri baskılayarak veya uyararak diğer ilaçların metabolizmasını bozabilirler.

Tablo 1.

Yaşlılarda ilaç ilişkili risk azaltma ilkeleri (3)
* İlaçları sadece gerekli olduğunda kullanın. * Mümkünse alfa-1 adrenoreseptör blokajı yapan, antikolinergik yan etkileri olan, aşırı sedatif, uzun yarılanma ömrü olan veya güçlü hepatik enzim baskılayıcı ilaçlardan kaçının. * Düşük bir dozla başlayıp yavaşça doz arttırın ancak tedaviyi ihmal etmeyin. Bazı ilaçların tam erişkin dozunda kullanılması gerekebilir. * İlaç yan etkilerini başka bir ilaç ile tedavi etmeye çalışmayın. Daha iyi tolere edilebilir bir alternatif bulun. * Tedaviyi mümkün olduğunca (günde bir kez uygulama gibi) basit tutun.

ANTİDEPRESANLAR

Yaşla beraber artan kardiyovasküler hastalık, kronik ağrı, diyabet ve Parkinson hastalığı gibi fiziksel hastalıklar, depresyon riskini arttırmaktadır (5-6). Yüksek kırılganlık olasılığı, kendini ihmal etme (hayatı tehdit eden dehidrasyon veya hipotermi gibi) ve hareketsizlik (venöz staz kaynaklı tromboz ve emboli) neticesinde depresyon ilişkili morbidite ve mortalite oranları yaşlılarda artmaktadır (3,7). Yaşlı hastalarda depresyon yeterince tanınamamakta ve tedavi edilememektedir. Depresyona bağlı gelişen apati, afektif düzlük ve sosyal içe çekilme senil demans ile karışmaktadır. İleri yaş depresyonunda intihar girişimi erişkinlere göre daha fazladır ve her 2-4 intihar girişiminden biri ölümle sonuçlanmaktadır (8). Depresyonun etkili tedavisi mortalite oranlarını düşürmektedir.

Yaşlı hastaların yapısal beyin değişiklikleri veya yüksek oranlardaki fiziksel

komorbiditeleri nedeniyle antidepresan ilaçlara gençler kadar iyi yanıt vermedikleri düşünülmektedir (4). Ancak yakın zamanlı çalışmalarda yaşlı hastalardaki antidepresan tedaviye yanıt oranları erişkin popülasyondakine benzer olarak bulunmuştur (9).

Yaşlı bireylerde, SSRI ve trisiklik antidepresan (TCA) ilaçların etkinlik açısından farklı olmadıkları ancak TCA'ların yüksek bırakma oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (10,11). NICE (*National Institute of Health and Clinical Excellence*) kılavuzu, orta ve şiddetli depresyonda ilk basamak farmakolojik tedavi olarak kolay tolere edilebildiği için SSRI grubu ilaçları önermektedir (3). Ancak sitalopramın yaşlılarda potansiyel QT uzaması riskine sahip olduğu bilinmektedir ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) sitalopram için 60 yaş üzerinde maksimum dozu 20 mg/gün olarak sınırlamıştır (2). Antidepresan değişikliği düşünüleceği zaman yaşlılarda yan etkiler ve ilaç etkileşimleri nedeniyle TCA ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir (3,4). Yakın zamanlı bir meta-analiz çalışması, ketiapin, duloksetin, imipramin, agomelatin ve vortiksetinin yaşlılarda major depresyonda etkin olduğunu öne sürmüştür, fakat meta-analize dahil edilen çalışmalar arasında tutarsızlık bulunmaktadır (12).

Yaşlılar için ideal bir antidepresan bulunmamaktadır. TCA ilaçlar, artmış kardiyak ileti bozuklukları riski ve antikolinerjik yan etkilerinden (bilişsel işlevlerde bozulma ve konfüzyonel durum) dolayı daha az tercih edilmektedir (3,4,13). SSRI'lar ise daha iyi tolere edilmelerine rağmen gastrointestinal kanama ve hemorajik inme riskini arttırmaktadır. Ayrıca yaşlı bireyler, SSRI kullanımına bağlı hiponatremi gelişimine, postural hipotansiyon ve düşme riskine, SSRI ilişkili osteopeni oluşumuna daha yatkındırlar (3,4,14,15). TCA ilaçlar da yaşlılarda kırık riskini artırabilmektedir (3,15). TCA ve SSRI grubu antidepresan ilaçların sık görülen yan etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Agomelatin, yaşlılarda iyi tolere edilen ve hiponatremi ile ilişkili olmayan etkili bir seçenektir ancak karaciğer fonksiyon testlerinin yakın takip gerektirmesi kullanımını kısıtlamaktadır (16). Vortiksetin ve duloksetinin de yaşlı kişilerde etkili olduğu ve makul olarak iyi tolere edildiği gösterilmiştir ama SSRI'lar ile ilgili uyarılar bu ilaçlar için de geçerlidir (3,4). Diğer antidepresanlar (mirtazapin, venlafaksin gibi) SSRI'lar ile kıyaslandığında daha yüksek oranda ciddi yan etkiler (inme/geçici iskemik atak, kırık, nöbet, intihar girişimi/kendine zarar verme) ve artmış tüm nedenli mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

Tablo 2. Antidepresan ilaçların sık görülen yan etkileri (3,4)

Trisiklik Antidepresanlar	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
Kardiyak ritim bozuklukları	Huzursuzluk ve kaygı artışı
Glokom	Bulantı, kusma
Görme bulanıklığı	İştahta azalma/artma
Baş dönmesi ve sersemlik	Sedasyon/insomnia
Ortostatik hipotansiyon	Konsantrasyon güçlüğü
Sedasyon	Sersemlik
Uyku hali	Hiponatremi
Üriner retansiyon	Cinsel işlev bozuklukları
Bilişsel bozukluklar	Sindirim sistemi etkileri

Antidepresanların ileri yaşta bilişsel işlevler üzerine etkisi karışıktır. Bazı çalışmalar antidepresan ilaçların bilişsel işlevleri kötüleştirdiğini gösterirken bazıları ise bilişsel işlevlere etkisi olmadığını öne sürmektedir. Antikolinerjik etkili antidepresan ilaçların demans riskini arttırdığı bilinmektedir ve bu nedenle yaşlılardaki bilişsel işlev bozukluğu antidepresan seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Pratikte SSRI seçimi, her hasta için fiziksel komorbidite (elektrolitler, renal ve hepatik fonksiyonlar, ritim bozuklukları ve kardiyak ejeksiyon fraksiyonu gibi), beraber kullanılan ilaçlar ve hastanın tercihi dikkate alınarak yapılır (3,4). Düşük dozlarda başlanıp tedrici doz artışı planlanmalıdır. Yaşlılardaki idame doz, genç erişkinler için önerilen dozun yaklaşık üçte birine karşılık gelir (3). Yaşlı hastalar antidepresan ilaçlara genç erişkinlerden daha yavaş yanıt verebilir ve klinik etki için 10-12 hafta beklemek gerekebilir (11). Kısa yarılanma ömrü ve düşük ilaç etkileşim potansiyelleri nedeniyle ileri yaş depresyonunda sitalopram ve sertralin tercih edilmektedir (3,4). Paroksetin, ekstrapiramidal sendrom, yüksek bırakma oranları ve ilaç etkileşim riski (potent CYP2D6 ve orta CYP1A2 inhibisyonu) nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Benzer şekilde fluoksetin de uzun yarılanma ömrü (fluoksetinin yarılanma ömrü 4-6 gün ve metaboliti norfluoksetinin 4-16 gün) ve ilaç etkileşim riski nedeniyle yaşlılarda tercih edilmemektedir (3,4).

Hastanın semptomlarına veya anksiyete şiddeti, uykusuzluk, enerji azlığı ve apati varlığına göre venlafaksin veya mirtazapin tercih edilebilir. Venlafaksin,

yaşlı popülasyonda QT uzaması ile ilişkili bulunmuştur (17). Venlafaksin kardiyak toksisite riski nedeniyle klinik ve elektrokardiyografik monitorizasyon, kan plazma seviyesi ve elektrolit takibi gerekmektedir. Reboksetin, noradrenerjik etkisinden ve yaşlılarda düşük dozlarda dahi yüksek kan seviyeleri gözlenmesinden dolayı pek tercih edilmemektedir (3).

Yaşlılarda dirençli depresyon varlığı yaygın bir gözlem olmasına rağmen komorbid durumların sıklığı ve serotonin sendromu görülme riski antidepresan ilaçların kombinasyonuna olanak vermez. Depresyonun devam ettiğini düşündüren apati, enerji düşüklüğü, huzursuzluk hissi gibi bulgular, antidepresan ilaçların yüksek plazma seviyelerinden kaynaklı olabilir. Doz azaltılması sonrası bu klinik belirtiler iyileşebilir (3).

AGS (*American Geriatric Society*) Beers kriterleri, yaşlılarda antikolinergik yan etkilerden dolayı TCA kullanımından kaçınılmasını önermektedir (18). Yaşlılarda, orta ve ağır depresyonda antidepresan kullanımı önerilmekle birlikte komorbid hastalıkları (demans, glokom, konstipasyon ve kardiyak ileti bozuklukları gibi) olanlarda TCA kullanımının uygun olmadığı belirtilmektedir (19).

ANKSIYOLİTİKLER

Yaşlılıkta anksiyete ve depresif semptomlar birbirleriyle ilişkilidir. Ancak yaşlılarda erişkinlerin aksine benzodiazepin tipi anksiyolitikler ve antidepresan/anksiyolitik kombinasyonu önerilmemektedir (3). Anksiyolitiklerin potansiyel faydalarının yanında istenmeyen etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Özellikle çok hızlı etkili anksiyolitikler, hastaya yanlış güvence sağladığı için bağımlılık riski taşımaktadır. Yaşlılarda bozulan renal ve hepatik işlevler nedeniyle anksiyolitiklerin kullanımı aktif metabolitlerinin birikmesine yol açarak doz aşımına sebep olur ve bu durum yan etki riskini artırmaktadır (3,4).

Anksiyetede sıklıkla reçete edilen benzodiazepinler, lorazepam, alprazolam ve diazepamdır (1). Birçok benzodiazepinin yarılanma ömrü 30-70 yaşları arasında %50'den %150'ye çıkmaktadır. Bu değişikliklerin büyük kısmı 60-70 yaş arasında gerçekleşmektedir (3). İstenmeyen etkiler, düşme ve kırık riskiyle birlikte sıklıkla psikomotor yan etkilerdir. Yaşlılarda sık görülen yan etkiler arasında konfüzyon, kabus, oryantasyon bozukluğu, düşme, kırık ve agresyon (paradoks etki) bulunmaktadır (2,20). Bilişsel bozukluğu bulunan

hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlılarda düşme riskini azaltmak için kas gevşetici etkisi olmayan bir molekül ve düşük dozlar tercih edilmelidir (3).

Antidepresan ilaçların antidepresan etkilerine ek olarak sedatif veya uyarıcı etkileri de vardır ve bu etkiler tedavinin ilk günlerinde ortaya çıkarak bireysel farklılık gösterirler. Anksiyete bozukluğunda ilk basamakta SSRI veya seçici serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) tercih edilmektedir. Bu ilaçlar, yaşlılarda antidepresan etkiden ziyade anksiyolitik etki gösterirler. Bilişsel bozukluk ve beslenme bozukluğu olan yaşlılarda serotonin sendromu açısından (tedavinin ilk 8 günü içinde) dikkatli olunmalıdır (3).

Şiddetli anksiyete veya uykusuzlukta tedaviye benzodiazepin eklenmesi önerilmektedir. Bağımlılık riskini azaltmak için en düşük etkin dozda benzodiazepin kullanılması ve antidepresan ile anksiyete/uykusuzluk düzeldiğinde (ortalama 15 günde) kesilmesi önerilmektedir (3). Yaşlılarda anksiyeteye terapötik yaklaşım sadece ilaçlarla sınırlı değildir. Psikoterapötik (destekleyici psikoterapi gibi) davranışçı, çevresel ve eğitici yaklaşımlar da önerilmektedir.

ANTİPSİKOTİKLER VE NÖROLEPTİKLER

Konfüzyonel durumlarda (deliryum gibi) nöroleptik ilaç kullanımı gerekebilmektedir. Son yıllarda hastane ortamında deliryum veya olası deliryum yönetimi gibi psikiyatrik olmayan durumlar için antipsikotikler yaygın olarak kullanılmaktadır (2). 65 yaş üzerindeki bireylerde antipsikotik kullanım oranının %5 civarı olduğu tahmin edilmektedir (21).

Tipik antipsikotikler içinde klinik kullanımı en fazla olan haloperidol, D2 reseptör blokajı yapar ve antihistaminik ve antimuskarinik aktiviteden yoksundur. Doz aralığının geniş olması, kısa yarılanma ömrü, hipotansiyon ve hiperglisemi etkilerinin düşük olması tercih sebeplerinin başında gelmektedir (3,4). İntravenöz, intramüsküler ve subkutan uygulama seçenekleri zor durumlarda kullanımı kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte QT mesafesinin uzaması, ölümcül aritmilere neden olma, kısa ve uzun vadede ekstrapiramidal sendromlar ve tardiv diskinezi gelişimi gibi dezavantajları vardır. Bu dezavantajlar, minimum dozlarda uygulamayı, zaman içinde kullanımını sınırlandırmayı ve hatta kısıtlamayı gerektirmektedir.

Terapötik alternatif olarak atipik nöroleptiklerden ketiapin, davranış problemlerinde ve özellikle Parkinson hastalığında önerilmektedir. Hipotansiyon ve

bradikardi açısından dikkatli olunmalıdır ve semptomatik hastalarda kullanımından kaçınılması gerekmektedir (3). SSRI, antikolinesteraz ilaçlar ve beta bloker ilaçlarla kombinasyonu bradikardi oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Yaşlılarda ketiapin sıklıkla 12.5-50 mg/gün doz aralığında kullanılmaktadır. Davranışsal bozukluklarda önerilen bir diğer ilaç olan olanzapinin uzun yarılanma ömrü ve diyabet riski nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. İlacın ağızda eriyen formu uyum bozukluğu olan hastalarda oldukça faydalıdır. Ancak belirli süre kullanım sonrasında ekstrapiramidal sendrom ve tardiv diskinezi görülebilmektedir.

Risperidon, demans hastalarındaki davranışsal bozuklukların tedavisinde önerilmesine rağmen yarılanma ömrünün uzun olması ve CYP2D6 enzim inhibisyonu yapması kullanımını kısıtlamaktadır. Risperidon ayrıca ekstrapiramidal sendromlara yol açabilmektedir. Olanzapine benzer şekilde kontrolsüz diyabet varlığında kullanımı önerilmemektedir. Eğer başlanması planlanıyorsa yaşlılarda mutlaka 0.5 mg/gün ve altında dozlarda kullanılmalıdır (2,3). Olanzapin, ketiapin ve risperidon, artmış inme ve mortalite riski ile ilişkilendirilmektedir (2,4). Bu yüzden, düşük doz haloperidol, yaşlılarda altın standart tedavi olmaya devam ediyor gibi görünmektedir (3).

Çok yaşlı bireylerde nöroleptiklerin kullanımı oldukça yaygındır ancak bu hastalar yan etkilere karşı daha duyarlı olduklarından ve tardiv diskinezi gençlere göre daha hızlı geliştiğinden başlamadan önce üzerinde dikkatlice düşünmek gerekir. Bazı nöroleptik ilaçlar artmış ölüm oranları ile ilişkilendirilmektedir (2,3). Bu nedenle, bu ilaçlar tek başına anksiyolitik amaçla kullanılmamalıdır. AGS Beers kriterleri, şizofreni veya bipolar afektif bozukluk dışında yaşlılarda antipsikotik kullanımından şiddetle kaçınılmasını önermektedir. Beers kriterleri ayrıca üç veya daha fazla merkezi sinir sistemi ilacının birlikte kullanılmasından da kaçınılmasını tavsiye etmektedir (17).

DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİLER/ANTİEPİLEPTİKLER

Bazı antiepileptikler, epilepsi dışında nöropatik ağrı gibi durumlarda, duygudurum bozukluklarında ve demanstaki nöropsikiyatrik semptomların tedavisinde kullanılmaktadır (2).

Lityum, yaşlılarda mani tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır ve böbreklerden atıldığı için doz ayarlaması yapılmalıdır. Tiazid diüretikler ve steroid yapı-

da olmayan antiinflamatuvar ilaçlar lityum seviyesini yükselttiği için dikkatli olunmalı ve sık kan seviyesi takibi yapılmalıdır. Yaşlılarda renal işlevlerde azalma olması, diüretiklerle etkileşmesi, kardiyovasküler, tiroid, renal ve bilişsel etkileri nedeniyle lityum tedavisinin tolere edilebilirliği düşüktür (3,4). Titrasyonu yavaş ve kademeli olarak yapılmalı ve etkin doza ulaşana kadar (kabul edilebilir kan seviyesi 0.5-0.8 mmol/L) 15 günde bir lityum seviyesi bakılması önerilmektedir (3).

Karbamazepin, yaşlılarda 200-600 mg/gün gibi düşük dozlarda (kan seviyesi 4-12 mg/L) kullanılmaktadır. Hepatik metabolizması, kandaki taşıyıcı proteinlere bağlanması, ilaç etkileşim riski, sedasyon gibi olumsuz bilişsel etkiler, düşme riski, hiponatremi ve transaminaz yüksekliğine sebep olması kullanımını kısıtlamaktadır.

Sodyum valproat, konfüzyon, düşme, bilişsel işlevlerde bozulma ve yüksek protein bağlanma oranları nedeniyle yaşlılarda risk oluşturmaktadır. Yakın zamanlı bir derleme çalışmasında demanstaki ajitasyona etkisinin olmadığı gösterilmiştir (22). Yaşlılarda lamotrijin kullanımıyla ilgili çok az veri bulunduğu için kullanımından kaçınmak gereklidir.

Birçok antiepileptik ilaç, yaşlılarda sedasyona yol açarak aspirasyon riskini ve buna bağlı pnömoni gelişimini artırır (2). AGS Beers kriterleri, yaşlılarda duygudurum bozukluğu ve epilepsi dışında antiepileptik ilaç kullanımından kaçınılmasını önermektedir (17).

SONUÇ

Yaşlılarda psikotrop ilaç reçete etme sıklığı günümüzde hala çok yüksek seyretmektedir. Psikotrop ilaçların uygun olmayan şekilde reçetelenmesi ve polifarmasi, hem bakım merkezlerinde/hastanelerde hem de toplumda yaşayan yaşlılarda sıklıkla görülmektedir. Çok sayıda psikotrop ilaç kullanımının kırılğan olan yaşlılarda daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yaşlı bireylerde yaşam kalitesini iyileştirmek ve yaşamı uzatmak ilaçların akılcı kullanımı ile mümkün olabilmektedir. Yaşlılardaki tedavi uyumsuzluğu bazen ihmalkarlık veya konfüzyondan meydana gelebilir ve bu nedenle açık ve basit tedavi protokolleri uygulamak gereklidir. Her yaşlı hastada doz azaltmak gerekli olmayabilir ve yaşlı popülasyondaki ilaçların etkisizliği genellikle çok düşük dozların kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Bu ne-

denle, psikotrop ilaçların tolere edilebildiği en etkin dozu bulmak için tedrici doz artışı önerilmektedir.

Yaşlı yetişkinlerin tedavisinde psikotrop ilaçların azaltılması veya kesilmesi bir önceliktir ancak endikasyonu olan veya yaşlılar için yararlı olan ilaçlar atlanmamalıdır. Hastane yatışlarını azaltmak, yaşlılarda psikotrop ilaçların daha az kullanılması üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabilir. Psikoterapi ve bilişsel davranışçı terapi gibi etkinliği kanıtlanmış farmakolojik olmayan müdahaleleri yaşlıların tedavilerine dahil etmek de ilaç azaltılmasına katkıda bulunabilir.

Kaynaklar

1. Mario Ćurković, Katarina Dodig-Ćurković, Anamarija Petek Erić, Kristina Kralik & Nela Pivac: PSYCHOTROPIC MEDICATIONS IN OLDER ADULTS: A REVIEW *Psychiatria Danubina*, 2016; Vol. 28, No. 1, pp 13-24
2. Rajamaki, B., Hartikainen, S., & Tolppanen, A. M. (2020). Psychotropic drug-associated pneumonia in older adults. *Drugs & Aging*, 37(4), 241-261.
3. Bourin, M. (2021). Prescribed Psychotropic Drugs in the Elderly. In *Psychiatry and Neuroscience Update* (pp. 647-660). Springer, Cham.
4. Taylor, D. M., Barnes, T. R., & Young, A. H. (2021). *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. John Wiley & Sons.
5. Katona C, et al. Impact of screening old people with physical illness for depression? *Lancet* 2000; 356:91-92.
6. Lyketsos CG. Depression and diabetes: more on what the relationship might be. *Am J Psychiatry* 2010; 167:496-497.
7. Arslan, M., Keskin Arslan, E., Koç, E. M., Sözmen, M. K., & Kaplan, Y. C. (2020). Altmış beş yaş ve üzeri kişilerde kırılabilirlik ile ilaç kullanımı ve polifarmasi arasındaki ilişki. *Haseki Tıp Bülteni*, 58(1), 33-41.
8. Brooks, S. E., Burruss, S. K., & Mukherjee, K. (2019). Suicide in the elderly: a multidisciplinary approach to prevention. *Clinics in geriatric medicine*, 35(1), 133-145.
9. Gutsmedl K, et al. How well do elderly patients with major depressive disorder respond to antidepressants: a systematic review and single- group meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2020; 20:102.
10. Mottram P, et al. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003491.
11. Lindblad, A. J., Clarke, J. A., & Lu, S. (2019). Antidepressants in the elderly. *Canadian Family Physician*, 65(5), 340-340.
12. Krause M, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systema-

- tic review, pairwise and network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; **29**:1003–1022.
13. Harrison, S. L., Bradley, C., Milte, R., Liu, E., Kouladjian O'Donnell, L., Hilmer, S. N., & Crotty, M. (2018). Psychotropic medications in older people in residential care facilities and associations with quality of life: a cross-sectional study. *BMC geriatrics*, *18*(1), 1-8.
 14. Siddiqui, J. A., Qureshi, S. F., & Al Zaharani, A. (2018). Psychotropic-induced hyponatremia: a review. *Psychiatry and Behavioral Sciences*, *8*(4), 213-221.
 15. Bacry, E., Gaïffas, S., Bouyer, B., Guilloux, A., Laanani, M., Leroy, F., ... & Morel, M. (2021). Screening anxiolytics, hypnotics, antidepressants and neuroleptics for bone fracture risk among elderly: a nation-wide dynamic multivariate self-control study using the SNDS claims database.
 16. Heun R, et al. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent Major Depressive Disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2013; **74**:587–594.
 17. Hefner, G., Hahn, M., Hohner, M., Roll, S. C., Klimke, A., & Hiemke, C. (2019). QTc time correlates with amitriptyline and venlafaxine serum levels in elderly psychiatric inpatients. *Pharmacopsychiatry*, *52*(01), 38-43.
 18. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;2019(67):674–94.
 19. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inap- propriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*.
 20. Picton, J. D., Marino, A. B., & Nealy, K. L. (2018). Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *The Bulletin of the American Society of Hospital Pharmacists*, *75*(1), e6-e12.
 21. Organization for Economic Cooperation and Development. People with a prescription of antipsychotics, 2015 or nearest year [Internet]. 2017
 22. Baillon SF, Narayana U, Luxenberg JS, Clifton AV. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018

YAŞLILARDA AŞI UYGULAMALARI

Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGEL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.D.

Dünyada ve ülkemizde yaşlı nüfus artmaktadır. Türkiye’de 2021 yılında 65 yaş ve üzeri yaşlı nüfusun tüm nüfus içindeki payı %9,7’ye ulaşmıştır (1). Bulaşıcı hastalıklara karşı duyarlılığın arttığı bu özel grupta aşıyla korunulabilir hastalıkların morbidite ve mortalitesinin önlenmesinde bağışıklama çalışmaları çok önemli yer tutmaktadır. Yaşlılık döneminde uygulanması önerilen dört temel aşıya (influenza, pnömokok, tetanoz ve herpes zoster aşısı) ek olarak gerekli görüleceği durumlarda erişkin yaş grubunda uygulandığı şekilde diğer aşılar (suçiçeği, hepatit, meningokok, kuduz vb) ve yeni korona virüs (COVID-19) pandemisinin devam ettiği günümüzde COVID-19 aşıları da önerilmektedir (2, 3).

İnfluenza aşısı

İnfluenza ilişkili morbidite ve mortalitenin büyük çoğunluğu yaşlılarda görülmektedir (2, 4). Amerika Birleşik Devletleri’nde 2013-2014 grip sezonunda, 18-64 yaş grubunda görülenden 4-5 kat daha fazla olacak şekilde, yaşlı nüfusta 100 binde 422,3 influenzaya bağlı hastane yatışı olduğu tahmin edilmektedir. Küresel Hastalık Yüğü 2017 çalışmasından modellenen veriler influenzaya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu mortalitesinin 70 yaş üzeri bireylerde en yüksek olduğunu (yüzbinde 16,4; %95 Güven Aralığı: 11,6-21,9) ortaya koymuştur (4). Küresel ortalama yıllık influenza ilişkili solunum sistemi hastalıklarından fazladan ölümlerin 65 yaşın altında 100.000’de 0,1-6,4 iken 75 yaş üstü bireyler için 17,9-223,5 olduğu tahmin edilmektedir (5). İtalya’da yapılmış çalışmaların değerlendirildiği bir sistematik derlemede de fazladan ölüm hızı yaşlılarda nüfusun geri kalanına göre altı kat daha yüksek bulunmuştur (6). Fransa’da 8 yılın verisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise fazladan ölümlerin %90’dan fazlasının 65 yaş ve üzerinde olduğu gösterilmiştir (7).

İnfluenza virüslerinin yol açtığı enfeksiyon ve ciddi komplikasyonlardan korunmanın en etkili yolu influenza aşısıdır. İnfluenza komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyan yaşlılar ve bu bireylerle birlikte yaşayan veya bakım veren kişilere influenza aşısı uygulanmalıdır. Yaşlılarda her yıl tek doz influenza aşısı yapılması önerilmektedir. Altmış beş yaş üzeri bireylere inaktif veya rekombinant influenza aşısı uygulanabilir, canlı attenüe aşı uygulanmamalıdır (2, 8).

Ülkemizde dörtlü inaktif influenza aşısı bulunmakta, aşının Ekim sonu ya da Kasım ayında uygulanması önerilmektedir. Grip aşısı bedeli; 65 yaş ve üzerindeki kişiler ile yaşlı bakımevi ve huzurevinde kalan kişilerin bu durumlarını belgelendirmeleri halinde sağlık raporu aranmaksızın yılda bir defaya mahsus olmak üzere karşılanmaktadır (9).

Dünya Sağlık Örgütü, önemli bir hastalık olan influenza aktivitesini küresel boyutta izlemekte, Kuzey ve Güney yarıküre için, önceki sezonun suşlarını değerlendirerek, yılda iki kez aşı içeriği önermektedir. Bu nedenle aşı etkinliği sezondan sezona fark gösterebilmektedir. Ancak dolaşımdaki virüslerin aşısındaki virüslerle eşleşmemesi durumunda bile aşı, sağlıklı bireylerde koruma sağlamaktadır (2, 10). Yaşlılarda aşının hastalığı önlemedeki etkinliği azalan immün fonksiyonlar (immünsenesens) nedeniyle daha düşük olabilmekte, ancak aşılananlarda hastalık şiddeti, komplikasyon insidansı & ölümler daha az görülmektedir (11). Bakım evlerinde kalan yaşlılar üzerinde yapılmış çalışmaların meta-analizi aşılama ile influenza ve pnömoniye bağlı ölümlerde azalma olduğunu ortaya koymaktadır (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) 2021-2022 influenza sezonunda (4 Ekim 2021-12 Şubat 2022 arasında) İnfluenza Aşı Etkililiği Ağına prospektif olarak kayıt edilen hafif/orta şiddette akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle sağlık kuruluşuna ayakta başvuran 3.636 çocuk ve erişkinin verileri değerlendirilerek aşı etkililiği %16 olarak hesaplanmıştır. Dolaşımda en fazla influenza tip A (H3N2) görülmüştür. A.B.D. Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), aşı etkililiği düşük bulunmuş olsa bile aşı H3N2'ye bağlı ciddi sonuçları önlediğinden veya sezonda daha sonra dolaşıma girebilecek farklı influenza tiplerine karşı koruyucu olabileceği gerekçesiyle influenza dolaşımda olduğu sürece aşı uygulanmasını önermektedir (13). 2021-2022 sezonunda Avrupa'da hakim olan suşun da H3N2 olduğu, COVID-19 önlemlerinin kaldırılmasıyla artarak 2022'nin 8. haftasında epidemi eşiğini aştığı ve 10. haftada epideminin devam ettiği gözlenmektedir (14).

Pnömonok Aşısı

Toplumda gelişen pnömoniler, tüm dünyada doktora başvuruların, tedavi giderlerinin, iş-okul günü kayıplarının ve ölümlerin önemli bir nedenidir. Ülkemizde farklı çalışmalarda pnömoni mortalitesinin, hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak %1-60 arasında değiştiği, hastanede tedavi edilen pnömonilerde mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Toplumda gelişen pnömoninin %20-50'si Streptococcus pneumoniae kaynaklıdır. Pnömonokokal hastalık insidansı ve mortalitesi 50 yaş, özellikle de 65 yaş üzerinde artış gösterir. Bu nedenle 65 yaş üzeri bireylere pnömonokok aşısı yapılması önerilmektedir (2, 15).

Farklı tipte pnömonokok aşıları mevcuttur. Amerikan Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), 2014 yılından itibaren 13 valanlı konjuge pnömonokok aşısının (PCV13) 65 yaş üzerine rutin uygulanması önerisini, bebeklere uygulanan PCV13 nedeniyle yaşlılarda PCV13 serotiplerine bağlı görülen invazif pnömonokokal hastalık insidansının düşmesi sonucunda 2019 yılında kaldırmış, önerisini yüksek riskli gruplarla sınırlandırmıştır. ACIP, daha önce konjuge pnömonokok aşısı yapılmamış veya aşılanma durumu bilinmeyen, 65 yaş ve üstü bireyler için ruhsatlarını 2021 yılında almış olan, tek doz 20 valanlı konjuge pnömonokok aşısı (PCV20) veya tek doz 15 valanlı konjuge pnömonokok aşısı (PCV15) kullanılmasını önermektedir. Kullanılan aşı PCV 15 ise immün yetmezliği olmayan yaşlılarda en az 1 yıl sonra polisakkarit pnömonokok aşısı (PPSV23) yapılması önerilmektedir (3, 16).

Ülkemizde PCV15 ve PCV20 bulunmamaktadır, PPSV23 ve PCV13 bulunmaktadır. Daha önce pnömonokok aşısı yapılmamış yaşlılarda mümkünse önce konjuge aşı (PCV13) ile başlanması ve en az bir yıl sonra polisakkarit aşının (PPSV23) uygulanması önerilmektedir. Altmışbeş yaş sonrasında PPSV23 yapılmış bireylere bu aşidan en az bir yıl sonra PCV13 yapılmalıdır. 65 yaşından sonra tek doz PCV13 ve tek doz PPSV23 uygulanması yeterlidir, rapel dozlara gerek yoktur (2, 17).

Ülkemizde konjuge pnömonokok aşısı ücretsiz olarak sağlık kuruluşlarında uygulanmaktadır. Polisakkarit pnömonokok aşısı ise Sağlık Uygulama Tebliği kapsamında tanımlanan risk gruplarına, reçete edilmesi halinde bedelleri karşılanmaktadır (9).

PCV13 ya da PPSV23, ayrı bölgelere olmak kaydıyla inaktif influenza aşısı ile eş zamanlı olarak uygulanabilir (2, 17).

Herpes Zoster (Zona) Aşısı

Herpes zoster ve sonrasında gelişebilecek post-herpetik nevralji, ensefalit gibi sekellerinin riski ileri yaşla artmaktadır. İki tip herpes zoster aşısı bulunmaktadır (2).

Canlı attenüe herpes zoster aşısı (ZVL): İnsan diploid hücrelerinde üretilen aşı, 2006 yılında onay almıştır. Daha önce herpes zoster öyküsü olup olmamasına bakılmaksızın herpes zoster ve post-herpetik nevraljiden koruma amacıyla immünkompetan erişkinlere tek doz olarak önerilmektedir. Ciddi immün yetmezliği olanlarda kontrendikedir. ZVL, 50 yaş üzeri için ruhsatlıdır (2, 17). Bir çalışmada ZVL aşısının etkinliği, herpes zosterin önlenmesinde %51,3, postherpetik nevraljinin önlenmesinde ise %66,5 olarak bulunmuş; aşı etkinliğinin yaş ilerledikçe düştüğü, ayrıca aşı uygulandıktan 4-8 yıl sonra aşı etkinliğinin düştüğü gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise kişinin aşılanma sırasındaki yaşından bağımsız olarak aşı etkinliği enfeksiyonu önlemede %47'ye kadar, postherpetik nevraljiyi önlemede %60-70 olarak bulunmuş ve dört yıl süreyle de etkinlikte düşme görülmemiştir (5).

Rekombinant herpes zoster aşısı (RZV): Ekim 2017'de onay almıştır, yetişkinlerde herpes zoster ve post-herpetik nevralji riskini yaştan ve kırılganlık durumundan bağımsız olarak büyük ölçüde azaltmaktadır (etkinlik>%90) ve yaşlı insanlarda etkili aşılar için çok iyi bir örnektir. Aşı etkinliği dört yıl süresince düşmemektedir (5).

50 yaş üzeri immünkompetan bireylere daha önce geçirilmiş herpes zoster öyküsü olup olmadığına ve canlı aşı yapıp yapılmadığına bakılmaksızın 2-6 ay ara ile 2 doz yapılması önerilmektedir (2, 3, 17).

RZV ülkemizde bulunmamaktadır. RZV'nin henüz mevcut olmadığı ülkelerde ZVL, herpes zosterin önlenmesinde veya hastalık şiddetinin hafifletilmesinde faydalı olmaya devam etmektedir (5).

Tetanoz aşısı

Klinik tetanoz, bağışıklanmamış yaşlılarda daha sık görülmektedir. Çocukluk çağı aşı programında yer alan Difteri Boğmaca Tetanoz (DBT) aşısı ile bağışıklanmış erişkin ve yaşlılara her 10 yılda bir tetanoz ve difteri (Td) toksoid aşı rapeli yapılması ve bu rapellerden birinin tetanoz, difteri, asellüler boğ-

maca (Tdap) olması önerilmektedir. Özellikle bebeklerle yakın teması olan yaşlılara Tdap yapılması önemlidir. Tdap, Td uygulanmış bir bireye her zaman uygulanabilir, arada belirli bir süre geçmesine gerek yoktur (2, 17).

Td ile hiç aşılanmamış ya da primer aşılamaya şemasını tamamlamamış yaşlılarda, erişkinlerde olduğu gibi, primer aşı şemasına başlanmalı veya eksik dozlar tamamlanmalıdır (2,17).

COVID-19

Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da ortaya çıkıp, Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilen COVID-19'e bağlı vaka sayısı 15 Mayıs 2022 tarihi itibarı ile tüm dünyada 521.127.862, Türkiye'de 15.053.168; ölüm sayısı ise dünyada 6.288.117, Türkiye'de ise 98.890 olarak bildirilmiştir (18).

COVID-19 vaka-fatalite oranı ileri yaşlarda daha yüksektir: genç erişkinlerde %1, 60 yaş üzerinde %4, 70 yaş üzerinde %9, 80 yaş üzerinde %18'dir. Bu durum, yaş ilerledikçe immünitenin zayıflaması ve komorbiditelerin ortaya çıkmasına bağlı olarak gözlenmektedir. İnfluenza aşısı örneğinde olduğu gibi yaşlılarda immünitedeki azalma, immün senesense bağlı olarak COVID-19 aşılması ile yeterli antikor oluşturmama ve enfeksiyondan koruyamama olasılıkları tartışılmış olmasına karşın yürütülen klinik araştırmalar farklı COVID-19 aşılarının erişkinlerde olduğu gibi yaşlılarda da etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir (19-22).

COVID-19 pandemisinin kontrol edilebilmesi için toplumlarda toplumsal bağışıklık sağlanabilmesi yönünde yaygın aşılamaya hedeflenmiştir. Güney Fransa'da bir bakım evinde kalan yaşlılarda yürütülen bir araştırmada mRNA BNT162b2 COVID-19 aşısının delta varyantı ile enfekte olmaktan korumadığı ancak semptomatik ve ciddi enfeksiyondan koruduğu gösterilmiştir. Yaşa göre düzeltilmiş aşı etkililiği enfeksiyona karşı %11,2 (%95 Güven Aralığı: 0,0-61,1), semptomatik enfeksiyona karşı %88,4 (%95 Güven Aralığı: 59,9-96,7) ve ciddi enfeksiyona karşı %93,5 (%95 Güven Aralığı: 67,2-98,7) olarak rapor edilmiştir (23). A.B.D. Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezinin (CDC) gerçekleştirdiği bir çalışmada Pfizer-BioNTech ve Moderna aşısı uygulanmış 417 katılımcının 230'u kontrol grubu, 187'si vaka grubu olarak alınmış, 65 yaş üstü ve tam olarak aşılanmış yaşlıların COVID-19 ile enfekte

olsa bile hastaneye yatma olasılıklarının %94 daha az olduğu bulunmuştur (24).

COVID-19 aşısı, farklı bölgelerden uygulamak, bu mümkün olamıyorsa birbirinden en az 2,5 cm uzağa uygulamak kaydıyla diğer aşılarla aynı gün uygulanabilmektedir (3, 25). Ancak, ortaya çıkabilecek olası yan etkilerin doğru aşı ile ilişkilendirilebilmesi için 1-2 gün arayla yapılması da önerilebilir. Bir istisna olarak canlı attenüe herpes zoster aşısı ile COVID-19 aşısı arasında ise 7 gün beklenmesi önerilmektedir (25).

Pandemi döneminde rutin aşılamaların küresel boyutta gerilediği gösterilmiştir ve sonuçlar, rutin aşı uygulamalarında elde edilen gelişmelerde 15 yıllık potansiyel bir gerilemeye işaret etmektedir (26, 27). Oysa ki, aşılama sağlıklı yaşlanmanın sağlanabilmesi için en önde gelen, maliyet-etkin birincil korunma yöntemlerinin başında gelmektedir. Her dönemde ve her yaşta olduğu gibi yaşlıların sağlığının korunmasında da aşılar çok önemlidir. İmmün-sensense karşı yaşlılar için aşılarda antijenin artırılması (örneğin, influenza aşısı) ya da yeni adjuvanların eklenmesi (örneğin, RZV aşısı) yoluyla iyileştirmeler yapılmaktadır (5).

Sonuç olarak, çocukluk çağı aşılarına ek olarak erişkin bağışıklama programları da devletler tarafından öncelenerek ücretsiz sunulmalı ve sağlık eğitimi verilerek farkındalığı artırılmış toplumlar tarafından desteklenmeli, önerilen aşılama yapılarak yaşlılar aşı ile önlenabilir hastalıklar ve komplikasyonlarından ve ek hastalık yüklerinden korunmalıdır. Unutulmamalıdır ki, AŞI YAŞATIR!

Kaynaklar:

1. [İnternet] Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları, 2021. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-Sonuc-lari-2021-45500&dil=1>. Erişim tarihi: 14.05.2022.
2. Şengelen M. Yaşlılık Döneminde Bağışıklama Çalışmaları & COVID-19. In: Kutsal YG, Aslan D (Eds). COVID-19 Pandemi Sürecinde İleri Yaş Grubuna Yaklaşım. Hangar Marka İletişim Reklam Hizmetleri Yay Ltd, 2020, pp 32-36.
3. [İnternet] Adult Immunization Schedule. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>. Erişim tarihi: 10.05.2022.
4. World Health Organisation Weekly Epidemiological Record, No 19, 13 May 2022. Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022. <https://www.who.int/>

publications/i/item/who-wer9719-185-208. Erişim tarihi: 10.05.2022.

5. Cunningham AL, McIntyre P, Subbarao K, Booy R, Levin MJ. Vaccines for older adults. *BMJ* 2021;372:n188. doi:10.1136/bmj.n188.
6. Giacchetta I, Primieri C, Cavalieri R, Domnich A, de Waure C. The burden of seasonal influenza in Italy: A systematic review of influenza-related complications, hospitalizations, and mortality. *Influenza Other Respir Viruses* 2022;16(2):351-365. doi: 10.1111/irv.12925.
7. Lemaitre M, Fouad F, Carrat F, Crépey P, Gaillat J, Gavazzi G, Launay O, Mosnier O, Levant MC, Uhart M. Estimating the burden of influenza-related and associated hospitalizations and deaths in France: An eight-season data study, 2010–2018. *Influenza Other Respir Viruses* 2022;1-9. doi: 10.1111/irv.12962.
8. [İnternet] Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9719-185-208>. Erişim tarihi: 10.05.2022.
9. [İnternet] T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Portalı. Yetişkin Aşılaması. <https://asi.saglik.gov.tr/asi-kimlere-yapilir/liste/30-yetiskin-asilama.html>. Erişim tarihi: 10.05.2022.
10. [İnternet] [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Erişim tarihi: 14.05.2022.
11. Nakaya HI, Hagan T, Duraisingham SS, et al. Systems analysis of immunity to influenza vaccination across multiple years and in diverse populations reveals shared molecular signatures. *Immunity* 2015;43(6):1186-1198. doi:10.1016/j.immuni.2015.11.012.
12. Chan TC, Fan-Ngai Hung I, Ka-Hay Luk J, et al. Effectiveness of influenza vaccination in institutionalized older adults: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(3):226.e1-226.e6. doi:10.1016/j.jamda.2013.10.008.
13. Chung JR, Kim SS, Kondor RJ, Smith C, Budd AP, Tartof SY, Florea A, Talbot HK, Grijalva CG, Wernli KJ, Phillips CH, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, Gaglani M, Reis M, Geffell KM, Nowalk MP, DaSilva J, Keong LM, Stark TJ, Barnes JR, Wentworth DE, Brammer L, Burns E, Fry AM, Patel MM, Flannery B. Interim Estimates of 2021-22 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Mar 11;71(10):365-370. doi: 10.15585/mmwr.mm7110a1.
14. Melidou A, Ködmön C, Nahapetyan K, Kraus A, Alm E, Adlhoch C, Mooks P, Dave N, Carvalho C, Meslé Margaux MI, Daniels R, Pebody R, Members of the WHO European Region influenza surveillance network. Influenza returns with a season dominated by clade 3C.2a1b.2a.2 A(H3N2) viruses, WHO European Region, 2021/22. *Euro Surveill* 2022;27(15):2200255. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200255.
15. [İnternet] Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, Türk Toraks Derneği, 2021. <https://toraks.org.tr/site/community/library/3>. Erişim tarihi: 10.05.2022.
16. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Long SS, Talbot HK, Poehling KA, Pilishvili T. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*

- 2022;71(4):109-117. doi: 10.15585/mmwr.mm7104a1.
17. Erişkin Bağışıklama Rehberi. [İnternet] <https://www.ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri>. Erişim tarihi: 14.05.2022.
 18. [İnternet] <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Erişim tarihi: 14.05.2022.
 19. Şengelen M. İleri Yaşlarda Bağışıklama. *Turk J Geriatr* 2021;24(özel sayı):31-32.
 20. Pawelec G, Weng NP. Can an effective SARS-CoV-2 vaccine be developed for the older population? *Immun Ageing* 2020;17:8.
 21. Wu Z, Hu Y, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(6):803-812. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7.
 22. Soiza RL, Scicluna C, Thomson E. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age and Ageing* 2021;50(2):279-283.
 23. Sánchez Ruiz MA, Adonias G, Robaglia-Schlupp A, Rapilly F, Chabert M, Ramalli L, Reilhes O, Bruel C, Malfait P, Chaud P. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine against SARS-CoV-2 Delta variant among elderly residents from a long-term care facility, South of France, May 2021. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(7):2586-2591. doi: 10.26355/eurrev_202204_28496. PMID: 35442474.
 24. [İnternet] Fully Vaccinated Adults 65 and Older Are 94% Less Likely to Be Hospitalized with COVID-19. CDC, 2021. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0428-vaccinated-adults-less-hospitalized.html>. Erişim tarihi: 14.05.2022.
 25. [İnternet] Interactions information for COVID-19 vaccines. <https://www.sps.nhs.uk/articles/interactions-information-for-covid-19-vaccines/>. Erişim tarihi: 14.05.2022.
 26. Evans B, Jombart T. Worldwide routine immunisation coverage regressed during the first year of the COVID-19 pandemic. *Vaccine* 2022;26:S0264-410X(22)00078-0. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.01.044.
 27. Shet A, Carr K, Danovaro-Holliday MC, Sodha SV, Prosperi C, Wunderlich J, Wonodi C, Reynolds HW, Mirza I, Gacic-Dobo M, O'Brien KL, Lindstrand A. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on routine immunisation services: evidence of disruption and recovery from 170 countries and territories. *Lancet Glob Health* 2022;10(2):e186-e194. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00512-X.

İLAÇ VE BESİN DESTEĞİ ETKİLEŞİMİ

Prof. Dr. Ş. Remzi ERDEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.

Günümüzde dünya genelinde bir hastalığın/durumun tedavisi ya da önlenmesi için ilaç ya da olağan diyetlerin dışında kalan çeşitli ürünleri kullanan insan sayısının giderek arttığı gözlenmektedir. Bu durum yalnızca gelişmekte olan değil gelişmiş ülkeler için de geçerlidir. Farmakoloji ve farmasötik endüstri alanlarındaki bilimsel ve teknolojik ilerlemenin olağanüstü bir ivmeye ulaşmasına karşın günümüz insanının bu tür destek ürünleri yeğler hale gelmesi açıklanması zor bir çelişki oluşturmaktadır. “*Doğal ürün, besin desteği, destek ürün, gıda takviyesi, bitkisel ürün, herbal, tamamlayıcı ve alternatif ilaç (complementary and alternative medicine; CAM)*” gibi çeşitli isimler verilen bu tür ürünleri kullananlar arasında kadınların, yaşlıların ve ilginç olarak da yüksek eğitimlilerin, sağlığını önemseyenlerin oranı fazladır (1). Bu destek ürünleri kullananların yaklaşık yarısının hekimlerine bu ürünleri kullandıklarına dair bilgi vermedikleri saptanmıştır. Günümüzde her ne kadar bazıları kapsül, tablet, draje gibi ilaç benzeri farmasötik şekillerde üretilmeye başlamış olsa da bitkisel ürünler ile bir ilacın arasındaki en belirgin ayırım keşif, geliştirilme ve ruhsatlandırılma süreçlerindeki büyük farklılıktır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından hazırlanan ve 13.4.2013 tarihli Resmi Gazete’nin 28617 numaralı sayısında yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik’teki tanımına göre ilaç veya beşeri tıbbi ürün “*Hastalığı önlemek, teşhis etmek veya tedavi etmek, fizyolojik bir fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla insana uygulanan doğal, sentetik veya biyoteknoloji kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonu*”nu ifade etmektedir. Bu yönetmelikte de açıkça belirtildiği üzere bir ilacın ruhsat alabilmesi için klinik öncesi ve klinik araştırma aşamalarında güvenli, etkili ve uygun farmakokinetik özelliklere sahip olduğunun kanıtlanması gerekmektedir. Bir ilaç adayı ancak, yaklaşık altı bin deney hayvanı ve üç bin insan üzerinde denendikten ve başarılı bulunduktan sonra resmi sağlık otoritesine (ülkemizde TİTCK) ruhsat başvurusunda bulunma aşamasına ulaşabilir. Araştırılan yaklaşık her on bin ilaç adayı molekülden ancak 1 tanesinin ruhsat alabildiği bu süreçte, ilaç adayının laboratuvarından eczane rafına

gelmesine kadar geçen ortalama süre 10-12 yılı, ortalama araştırma-geliştirme maliyeti ise 1,5 milyar Amerikan dolarını bulmakta, hatta bazı durumlarda aşmaktadır. Ruhsatlı bir ilaç üzerindeki araştırma süreci bu aşamada da bitmemekte, Faz 4 klinik araştırma evresi olarak bilinen ruhsatlandırma sonrası gözlem çalışmaları devam etmektedir.

Destek ürünler / Bitkisel Ürünler ise, en azından günümüzdeki düzenlemelere göre, bu tür bir detaylı “ince eleme-sık dokuma” sürecine tabi değildirler. Resmî Gazetede (06.10.2010 / 27721) yayımlanarak yürürlüğe giren Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliğindeki tanımlara göre Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün/Ürün “*Bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru tarihinden önce Türkiye’de veya Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az on beş yıldır, diğer ülkelerde ise otuz yıldır kullanılıyor olduğu bibliyografik olarak kanıtlanmış; terkip ve kullanım amaçları itibarıyla, hekimin teşhis için denetimi ya da reçetesi ya da tedavi takibi olmaksızın kullanılması tasarlanmış ve amaçlanmış olan, geleneksel tıbbi ürünlere uygun özel endikasyonları bulunan, sadece spesifik olarak belirlenmiş doz ve pozolojiye uygun özel uygulamaları olan, oral, haricen uygulanan veya inhalasyon yoluyla kullanılan müstahzarları*”, Takviye Edici Gıdalar ise “*Normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla, vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, aminoasit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler gibi maddelerin konsantre veya ekstraktlarının tek başına veya karışımlarının, kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürünleri*” ifade etmektedir.

İlaçların bileşenleri (etkin madde, çözücü, tamamlayıcı madde, eksipiyan, vs) içerik ve miktar olarak açıkça belirtilmek zorundadır. Bu koşul da pek çok destek ürün tarafından karşılanamamakta, içeriğinde bulunan pek çok olası biyoetkin madde ile ilgili nitel ve nicel bilgi sunulamamaktadır. Bu tür ürünlerin içerikleri bir düzenleyici kurum tarafından standardize edilmiş değildir (1). Bileşenlerinde nitel ve nicel değişkenlik söz konusudur; yani hem içerdikleri bileşenlerin çeşitleri hem de bunların miktarları değişkenlik göstermektedir. Bitkisel ürünler yetiştirme ve/veya depolama esnasında pestisitler, ağır metaller, bakteriler ve mantarlarla kontamine olabilir ve yalnızca bu nedenden ötürü bile böbrekler, karaciğer ve hematopoietik sistem için zararlı olabilir (1).

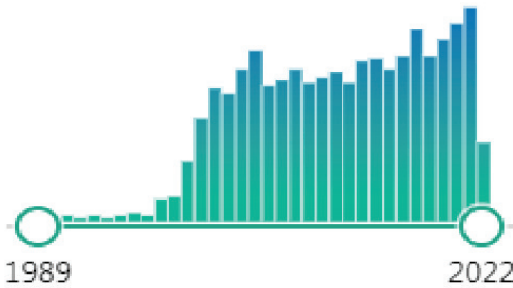
Özetle ilaç ile bitkisel ürün / besin desteği arasında belirgin farklar bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. İlaçlar ile destek ürünler arasındaki bazı temel farkları gösterir özet tablo

Ölçüt	İlaç	Bitkisel-Doğal Ürün / Besin Desteği
Muhatap resmi otorite	Sağlık Bakanlığı - TİTCK	Sağlık Bakanlığı Tarım ve Orman/ Köyişleri Bakanlığı
Tabi olduğu yönetmelik	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (RG-13.4.2013/28617)	Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği (RG-06.10.2010 / 27721) Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği (tebliğ no: 2013 / 49) (RG-16.8.2013/28737)
Ruhsat başvurusu yapılabilmesi için karşılanması gereken öncelikli koşullar	Klinik öncesi araştırmalar Faz 1 klinik araştırmalar Faz 2 klinik araştırmalar Faz 3 klinik araştırmalar	Ürünün bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru tarihinden önce Türkiye'de veya Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az on beş yıldır, diğer ülkelerde ise otuz yıldır kullanılıyor olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar Ürünün bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin etkililik ve güvenliliğine ait literatürün derlenmesiyle oluşturulan uzman raporu Bitkisel drog/preparatın elde edildiği bitkiye ait İyi Tarım Uygulamaları Sertifikası
Güvenlilik bilgileri	Kanıtı dayalı olarak belirlenmek zorunda	Genellikle yetersiz kanıt mevcut
Etkililik bilgileri	Kanıtı dayalı olarak belirlenmek zorunda	Genellikle yetersiz kanıt mevcut
Farmakodinamik özellikleri	Kanıtı dayalı olarak belirlenmek zorunda	Genellikle yetersiz kanıt mevcut
Farmakokinetik özellikleri	Kanıtı dayalı olarak belirlenmek zorunda	Genellikle yetersiz kanıt mevcut
Araştırma-Geliştirme süresi	10-12 yıl (ortalama)	Bilinmiyor
Araştırma-Geliştirme maliyeti	1,5 milyar USD (ortalama)	Bilinmiyor
Ruhsatlandırma sonrası klinik araştırma zorunluluğu var mı?	Evet (Faz 4) (Farmakovijilans süreci)	Hayır
İçeriğindeki etkin madde(ler)	Standart, belli	Değişken, genellikle belirsiz ¹
İçeriğindeki etkin madde sayısı	Genellikle 1	Genellikle ≥1
İçeriğindeki etkin madde miktarı	Standart, belli	Değişken, genellikle belirsiz ¹
Reçete koşulu var mı?	Çoğunlukla evet	Hayır
Yasal satış yeri neresi?	Eczaneler	Çeşitli ticari işletmeler
Geri ödeme kapsamında mı?	Çoğunlukla evet	Hayır

Bu yüzden yakın zamanlarda, Avrupa Bilimler Akademisi Danışma Konseyi ve Avrupa Tıp Akademileri Federasyonu bitkisel ürünlerin de tıpkı konvansiyonel modern tıbbi ürünler/ ilaçlar gibi aynı düzenleyici kurallarla izlem altına alınmasının ve aynı yüksek kaliteli standartlara tabi olmasının zorunlu hale getirilmesini önermiştir (2).

Tüm dünyada giderek daha fazla sayıda insan tarafından kullanılmakta olan bitkisel ürünler ile modern tıbbın en önemli tedavi aracı olarak tanımlanan ilaçlar arasındaki olası etkileşimler son zamanlarda doğal olarak bilim camiasının da ilgisini çekmektedir. Bitkisel ürünlerin içerdikleri etkin maddelerin belirlenmesi ve müstahzarlarındaki miktarlarının/derişimlerinin standardize edilmesi, farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi ve diğer tıbbi ürünlerle etkileşimlerinin açıklığa kavuşturulması için ciddiye ve titizlikle yapılmış bilimsel araştırmalara gereksinim vardır (1). Nitekim PubMed veritabanı üzerinden “*herbal-drug interactions*” anahtar sözcükleriyle 28.4.2022 tarihi itibarıyla yapılan taramada 1155 tanesi derleme olmak üzere, toplam 4539 yayın bulunduğu ve bu yayınların sıklığının özellikle son 20 yılda arttığı dikkat çekmektedir (Şekil 1).



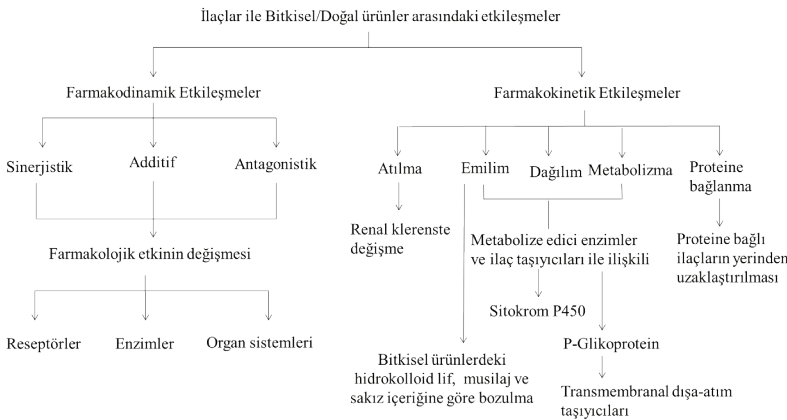
Şekil 1. PubMed veritabanında “Bitkisel ürün-ilaç etkileşimi” konusu ile ilgili yayınların son 20 yıl içindeki artışını gösteren zamansal dağılım histogramı (Kaynak: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Herbal+Drug+Interactions+>, erişim tarihi 28.4.2022).

Bu yazının amacı bitkisel / besin destek ürünleri ile ilaçlar arasındaki etkileşimlere ilişkin nesnel, aydınlatıcı ve kapsamlı bir özet sunmaktır.

Pek çok insan kullanmakta oldukları ilaçların yanında, doğal ve güvenli olduklarını düşünerek, bir hekim tarafından önerilmemiş olan çeşitli besin desteklerini, bitkisel ürünleri kullanmaktadır. Ancak, bu ürünler içinde reçeteli (hekim önerisi ile alınan) diğer ilaçlarla etkileşen, onların etkisini azaltan ya da toksik etkilerini artıran veya bizzat kendisi zararlı etkilere yol açabilen

ürünler vardır. Bitkisel / Destek ürünleri kullananlar arasında kronik hastalığı bulunanların, çoklu ilaç kullananların ve ek hastalıkları bulunanların fazla olması bu ürünlerin vücuttaki etkilerinin ve ilaçlarla etkileşimlerinin daha dikkatle incelenmesini gerekli kılmaktadır. Bu ürünlerin bileşiminde farklı oranlarda bulunan çok sayıda etkin bileşik vücuttaki enzim sistemlerini, taşıyıcıları ve fizyolojik süreçleri etkilemektedir. Ancak bitkisel / destek ürünlerle ilaçlar arasındaki farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimleri incelemek oldukça zordur. Çünkü dünya genelinde giderek artan bir popüleriteye kavuşmuş olsalar da destek ürünlerin içeriklerinin/bileşimlerinin tutarlı olması ve içerdikleri etkin madde(ler)in farmakokinetik özelliklerinin yeterince aydınlatılmış olmaması geleneksel ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarına göre kısıtlılık yaratmaktadır (3).

“İlaç-İlaç” arasındaki etkileşme olasılığı “İlaç-Bitkisel/Doğal Ürün/Besin Desteği” arasında da fazlasıyla mevcuttur (4). Dünya genelinde nüfusun %60’tan fazlasının geleneksel / bitkisel / destek ürünleri kullanmakta olduğu düşünüldüğünde (5) yeterince farkına olunmayan ve önemsenmeyen bu etkileşim riskinin insan sağlığı açısından önemi ortaya çıkacaktır. İlaçlar arası etkileşimler temelde farmasötik, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler olarak kategorize edilebilir ancak bitkisel ürünler özelinde ilk kategorideki etkileşimler beklenemez. Çünkü bu ürünler, ilaçlarla yakın fizikokimyasal ilişki içinde olabilecekleri bir uygulama yolundan (örn. intravenöz torba içinde) birlikte uygulanmazlar. Dolayısıyla ilaçlar ile bitkisel/doğal ürünler arasında iki temel etkileşme söz konusudur (Şekil 2).



Şekil 2. Bitkisel ürün-ilaç etkileşiminin temel mekanizmalarını gösterir şema (Ahmed S, Khan H, Mirzaei H, Hasan MM, Eddouks M, Daglia M. Herbal Drug Interaction: Mechanistic Details through Pharmacokinetic Portfolio. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2021; 20 (8): 677-686’den uyarlanmıştır).

İlaçlar ile bitkisel / destek ürünler arasındaki etkileşimler kategorik olarak değerlendirildiğinde farmakodinamik etkileşimler kapsamındaki sinerjistik etkileşimlere örnek olarak çeşitli bitkisel ürünlerin antibiyotikler, oral antidiyabetikler ve antikonvülzanlar ile birlikte kullanıldığında onların etkilerini artırması verilebilir (5).

Tablo 2. İlaç-Bitkisel/ Destek ürün etkileşmelerine bazı örnekler (Sharma AK, Kapoor VK, Kaur G. *Herb–drug interactions: a mechanistic approach. Drug Chem Toxicol* 2022; 45:2, 594-603'ten uyarlanmıştır).

Bitkisel / Destek ürün – İlaç çifti	Bilinen etkileşmeler
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i> ; sarı kantaron, binbir delik otu, mayasıl otu, koyunkıran) ve serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI)	Bitkinin çiçekli öğelerinin fitokimyasal bileşenlerinden hiperisin ve hiperforin monoamin (serotonin, dopamin, noradrenalin) içe-alım inhibitörüdür ve nefazodon, paroksetin, venlafaksin gibi SSRI ile birlikte kullanılması sinerjizmaya ve serotonin sendromuna neden olur
Ginkgo biloba, <i>Panax quinquefolium</i> (Amerikan ginsengi, kök), <i>Panax ginseng</i> (Asya ginsengi, kök), <i>Allium sativum</i> (Sarımsak, soğan-yonca), <i>Zingiber officinale</i> (zencefil, rizom), <i>Serenoa repens</i> (cüce kaktüs, meyve), <i>Hypericum perforatum</i> (sarı kantaron, çiçek)	Warfarin'in antikoagülan etkisinde artış ve kanamalar
Meyan kökü (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) ile kortikosteroidler	Meyankökü <i>Glycyrrhiza glabra</i> bitkisinin kurutulmuş rizom ve köküdür. Meyankökünün kuru rizom ve köklerindeki glisirizin'in hidrolitik ürünü glisiretinik asit kortizol metabolizmasının inhibitörüdür. Meyankökü prednizolon, enalapril, hidrokortizon ve oral kontraseptiflerle etkileşerek onların plazma derişimlerini artırır

Kategorik olarak, farmakokinetik etkileşmelere örnek olarak da karma fonksiyonlu oksidazlar yani sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi üzerinden gerçekleşen etkileşimler verilebilir. İlaçların büyük bölümünün biyotransformasyonundan sorumlu olan bu enzim sistemi bitkisel / destek ürünler tarafından inhibe edilmekte ya da indüklenmektedir (Tablo 3) (5).

Tablo 3. Bazı Bitkisel/ Destek ürünlerin sitokrom P450 enzimleri üzerine etkilerine örnekler (Sharma AK, Kapoor VK, Kaur G. *Herb–drug interactions: a mechanistic approach. Drug Chem Toxicol* 2022; 45:2, 594-603'ten uyarlanmıştır, kaynakların ayrıntısı için lütfen bu derlemeye bakınız).

Bitkisel Ürün	Ekstre / Fitobileşen	CYP Enzimleri	Etki
Acorus calamus (Hazanbel, eğir otu, eğirkökü)	Hidroalkolik ekstre	CYP2D6, CYP3A4	İnhibisyon
Aesculus indica (Hint at kestanesi)	Escin	CYP1A2 CYP2C9, CYP3A4	Aktivasyon İnhibisyon
Allium sativum (Sarımsak)	Dipropil sülfid, dipropil disülfid ve diallil disülfid	CYP2E1 CYP2B1, CYP2B2 CYP1A1, CYP1A2	İnhibisyon Aktivasyon Aktivasyon
Andrographis paniculate	Etanolik ekstre	CYP2C9, CYP2C11, CYP2D6, CYP3A4	İnhibisyon
		CYP1A1, CYP1A2, CYP2C6, CYP3A1/2	Aktivasyon
Berberis aristata (Hint ağaç zerdeçal)	Berberin	CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP3A11, CYP4A10, CYP4A14	İnhibisyon
Carum carvi (Frenk kimyonu)	Butanolik tohum ekstresi	CYP1A1	İnhibisyon
Centella asiatica (Gotu kola, vahşi menekşe)	Etanol ve diklorometan, as-yatikosid ve madekosid ekstreleri	CYP2C9 CYP2C19, CYP3A4	İnhibisyon
Commiphora wightii (Gugul, Mukul mür ağacı)	Gugulipid	CYP3A	Aktivasyon
Curcuma longa (Zerdeçal, Hint safranı)	Alkolik ekstre	CYP2C9 CYP1A1, CYP2B1, CYP2B2, CP2E1	İnhibisyon
	Kurkumin	CYP1A2 CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4	İnhibisyon
Glycyrrhizin glabra (Meyan)	Kök ekstresi, Glikrizin	CYP3A4	Aktivasyon
Myristica fragrans (Hindistan cevizi)	Hindistancevizi tohumu ekstresi	CYP2C9, CYP3A4	İnhibisyon
Narthex asafetida (Şeytantesi)	Sulu ekstre	CYP2C11, CYP2D	İnhibisyon

Phyllanthus amarus (Taşkiran)	Metanolik ekstre	CYP1A1, CYP2B1/2, CYP2E1	İnhibisyon
Salacia reticulata	Sulu bitki ekstresi	CYP1A1, CYP1A2, CYP2B, CYP2C	Aktivasyon
Terminalia arjuna (Arjun bitkisi/ağacı)	Sulu, alkolik ve metanolik kabuk ekstresi	CYP2A	İnhibisyon

Sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi vücuda giren her türlü yabancı kimyasalın (ksenobiyotiklerin) etkisizleştirilmesi ve vücuttan uzaklaştırılmasında rol oynayan evrimsel olarak çok önemli bir mikrozomal enzim sistemidir. Bu yabancı kimyasallar içinde doğal olarak ilaçlar da bulunmaktadır. Özellikle CYP1, CYP2 ve CYP3 enzim aileleri günümüzde klinikte kullanılan ilaçların %70-80'inin metabolizmasından sorumludurlar (6). Bazı CYP izoformlarının, biyotransformasyonundan sorumlu oldukları ilaçların oranı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Bazı sitokrom P450 izoformlarının metabolize ettikleri, halen güncel klinik kullanımda olan ilaçların oranları (Zanger UM, Schwab M. *Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacology & Therapeutics. 2013; 138: 103-141*).

<u>CYP izoformları</u>	<u>Metabolize ettikleri, halen klinik kullanımda olan ilaçların oranı (%)</u>
CYP1A2	8,9
CYP2A6	3,4
CYP2B6	7,2
CYP2C8	4,7
CYP2C9	12,8
CYP2C19	6,8
CYP2D6	20
CYP2E1	3
CYP2J2	3
CYP3A4/5	30,2

İlaçların biyotransformasyonundan sorumlu bazı önemli sitokrom P450 enzimleri bağlamında incelenecek olursa bazı bitkisel / destek ürünlerin etkileri Tablo 5'te özetlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. İlaçların biyotransformasyonunda önemli rol oynayan bazı sitokrom P450 enzimleri üzerine çeşitli bitkisel ürünlerin etkilerine örnekler (Sharma AK, Kapoor VK, Kaur G. *Herb–drug interactions: a mechanistic approach. Drug Chem Toxicol* 2022; 45:2, 594-603'ten uyarlanmıştır, kaynakların ayrıntısı için lütfen bu derlemeye bakınız).

CYP enzimi	İndükleyici bitkisel ürünler	İnhibitör bitkisel ürünler
CYP1A1	<i>Allium sativum</i> (sarımsak), <i>Andrographis paniculate</i> , <i>Salacia reticulata</i>	<i>Berberis aristata</i> (Hint ağaç zerdeçalı), <i>Carum carvi</i> (Frenk kimyonu), <i>Curcuma longa</i> (zerdeçal, Hint safranı), <i>Phyllanthus amarus</i> (Taşkırın)
CYP3A4	<i>Commiphora wightii</i> (gugul, mukul mür ağacı), <i>Glycyrrhizin glabra</i> (meyan)	<i>Acorus calamus</i> (hazanbel, eğir otu, eğir-kökü), <i>Aesculus indica</i> (Hint at kestanesi), <i>Andrographis paniculate</i> , <i>Centella asiatica</i> (gotu kola, vahşi menekşe), <i>Curcuma longa</i> (zerdeçal, Hint safranı), <i>Myristica fragrans</i> (Hindistan cevizi), greyfurt suyu, kırmızı şarap,
CYP1A2	<i>Aesculus indica</i> (Hint at kestanesi), <i>Andrographis paniculate</i> , <i>Allium sativum</i> (sarımsak),	<i>Berberis aristata</i> (Hint ağaç zerdeçalı), <i>Curcuma longa</i> (zerdeçal, Hint safranı), <i>Salacia reticulata</i>
CYP2C9		<i>Aesculus indica</i> (Hint at kestanesi), <i>Andrographis paniculate</i> , <i>Centella asiatica</i> (gotu kola, vahşi menekşe), <i>Curcuma longa</i> (zerdeçal, Hint safranı), <i>Myristica fragrans</i> (Hindistan cevizi)

Sitokrom P450 enzim sistemi üzerinden gerçekleşen etkileşme nedeniyle bitkisel / destek ürünlerin eş-zamanlı olarak kullandıkları bazı oral antidiyabetik, antibiyotik ve antiepileptik ilaçların etkilerini artırmalarına dair bazı örnekler⁵ aşağıda özetlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Çeşitli bitkisel ürünlerin etkileşme sonucu etkisini artırdığı bazı oral antidiyabetikler, antibiyotikler, antiepileptikler (*Sharma AK, Kapoor VK, Kaur G. Herb–drug interactions: a mechanistic approach. Drug Chem Toxicol 2022; 45:2, 594-603’ten uyarlanmıştır, kaynakların ayrıntısı için lütfen bu derlemeye bakınız*).

Bitki	Etkileşme sonucu etkisi artan bazı ilaçlar
Allium sativum (sarımsak)	Glibenklamid, Metformin; Sipprofloksasin, Ampisilin, Amoksisilin
Andrographis paniculate	Tolbutamid
Azadirachta indica (Hint leylağı)	Glibenklamid
Berberis aristata (Hint ağaç zerdeçalı)	Tolbutamid; Tiopental sodyum
Cinnamomum verum (tarçın)	Akarboz
Curcuma longa (zerdeçal, Hint safranı)	Tolbutamid
Momordica charantia (kudret narı)	Metformin, Glibenklamid, Klorpropamid, Rosiglitazon
Morus alba (beyaz dut)	Pioglitazon
Swertia chirata	Tolbutamid
Trigonella foenum-gracecum (çemen otu)	Sulfonilüreler; Fenitoin
Zingiber officinale (zencefil)	Metformin
Acorus calamus (hazanbel, eğir otu)	Tetrasiklin, Kloramfenikol, Sefuroksim; Sodyum Valproat, Karbamazepin
Alpina galanga (Siyam zencefili)	Amoksisilin
Anethum sowa (dereotu)	Gentamisin
Carum carvi (Frenk kimyonu)	Rifampin
Cuminum cyminum (kimyon)	Rifampin
Glycyrrhizin glabra (meyan)	Nitrofurantoin
Plectranthus amboincus (Küba kekiği)	Amikasin, Gentamisin, Kanamisin
Terminalia bellirica	Kloramfenikol, Tetrasiklin, Sipprofloksasin
Wrightia antidysentrica (mercan girdabı)	Novobiosin
Cassia fistula (altın duşu)	Sodyum Pentobarbital, Diazepam
Centella asiatica (gotu kola, vahşi menekşe)	Fenitoin, Valproat, Gabapentin, Diazepam
Enicostema axillare	Fenitoin

<i>Nardostachys jatamans</i> (Hint sümbülü)	Fenitoin
<i>Hypericum perforatum</i> ¹ (sarı kantaron, binbir delik otu, koyunkıran)	Siklosporin, Simvastatin, Warfarin, Digoksin

Ancak, bitkisel / destek ürün – ilaç etkileşmesi yalnızca yukarıdaki ilaç grupları için değil pek çok önemli ilaç grubu için söz konusudur. Örneğin, antineoplastik kemoterapötiklerin bitkisel ürünlerle etkileşmesi çok önemlidir. Çünkü kanser ilacı kullanmakta olan hastalar genellikle “doğal” ürünlere gereğinden fazla eğilim göstermekte, hastalıklarının da etkisiyle alternatif aramaktadırlar.

Bitkisel ürün-antineoplastik ilaç etkileşmesine yönelik olarak insanlarda gerçekleştirilen bazı klinik çalışmaların bulguları Tablo 7’de sunulmuştur (7).

Tablo 7. Bitkisel ürün-Antineoplastik ilaç etkileşmesine dair bazı klinik araştırma bulgularını özetleyen tablo (Fasinu PS, Rapp GK. *Herbal interaction with chemotherapeutic drugs-A focus on clinically significant findings. Front Oncol* 2019; 9, Art no. 1356’den uyarlanmıştır, kaynakların ayrıntısı için lütfen bu derlemeye bakınız).

Bitkisel ürün	Kanser ilacı	Çalışma türü	Bulgular
Ekinezya	Etoposid	Olgu raporu	En düşük trombosit sayısının daha da azalması
	Dosetaksel	10 hastada prospektif	Dosetaksel farmakokinetiğinde önemli bir etki yok
Sarımsak	Dosetaksel	Prospektif	Dosetaksel klerensinde azalma
Ginseng	İmatinib	Olgu raporu	7 yıldır imatinib kullanan hastada ginseng kullanmaya başladıktan sonra hepatotoksisite gelişmesi, ginseng kesilince düzelme
Greyfurt suyu	Dosetaksel	Olgu raporu	Dosetaksel’in terminal yarılanma ömründe ve EAA değerinde artış, klerensinde azalma
	Nilotinib	Açık etiketli, randomize, 2 evreli çaprazlamalı	Nilotinib’in EAA ve doruk derişiminde artış, eliminasyon yarılanma ömründe değişiklik yok
Deve diken (milk thistle)	İrinotekan	Farmakokinetik	İrinotekan klerensinde anlamlı olmayan bir azalma
Sarı kantaron	Dosetaksel	Farmakokinetik	Plazma dosetaksel derişiminde anlamlı azalma
	İrinotekan	Randomize, körleme değil, çaprazlamalı,	Etkin metabolitin plazma derişiminde %42 azalma
	İmatinib	Açık etiketli, çaprazlamalı, farmakokinetik	İmatinib’in plazma derişiminde %32 azalma, yarılanma ömründe %21 azalma
		İki evreli, açık etiketli, sabit dozlu	İmatinib’in klerensinde %43 artış, plazma derişiminde %30 azalma

Antineoplastik kemoterapötikler ile etkileşen bazı bitkisel ürünlere değinilecek olursa (7);

Ekinezya (*Echinacea purpurea*): Son zamanlarda soğuk algınlığı ve solunum yolu enfeksiyonlarının tamamlayıcı tedavisinde tüm dünyada popülerite kazanmıştır. ABD’de en fazla satılan bitkisel ürünler arasındadır. Kanseri hastaları tarafından da immünomodülatör etkisi öne sürülerek kullanılmaktadır. Çeşitli prelinik çalışmalarda ekinezya ekstralarının P-glikoprotein pompasını ve CYP3A4 enzimini indüklediği gösterilmişse de ekinezya aynı zamanda CYP3A4 izoformunun inhibitörüdür. Bu çelişkili etkileşme özelliği ekinezyanın ilaçlarla klinik düzeyde etkileşme potansiyelini öngörülemez kılmaktadır.

Sarımsak (*Allium sativum*): Enfeksiyon, diyabet ve kalp hastalılarının tamamlayıcı tedavisi için kullanılan en popüler bitkisel ürünlerden biridir. Kanseri hastaları tarafından da tüketimi fazladır. Karaciğerde *in vitro* mikrozomal inkübasyon çalışmalarında, tüm sarımsak ekstralarının, testosterondan CYP3A4-aracılı 6β-hidroksitestosteron oluşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Klinik bir çalışmada da sarımsak destek ürününün dozetaksel klerensini %36 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu etki sarımsağın dozetaksel toksisitesini artırmasına yol açabilir.

Ginseng (*Panax*): Tüm dünyada en popüler bitkisel ürünlerden biridir. Genellikle, kanıta dayalı olmaksızın enerji verici, immünomodülatör, libido artırıcı ve ağrı kesici ajan olarak kullanılmaktadır. Farmakolojik etkileri içeriğinde bulunan, steroid yapıdaki ginsenosidlere atfedilir. İlaç metabolize edici enzimler üzerindeki etkilerine dair çalışmaların bulguları çelişkilidir. 80 hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada ginseng’in CYP3A4/5’i indüklediği gösterilmiştir. İmatinib’in hepatotoksik etkisini artırdığına dair bir olgu raporu mevcuttur.

Greyfurt (*Citrus paradisi*) **suyu**: Her ne kadar bir bitkisel ürün olarak pazarlanmasa da greyfurtun içeriğinde bulunan fitokimyasal bileşenlerinin CYP enzimlerini ve P-glikoprotein pompasını inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Dolayısıyla, klinikte kullanılan pek çok ilacın metabolizmasını etkilediği öngörülebilir.

Deve dkeni (*Silybum marianum*): Kanseri hastaları ve HIV/AIDS hastaları tarafından bağışıklık sistemi destekleyicisi olarak kullanılan popüler bir

tamamlayıcı üründür. Karaciğer hastalıkları için de kullanılmaktadır. Deve dikenindeki etkin bileşen, biyoetkin flavonolignanların bir karışımı olan silymarin'dir ve bitkinin tohumunda, yapraklarında ve meyvelerinde bulunur. Silibinin karışımı halinde de pazarlanmaktadır. Hem *in vitro* hem de klinik bir çalışmada silymarin'in CYP2C9 inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. CYP3A4 üzerine etkisini inceleyen klinik araştırma bulguları ise çelişkilidir.

Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*): İngilizcede *St. John's wort*, dilimizde binbir delik otu, koyunkıran otu olarak da bilinir. Depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu, sinirlilik gibi durumların tedavisinde uzun zamandır kullanılagelen geleneksel bir bitkidir. Antidepresan etkisinin gösterilmesi pek çok ülkede kullanımını yaygınlaştıran bir etken olmuştur. Ayrıca, premenstruel sendromun, alkol yoksunluğunun, somatoform bozuklukların tedavisi için de kullanılmaktadır. Ülkemizde, bitkinin zeytinyağı içinde, ışık görmeden saklanması ile elde edilen eriyik geleneksel tıp uygulamalarında "iç yaralarda içilerek, dış yaralarda sürülerek" kullanılmaktadır. Bitkinin içeriğinde çok sayıda biyoetkin fitokimyasal madde vardır (hiperisin, hiperforin, hiperosidler). Antidepresan etkisinden sorumlu tutulan hiperforin dopamin, serotonin, noradrenalin gibi santral nörotransmitterlerin sinaptik geri-alımını inhibe eder. Sarı kantaron CYP2B6, CYP2C19, CYP2E1 ve CYP3A4 izoformlarını güçlü bir şekilde indükler. Hiperforin ise CYP izoformları üzerindeki indükleyici etkilerine ek olarak CYP2C9 ve CYP2D6 enzimlerinin güçlü bir inhibitörüdür. Sarı kantaronunda bulunan diğer biyoetkin fitokimyasallardan örneğin biapigenin CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerinin güçlü bir inhibitörü iken, hiperisin CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4 için kompetitif inhibitör özellik gösterir. Dolayısıyla, reçete edilerek kullanılan pek çok ilaç ile sarı kantaron arasında ciddi etkileşme riski mevcuttur. Bunlar arasında siklosporin, omeprazol, simvastatin, indinavir, verapamil ve takrolimus gibi görece önemli ilaçlar bulunmaktadır. Kanseri ilaçlarından dosetaksel ile etkileşimini araştıran klinik bir çalışmada sarı kantaronun dosetaksel metabolizmasını CYP3A4 enzimini indüklemek suretiyle hızlandırdığını ortaya koymuştur. Sarı kantaron kanseri ilaçlarından irinotekan'ın ve imatinib'in metabolizmasını da artırır. BU bulgular, sarı kantaronun addı geçen kanser ilaçları ile etkileşerek onların etkililiklerini azaltabileceği kanıtlamaktadır.

Tablo 8. Klinik ve preklinik araştırma bulgularına göre bazı bitkisel/destek/doğal ürünlerin farklı türlerdeki sitokrom P450 izoformları üzerine etkisini özetleyen tablo (Zuo H-L, Huang H-Y, Lin Y-C-D, Cai X-X, Kong X-J, Luo D-L, Zhou Y-H, Huang H-D. Enzyme activity of natural products on cytochrome P450. Molecules 2022; 27, 517'den uyarlanmıştır, kaynakların ayrıntısı için lütfen bu derlemeye bakınız) (8).

Bitkisel/destek/doğal ürün	CYP450 türü	CYP450	Etki	Yöntem
Deve diken (milk thistle) ekstresi	insan	CYP3A	inhibisyon	In vitro
		CYP1A2 ,CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5	-	Klinik araştırma
		CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4	inhibisyon	In vitro
Deve diken	insan	CYP2C9	inhibisyon	In vitro
		CYP2C8	inhibisyon	In vitro
Deve diken flavolignan analogları	insan	CYP2C9, CYP3A4/5	inhibisyon	In vitro
Deve dikeninin sulu / metanolik ekstraktları	insan	CYP2C9, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4	inhibisyon	In vitro
Siyah yılankökü (Actaea racemosa)	insan	CYP2D6, CYP3A4	-	In vitro
Siyah yılankökünün ticari etanol ekstraktları	insan	CYP2C19	inhibisyon	In vitro
	insan	CYP2D6, CYP3A4	inhibisyon	In vitro
Sarımsak, ekinezya, cüce palmye, siyah yılankökü, kedi otu, turnayemişi metanolik özütü	insan	CYP2C8	inhibisyon	In vitro
Kırmızı ginseng	insan	CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6	-	Klinik araştırma
Panax ginseng	insan	CYP3A	indüksiyon	Klinik araştırma
Kore ginsengi	insan ve fare	CYP3A CYP2D	indüksiyon inhibisyon	In vitro
Danshen (Çin adaçayı)	insan	CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4	inhibisyon	In vitro
Danshen (Çin adaçayı) kapsülleri	insan	CYP3A4	-	Klinik araştırma
Danshen (Çin adaçayı)	insan	CYP1A2	inhibisyon	In vitro ve klinik
Danshen (Çin adaçayı) özütü	sıçan	CYP3A	-	In vivo
Danshen (Çin adaçayı) bileşenleri	insan	CYP2C8, CYP2J2	inhibisyon	In vitro

Sonuç

Bitkisel / Destek ürünlere ilişkin önemli bir husus da bu maddelerin ülkemizde geri ödeme kapsamında olmaması nedeniyle maliyetinin hasta tarafından üstlenilmesi ve özellikle sözdebilimcilerin (*pseudoscience*) suistimaline açık bulunmasıdır. Özellikle bu ürünlerin “doğal ürün” adı altında anılarak, sanki modern ilaçların sahip olmadığı bir güvenlik profiline sahip olduğu algısı yaratılmaktadır. Modern toplum bireylerinin, günümüzde bilim ve teknolojiye tüm ilerlemelere karşın hala ölüm gerçeğiyle yüz yüze olması, soğuk algınlığı gibi en basit hastalıkların bile kendisi için hala sorun oluşturması, COVID-19 örneğinde görüldüğü üzere bir pandemi ile yüzleşmesi gibi nedenlerle modern tıp yaklaşımına alternatif aradığı ve bu tür “doğal” sıfatlı ürünlere ilgisinin arttığı görülmektedir. Binyıllardır kullanılmakta olan bitkisel ürünleri, doğal kaynaklı destek ürünleri dogmatik ve kategorik olarak dışlamak da bir çözüm değildir. Bu noktada yapılması gereken bu tür bitkisel / destek / doğal ürünlerin de tıpkı modern tıp ilaçları gibi, etkililik, güvenlik, farmakodinamik, farmakokinetik profillerinin bilimsel ölçütlerle incelendikten ve değerlendirildikten sonra kullanımlarına ruhsat verilmesidir. İnsan sağlığı ile ilgili olan her tür ürünün ruhsatlandırılma ve ruhsat-sonrası izlem süreci Sağlık Bakanlığının denetiminde olmalıdır. Zira bitkisel/destek/doğal ürünlerin reçeteli ilaçlarla etkileşimleri, onların etkililik ve güvenlik profillerini değiştirmekte ve insan sağlığı için çok önemli sonuçlara neden olmaktadır (9-12).

Kaynaklar

1. Kohn OF, Lew SQ, Wong SS, Sam R, Chen H-C, Raimann JG, Leehey DJ, Tzamaloukas AH, Ing TS. Using herbs medically without knowing their composition: are we playing Russian roulette? Curr Med Res Opin 15 APR 2022; <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2061706> Article ST-0733.R1/2061706.
2. Fears R, Griffin GE, Larhammar D, Ter Meulen V, van der Meer JWM. Globalization of traditional Chinese medicine: what are the issues for ensuring evidence-based diagnosis and therapy? J Intern Med. 2020;287(2):210–213.
3. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. Arch Toxikol 2020;94:3671–3722.
4. Ahmed S, Khan H, Mirzaei H, Hasan MM, Eddouks M, Daglia M. Herbal Drug Interaction: Mechanistic Details through Pharmacokinetic Portfolio. CNS Neurol Disord Drug Targets 2021;20(8):677–686.
5. Sharma AK, Kapoor VK, Kaur G. Herb–drug interactions: a mechanistic approach. Drug Chem Toxicol 2022; 45:2, 594–603.

6. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 138: 103-141.
7. Fasinu PS, Rapp GK. Herbal interaction with chemotherapeutic drugs-A focus on clinically significant findings. *Front Oncol* 2019; 9, Art no. 1356.
8. Zuo H-L, Huang H-Y, Lin Y-C-D, Cai X-X, Kong X-J, Luo D-L, Zhou Y-H, Huang H-D. Enzyme activity of natural products on cytochrome P450. *Molecules* 2022; 27, 517.
9. Petersen MJ, Bergien SO, Staerk D. A systematic review of possible interactions for herbal medicines and dietary supplements used concomitantly with disease-modifying or symptom-alleviating multiple sclerosis drugs. *Phytotherapy Research*. 2021;35:3610–3631.
10. Zuo H-L, Linghu K-G, Wang Y-L, Liu K-M, Gao Y, Yu H, Yang F-Q, Hu Y-J. Interactions of thrombotic herbal medicines with western cardiovascular drugs. *Pharm Res* 2020; 159, 104963.
11. Rombola L, Scuteri D, Marisila S, Watanabe C, Morrone LA, Bagetta G, Corasaniti MT. Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and drugs: Their mechanisms and clinical relevance. *Life* 2020; 10: 106, DOI:10.3390/life10070106.
12. Mohammadi S, Asghari G, Emami-Naini A, Mansourian M, Badri S. Herbal supplement use and herb-drug interactions among patients with kidney disease. *J Res Pharm Pract* 2020; 9:61-7.

AKILCI İLAÇ KULLANIMI İÇİN DOĞRU BİLGİNİN ÖNEMİ: YAŞLILIK DÖNEMİNE ÖZEL DEĞERLENDİRMELER

Prof. Dr. Dilek ASLAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Hastalıklarla mücadelede hastalığın hangi aşamada olduğuna göre koruyucu halk sağlığı yaklaşımlarının önemi vardır. Örneğin; hastalıkların henüz oluşmadığı dönemde hastalıkların nedenlerinin ortadan kaldırılmasına yönelik önlemler öne çıkarken hastalığın olduğu dönemlerde erken tanı seçeneklerine yönelik önlemler öncelik kazanır (1). Hastalıklara erken evrede tanı konulduğunda bir an önce tedavi seçeneklerinin düzenlenmesi gerekir. Bu sayede hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonların önlenmesi söz konusu olur. Tedavi seçenekleri arasında “hastalığa uygun ilaç kullanımı” önemli bir önceliklidir. İlaçla tedavinin doğru planlanması, zamanında ve etkili bir sonuç alabilmek amacıyla uygulanması için “**akılcı ilaç kullanımı**”¹ kavramı modern tıbbın halk sağlığı için öncelikli olarak kabul ettiği konular arasındadır. Akılcı ilaç kullanımı ile ilgili küresel yaklaşımlar uzun yıllardan bu yana çalışılmaktadır (2). İlk sentetik ilacın 1897 yılında piyasaya sürüldüğü ifade edildiği (3) dönemden bu zamana kadar ilaçlar ve doğru kullanımı konusunda önemli gelişmeler yaşanmıştır.

Akılcı ilaç kullanımı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “*Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en uygun maliyetle ve kolayca sağlayabilmeleri*” şeklinde tanımlanmaktadır (4). İlaçlara erişimin eşitlik² ve hakkaniyet³ temelinde sağlanması, ilaçlarla ilgili doğru bilgilerin herkes tarafından anlaşılması, gerekli olmayan durumlarda ilaçların kullanılmaması, ilaç kullanımının hekim, eczacı gibi konu ile ilgili yetkinliği olan bir sağlık profesyoneli tarafından yönetilmesi ve yönlendirilme-

1 rationale use of medicine

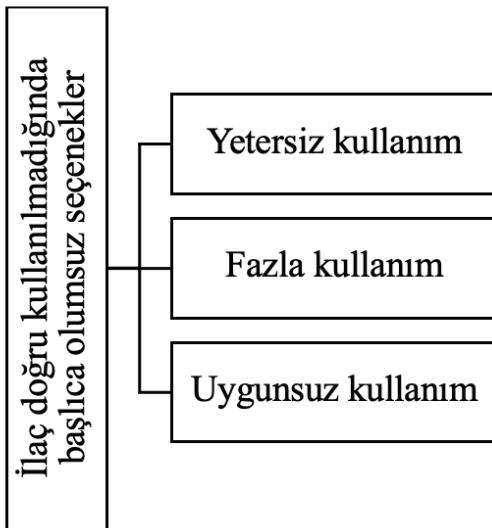
2 equality

3 equity

si gibi temel adımların doğru bir şekilde atılması ilaçların doğru, zamanında, vb. kullanımı için bilinmesi gereken önemli konular arasındadır.

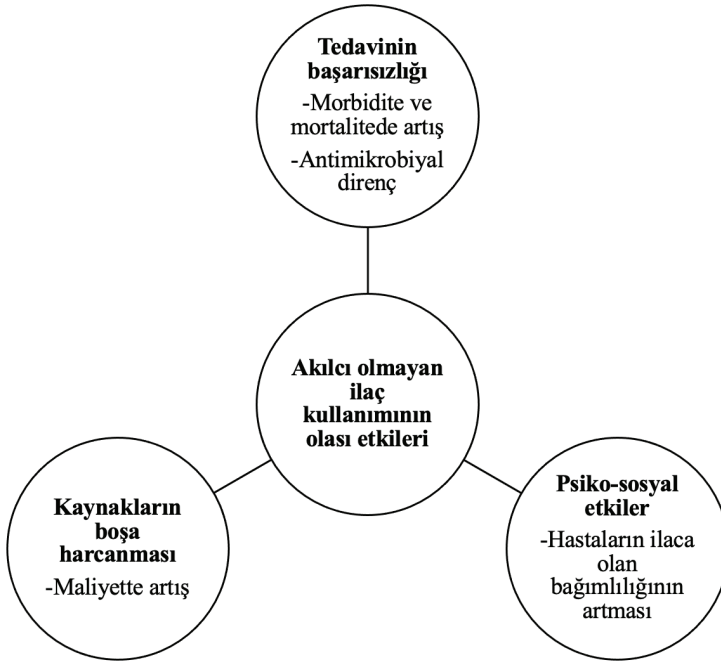
Akılcı ilaç kullanımı ile ilgili tıbbi farmakoloji başta olmak üzere tıp ve sağlık alanında çok sayıda sağlık disiplini çalışmalarını sürdürmektedir. Dolayısıyla, bu konu, ilaçların keşfinden ve birey ve/veya toplumlar tarafından kullanılmaya başlanmasından bu yana multidisipliner ve interdisipliner bir çalışma alanıdır.

Yirmi birinci yüzyılda akılcı ilaç kullanımı ile ilgili doğruların açık ve net olmasına rağmen DSÖ tarafından yapılan tahminlere göre dünyada bütün ilaçların yarısından fazlası uygunsuz şekilde reçete edilmekte, dağıtılmakta ya da satılmaktadır ve hastaların yarısı ilaçları doğru şekilde kullanamamaktadır. İlaçların aşırı kullanımı, yetersiz kullanımı, yanlış kullanımı elde olan yetersiz kaynakların doğru dağıtılmamasına neden olur. Kişilerin gereksinimleri olmayan ilaçları kullanmaları, gereksiz yere birden fazla/çok sayıda ilaç kullanımı, doğru dozda ilaç kullanmama, doğru formüllerin kullanılmaması, kişilerin sağlık profesyonellerine danışmadan kendi kendilerine ilaç kullanmaları, hekimlerin ilaç yazarken ve/veya önerirken güncel klinik rehberlere göre davranmamaları, yanlış doz uygulamaları akılcı olmayan ilaç kullanımı için örnekler arasındadır. Bu konuda daha genel bir perspektif Şekil 1’de sunulmuştur (5).



Şekil 1. İlaçların doğru kullanılmaması durumunda olasılıklar

Şekil 1’de yer alan olasılıkların birey ve toplum açısından istenmeyen etkileri oldukça fazladır. İlaçlar doğru ve zamanında kullanılmadığında hastalıklar tedavi edilemez, bulaşıcı hastalıkların yayılması hızlanır, antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişir, hastalıklar ilerler, toplumda tedavi seçeneklerine ve bilime olan güven sarsılır, kanıta dayalı tedavi seçeneklerinin yerini kanıta dayalı olmayan uygulamalar alabilir, yanlış kullanım sonucu ölüm görülebilir, hastalıkların birey ve/veya toplum açısından maliyeti artar. Ofori-Asenso ve Agyeman (2016) tarafından belirtilen akılcı olmayan ilaç kullanımının olası etkileri Şekil 2’de sunulmuştur (6).



Şekil 2. Akılcı olmayan ilaç kullanımının olası sonuçları⁴ (6)

Akılcı olmayan ilaç kullanımının sonuçları değerlendirildiğinde, akılcı ilaç kullanımının bireye yönelik olduğu kadar toplumsal bir gereksinim olduğu da açıkça görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, akılcı kullanımını teşvik etmek amacıyla aşağıda yazılı olan temel önerileri sunmaktadır (5):

4 Ofori-Asenso ve Agyeman, 2016

- İlaç kullanımına ilişkin politikaları koordine etmek için çok disiplinli ulusal bir yapının oluşturulması
- Klinik rehberlerin kullanımı
- Ulusal temel ilaç listesinin geliştirilmesi ve kullanımı
- İlaç ve tedavi komitelerinin kurulması
- Lisans eğitiminde probleme dayalı farmakoterapi eğitiminin yer alması
- Yetkilendirmenin bir koşulu olarak hizmet için tıp eğitimlerinin sürdürülmesi
- Danışmanlık, denetim ve geribildirim
- İlaçlar hakkında “bağımsız” bilgilerin kullanılması
- İlaçlar konusunda halk eğitimi
- Her yere nüfuz etmiş mali teşviklerden kaçınılması
- Zorunlu (yasal) düzenlemelere uyulması
- İlaçların ve personelin mevcudiyetini sağlamak için yeterli düzeyde kamu desteğinin sağlanması

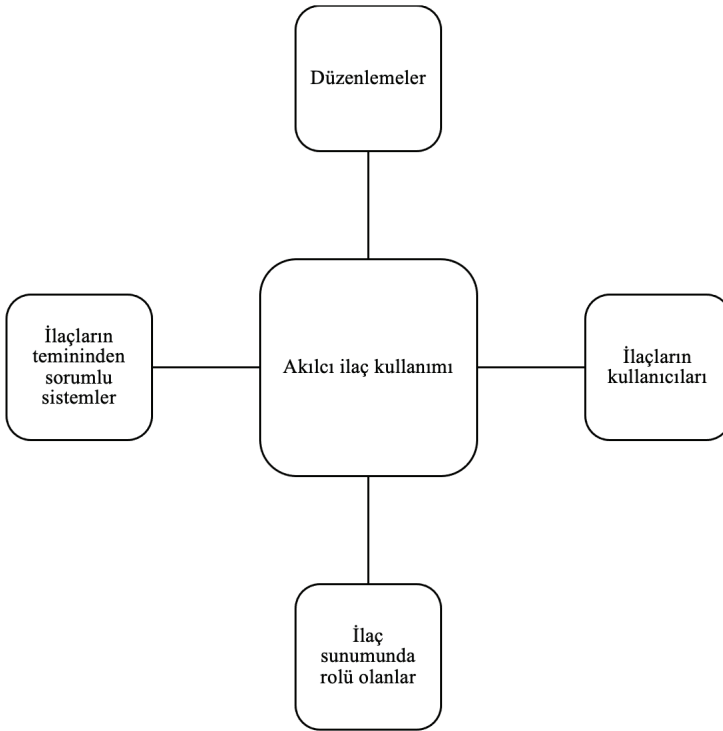
Akılcı ilaç kullanımının yukarıda tanımlanan bütünlükte sağlanabilmesi için etkileyen koşulları, tarafları ve sorumluluklarını iyi anlamak gerekir. Sürecin temel bileşenleri olarak gerekli kamusal düzenlemeler, ilaçları önerenler/sunanlar, ilaçları kullananlar, ilaçları temin eden sistemler tanımlanabilir (Şekil 3).

Şekil 3’de yer alan tarafların daha spesifik olarak tanımlanması da olanaklıdır. İlacın kullanımına karar veren hekim, ilacın hastaya ulaşmasını sağlayan ve ilaçla ilgili danışmanlık veren eczacı, ilacı uygulayan hemşire, diğer sağlık personeli, hastanın kendisi, hastaların yakınları, ilaç üreten sektör, ilaçların düzenlenmesini sağlayan otoriteler, meslek örgütleri, akademi, medya, sivil toplum örgütleri akılcı ilaç kullanımında sorumluluğu olan temel bileşenler olarak tanımlanmaktadır (4).

İlaçların akılcı kullanılmamasının küresel bir sorun olmasının çok çeşitli nedenleri bulunmaktadır. Bu nedenler T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (4):

1. Hastanın sorununun yanlış ya da eksik tanımlanması
2. Hastalığın tanısının hatalı yapılması
3. Tedavinin uygun planlanmaması/seçilmemesi

4. İlacın uygun seçilmemesi
5. Hastaya doğru ilaç verilmemesi
6. Reçetenin eksik ve/veya yanlış düzenlenmesi
7. İlaçlarla ilgili bilgilendirmelerin yanlış ve/veya eksik yapılması
8. Hasta ile kurulan iletişimin eksik olması
9. Hastanın uyuncu ile ilgili eksikliklerin olması ya da uyuncun olmaması



Şekil 3. Akılcı ilaç kullanımında sorumluluğu olan temel bileşenler

Yukarıda tanımlanan sorunların çok çeşitli nedenleri bulunmaktadır. Örneğin bu nedenler arasında yer alan; kullanılması önerilen ilaçlarla ilgili bilgilerin eksik, yanlış, fazla, güncelliğini yitirmiş, vb. olması akılcı ilaç kullanımı önünde engel oluşturabilmektedir. Bu sorun ilaç sistemleri, ilacı öneren ve ilacı kullanan kişiler arasında herhangi bir yerde görülebilir. Medya, sosyal medya, uzman olmayan kişi, vb. kaynakların toplumda ilaç kullanımı ile ilgili yanlış davranışların yayılmasına katkı sağladığı bilinmektedir. Bilgi yanlış

olduğunda, davranışın da yanlış olması anlaşılır bir durumdur, mutlaka önlenmelidir.

Bilgiye erişimde kimi zorlukların olduğu bilinmektedir. Toplumda bazı gruplara bilgiye erişim açısından öncelik sağlamak gerekebilir. **Yaşlılık döneminin** böylesi bir önceliği bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, 65 yaş ve üzeri dönemi yaşlılık dönemi olarak tanımlamaktadır (8). Yaşlılık döneminde sağlıklı olmak, sağlıklı yaşlanmak temel bir hedeftir. Sağlıklı yaşlanmak DSÖ tarafından yaşlılık döneminde iyilik halinin sağlanması için fonksiyonel kapasiteyi geliştirme ve sürdürme süreci olarak da tanımlanmaktadır. Fonksiyonel kapasite ise bireylerin temel ihtiyaçların karşılanması, öğrenmek, gelişmek, karar vermek, hareket kapasitesine sahip olmak, sosyal ilişkiler kurmak ve sürdürmek, topluma katkıda bulunmak gibi yetenekleri kapsar. Yaşlılık döneminde hastalıkların olmaması ya da var olan hastalıkların kontrol altında olması hedefler arasındadır (9). Yaşlılık döneminde bu hedeflerin sağlanabilmesi için doğru bilgi gereksinimi öne çıkmaktadır. Bu dönemde bireylerin bilgi gereksinimleriyle ilgili bazı gerekçeleri aşağıda sunulmuştur:

1. Yaşlılık dönemi kalp ve damar hastalıkları, kanser, solunum sistemi hastalıkları ve diabetes mellitusun içinde olduğu bulaşıcı olmayan hastalıklar açısından riskli bir dönemdir (10).
2. Yaşlılık döneminde multimorbidite görülmektedir (11).
3. Yaşlılık döneminde komorbid hastalıklar mevcuttur (12).
4. Yaşlı bireyler arasında görme ve işitme kaybı nedeniyle iletişim sorunları yaşanabilmektedir, bilgiye erişim kesintiye uğrayabilmektedir.
5. Yaşlı bireylerin sağlık hizmetlerine erişimi konusunda sorunlar olabilmektedir (13).
6. Sağlık okuryazarlığı düzeyinin yaşlılık döneminde toplumun geneline göre daha düşük olduğu ifade edilmektedir (14).
7. Sağlık okuryazarlığının düşük olması yaşlılık döneminde ilaç uyumunu (*medication adherence*) olumsuz etkilemektedir (15).
8. Sağlık arama davranışı açısından yaşlı bireylerin kanıta dayalı olmayan kaynaklara yönelebilecekleri ifade edilmektedir (16).

Bu durumların herhangi birisinin görülmesi yaşlılık döneminde doğru ilacın doğru dozda, doğru zamanda alınmasının önünde engel oluşturur. Sorunlar

arasında işaret edilen bilgi eksikliği, hatalı bilgi edinme, yanlış bilgi kaynaklarına yönelim, kanıta dayalı olmayan bilgiler, vb. akılcı ilaç kullanımını engelleyen “eksik/yanlış/kanıta dayalı olmayan/vb. bilgileri de içeren infodemi kaynaklı sorunlardır. **İnfodemi**, özellikle salgın gibi kriz anlarında yanlış, eksik bilgi, çarpıtılmış bilgi, kanıta dayalı olmayan bilgi, güncelliğini yitirmiş bilgi, bilgi bolluğu, vb. ayrıntılarını tanımlar (17,18). İnfodemi önlenemez. Önlenemediğinde, yaşlılık döneminde de önemli bir amaç olan “akılcı ilaç kullanımı” hedefi başarılamaz. İnfodemi nedeniyle yaşlı bireyler;

1. Kendileri için doğru ilaç seçeneklerine ulaşamayabilirler,
2. Doğru ilaç seçeneklerine ulaştıkları halde ilaçları doğru şekilde kullanmayabilirler,
3. İlaç yerine başka ürünlere yöneldikleri için farklı sağlık tehditleriyle karşılaşabilirler.

Yukarıda tanımlanan olumsuz seçenekler artırılabilir. Daha önce de ifade edildiği üzere, bu gibi istenmeyen durumların önlenmesi olanaklıdır. Dolayısıyla, hastaların doğru ilaçları kullanabilmeleri için doğru bilgi kaynaklarına ulaşmaları sağlanmalıdır.

Yanlış bilgi ile mücadele için aşağıdaki adımların tamamlanması önerilmektedir (19):

1. Kaynağın kontrol edilmesi
 - a) Bilginin kim tarafından sunulduğu önemlidir.
2. Erişilen bilginin içeriğinin incelenmesi
 - a) Sadece bilgi/haber başlığı yanıltıcı olabilir.
3. Bilginin kim tarafından yazıldığı kontrol edilmesi
 - a) Bilgiyi paylaşan kişinin güvenilir olması gerekir.
4. Bilginin güncelliğinin incelenmesi
 - a) Bilgiler bazen geçmiş tarihli olabilir, güncelliğini yitirmiş olabilir.
5. Bilgiye gerekçe olan bilimsel kaynakların incelenmesi
6. Bilgi ile ilgili taraflı söylemler olup olmadığının kontrol edilmesi
 - a) Bilginin tarafsızlığından emin olmak gerekir.
7. Erişilen bilginin veri doğrulama kaynakları aracılığıyla kontrol edilmesi
 - a) Kontrol edilebilecek veri doğrulama kaynaklarına ihtiyaç vardır.

Doğru bilgiye erişimle ilgili sorumluluğun birden fazla tarafta olduğu unutulmamalıdır. Bu konuda, toplumda sağlık okuryazarlığının, dijital okuryazarlığın yüksek olması, bireylerin sağlık arama davranışını yönlelteceği kaynakları doğru olması, sağlık profesyonellerinin iletişim becerilerinin yeterli olması, sağlık profesyonellerinin alan yetkinliklerinin yüksek olması, yanlış bilgi sunulmasını önleyen mekanizmaların kurulmuş olması öncelikli konular arasındadır. Son dönemlerde “bilim okuryazarlığı” da vurgulanan konular arasındadır. Bilimin gelişimi, değişimin gerekçeleri, ilerleyişi, kanıtların oluşumu gibi konularda toplumun farkındalığının artırılması ve bu gibi etkinliklere toplum katılımının sağlanmasının önemi üzerinde durulmaktadır (20). Önerilen yaklaşımlar toplumun her kesimi için geçerli olmakla birlikte, toplumdaki bireyler arası farklılıklara göre uyarlamalar yapılmalıdır. Dolayısıyla, yaşlılık döneminin uyarlamaların yapılması gereken öncelikli bir dönem olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Kisling LA, M Das J. Prevention Strategies. [Updated 2021 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [Internet] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537222/?report=classic>
2. WHO, Promoting rational use of medicines: core components [Internet] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67438/WHO_EDM_2002.3.pdf
3. WHO, Medicines. [Internet] https://www.who.int/health-topics/medicines#tab=tab_1
4. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Akılcı ilaç kullanımı. [Internet] http://www.akilciilac.gov.tr/?page_id=599
5. WHO, Promoting rational use of medicine (2002) [Internet] <https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines>
6. Ofori-Asenso R, Agyeman AA. Irrational use of medicines-a summary of key concepts. *Pharmacy (Basel)*. 2016;4(4):35.
7. Al Khaja KAJ, AlKhaja AK, Sequeira RP. Drug information, misinformation, and disinformation on social media: a content analysis study. *J Public Health Policy* 2018 Aug;39(3):343-357.
8. Men Ageing and Health, Achieving health across the life span. WHO publications, 1999, p 10. [Internet] http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66941/WHO_NMH_NPH_01.2.pdf?sequence=1
9. WHO, Healthy aging and functional capacity. [Internet] <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/healthy-ageing-and-functional-ability>
10. WHO, Noncommunicable diseases. [Internet] <https://www.who.int/westernpacific/about/governance/regional-director/ncds-and-ageing>

11. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011 Sep;10(4):430-9.
12. MacNee W, Rabinovich RA, Choudhury G. Ageing and the border between health and disease. *Eur Respir J* 2014 Nov;44(5):1332-52.
13. Temple J, Batchelor F, Hwang K, Stiles J, Engel L. Barriers to health care reported by carers of older Australians: new evidence from the 2018 Survey of Disability, Ageing and Carers. *Aust J Prim Health* 2021 Jun;27(3):221-227.
14. McCaffery KJ, Dodd RH, Cvejic E, Ayrek J, Batcup C, Isautier JM, Copp T, Bonner C, Pickles K, Nickel B, Dakin T, Cornell S, Wolf MS. Health literacy and disparities in COVID-19-related knowledge, attitudes, beliefs and behaviours in Australia. *Public Health Res Pract* 2020 Dec 9;30(4):30342012.
15. Schönfeld MS, Pfisterer-Heise S, Bergelt C. Self-reported health literacy and medication adherence in older adults: a systematic review. *BMJ Open* 2021 Dec 16;11(12):e056307.
16. Zeng Y, Wan Y, Yuan Z, Fang Y. Healthcare-Seeking Behavior among Chinese Older Adults: Patterns and Predictive Factors. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Mar 14;18(6):2969.
17. WHO, Infodemic [Internet] https://www.who.int/health-topics/infodemic#tab=tab_1
18. Aslan D. Pandemide infodemi: Kavramsal çerçeve ve mücadele. Türk Tabipleri Birliği Pandeminin İkinci Yılı Değerlendirme Raporu İçinde, TTB yayınları, 2022, pp 102-109. [Internet] https://www.ttb.org.tr/kutuphane/pandemi_2yil.pdf
19. WHO, Let's flatten the infodemic curve. [Internet] <https://www.who.int/news-room/spotlight/let-s-flatten-the-infodemic-curve>.
20. West JD, Bergstrom CT. Misinformation in and about science. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2021;118(15):118.

