

Yaşlılarda doğru ilaç kullanımı**Rational drug use in elderly**

Zeliha Kerry

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

Öz

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ortalama ve beklenen yaşam süreleri artmakta, doğum oranları azalmakta ve bununla ilişkili olarak da yaşlı nüfusun sayısı ve oranı artmaktadır. Yaşlı nüfus oranının artmasıyla yaşlılıkta sık görülen hastalıklarla daha fazla karşılaşmaktadır. Bu durum yaşlı bireylerin sağlık hizmetine başvuruları ve sağlık harcamalarını artırmaktadır. Yaşlı hastalar tedavileri sürecinde çeşitli nedenlerle ilaca ilişkin problemler açısından yüksek risk altındadır. İlaç etkisinde yaşa bağlı olarak gelişen farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler, yüksek oranda görülen çoklu ilaç kullanımı, çoklu hastalıkların varlığı ve yaşlılıkta görülen geriatrik sendromlar yaşlı bireylerde tedaviyi zorlaştırmaktadır. Yaşlılarda uygun olmayan ilaç kullanımı da oldukça yaygın görülen ciddi bir sorundur. Yaşlı hastalarda kullanımı uygunsuz ilaçlar, yaşlılarda yararlılığı düşük ve zarar verme olasılığı yüksek olan ilaçları kapsamaktadır. Bu bağlamda, önceden belirlenmiş kriterler kullanılarak uygunsuz ilaç kullanımının, polifarmasi uygulamalarının, ilaç etkileşimleri ile advers ilaç reaksiyonlarının saptanması ve engellemesinin yaşlı hastalarda güvenli ve etkili bir tedaviye katkısı olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Akılcı ilaç kullanımı, farmakokinetik, farmakodinamik, polifarmasi, yaşlanma.

Abstract

Life expectancy is increasing all over the world, as well as in our country. Since the birth rate is decreasing, the population of elderly is relatively increasing. The more increase in the elderly population, the more increase in illnesses typically observed in this age group. Therefore, the more use of health services by elderly people, the higher expenditure on health services. For several reasons, elderly people are faced to a high risk of drug-related problems during treatment. The factors that complicate the treatment of elderly patients are age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes, polypharmacy, comorbidity and geriatric syndromes. Additionally, inappropriate use of drugs in elderly patients is a common and important problem. Irrationale use of drugs include those unsuitable for elderly patients, those of little benefit and those with possible harmful effects. In this regard, with the aid of previously determined criteria and avoiding the use of both inappropriate and high risk drugs, polypharmacy, drug-drug interactions and adverse drug reactions could be detected and prevented. It should be noted that this would be a significant contribution to the effective and safe treatment of elderly patients.

Keywords: Rational drug therapy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, polypharmacy, aging,

Giriş

Nüfusun yaşlanması yaşadığımız yüzyılın önemli bir demografik olgusudur. Tüm dünyada ortalama ve beklenen yaşam süreleri artmakta, doğum oranları azalmakta ve bununla ilişkili olarak da yaşlı nüfusun sayısı ve oranı artmaktadır. Türkiye'nin demografik yapısı da 2000'li yıllardan itibaren büyük bir değişim göstermektedir. 1975 yılına kadar Türkiye nüfusunun ancak %3-4'ü 65 yaş ve üzerinde iken 2000 yılında bu nüfus tüm nüfusun %5,7'sine (3,9 milyon kişi) yükselmiştir.

Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi'ne göre bu rakam 2009 yılında %6,9 iken, en son 2011 yılında %7,3'e ulaşmıştır. Yirmi yıl sonra yaşlı nüfusun iki katına çıkması beklenmekte, 2023 yılında 65 yaş ve üzerinin %10'a yaklaşacağı öngörülmektedir (1).

Nüfusta yaşlanmanın getirdiği en önemli sonuçlardan biri hastalık yükünün artmasıdır. Yaşlı nüfus oranının artmasıyla yaşlılıkta sık görülen hastalıklarla karşılaşılması da artmaktadır. Bunlar sıklıkla bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar ve nöropsikiyatrik hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, inme, kronik solunum yolu hastalıkları, diabetes mellitus, kas-iskelet sistemi hastalıkları, demans ve depresyon yaşlılarda sık görülen hastalıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca, yaşlılığa özel hastalıklar olan geriatrik sendromlarda nüfus yaşlanmasıyla beraber sık görülmeye başlamıştır.

Yazışma Adresi: Zeliha KERRY

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova, İzmir

Enfeksiyon hastalıkları da sık görülmekle birlikte hastalıkların etkenleri ve ortaya çıkış şekli genç erişkinlere göre farklılık göstermektedir. Görme ve işitme problemleri de 65 yaş ve üzerinde sıklığı artan kronik bozukluklardandır. Yaşlılıkta kronik hastalıkların sıklığının artması sağlık hizmetine başvuruları ve sağlık harcamalarını artırmaktadır (1).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı hastalar tedavileri sürecinde çeşitli nedenlerle ilaca ilişkin problemler açısından yüksek risk altındadır. "İlaça ilişkin problemler" tanımlaması; ilaç etkisizliği, advers ilaç reaksiyonları, ilaç etkileşimleri, aşırı doz veya yetersiz dozu ifade etmek için kullanılır. İlaç etkisinde yaşa bağlı olarak meydana gelen farmakolojik değişiklikler, yüksek oranda görülen çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi), çok sayıda hekim tarafından çok sayıda reçete yazılması ve reçete yazan hekimin yaşlılarda kullanılabilir ilaçlara ilişkin bilgi eksikliğinin olabilmesi gibi değişik faktörler yaşlılarda ilaca ilişkin sorunlarda görülen yüksek riske katkı vermektedir (2-4).

Yaşlılarda uygun olmayan ilaç kullanımı oldukça yaygın görülen ciddi bir sorundur. Bir hastaya verilen tedavi rejimi farklı durumlarda "uygunsuz" olarak adlandırılabilir. Bir ilaç kabul edilemez yan etki profiline sahipse, yakın izleme gerektiriyor ve bu yapılamıyorsa, eşzamanlı kullanılan ilaçlarla önemli, ancak göz ardı edilen bir etkileşimi varsa, daha iyi bir alternatifi varsa (örneğin daha az yan etki profili, sık dozaj) ve endikasyonu yoksa uygun olmayabilir. Ancak kanıtlanmış faydası olan bir ilacın kullanılmaması da uygunsuz ilaç rejimine neden olabilir (5).

Bu bağlamda, yaşlılarda tedavinin akılcı ilaç kullanım kriterlerine göre düzenlenmesi, düzenlenen tedavinin tekrar tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, akılcı ilaç kullanımını "*hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun ilaçları, kişisel gereksinimlerini karşılayan dozlarda, yeterli bir süre boyunca, kendilerine ve topluma en az maliyet ile kullanmaları*" olarak tanımlamaktadır (6,7). Bu tanım kapsamında, yaşlılarda, tanı konup tedavi hedefleri belirlendikten sonra, en uygun ilacın etkililik, uygunluk, güvenilirlik ve maliyet kriterlerine göre uygun doz ve tedavi süresi belirlenerek seçilmesi, reçetenin yazılması, hastanın ilacın etkileri/kullanımı ile ilgili bilgilendirilmesi ve tedavinin izlenmesi gerekmektedir. Bu süreçte klinik ve evde bakım olmak üzere bütün hasta tedavi ve bakım ortamlarında, hekim, eczacı (ve/veya klinik eczacı) ve hemşire yaşlı hasta veya yakını ile işbirliği içinde olmalıdırlar. Diğer yandan tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hekim ve eczacının reçete yazma ve karşılamaya ilişkin geleneksel rollerinin büyük ölçüde değiştiği ve bu bağlamda sorumlulukların paylaşımının da giderek arttığı bilinmektedir. Yaşlı hastalarda multidisipliner ekiplerin yaşlı hastaların tedavisindeki karmaşık ve zor süreci karşılamaya ve ortaya çıkan

sorunları çözmeye daha fazla yatkın olduğu artık kabul edilmektedir (8-10).

Yaşlılarda Doğru İlaç Kullanımında Dikkate Alınması Gereken Durumlar

Yaşlılarda ilaç tedavisinin yönetilmesinde her zaman zorluklar yaşanır. Bu durum çoğu zaman hekimlerin, reçete yazarken karar verme aşamasında temel alabilecekleri kanıtların yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır. Çok sayıdaki randomize, kontrollü deneylerde yaşlı hastalar deney dışı kalmıştır. Hatta, bazı durumlarda spesifik olarak geriatrik popülasyonda yürütülmesi planlanan çalışmalarda bile araştırmaya yalnızca kısmen sağlıklı gönüllülerin alındığı dikkati çekmektedir.

Yaşlı hastalarda reçete edilen ilaçların dozları çoğunlukla yaşlı olmayan ve/veya daha genç bireylerde uygulanan dozlardan daha düşüktür. Bu durum genellikle yaşlılarda var olduğu düşünülen çok sayıdaki komorbidite, ilacın eliminasyonunun azalması düşüncesi ve olası ilaç-ilac etkileşimleri ile ilişkilidir. Ancak, bu tür doz ayarlamaları son derece empiriktir ve tedavide kullanılan ilacın terapötik doz altındaki (subterapötik doz) uygulamalarına neden olur (11).

1. Yaşlanma ve kırılabilirlik (Frailty)

Fizyolojik yaşlanma, "organ sistemlerindeki fonksiyonel ünitelerin (örneğin böbreklerde nefron, akciğerlerde alveoller ve beyinde nöronlar gibi) zamana bağlı olarak kaybı" biçiminde tanımlanabilir. Buna karşit olarak, kırılabilirlik, "bireyde çoklu organ sistemlerinde meydana gelen progresif azalmanın fonksiyon kaybına, fizyolojik rezervin azalmasına ve hastalıklara ve ölüme olan korunmasızlığın artmasına neden olan bir süreç" biçiminde tanımlanmaktadır (11). Son yıllarda bu iki tanım arasındaki farkın dikkate alınması, aslında yaşlı bireylerden çok kırılabilir yetişkinlerin ayırılmasına neden olmuştur. Böylelikle kırılabilir yetişkinlerin sağlık bakım kaynaklarının en önemli kullanıcıları oldukları gerçeği ortaya çıkmıştır. Bu kapsamda, tedavinin ilk aşamasında, reçete yazma sürecinde sadece yaşın dikkate alınmasının zorluklar gösterdiği açıktır; 63 yaşındaki eve bağımlı bir hasta, 78 yaşında ve hala kısmi zamanlı çalışmayı sürdüren bir bireyden daha kırılabilir olabilir.

2. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Değişiklikler

Farmakokinetik genel anlamda bir ilacın vücut içindeki dağılımını ifade eder. İlaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılımı normal yaşlanma sürecinden ve artan yaş ile birlikte gelişen hastalık durumlarından etkilenebilir (4,12).

ABSORPSİYON: Tartışılan dört farmakokinetik parametreden biri olan absorpsiyon yaş ile birlikte gelişen doğal değişikliklerden en az etkilenen parametre gibi görünmektedir. İlaçların sistemik dolaşıma

absorpsiyonu, oral preparatlarda olduğu gibi bağırsaklar aracılığı ile veya deri, kas, subkutan tabaka veya akciğerler aracılığı ile de olabilir.

Gastrointestinal kanalda yaşa bağlı olarak meydana gelen değişiklikler ilaçların absorpsiyonunu etkileyebilir. Gastrik pH artar, intestinal kan akımı azalır ve ilişkili olarak lokal nöronal kontrolün kaybı nedeniyle gastrik boşalma zamanı ve hem aktif hem de pasif transport mekanizmalarında sorunlar görülebilir. Gastrik asid yapımı azalmıştır. Demir, kalsiyum ve vitamin B12 gibi bazı besin desteklerinin aktif difüzyonunun azaldığına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte pasif olarak absorbe edilen ilaçların pek çoğunun etkilenmediği düşünülmektedir. Örneğin penisilin, diazepam, lorazepam, metronidazol, indometazin gibi yaşlılardaki absorpsiyonunun genç bireylerdeki absorpsiyonundan farklı olmadığına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (13).

Diğer uygulama yolları: Transdermal uygulama giderek yaygın olarak artmaktadır ve yaşlı bireylerde çeşitli müstahzarlar reçete edilmektedir. Bu bağlamda, derinin lipid bileşimi ve stratum corneum'daki değişiklikler, sebaköz bez aktivitesindeki değişiklikler ve dermis ile epidermiste meydana gelebilen değişiklikler ilaç absorpsiyonunu etkileyebilir. Lipofilik ilaçlar (örneğin estradiol) hidrofilik ilaçlara (örneğin asetilsalisilik asit) oranla yaşlanmadan daha az etkileniyor gibi görünmektedir. Bunların yanı sıra yaşlı bireylerde inhalasyon yoluyla kullanılan ilaçların absorpsiyonu göğüs duvarının kompliyansının ve/veya alveolar yüzey alanının azalmasından kaynaklanarak azalabilir. İnhalasyon preparatları kullanan yaşlı bireylerde eşlik eden hastalıklar olarak Parkinson hastalığı veya osteoartrit varlığında preparatın uygun biçimde kullanımı son derece önemlidir.

Bu bağlamda aşağıdaki genellemeler yapılabilir:

- Oral yoldan verilen bir ilacın absorpsiyon oranı yaşlı ve genç bireylerde benzer olabilir.
- Absorpsiyon hızı yaşlı bireylerde azalmış veya değişmemiş olabilir.
- İlk geçiş eliminasyonuna uğrayan ilaçların (örneğin labetalol, nifedipin ve verapamil) yaşlılardaki absorpsiyonu artmış olabilir.
- İlaçların transdermal absorpsiyonları incelenmelidir.

DAĞILIM: İlaçların vücuttaki dağılımını etkileyen çok sayıda değişiklik yaşlanma ile birlikte gelişmektedir. Bu değişikliklerin en önemlilerinden biri kalp debisinde meydana gelen azalmadır. Bu azalma, periferik vasküler direncin artmasına ve orantılı olarak hepatik ve renal kan akımının azalmasına neden olur. Ancak koroner arter hastalığı veya bireyi güçsüzleştiren sağlık sorunları olmayan yaşlılarda kalp debisindeki azalma önemsiz düzeydedir. Diğer yandan vücut sıvılarının bileşiminde yaşla meydana gelen değişiklikler ilaçların dağılım

hacmini etkiler ve bununla ilişkili olarak ilaçların yarı ömrü ve etki süreleri değişir. Total vücut sıvısının ve yağsız vücut kütlelerinin azalması sonucu dağılım hacmi dar olan bazı ilaçların (alkol, digoksin gibi) kan konsantrasyonları artar ve bu ilaçların yaşlılarda toksisite potansiyeli artar.

Proteinlere bağlanma: Albümin ve α -1-asid glikoprotein plazmada bulunan iki önemli ilaç bağlayan proteindir. α -1-asid glikoprotein kanser, inflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere yaşa-bağlı olarak gelişen çok sayıda hastalıkta düzeyi artar ve bu nedenle lidokain, propranolol ve diğer bazı ilaçların serbest ilaç fraksiyonu azalabilir. Yaşlı bireylerde albümin düzeyi %20 oranında azalabilir; naproksen, fenitoin ve warfarin gibi ilaçların serbest ilaç fraksiyonları artabilir (14).

P-glikoprotein (P-gp): P-glikoprotein böbrek, bağırsak ve kan-beyin engeli başta olmak üzere çok sayıda dokuda bulunan membrana bağlı bir proteindir. Ksenobiyotikler için bir dışa atım pompası olarak işlev görür. Yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda kan-beyin bariyerinde P-gp'nin aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir; bu durumda P-gp'nin substratı olan verapamilin ve diğer ilaçların etkisine yaşlanan beynin daha duyarlı olduğu düşünülmektedir.

METABOLİZMA: İlaçlar deri, bağırsaklar ve akciğerler olmak üzere çeşitli organlarda metabolize edilir; ancak en önemli organ karaciğerdir. Çok sayıda ilaç vücuttan atılmadan önce karaciğerde biyotransformasyon ile daha fazla suda-çözünür bileşikler haline getirilir (8,14).

Karaciğerin ilaç metabolize etme kapasitesi yaşa bağlı olarak fazlaca değişmez. Ancak bazı ilaçların hepatik klerensinde yavaşlama olabilir. Yaşlanma ile gelişen önemli değişiklikler mikrozomal enzimler tarafından gerçekleştirilen Faz I reaksiyonlarında meydana gelir. Bu reaksiyonlar oksidasyon, indirgenme ve hidrolizdir. Faz II reaksiyonlarında (konjugasyon, asetilasyon, glukuronidasyon) değişiklik söz konusu değildir. Bu nedenle klordiazepoksid, diazepam, klorazepat, prazepam gibi benzodiazepinler oksidatif metabolizmaya uğradıklarından yaşlılıkta bu ilaçların hepatik klerensi azalmış, yarı ömürleri uzamıştır. Oysa oksazepam, lorazepam, temazepam gibi konjugasyonla hepatik eliminasyona uğrayan benzodiazepinlerde bu durum söz konusu değildir.

Hepatik klerensteki değişiklikler bazı ilaçlar için karaciğer kan akımında azalmadan da kaynaklanmaktadır. Bunlar arasında özellikle karaciğerden ilk geçişte yüksek oranda metabolize olan propranolol gibi β -blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, imipramin gibi trisiklik antidepressanlar, major tranquilizanların çoğu, nitratlar ve lidokain gibi ilaçlar sayılabilir.

Diğer taraftan, ilerleyen yaşla birlikte karaciğerin alkol, viral hepatitler gibi hasar oluşturuca tehditlere karşı

rejenerasyon kapasitesi azalmıştır. Ayrıca yaşlıda malnutrisyon veya kalp yetmezliği gibi hepatik fonksiyonları etkileyebilecek hastalık görülme sıklığı da artmıştır. Bu nedenle yakın geçmişte karaciğer hastalığı geçirmiş olan, belirgin nutrisyon eksikliği bulunan veya kalp yetmezliği olan yaşlı bir bireyde primer olarak karaciğerden atılan ilaçlar kullanılırken dikkatli olmak gerekir.

ATILIM: İlaçlar idrar, feçes, safra veya akciğerler yolu ile elimine edilebilirler. Bu mekanizmalar arasında böbrek yolu ile itrah yaşlılarda özel bir öneme sahiptir. Bu bağlamda, yaşa bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler nedeniyle, atılım (itrah) en çok etkilenen farmakokinetik parametredir. İlaçların vücuttan atılımında temel ve en önemli rolü oynayan böbrek olduğu için bu organda yaşa bağlı olarak meydana gelen değişiklikler son derece önemlidir. Böbrekte meydana gelen değişiklikler temelde aterosklerotik değişiklikler ve kalp debisinin azalmasına bağlı olan renal perfüzyondaki azalmadır. 25 ve 65 yaş arasında renal perfüzyon % 40-50 oranında azalır. Renal perfüzyon azalmasına glomerüler filtrasyon hızı ve üre klerensi azalması eşlik eder. Böbreğin idrarı konsantre etme kapasitesi azalır. Tübüler sekresyon kapasitesi ve kreatinin klerensi de azalır (14).

Diğer yandan yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelen **farmakodinamik değişiklikler** yaşlı bireylerin tedaviye olan duyarlılığının artmasına (ancak bazı durumlarda da azalmasına) neden olmaktadır. Duyarlılık artışı en çok santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar için geçerlidir. Örneğin yaşlı bireylerde nöroleptik ilaçların kullanımında ekstrapiramidal belirtiler, deliryum ve postural hipotansiyon gibi yan etkiler artar; buna karşılık benzodiazepinlerin kullanımı sırasında uyku hali ve konfüzyon artar. Diğer yandan yaşlı bireylerde β reseptör agonist ve antagonist ilaçlara azalmış yanıt görülür.

Yaşlı hastalarda hipovolemi, kalp debisinin azalması, renal kan akımının azalması ve diüretik tedavi renin-anjiyotensin aldosteron sistemini aktive eder. Esansiyel hipertansiyonun tedavisi için kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile bu sistemin bloke edilmesi barorefleks mekanizmasında yetersizliğe ve kısmen bradikinin birikimine bağlı olarak tedavinin başlangıcında ciddi hipotansiyona neden olabilir. Ayrıca yaşlı hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etkili antihipertansif ajanlar hipertansiyon tedavisinde daha az etkilidir. Bunun yanı sıra, yaşlılarda K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması oral antikoagülan bir ilaç olan warfarinin duyarlılığında artışa yol açar. Yaşlı bireylerde warfarinle antikoagülan tedaviye düşük dozda başlanması ve hedeflenen INR düzeyine ulaşıncaya kadar dozun kademeli ve yavaş olarak artırılması uygundur (15).

3. Farmakogenetik

Farmakogenetik, ilaç uygulamasına verilen bireysel farklılığı açıklamak üzere genetik farklılığa odaklanan genetik bilimlerin klinik uygulaması olarak değerlendirilmektedir. Bu kapsamda farmakogenetik, hem terapötik etkinlik hem de advers ilaç reaksiyonları açısından, bireyin ilaca yanıtını etkilediği bilinen, ilaç reseptörleri, ilaç sinyal transdüksiyon ve metabolizma yolları ile transport sistemlerindeki genetik farklılıklara işaret etmektedir. Klinik olarak ilaçlara önemli orandaki farklı yanıt sitokrom P450 enzim sistemindeki genetik polimorfizm ile ilişkili farmakogenetik çalışmalarla açıklanmaktadır. Özellikle CYP2C9 ve CYP2D6 enzimlerindeki polimorfizmin hastalar arasındaki yanıtlarda bireysel farklılıklar ve duyarlıklar açısından önemi konusunda çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Söz konusu bireysel farklılıkların yaşa bağlı olarak incelenmesine ilişkin daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir (8).

4. Polifarmasi (Çoklu İlaç Kullanımı)

Polifarmasi yaşlı bireylerde tedavide sık görülen bir durumdur. Genel anlamda çok sayıda ve farklı ilacın aynı anda kullanımı olarak tanımlanabilir. Bu tanım kapsamında, polifarmasi, çok sayıda *klinik olarak indike olan* ya da çok sayıda *kullanımı uygun olmayan* ilacın aynı anda kullanımını ifade etmektedir. Ayrıca, polifarmasi kavramında reçeteli ve/veya reçetesiz (over-the-counter, OTC) olarak satılan tüm ilaçlar, tamamlayıcı ve alternatif ürünler (Complementary and Alternative Medicine, CAM) ve besin takviyelerinin de birlikte değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır (16).

Polifarmasi tanımında, ilkesel olarak iki ya da daha çok; üç ya da daha çok; dört ya da daha çok; beş ya da daha çok gibi değişik sınırlamalar önemli olabilmektedir. Genel bir kavram olarak bu alandaki araştırmaların büyük çoğunluğunda beş ya da daha fazla ilacın kullanılması polifarmasi olarak değerlendirilmekte ve bu kapsamda eşik rakam olarak 5 ilaç olarak kabul edilmektedir.

Ülkemizde yapılan araştırmalarda, 75 ve üzeri yaşlı bireylerin büyük çoğunluğunda, dört, beş veya daha fazla sayıda ilaç kullanıldığına ilişkin veriler söz konusudur (17,18). Polifarmasi kullanımının yaşlılarda ilaç-ilaç, ilaç-hastalık etkileşimlerine ve advers ilaç reaksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir. Diğer yandan çok sayıda ilaç kullanımının yol açtığı karışık tedavi şemasının yaşlı bireyin tedaviye uyumunu güçleştirdiği düşünülmektedir. Genel anlamda, ülkemizde yapılan araştırmaların sonuçları yaşlı bireylerin tedavisinde polifarmasinin bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır (17).

5. Yaşlı Hastanın Tedaviye Uyumu (Adherence)

Tedaviye *uyum* (*adherence*) daha önceleri bu anlamda kullanılan "*uyunç*" (*compliance*; *hastanın davranışının*

reçete yazan hekimin önerileri ile ne oranda örtüştüğü) yerine daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedaviye uyum, çok daha yeni bir kavramdır. Bu kapsamda da tedaviye uyumsuzluk, herhangi bir yan etki oluşturmaksızın istenen sonuçları elde edebilmek üzere, yeterince etkili, klinik olarak uygun şekilde kararlaştırılmış olan endikasyon kapsamında, hekimin alması için önerdiği tedavi rejimini hastanın uygulamak istemesindeki gönülsüzlüğü veya beceriksizliği ifade etmektedir. Önerilen tedavi rejimi reçete edilen ilaçları, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasını da içermektedir. Yaşlanma ile tedaviye uyumun azalmasını, yaşlılarda görülen bilişsel fonksiyon ve bellek azalması ile görme-ışitme kaybı gibi fiziksel problemlerin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (8,19).

6. Advers ilaç reaksiyonları

Advers ilaç reaksiyonu “bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etki” olarak tanımlanmaktadır (20). Ancak T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 15.04.2014 tarihli Resmi Gazete’de yayınlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik kapsamında, advers reaksiyon/şüpheli advers reaksiyonu “bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevabi” ve ciddi advers reaksiyonu “ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, doğumsal anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers reaksiyon” olarak tanımlanmaktadır (21). Yaşlı hastalarda, özellikle çoklu ilaç kullanımından kaynaklanan, advers ilaç reaksiyonlarının arttığı düşünülmektedir. Bu durumun da yaşlılarda hastaneye başvurunun en yaygın nedenlerinden biri olduğu ve ayrıca hastanede yatış sırasında da gözlemlendiği bilinmektedir (22).

Yaşlılarda Reçete Yazmayı Geliştirmek Üzere Önerilen Yaklaşımlar

Yaşlı bireyin bakımının en önemli bileşeni ilaç tedavisidir. Uygun (doğru) reçete nedir? Bu reçete, yaşlılarda ne tür farklılıklar gösterir?

Yaşlı hastalarda reçetenin kalitesini tarif eden çok sayıda tanımlama vardır. Örneğin “iyi”, “zayıf”, “tıbbi hata içeren”, “uygun”, “uygun olmayan”, “doğru” ve “doğru olmayan” gibi tanımlamalar kullanılmaktadır. Ancak, özellikle yaşlı bireylerde reçete için kullanılan “uygunluk (appropriateness)” sözcüğü “tedavi sürecinde pratikte ulaşılabilecek istenen niteliği de belirttiği için” tıbbi literatürde yaygın olarak kullanılmaktadır (2,3).

Reçetenin uygunluğu konusunda karar verme sürecinde iki önemli bileşen, hastanın bireysel gereksinimlerinin

karşılanması ve bilimsel ve teknik olarak akılcılığın da (örneğin ilacın klinik farmakolojisinin) ön planda tutulmasıdır. Bu iki bileşene katkı veren diğer bir durum, reçetenin aile ve toplum ile ilgili sonuçlarına işaret eden genel iyi olma durumudur. Yaşlı bireylerde uygun reçete doğal olarak kendine özgü çok sayıda sorunları içermektedir. Özellikle kırılğan yaşlılara özgül olan bazı faktörlerin reçete yazmanın karmaşık ve güçlüğünü artırdığı unutulmamalıdır (2).

Reçetenin Uygunluğunun Ölçümü

Bir reçetenin uygunluğu açık (kriter-esaslı) veya örtük (görüş-esaslı) ölçümler üzerinden değerlendirilebilir. Açık ölçümler sürece ilişkindirler, reçetenin kabul edilebilir standartlarla uyum içinde olup olmadığını inceler. Kabul edilebilir standartlar doğrudan performans ölçümleridir. Diğer yandan sonuç ya da çıktı ölçümleri advers ilaç olayları ya da hastaneye yatma gibi kötü sonuçları belirtirler (23).

Açık veya kriter esaslı süreç ölçümleri (Explicit or criterion-based process measures): Genel olarak yayınlanmış derleme makalelerinden, uzman görüşlerinden ve üzerinde anlaşılması ve kararlaştırılması teknikler esas alınarak geliştirilirler. Bu ölçümler genellikle ilaç ve hastalık hedeflidir. Eğitsel amaçlarla ve epidemiyolojik çalışmalara temel oluşturmak üzere kullanılabilir. Diğer yandan geriatrik tıpta uzman görüşünün son derece önemli olduğu, çünkü tedavinin kanıta-dayalı yönlerinin genellikle bulunmadığı unutulmamalıdır (23).

Örtük veya görüş-esaslı süreç ölçümleri (Implicit or judgment-based process measures): Bilimsel araştırmanın temel nitelikleri esas alınarak, bir hastaya tedavi rejiminin uygunluğu konusunda hekimin verdiği karar ile ilişkilidirler. Hekimin tedaviye ilişkin araştırmasının sonuçları yeniden üretilebilir ya da genellenebilir nitelikte olmayabilir. Önemli avantajları bireysel olarak hastalar arası esneklik gösterebilmeleridir. Ancak, hekimin bilgi, deneyim ve becerilerine dayanırlar. Bu nedenlerle tutarlı ve kalıcı bir biçimde uygulanmaları zorluk göstermektedir (2, 23).

Yaşlılarda Potansiyel Uygunsuz Reçete Yazmayı Saptamak Üzere Kullanılan Tarama Yöntemleri

Beers kriterleri

Beers kriterleri ilk kez 1991’de yayınlanmış, daha sonra 1997 ve 2003 yıllarında gözden geçirilmiştir (24-26). Beers kriterleri potansiyel olarak uygunsuz ilaçlar (Potentially Inappropriate Medications, PIMs) üzerinde yapılan araştırmaların çoğunluğunda kullanılmıştır. Ancak, kriterlerin Avrupa kıtasındaki ülkelerde kullanılan ilaçlar açısından sınırlamalara sahip olduğuna ilişkin eleştiriler de bulunmaktadır. Ayrıca Beers kriterlerinin ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaçla tedavinin süresini ve belli bazı ilaçlar için değişik endikasyonların varlığını dikkate

almadığı konusunda zayıf yönlerinin varlığına dikkat çekilmiştir. 2003 yılında yapılan düzenlemelerden sonra oluşturulan listeler Türkçe'ye çevrilerek yayınlanmıştır (20). Amerikan Geriatri Derneği (American Geriatrics Society, AGS) 2012 yılında Beers Kriterleri'ni yeniden gözden geçirmiş ve yayınlamıştır. Uzmanlar Komitesi, potansiyel olarak uygunsuz ilaçları iki gruba ayırmıştır. Bunlar; hastalık ya da duruma bakılmaksızın yaşlılarda sakınılması gereken ilaçlar ile belli hastalık veya sendromları olan hastalarda kullanıldıklarında potansiyel olarak uygunsuz ilaçlardır. Uzmanlar Komitesi bu iki gruba, "dikkatle kullanılması gereken ilaçlar" kategorisinde üçüncü grup bir daha eklemiştir (27).

Uzmanlar Komitesi yaptıkları çalışmalar sonucunda 2012 AGS Beers Criteria'yı tanımlamışlardır; 53 adet ilaç ve ilaç grubu üç kategoriye ayrılarak listelenmişlerdir. Tablolar temel terapötik sınıflar ve organ sistemleri esas alınarak yapılandırılmıştır. Genel olarak, AGS 2012 Beers kriterlerinin klinik pratiklerle uyumlu ve dinamik bir liste olduğu kabul edilmektedir. Söz konusu kriterlere göre yaşlı bireylerde kullanılması uygun olmayan ilaçlar Tablo-1'de verilmiştir.

Kanada kriterleri (The Improved Prescribing in the ElderlyTool, IPET)

Beers kriterleri ile benzerlik göstermektedir. 14 ilaç grubu ve 45 farklı ilaç yaşlılarda kullanımı uygunsuz olarak değerlendirilmiştir (28). IPET kriterlerinin advers ilaç reaksiyonlarının insidensini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını azaltmakta yetersiz kaldığı konusunda eleştiriler bulunmaktadır (29).

STOPP/START kriterleri (ScreeningTool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions, STOPP; Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment, START)

STOPP/START kriterleri, İrlanda'da geriatri uzmanı, primer bakım uzmanı, eczacı, geriatik psikiyatrist ve farmakologlardan oluşan interdisipliner bir ekip tarafından geliştirilmiştir (30,31). Beers kriterlerinin eksik olduğu düşünülen yönlerini tamamlamaları ve Avrupa kıtası ülkelerinde kullanılan ilaçları içermeleri nedeniyle bu iki tarama aracı Avrupa ülkelerinde yaygın olarak kullanılmışlardır (32).

İlaç Uygunluk İndeksi (Medication Appropriateness Index, MAI)

Bu indeks reçetenin uygunluğunu ölçmek üzere örtük kriterleri kullanır. İndeks on maddeden oluşmuştur;

maddeler doğru reçete yazımı için gerekli olduğu düşünülen endikasyon, etkililik, uygun doz, pratik ve doğru direktifler, ilaç etkileşimin olmaması, terapötik tekrar yapılmaması, uygun tedavi süresi ve düşük maliyet gibi maddeleri değerlendirmektedir (33). Böylece, ilaç uygunluk indeksi her madde için klinik olarak karar verilmesini gerektirmektedir. İndeksin en önemli avantajı, hem yatan hastalarda hem de ayakta tedavi gören hastalarda uygulanabilir olmasıdır. Ülkemizde bu indeks kullanılarak yapılan araştırmalar bulunmamaktadır.

PRISCUS Listesi (Potentially Inappropriate Medications in the Elderly, PRISCUS List)

Priscus (*Latince'de yaşlı veya saygın anlamında*) listesi 2010 yılında Almanya'da oluşturulmuştur (34).Yapılan çalışma sonrasında 83 ilaç yaşlılarda kullanımı uygun olmayan ilaç olarak değerlendirilmiştir. Liste özellikle Almanya'da kullanılan ve ilaç pazarında bulunan ilaçları içermektedir.

Yukarıda sözü edilen kriterlerin dışında araştırmalarda kullanılan başka tarama yöntemleri de bulunmaktadır. Örneğin Antikolinergik Risk Skalası (Anticholinergic Risk Scale, ARS), İlaç Yük İndeksi (Drug Burden Index, DBI), Reçete Optimizasyon Yöntemi (Prescribing Optimization Method) bu amaçla kullanılan yöntemlerdir (35-37).

Yukarıda belirtilen çeşitli tarama yöntemlerinde belirtildiği gibi yaşlı hastalarda kullanımı uygunsuz ilaçlar, yaşlılarda yararlılığı düşük, endikasyonları sürekli sorgulanan ve zarar verme olasılığı yüksek olan ilaçları kapsamaktadır. Genel olarak, önceden belirlenmiş kriterler kullanılarak uygunsuz ilaç kullanımının, polifarmasi uygulamalarının, ilaç etkileşimleri ile advers ilaç reaksiyonlarının saptanması ve engellemesinin yaşlı hastalarda güvenli ve etkili bir tedaviye katkısı olduğu açıktır (9,10,38). Ancak spesifik olarak Türk ilaç pazarına adapte edilmiş, bir *ulusal kılavuzun* eksikliği dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, yaşlı hastalarda tedavinin düzenlenmesi oldukça zor ve karmaşık bir süreçtir. Hastanın genel değerlendirilmesi, uygulanacak tedavinin hedeflerinin saptanması, ilaçların kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi (doz, verilme yolu ve şekli, yan etkiler, tedavi süresi gibi), hasta ve hasta yakınlarının eğitimi etkili ve güvenli tedavi olasılığını artıracaktır. Ayrıca tedavi ve izlem sürecinin hekim, eczacı ve hemşire tarafından takip edilmesinin yaşlı hastalarda güvenli tedavinin gereği olduğu unutulmamalıdır.

Tablo-1. 2012 Amerika Geriatri Derneği Beers Kriterleri'ne Göre Yaşlı Bireylerde Kullanılması Uygun Olmayan İlaçlar (27)*.

Organ sistemi/ Terapötik Kategori/İlaç	Gereke	Öneri	Kanıtın değeri	Önerinin gücü
Antikolinergikler (trisiklik antidepressanlar hariç)				
Birinci nesil antihistaminikler (tek bir ajan ya da kombinasyon ürünlerinin parçası olarak)	Oldukça antikolinergik; ileri yaşlarda azalmış klerens ve hipnotik olarak kullanıldığında tolerans gelişir; daha fazla konfüzyon, ağız kuruluğu, konstipasyon riski; diğer antikolinergik etkiler ve toksisite.	Kullanmayın.	Hidroksizin ve prometazin: yüksek;	Güçlü
Bromfeniramin	Ciddi alerjik reaksiyonun akut tedavisi gibi özel durumlarda difenhidraminin kullanımı uygundur.		Diğerleri: orta	
Karbinoksamin Klorfeniramin Klemastin Siproheptadin Deksbromfeniramin Difenhidramin (oral) Doksilamin Hidroksizin Prometazin Triprolidin				
Antiparkinson ajanlar	Antipsikotiklerle ekstrapiramidal semptomların önlenmesi önerilmez; Parkinson hastalığının tedavisinde daha etkin ajanlar mevcuttur.	Kullanmayın.	Orta	Güçlü
Benzotropin (oral) Triheksifenidil				
Antispazmodikler	Oldukça antikolinergik, etkinliği belli değil	Oral sekresyonların azaltılması için kısa-sürelili palyatif tedavi hariç kullanmayın.	Orta	Güçlü
Belladon alkaloidleri Klidinyum-klordiazepoksit Disiklomin Hiyosiyamin Propantelin Skopolamin				
Antirombotikler				
Dipiridamol, oral kısa etkili (aspirin ile yavaş-salınımlı kombinasyonu uygulama)	Ortostatik hipotansiyona neden olabilir; daha etkin alternatifleri mevcuttur; kardiyak stres testinde kullanımı için intravenöz formu uygundur.	Kullanmayın.	Orta	Güçlü
Tiklopidin	Daha güvenli etkin alternatifleri mevcuttur	Kullanmayın.	Orta	Güçlü
Anti-infektif				
Nitrofurantoin	Pulmoner toksisite olasılığı; daha güvenli alternatifleri mevcuttur; idrarda yetersiz ilaç konsantrasyonu nedeniyle CrCl<60 ml/dk olan hastalarda etkisiz;	Uzun süreli supresyon için kullanma; CrCl<60 ml/dk olan hastalarda kullanmayın.	Orta	Güçlü
Kardiyovasküler				
Alfa-1 blokörler	Yüksek ortostatik hipotansiyon riski taşır; hipertansiyonun rutin tedavisi için önerilmez; alternatif ajanlar yüksek risk/yarar profiline sahiptir.	Antihipertansif olarak kullanmayın.	Orta	Güçlü
Doksazosin Prazosin Terazosin				
Alfa agonist, santral	Yüksek SSS yan etki riski; bradikardi ve ortostatik hipotansiyona neden olabilir; hipertansiyonun rutin tedavisi için önerilmez.	Klonidini ilk sıra antihipertansif olarak kullanmayın.	Düşük	Güçlü
Klonidin	Listelendiği gibi diğerlerini kullanmayın.			

Organ sistemi/ Terapötik Kategori/İlaç	Gerekçe	Öneri	Kanıtın değeri	Önerinin gücü
Guanabenz				
Guanfasin				
Metildopa				
Rezerpin(>0.1 mg/gün)				
Antiaritmik ilaçlar (Sınıf Ia, Ic, III)	Çoğuyuşlı birey için hız kontrolü ritim kontrolünden daha iyi yarar/ zarar oranı sağlamıştır.	Atriyal fibrilasyonun birinci-sıra tedavisinde antiaritmik ilaçları kullanmayın	Yüksek	Güçlü
Amiodaron				
Dofetilid				
Dronedaron	Amiodaron tiroid hastalığı, pulmoner hastalıklar ve QT-aralığında uzam a gibi çoklu toksisite durumları ile ilişkilidir.			
Flekainid				
İbutilid				
Prokainamid				
Propafenon				
Kinidin				
Sotalol				
Disopiramid	Disopiramid güçlü bir negatif inotrop ve bu nedenle yaşlı bireylerde kalp yetmezliğine neden olabilir; güçlü bir antikolinerjiktir; diğer antiaritmik ilaçlar tercih edilir.	Kullanmayın.	Düşük	Güçlü
Dronedaron	Kalıcı atriyal fibrilasyonu ya da kalp yetmezliği olan dronedaron kullanan hastalarda daha kötü sonuçlar bildirilmiştir. Genellikle atriyal fibrilasyon için ritm kontrolünden çok hız kontrolü tercih edilir.	Kalıcı atriyal fibrilasyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda kullanmayın.	Orta	Güçlü
Digoksin >0.125 mg/gün	Kalp yetmezliğinde, daha yüksek dozlarının ilave yararlı etkileri yoktur ve toksisite riskini artırabilir; yavaş renal klerens toksik etki riskine neden olabilir.	Kullanmayın.	Orta	Güçlü
Nifedipin, hızlı salınım	Hipotansiyon olasılığı; miyokard iskemisi riski	Kullanmayın.	Yüksek	Güçlü
Spironolakton > 25 mg/gün	Kalp yetmezliğinde, özellikle >25 mg/gün dozda alan ya da beraberinde NSAİD, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokörü ya da potasyum desteği alan yaşlı bireylerde daha yüksek hiperkalemi riski	Kalp yetmezliği ya da CrCl<30 mL/dk olan hastalarda kullanmayın.	Orta	Güçlü
Santral sinir sistemi				
Tersiyer trisiklik antidepresanlar, tek başına ya da kombinasyonda	Oldukça antikolinerjik, sedatif ve ortostatik hipotansiyona neden olur; düşük doz doksepinin güvenlik profili (≥6 mg/gün) plasebo ile karşılaştırılabilir.	Kullanmayın.	Yüksek	Güçlü
Amitriptilin				
Klordiazepoksit-amitriptilin				
Klomipramin				
Doksepin > 6 mg/d				
İmipramin				
Perfenazin-amitriptilin				
Trimipramin				
Antipsikotikler, birinci (geleneksel) ve ikinci (atipik) nesil	Serebrovasküler hastalık (inme) ve demansı olan hastalarda mortalite riskinde artış	Farmakolojik olmayan seçenekler tükenmediyse ve hasta kendisi ya da başkaları için tehdit oluşturuyorsa davranışsal demans problemleri olanlarda kullanmaktan kaçının.	Orta	Güçlü

Organ sistemi/ Terapötik Kategori/ilâç	Gerekeçe	Öneri	Kanıtın değeri	Önerinin gücü
Tiyoridazin	Oldukça antikolinerjik ve QT-aralığında uzama riski.	Kullanmayın.	Orta	Güçlü
Mesoridazin				
Barbitüratlar	Yüksek fiziksel bağımlılık oranı; hipnotik etkilere tolerans; düşük dozlarda aşırı doz riski	Kullanmayın.	Yüksek	Güçlü
Amobarbital				
Butabarbital				
Butalbital				
Mefobarbital				
Pentobarbital				
Fenobarbital				
Sekobarbital				
Benzodiazepinler	Yaşlı bireyler benzodiazepinlere karşı artmış sensitiviteye ve uzun-etkili ajanların yavaşlamış metabolizmasına sahiptir. Genellikle, tüm benzodiazepinler yaşlı hastalarda bilişsel bozukluk, deliryum, düşmeler, kırıklar ve motorlu araç kaza riskini artırır.	İnsomniya, ajitasyon ya da deliryum tedavisinde benzodiazepinleri kullanmayın.	Yüksek	Güçlü
Kısa ve hızlı etkili:				
Alprazolam				
Estazolam				
Lorazepam				
Oksazepam				
Temazepam				
Triazolam				
Uzun etkili:				
Klorazepat	Epilepsi, hızlı göz hareketi uyku bozuklukları, benzodiazepin bırakma, alkol bırakma, ağır jeneralize anksiyete bozukluğu, periprocedural anestezi, yaşama umudu olmayan hastaların bakımı için uygun olabilir.			
Klordiazepoksit				
Klordiazepoksit- amitriptilin				
Klidinyum- klordiazepoksit				
Klonazepam				
Diazepam				
Flurazepam				
Kuazepam				
Kloral hidrat	10 gün içerisinde tolerans gelişir önerilen dozdan sadece 3 kez kullanılmasıyla doz aşımı durumu göz önünde bulundurulursa riskler yararlılardan daha baskın hale gelir.	Kullanmayın.	Düşük	Güçlü
Meprobamat	Yüksek fiziksel bağımlılık oranı	Kullanmayın.	Orta	Güçlü
Benzodiazepin olmayan hipnotikler	Yaşlı hastalarda benzodiazepin-reseptör agonistleribenzodiazepinlerinkine benzer yan etkileri (deliryum, düşmeler, kırıklar) vardır.; uyku latensi ve süresinde minimal iyileşme.	Kronik kullanımdan kaçının (> 90 gün)	Orta	Yüksek
Eszopiklon				
Zolpidem				
Zaleplon				
Ergotmesilatlar	Etkisiz	Kullanmayın.	Yüksek	Güçlü
Izoksuprin				
Endokrin				
Androjenler	Kardiyak problem olasılığı ve prostat kanseri olan erkeklerde kontrendikedir.	Orta-ağır hipogonadizm için endike değil ise kullanmayın.	Orta	Zayıf
Metiltestosteron				
Testosteron				
Tiroidekstresi	Kardiyak etkiler konusunda kaygılar; daha güvenli alternatifleri mevcuttur.	Kullanmayın.	Düşük	Güçlü

Organ sistemi/ Terapötik Kategori/İlaç	Gerekeçe	Öneri	Kanıtın değeri	Önerinin gücü
Progestinler ile ya da tek östrojenler	Karsinojen olasılık kanıtı (göğüs ve endometriyum); yaşlı kadınlarda kalp koruyucu ve bilişsel koruma etkide kayıp	Oral ve topikal yama kullanımından kaçının.	Oral ve yama: yüksek	Oral ve yama: güçlü
	Vajinal kuruluk tedavisinde vajinal östrojenler göğüs kanseri olan kadınlarda güvenli ve etkindir, özellikle haftada iki kez <25 µg dozlarında.	Topikal vajinal krem: disparüni tedavisinde, alt üriner sistem enfeksiyonunda ve diğer vajinal semptomlarda düşük-doz intravajinal östrojen kullanımı uygundur.	Topikal: orta	Topikal: zayıf
Büyüme hormonu	Vücut bileşimi üzerine etkisi azdır ve ödem, artıralji, karpal tünel sendromu, jinekomasti ve bozulmuş açlık glukozu ile ilişkilidir.	Hipofiz bezinin alınması sonrasında hormon replasmanı olarak kullanımı haricinde kullanılmamalı.	Yüksek	Güçlü
İnsülin, değişken ölçek	Hiperglisemi kontrolünde iyileşme olmaksızın yüksek hipoglisemi riski	Kullanmayın.	Orta	Güçlü
Megestrol	Kilo üzerine etkileri azdır; yaşlı bireylerde trombotik olayların riskinde artış ve ölüm olasılığı.	Kullanmayın.	Orta	Güçlü
Sülfonilüreler, uzun süre	Klorpropamid: yaşlı hastalarda uzamış yarılanma-ömrü; uzamış hipoglisemiye neden olabilir; uygunsuz antidiüretik hormon sendromuna neden olabilir.	Kullanmayın.	Yüksek	Güçlü
Klorpropamid	Glibürid: yaşlı bireylerde daha fazla şiddetli uzamış hipoglisemi riski			
Glibürid				
Gastrointestinal				
Metoklopramid	Tardif disknezinin de arasında bulunduğu ekstrapiramidal etkilere neden olabilir; zayıf yaşlı bireylerde risk daha da yüksek olabilir.	Kullanmayın (gastroparezis için değilse)	Orta	Güçlü
Mineral yağ, oral	Aspirasyon olasılığı ve yan etkiler; daha güvenli alternatifler mevcuttur.	Kullanmayın.	Orta	Güçlü
Trimetobenzamid	En az etkinantiemetik ilaçlardan birisi; ekstrapiramidal yan etkilere neden olabilir.	Kullanmayın.	Orta	Güçlü
Ağrı				
Meperidin	Yaygın kullanılan dozlarda oral analjezik olarak etkin değildir; nörotoksisiteye neden olabilir; daha güvenli alternatifleri mevcuttur.	Kullanmayın.	Yüksek	Güçlü
COX-selektif olmayan NSAİİ, oral	75 yaş üstü ya da oral ya da parenteral kortikosteroid, antikoagülan ve antitrombotik ilaç alan yüksek risk gruplarında artmış GI kanama ve peptik ülser riski vardır. Proton pompa inhibitörü ya da misoprostol kullanımı riski azaltır fakat tamamen ortadan kaldırmaz. 3-6 ay tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde ve 1 yıl boyunca tedavi edilen hastaların yaklaşık %2-4'ünde NSAİİ'ler üst GI ülser, yoğun kanama ya da perforasyona neden olur. Bu etkilerin görülme olasılığı ilaçların daha uzun süreli kullanılmasıyla artar.	Diğer alternatifler etkinse ve hasta mide koruyucu ajan kullanamıyorsa (proton pompa inhibitörü ya da misoprostol) kronik kullanımından kaçının.	Orta	Güçlü
Aspirin >325 mg/gün				
Diklofenak				
Diffunisal				
Etodolak				
Fenoprofen				
İbuprofenKetoprofen				
Meklofenamat				
Mefenamik asit				
Meloksikam				

Organ sistemi/ Terapötik Kategori/İlaç	Gerekçe	Öneri	Kanıtın değeri	Önerinin gücü
Nabumeton				
Naproksen				
Oksaprozin				
Piroksikam				
Sulindak				
Tolmetin				
İndometazin	Yüksek risk gruplarında artmış GI kanama ve peptik ülser riski vardır. NSAİ'ların arasından indometazin en fazla yan etkiye sahip olmaktadır.	Kullanmayın.	İndometazin: orta	Güçlü
Ketorolak, parenteral de dahil			Ketorolak: yüksek	
Pentazokin	Opioid analjezikler diğer narkotik ilaçlara göre daha yaygın konfüzyon ve halüsinasyonlar gibi SSS yan etkilerine neden olur; aynı zamanda agonis ve antagonistin bir karışımıdır; daha güvenli alternatifleri mevcuttur.	Kullanmayın.	Düşük	Güçlü
İskelet kası gevşeticiler	Çoğu kas gevşeticiler antikolinergik yan etkiler, sedasyon ve kırık riskinden dolayı yaşlı hastalarda çok iyi tolere edilemezler; tolere edilebilen dozlardaki etkinliği tartışmalıdır.	Kullanmayın.	Orta	Güçlü
Karisoprodo				
Klorzoksazon				
Siklobenzapirin				
Metaksalon				
Metkarbamol				
Orfenadrin				

*SSS: Santral sinir sistemi, COX: Siklooksijenaz, CrCl: Kreatinin klerensi, GI: Gastrointestinal, NSAİ: Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar

Kaynaklar

1. T. C. Sağlık Bakanlığı. Yaşlı Sağlığı Modülleri, Eğitimciler İçin Eğitim Rehberi. [homepage on the Internet]. Ankara: Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü [updated 2011; cited May 2015]. Available from: <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/yaşlisagligi.pdf>
2. Spinewine A, Schmäder KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: How well can it be measured and optimised? Lancet 2007;370(9582):173-84.
3. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. Lancet 2007;370(9582):185-91.
4. Gelal A. Yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı. Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2015;3(1):57-64.
5. Bahat G, Tufan F, Akın S, Tufan A, Erten N. Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. J Gerontol Geriatrik Arş. 2012;1(1):2-8.
6. World Health Organization (WHO). The Rational Use of Drugs - Report of the Conference of Experts, Nairobi, Kenya, 25-29 November 1985 [homepage on the Internet].Geneva: World Health Organization. [updated 1987; cited May 2015]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js17054e/>
7. Maxwell S. Rational prescribing: the principles of drug selection. Clin Med 2009;9(5):481-5.
8. Topinková E, Bæyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. Drugs Aging 2012;29(6):477-94.
9. Alasaad A, Bertilsson M, Gillespie U, Sundström J, Hammarlund-Udenaes M, Melhus H. The effects of pharmacist intervention on emergency department visits in patients 80 years and older: subgroup analyses by number of prescribed drugs and appropriate prescribing. PLoS One 2014;9(11):doi:10.1371.
10. O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, et al. The impact of a structured pharmacist intervention on the appropriateness of prescribing in older hospitalized patients. Drugs Aging 2014;31(6):471-81.
11. Mukhtar O, Jackson SH. Drug therapies in older adults (part 1). Clin Med 2015;15(1):47-53.
12. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. Curr Med Chem 2010;17(6):571-84.
13. Ülker Göksel S. Yaşlıda akılcı ilaç kullanımı, Birinci basamağa öneriler. Akademik Geriatri 2010;110-21.
14. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. Clin Geriatr Med 2012;28(2):273-86.
15. Delafuente JC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. Consult Pharm 2008;23(4):324-34.
16. Hovstadius B, Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. Clin Geriatr Med 2012;28(2):59-72.
17. Gökçe Kutsal Y. Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı. Turkish J Geriatrics 2006;S37-S44.
18. Akıcı A. Akılcı ilaç kullanımı ilkeleri doğrultusunda yaşlılarda reçete yazma ve Türkiye'de yaşlılarda ilaç kullanımının boyutları. Turkish J Geriatrics 2006;9(Supplement):19-27.

19. Marcum ZA, Gellad WF. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med* 2012;28(2):287-300.
20. Ülker Göksel S. İlaç etkileşimleri ve advers ilaç reaksiyonlarına yaklaşım. *Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine* 2012;51(Ek Sayı/Supplement):53-64.
21. T.C. Resmi Gazete. [homepage on the Internet]. Ankara: Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğü. [updated 16 May 2015; cited May 2015]. Available from: <http://www.resmigazete.gov.tr>
22. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36(9):1331-6.
23. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):641-5.
24. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1825-32.
25. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: An up date. *Arch Intern Med* 1997;157(14):1531-6.
26. Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating the Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
27. Campanelli CM. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel *J Am Geriatr Soc* 2012;60(4):616-31.
28. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7(2):103-7.
29. Barry PJ, O'Keefe N, O'Connor KA, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther* 2006;31(6):617-26.
30. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(2):72-83.
31. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 2007;36(6):632-8.
32. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(5):360-72.
33. Samsa GP, Hanlon JT, Schmadler KE, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol* 1994;47(8):891-6.
34. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(31-32):543-51.
35. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168(5):508-13.
36. 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(8):781-7.
37. Drenth-van Maanen AC, van Marum RJ, Knol W, van der Linden CM, Jansen PA. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy: results of application to case histories by general practitioners. *Drugs Aging* 2009;26(8):687-701.
38. Spinewine A, Fialová D, Byrne S. The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging* 2012;29(6):495-510.