

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GERİYATRİK YAŞ GRUBUNDA POTANSİYEL UYGUNSUZ
ANTİDEPRESAN KULLANIMININ TÜRKİYE ÖLÇEĞİNDE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE GENÇ POPÜLASYON İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. OSMAN KARAKUŞ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CANAN ULUOĞLU**

**ANKARA
OCAK 2021**

KABUL VE ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan “Geriatrik Yaş Grubunda Potansiyel Uygunşuz Antidepresan Kullanımının Türkiye Ölçeğinde Değerlendirilmesi ve Genç Popölasyon ile Karşılaştırılması” isimli çalışma aşğıdaki jüri tarafından, Arş. Gör. Dr. Osman Karakuş’un uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29.01.2021

JÜRI ÜYELERİ

Prof. Dr. Canan Öluoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Faköltesi

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Diploma BAŞKAN 6

Prof. Dr. Canan Öluoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Faköltesi

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. Sevil Özgür İlhan

Gazi Üniversitesi Tıp Faköltesi

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Hakan Ergün

Ankara Üniversitesi Tıp Faköltesi

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Hem uzmanlık eğitimim boyunca hem de tez çalışmamda her türlü desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Canan Uluoğlu'na ve eğitimimde katkı sağlayan bütün anabilim dalı hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca büyük emek harcayan ve bu tezin gerçekleşmesinde çok katkısı olan Ecz. Mesil Aksoy ve Dr. Fatma İşli'ye,

Tezin istatistik kısmı için elinden gelen her türlü yardımı yapan Dr. Öğretim Üyesi Onur Toka'ya

Uzmanlık eğitim dönemim boyunca bana her zaman destek olan ve bölümde keyifle çalışmamı sağlayan başta Dr. Demet Döndü Kasım ve Dr. Sena Türkeş Dokuyan olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Osman Karakuş

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
1 .GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı.....	3
2.2 Yaşlılarda İlaç Etkisini Değiştiren Faktörler	5
2.2.1 Farmakokinetik değişiklikler	5
2.2.2 Farmakodinamik değişiklikler	7
2.3 Yaşlılarda İlaç Advers Etkileri ve Polifarmasi	8
2.4 Toplumda Antidepresan Kullanımı	9
2.4.1 Gençlerde Antidepresan Kullanımı.....	9
2.4.2 Yaşlılarda Antidepresan Kullanımı.....	9
2.5 Yaşlılarda Potansiyel Uygunsuz İlaç Kullanımı.....	11
2.6 Beers Kriterleri'ne Göre Potansiyel Uygunsuz Antidepresanlar	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1 Beers Kriterlerine Göre Geriatrik Popülasyonda Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçetelerin Değerlendirilmesi	14
3.2 Beers Kriterleri'ne Göre Potansiyel Uygunsuz Antidepresanlar	16
3.3 İstatistik	17
4. BULGULAR.....	18
4.1 2019 Yılında Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Bütün Reçeteler	18
4.1.1 15 Yaş ve Üstüne Yazılan Bütün Reçeteler	18
4.1.2 65 Yaş ve Üzerine Yazılan Bütün Reçeteler.....	22
4.2 65 Yaş ve Üstüne Yazılan Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İçeren Reçeteler	25
4.2.1 Organ, Sistem ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçeteler	25
4.2.2 Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaç İçeren Reçeteler	32
4.3 65 Yaş ve Üzerine Yazılan Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçetelerin Genç Popülasyon ile Karşılaştırılması.....	37

4.3.1 Organ, Sistem ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunuz Antidepresan İlaç İçeren Reçeteler	37
4.3.2 Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaç İçeren Reçeteler	41
5. TARTIŞMA	47
5.1 2019 Yılında Yazılan Bütün Reçeteler	47
5.2 65 Yaş ve Üstüne Yazılan Potansiyel Uygunuz İlaç İçeren Reçeteler ve Genç Popülasyonda Kullanımları ile Karşılaştırılması	49
5.2.1 Organ, Sistem ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunuz İlaç İçeren Reçeteler	49
5.2.2 Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaç İçeren Reçeteler	57
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	66
8. ÖZET	72
9. SUMMARY	74
10. ÖZGEÇMİŞ	79
11. EKLER	76

KISALTMALAR

AB: Avrupa Birliği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADH: Anti Diüretik Hormon

AİK: Akılcı İlaç Kullanımı

İBBS: İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflaması

MAO: Monoamin Oksidaz İnhibitörü

PUI: Potansiyel Uygunsuz İlaç

RBS: Reçete Bilgi Sistemi

SB: Sağlık Bakanlığı

SNRI: Serotonin Noradrenalin Gerialım İnhibitörü

SSRI: Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörü

TAD: Trisiklik Antidepresan

TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

TABLÖLAR

Tablo 1. Beers Kriterleri'ne (2019) Göre Potansiyel Uygunşuz Olarak Tanımlanan Antidepresanlar	13
Tablo 2. 2019 Yılında 15 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Toplam Reçete Sayısının Yaş Ve İbbs Bölgelerine Göre Dağılımı	18
Tablo 3. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Toplam Reçete Sayısının Yaş Ve İbbs Bölgelerine Göre Dağılımı	22
Tablo 4. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan "Organ, Sistem Ve Tedavi Kategorisine Göre" Potansiyel Uygunşuz Reçete Sayısının Yaş Ve İbbs Bölgelerine Göre Dağılımı	26
Tablo 5. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan "Organ, Sistem Ve Tedavi Kategorisine Göre" Potansiyel Uygunşuz İlaçların Dağılımı.	29
Tablo 6. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan "Organ, Sistem Ve Tedavi Kategorisine Göre" Potansiyel Uygunşuz İlaçların Yaşa Göre Dağılımı.	30
Tablo 7. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaç İçeren Reçete Sayısının Yaş Ve İbbs Bölgelerine Göre Dağılımı.....	32
Tablo 8. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan, Beers Kriterleri'ne Göre Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaçların Sayısı Ve Yüzde Dağılımı.	34
Tablo 9. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaçlardan İlk Beş Tanesinin Yaşlara Göre Yüzde Dağılımı.....	35
Tablo 10. Organ, Sistem Ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunşuz Antidepresan İlaç İçeren Reçete Sayılarının Yaşlara Göre Dağılımı Ve Toplam Yazılan Reçete Sayılarına Oranları	37
Tablo 11. 2019 Yılında 15 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Organ, Sistem Ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunşuz Antidepresan İlaç İçeren Reçetelerin Sayısı.....	39
Tablo 12. 2019 Yılında 15 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaçların Sayısı Ve Yaşlara Göre Dağılımı	43

ŞEKİLLER

Şekil 1. 2019 Yılında 15 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Toplam Reçete Oranının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı Ve Nüfus Dağılımı İle Karşılaştırılması	20
Şekil 2. 2019 Yılında 15 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Toplam Reçete Oranlarının İbbs Bölgelerine Göre Dağılımı Ve Nüfus Dağılımı İle Karşılaştırılması	21
Şekil 3. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Toplam Reçete Oranlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı Ve Nüfus Dağılımı İle Karşılaştırılması	23
Şekil 4. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Toplam Reçete Oranlarının İbbs Bölgelerine Göre Dağılımı Ve Nüfus Dağılımı İle Karşılaştırılması	24
Şekil 5. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Toplam Reçete Oranının, Organ Sistem Ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçete Oranı İle Karşılaştırılması Ve Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	27
Şekil 6. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Ve Beers Kriterleri'nin “Organ, Sistem Ve Tedavi Kategorisine Göre” Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçete Oranının İbbs Bölgelerine Göre Dağılımı Ve Toplam Yazılan Reçete Oranları İle Karşılaştırılması	28
Şekil 7. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan “Organ Sistem Ve Tedavi Kategorisine Göre” Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçetelerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı Ve İlgili Yaş Gruplarındaki Toplam Yazılan Reçete Yüzdeleri İle Karşılaştırılması	31
Şekil 8. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaç İçeren Reçete Oranlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı Ve İlgili Yaş Gruplarına Yazılan Toplam Reçete Oranları İle Karşılaştırılması	33
Şekil 9. 2019 Yılında 65 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan “Dikkatli Kullanılması Gereken” Antidepresan İlaç İçeren Reçete Yüzdelerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı Ve Toplam Yazılan Reçete Oranları İle Karşılaştırılması	36
Şekil 10. 2019 Yılı İçerisinde Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Antidepresan İlaç İçeren Reçete Yüzdeleri. Mavi Bar Toplam Yazılan Reçete Yüzdesi, Kırmızı Bar İlgili Yaş Grubunda “Organ, Sistem Ve Tedavi Kategorisine Göre” Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçete Yüzdeleri	38
Şekil 11. 2019 Yılı İçerisinde Aile Hekimleri Tarafından Yazılan “Organ Sistem Ve Tedavi Kategorisine Göre” Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İçeren Reçetelerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı. Mavi Bar Toplam Yazılan Reçete, Kırmızı Bar Amitriptilin, Gri Bar Klomipramin, Sarı Bar İmipramin, Yeşil Bar Paroksetin İçeren Reçete Oranları. 11a: 25-64 Yaş Ve 65 Yaş Ve Üzeri Bireylerin Karşılaştırılması	40
Şekil 12. 2019 Yılında Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaç İçeren Reçete Yüzdelerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı Ve Aynı Yıl Yazılan Toplam Reçete Yüzdeleri İle Karşılaştırılması. Mavi Bar Toplam Yazılan Reçete Yüzdesi, Kırmızı Bar İlgili Yaş Grubunda “Dikkatli Kullanılması Gereken” Antidepresan İlaç İçeren Reçete Yüzdeleri	42
Şekil 13. 2019 Yılında 25 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan “Dikkatli Kullanılması Gereken” Antidepresan İlaç İçeren Reçete Yüzdelerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı Ve Toplam Yazılan Reçete Oranları İle Karşılaştırılması.	44
Şekil 14. 2019 Yılında 15 Yaş Ve Üstündeki Bireylere Aile Hekimleri Tarafından Yazılan “Dikkatli Kullanılması Gereken” Antidepresan İlaç İçeren Reçete Yüzdelerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı Ve Toplam Yazılan Reçete Oranları İle Karşılaştırılması	46

1. GİRİŞ

İnsanların ortalama yaşam süresi, tıbbın ve teknolojinin gelişmesiyle son birkaç yüzyılda geçmişe oranla oldukça artmıştır. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2019'de yayımladığı rapora göre 65 yaş ve üstü yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı %9,1'dir. Bu oranın 2023 yılında %10,2'ye, 2030'da %12,9'a ve 2040 yılında ise %16,3'e yükseleceği tahmin edilmektedir (1). Birleşmiş Milletler tanımlamasına göre bir ülke nüfusunun "yaşlı" nüfus olması için 65 yaş ve üzeri nüfusunun, toplam nüfusa oranının %8 ile %10 arasında olması, "çok yaşlı" olması için ise %10'un üzerinde olması gerekir. Bu tanımlamaya göre önümüzdeki yıllarda Türkiye çok yaşlı nüfusa sahip ülkeler içinde olacaktır. Birleşmiş Milletler Avrupa Ekonomik Konseyi ülkeleri arasında 2018 yılında en yüksek yaşlı nüfusuna sahip olan ilk üç ülke sırasıyla Monako (%33,2), Japonya (%28,4) ve Almanya (%22,4)'dır. Bu sıralamada Türkiye 66. sırada yer almaktadır (1).

Yaşlılık her ne kadar bir hastalık olarak kabul edilmese de bireylerde hücre, doku ve organlarda geri dönüşsüz yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olduğu için birçok hastalığa davet çıkaran bir durumdur. Yaşlılığın incelendiği bilim alanına geriatri denir. Geriatrik yaş grubu ise 65 yaş ve üzeri bireyler olarak tanımlanmıştır (2). Bu yaş grubunda vücutta meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin sağlık sorunlarına neden olduğu bilinmektedir. Bununla beraber geriatrik yaş grubunda görülen psikiyatrik hastalıklar ve özellikle depresyon, bu yaş grubu için farklı problemler teşkil edebilmektedir. Depresyonun geriatrik yaş grubunda normal olabileceği gibi

yanlış bir algı vardır. Ayrıca depresyon semptomları diğer geriatrik hastalıkların semptomları ile karışabileceğinden ikincil problemlere yol açabilmektedir. Dokuz Avrupa ülkesindeki geriatrik popülasyonu kapsayan bir meta analiz çalışmasında, geriatrik popülasyonda depresif bozukluk yaygınlığı %12,3 iken, depresif duygu durumu yaygınlığı %26-40 arasındadır (3).

Yaşlı popülasyonda polifarmasinin yaygın olması ve yaşla artan fizyolojik değişiklikler bu yaş grubunda uygunsuz ilaç kullanım potansiyelini çok arttırmaktadır (4). Bu nedenle yaşlılarda ilaç kullanımının daha güvenli hale getirilebilmesi için çeşitli ölçütler geliştirilmiştir. Bunlar arasında ilk ve en sık kullanılanlardan birisi 1991 yılında Mark Howard Beers tarafından yayımlanan Beers Kriterleri'dir (5). Daha sonra Amerikan Geriatri Derneği tarafından bu ölçütler güncellenmiştir ve en son 2019 yılında son sürümü yayımlanmıştır (6). Beers kriterlerine göre bazı antidepresanlar potansiyel uygunsuz olarak tanımlanmaktadır.

Bu tez çalışmasında öncelikle, 2019 yılı içerisinde 65 yaş ve üzeri geriatrik popülasyonda, Beers Kriterlerine göre potansiyel uygunsuz kabul edilen antidepresanların, aile hekimleri tarafından ne sıklıkta reçete edilmiş oldukları tespit edilip, daha sonra da 65 yaş altı grupta uygunsuz kabul edilmeyen bu ilaçların reçeteleme oranları ile karşılaştırılarak, potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç reçeteleme sıklığında, yaşla birlikte bir azalma olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'na göre yaşlılık tanımına 65 yaş ve üzeri popülasyon dahil edilmektedir ve 65-74 yaş aralığına genç yaşlı, 75-84 yaş aralığını orta yaşlı ve 85 yaş ve üzerine ise ileri yaşlı tanımlaması yapılmaktadır (1). Yaşlılık dönemi insan için doğal bir süreç olup hastalık olarak kabul edilmemekle birlikte, organizmanın fonksiyonunda ve çevreye uyumunda azalmanın olduğu bir evre olduğu için ilaç etkisinde de değişiklikler izlenebilmektedir. Bu da yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanımı riski ile beraber akılcı ilaç kullanımının önemini arttırmaktadır.

Akılcı ilaç kullanımı (AİK) kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun dozda, uygun sürede kendilerine ve topluma en düşük maliyetle sağlayabilmeleri olarak tanımlanmaktadır. Bir ilaca “uygunsuz kullanılıyor” demenin birçok nedeni olabilir. Bir ilaç tolere edilemez bir advers etki profiline sahipse, hastada ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyebilecek farklı bir hastalık varsa, yakın izleme gerektiriyor ve bunun yapılması mümkün değilse, eş zamanlı kullanılan ilaçlarla bir etkileşim söz konusu ise ve daha iyi bir alternatif varsa bu ilaca uygunsuz denebilir. Tıpta tedavinin temel amacı yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Yaşlılığın beraberinde getirdiği çeşitli zorluklar (polifarmasi, vücut fizyolojisindeki değişiklikler, çok sayıda hastalık gibi) genç popülasyonda uygun olan bazı tedavi yaklaşımlarının, geriatric popülasyonda uygunsuz olmasına yol açabilmektedir (3).

Yaşlı popülasyonda birden fazla hastalığın olabilmesi birden fazla ilaç kullanımı ile sonuçlanmaktadır. Zaten komorbiditeleri bulunan bu hassas grupta, ilaçların uygun ve akılcı kullanımı bu nedenle daha da fazla önem arz etmektedir (7). Yaşlılarda kullanılan ilaç sayısının artması, uygunsuz ilaç kullanılma olasılığı ile birlikte ilaç advers etkilerinin ortaya çıkması açısından bilinen ve bağımsız bir risk faktörüdür (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir araştırmada, yaşlıların %35 kadarının ilaç advers etkilerinden yakındığı gösterilmektedir (9). İngiltere'de yapılan bir başka çalışmaya göre ise ilaç advers etkileri hastaneye yatışların %25'inden sorumludur (10).

Yaşlı popülasyonda akılcı ilaç kullanımını inceleyen, Türkiye çapında 1998-2005 yılları arasında yapılmış yayınların incelendiği bir meta analiz çalışmasında yaşlılarda kişi başına düşen ilaç sayısı ortalamasının 3,25 olduğu, kadınların erkeklere göre daha fazla ilaç kullandığı, hastalara yeterli bilgilendirmenin yapılmadığı, reçetelerin doğru biçimde yazılmadığı, reçetesiz ilaç kullanımının %14, potansiyel uygunsuz ilaç kullanımının ise %9,8 olduğu bildirilmiştir (11).

2.2 Yaşlılarda İlaç Etkisini Değiştiren Faktörler

Yaşlılarda ilaç etkisini değiştiren faktörler farmakokinetik ve farmakodinamik faktörler şeklinde ikiye ayrılabilir. Farmakokinetik değişiklikler emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini kapsarken, farmakodinamik değişiklikler ise reseptör sayıları, reseptör duyarlılıkları ve hücre içi sinyal iletim mekanizmalarındaki değişiklikler gibi ilaç yanıtını değiştirecek süreçleri kapsar.

2.2.1 Farmakokinetik değişiklikler

Farmakokinetik değişiklikler içerisinde ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımında gerçekleşen değişiklikler bulunmaktadır. Yaşlılıkta meydana gelen bu çok sayıda değişiklik, ilaçların vücut kompartımanlarındaki konsantrasyonlarını değiştirebilir. Bu da ilaçların etki ve advers etkilerinde artmayla veya azalmayla sonuçlanabilir (4). Yaşlanma ile birlikte, mide asidinin azalması, bağırsaklara salgılanan lipaz ve tripsin gibi enzimlerin azalması ve karın içi bölgenin kan akımında oluşan değişikliklere rağmen emilen toplam ilaç miktarında belirgin bir değişiklik olmaz (12). Ancak yaşlılarda görülmesi muhtemel polifarmasi nedeniyle mide ve bağırsak sisteminde etkili bazı ilaçların kullanılması (antiasitler, antikolinergikler gibi) beraberinde kullanılacak olan diğer ilaçların emilimini olumsuz etkileyebilir (12). Ayrıca serumdaki maksimum ilaç konsantrasyonunda ve bu konsantrasyona ulaşma zamanında bir azalma izlenebilir ve bu durum özellikle, etkisi ilk dozu ile başlayan ilaçların etkisinin başlangıcında gecikmeye neden olabilir (4).

Yaşlılıkta ortaya çıkabilecek bazı sistemik hastalıklar ve durumlar ise (dehidratasyon, ödem, kalp-karaciğer-böbrek yetmezlikleri gibi) ilaçların dağılımını etkileyerek farmakokinetik değişikliklere neden olabilir. Ayrıca yaşlılarda vücut yağ oranının artması ve kas kütesinin azalması bazı ilaçların (kas dokusuna sekestre olan digoksin gibi) serum konsantrasyonunda değişikliğe neden olabilir (4). Yaşlılıkta plazma proteinlerinde de bir azalma olabileceğinden plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların serbest formlarında artışa ve bu da potansiyel toksisiteye neden olabilmektedir (4).

Enteral kullanılan bazı ilaçlar sistemik dolaşıma geçmeden önce portal sistem aracılığıyla karaciğere uğrayıp metabolize edilebilirler. Buna “ilk geçiş etkisi” denir ve bu durum ilaçların biyoyararlanımlarını etkileyen önemli bir parametredir. Yaşlı insanlarda karaciğer enzimlerinin çalışmasının azalması nedeniyle ilk geçiş etkisine fazla uğrayan ilaçların biyoyararlanımları artış gösterebilir (4, 12).

Yaşla birlikte değişen farmakokinetik parametreler içerisinde klinik olarak ilaç etkililiğini en fazla değiştirme potansiyeline sahip olanlardan birisi de ilaçların böbreklerden atılımıdır. İlaçların aktif veya inaktif olarak atılımının sağlandığı organ büyük oranda böbreklerdir. Yaşlılarda görülebilecek böbrek yetmezliği, hipovolemi gibi durumların ve böbrek kanlanması bozacak olan diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıkların artması ilaçların atılımını önemli ölçüde etkileyebilir. Bu da özellikle suda çözünen ilaçların (aminoglikozidler, diüretikler, digoksin, lityum gibi) vücutta kalma süresini ve plazma konsantrasyonunu artırabilir. Hastanın böbrek fonksiyonları %30’un altında ve

kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında ise belli ilaçlar için doz ayarlaması yapılması önerilmektedir (12). Özellikle terapötik aralığı dar olan ve öncelikle böbreklerden atılan ilaçlarda bu durum daha çok önem kazanmaktadır (12).

2.2.2 *Farmakodinamik değişiklikler*

Farmakodinami, ilaçların biyolojik sistemler üzerine olan etkisini ve bu etkinin mekanizmalarını inceler. Yaşlanma ile meydana gelen farmakodinamik değişiklikleri tanımlamak, farmakokinetik değişikliklere göre görece daha zordur. Yaşlanma ile beraber reseptör sayıları, reseptör duyarlılıkları ve hücre içi mekanizmalarda değişiklikler olabilir ve bu da ilaçların oluşturacağı etki ve advers etkilerde değişikliklere neden olmaktadır (13). Yapılan çalışmalar yaşlılıkla birlikte kalpte ve beyinde birçok reseptör sayısının ve duyarlılığının değiştiğini, ikincil haberci sistem fonksiyonlarında değişikliklerin olduğunu ve hücresel yanıtta farklılaşmaların olduğunu göstermektedir (13). Örneğin yaşlılarda kardiyovasküler sistemde beta adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında azalma olurken, alfa adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında herhangi bir değişiklik olmamaktadır (13). Yine santral sinir sisteminde benzodiazepinlere, opioidlere ve analjeziklere duyarlılık artışı olduğu gösterilmektedir (13). Yaşlılıkla birlikte ortaya çıkan bu ve benzeri farmakodinamik değişiklikler ilaçların etkinliğinde ve advers etkilerinde değişikliklere neden olmakta ve bu ilaçların dozlarının yeniden ayarlanmasını gerektirebilmektedir.

2.3 Yaşlılarda İlaç Advers Etkileri ve Polifarmasi

Bir ilacın normal dozlarda kullanılırken meydana gelen istenmeyen etkilerine ilaç advers etkisi denmektedir. Yaşlılarda kalp yetmezliği, meme kanseri, hipertansiyon ve pnömoniden sonra en sık görülen önlenebilir sağlık sorunu ilaç advers etkileridir (14). Türkiye’de 23 ilden toplam 1944 huzurevi sakininin dahil edildiği bir çalışmada yaşlı popülasyonun %5,5’inde ilaç kullanımına bağlı bir advers etki saptanmıştır (15). Yaşlılarda gözlemlenen bu ilaç advers etkileri toplam sağlık maliyetlerini artırmasının yanında mortalite ve morbiditeyi de arttırmaktadır (16). Yapılan çalışmalar yaşlılarda kullanılan ilaç sayısı ile görülen advers etki arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (17). Tedavi için kullanılan ilaç sayısının 5 ve üstünde olması polifarmasi olarak değerlendirilir. Kullanılan ilaç sayısının 5’in üzerinde olması advers etki görülme oranını %21 arttırırken, kullanılan ilaç sayısının 10’un üzerinde olması bu oranı %100’e çıkarmaktadır (17). Yaşlılarda polifarmasi tüm dünyada sık gözlenen ciddi bir sağlık sorunudur. Amerika’da yapılan bir araştırmada huzurevinde kalan yaşlılarda polifarmasi oranının %40 olduğu bildirilmiştir (18). Yine Amerika’da yapılan başka bir çalışmada ise yaşayan 65 yaş üstü nüfusta, 5’ten fazla ilaç kullanımının erkeklerde %19, kadınlarda %23 oranında olduğu bildirilmiştir (19).

2.4 Toplumda Antidepresan Kullanımı

2.4.1 Gençlerde Antidepresan Kullanımı

Genç ve yetişkin popülasyonda majör depresif bozukluk tedavisinde ilk sıra ilaçları Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI) ve Serotonin Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri (SNRI) oluşturmaktadır (20). Son sırada ise Trisiklik Antidepresanlar (TAD) ve diğer antidepresanlar (Monoamin Oksidaz “MAO” inhibitörleri, multimodal antidepresanlar, atipik antidepresanlar) gelmektedir (20).

18 yaş altı için ise öncelikli olarak SSRI’lar, bunlardan ise öncelikli olarak fluoksetin önerilmektedir (21). Fluoksetin 8 yaş üstü çocuklarda orta ve ağır depresyon için Türkiye’de onay almış bir antidepresandır (21). Ancak bu ilaçlarla tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda, plaseboya oranla intiharla ilişkili davranışların (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) arttığı da bildirilmiştir (21-35). Bu nedenle bu ilaçların bu yaş popülasyonunda takip altında kullanılması önerilmektedir.

2.4.2 Yaşlılarda Antidepresan Kullanımı

Psikiyatrik hastalıkların yaşlı nüfus ile birlikte artış eğiliminde olduğu ve yaşlı popülasyonun %25’inde anlamlı psikiyatrik semptomlar olduğu gösterilmiştir (36). Bununla beraber yaşlı popülasyonda depresyonun yaygınlığının %10-20 civarında olduğu belirlenmiş, huzurevleri ve bakımevlerindeki sıklığının ise %25’e kadar çıktığı gösterilmiştir (37). Yaşlı

popölasyonda depresyonun sık görölmesi ve bu durumun yaşıllığın doğal bir seyri olarak düşünölmesi, bu yaş grubunda depresyonun zor tanı almasına ve genellikle yetersiz tedavi edilmesine neden olmaktadır (38). Ülkemizde İstanbul ili içerisinde 75 yaş üstü 1070 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, bu kişilerin %16'sının ciddi depresif belirti gösterdiği tespit edilmiş ancak bu kişilerden sadece %8'inin bir antidepresan tedavi almakta olduğu bildirilmiştir (39).

Yaşlı popölasyonda depresyon tedavisinin her zaman belli sorunları olmuştur. Bunun en önemli nedenlerinden birisi, geliştirilen ilaçların genç popölasyon üzerinde denenmiş olmasıdır. Bununla beraber yaşanan beynin depresif süreçlerinin tam olarak aydınlatılamamış olması ve yaşlı popölasyonun ilaç advers etkilerine daha açık olması diğer nedenler arasındadır. Ayrıca yaşıllığa eşlik eden diğer fiziksel değişiklikler ve nörodejeneratif hastalıklar tedavide direnç oluşmasına neden olabilmektedir.

Ülkemizde yaşıllarda gözlenen depresyon tedavisi için en sık kullanılan ilaçlar SSRI ve TAD'lardır (40). Bununla beraber SNRI ve atipik antidepresanlar da kullanılmaktadır (40).

Bu ilaçlar arasında yaşıllarda özellikle dikkatli kullanılması gereken ilaç grubu TAD'lardır. Amitriptilin, imipramin, klomipramin iyi bir antidepresif etkililiğe sahip olmalarına rağmen, advers etki profilleri nedeniyle yaşıllarda kullanımı önerilmemektedir (6). Bu ilaçların güçlü sedatif etkileri yaşıllarda sersemliğe, düşmelere ve kırıklara neden olabilir. Bununla beraber trisiklik antidepresanların güçlü antikolinergik etkileri demans, kalp atım hacminin

azalması, aritmi, ortostatik hipotansiyon, üriner retansiyon ve prostat hipertrofisi belirtilerinin artması gibi advers etkilere neden olabilir (41).

Diğer ilaç grupları görece daha güvenli olsalar da yine de dikkat edilmesi gereken advers etkilere sahiptirler. Özellikle SSRI'lar yaşlılarda en fazla çalışılan ve çok sık kullanılan antidepresanlar arasındadır. Ancak SSRI kullanımına bağlı olarak gelişen uygunsuz ADH (Antidiüretik Hormon) sendromu, ekstrapiramidal bulgular ve bradikardi gibi advers etkilerin yaşlı popülasyonda gençlere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (42). Ayrıca yaşlılarda sık kullanılan antikoagülan ve antihipertansif ilaç grupları ile etkileşim gösterebileceğinden SSRI grubu ilaçlar yaşlı popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (42).

Bunlarla birlikte akılda bulundurulması gereken diğer bir nokta da 90 yaş üstü yaşlı popülasyon için etkinliği klinik denemelerle gösterilmiş herhangi bir antidepresan ilacın henüz bulunmamasıdır (43).

2.5 Yaşlılarda Potansiyel Uygunsuz İlaç Kullanımı

Yaşlılarda potansiyel uygunsuz ilaç (PUİ) listesi ilk olarak 1991 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Mark H. Beers ve ark. tarafından "Beers Kriterleri" adı altında tanımlanmıştır (5). Daha sonra 1997, 2003, 2012, 2015 ve 2019'da güncellenmiş ve sadece Amerika'da değil dünyanın birçok yerinde kullanılmaya başlanmıştır (6). Ancak daha sonra, her ülkenin farklı sağlık politikaları olması nedeniyle, ülkeler kendi potansiyel uygunsuz ilaç kriterlerini tanımlamaya başlamıştır. 7 Avrupa ülkesinin ortaklaşa hazırlamış olduğu EU(7)-

PIM listesi (44), 13 Avrupa ülkesinin hazırladığı STOPP/START kriterleri (45), Japonya'nın hazırladığı Imai kriterleri (46) ve Kanada'nın hazırladığı Mcleod kriterleri (47) bunlara örnek olarak verilebilir.

2.6 Beers Kriterleri'ne Göre Potansiyel Uygunsuz Antidepresanlar

Bu teze konu olan Beers Kriterleri'nin 2019 güncellemesinde, yaşlılarda PUI kullanımı temelde 5 başlık altında toplanmıştır:

1. Organ, sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar
2. İlaç – hastalık veya ilaç – sendrom etkileşimi nedeniyle potansiyel uygunsuz olan ilaçlar,
3. Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar,
4. Kaçınılması gereken ilaç – ilaç etkileşimleri,
5. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması ya da kaçınılması gereken ilaçlar.

Bu başlıkların ilk dördünde yer alan, 65 yaş ve üstünde kullanılması potansiyel uygunsuz olarak belirtilen antidepresan ilaçlar aşağıdaki tabloda açıklanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Beers Kriterleri'ne (2019) göre potansiyel uygunsuz olarak tanımlanan antidepresanlar

İlaç Grubu	İlaç İsmi	Gerekçe	Öneri
Organ, Sistem Ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunsuz İlaçlar	Amitriptilin	Yüksek antikolinerjik etki, sedasyon ve ortostatik hipotansiyon riski.	Kaçınılmalı
	Amoksapin		
	Klomipramin		
	Desipramin		
	Doksepin		
	İmipramin	Doksepin 6 mg/gün kullanımı güvenli.	
	Nortriptilin		
	Paroksetin		
	Protriptilin		
Trimipramin			
İlaç Hastalık veya İlaç Sendrom Etkileşimi Nedeniyle Potansiyel Uygunsuz İlaçlar	TAD	Düşme veya kırık öyküsü olanlarda uygunsuz.	Başka bir alternatif varsa kaçınılmalı
	SSRI		
	SNRI		
Dikkatli Kullanılması Gereken İlaçlar	TAD	Uygunsuz ADH sendromu oluşturabilir ya da şiddetini arttırabilir	İlaç başlanırken ya da doz değişikliği yapılırken sodyum (Na) seviyeleri yakından izlenmeli
	SSRI		
	SNRI		
Kaçınılması Gereken İlaç – İlaç Etkileşimleri	TAD	Herhangi antidepresan, antipsikotik, antiepileptik, benzodiazepin, nonbenzodiazepin ve opioid ilacın üçlü ya da daha fazla kombinasyonu düşme ve kırık riskini arttırabilir.	Santral sinir sistemini etkileyen ilaç sayısı minimumda tutulmalı
	SSRI		
	SNRI		
TAD: Trisiklik antidepresanlar SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri SNRI: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri			

Özet olarak bütün yaş gruplarında antidepresanlar ile tedavide ilk sıra olarak benzer ilaçların kullanıldığı ancak bunlardan bazılarının yaşlı popülasyon için potansiyel uygunsuz olduğu görülmektedir. Bu tez çalışmasında Türkiye genelinde aile hekimleri tarafından 2019 yılında 65 yaş ve üstü hastalara yazılan reçetelerdeki antidepresan ilaçların Beers kriterlerine uygunluğu ve 15-64 yaş aralığındaki kullanımı arasındaki fark araştırılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (S. B. TİTCK) Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) Dairesi'nin desteğiyle yürütülmüştür. Öncelikle Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (07.12.2020, Karar no: 818) ve daha sonra da TİTCK'dan izin alınmıştır.

3.1 Beers Kriterlerine Göre Geriatrik Popülasyonda Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçetelerin Değerlendirilmesi

Aile hekimleri tarafından elektronik ortamda reçete edilen antidepresan ilaçların verileri, S.B. TİTCK yönetimindeki “Reçete Bilgi Sistemi (RBS)” aracılığı ile elde edilerek değerlendirilmiştir. RBS’de ilaçlar uluslararası standart ilaç sınıflandırma sistemi olan ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification* - Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflandırma Sistemi) kodlama sistemi kullanılarak sınıflandırılmıştır (48). RBS, ilk olarak “Reçete

Değerlendirme Projesi” adı altında 26 Ekim 2010 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından aile hekimlerinin reçeteleme davranışlarının izlenmesi ve değerlendirilmesi için bir pilot proje olarak başlatılmıştır. Daha sonra projenin başarılı olmasının ardından tüm ülkede aktif hale geçirilmiş ve projenin adının RBS olmasına karar verilmiştir (49).

Elde edilen reçetelerdeki ilaçların potansiyel uygunsuzluk yönünden değerlendirilmesi Beers Kriterleri 2019 güncellemesine göre yapılmıştır (6). Beers Kriterleri 2019 güncellemesinde, yaşlılarda PUİ kullanımı temelde 5 başlık altında toplanmıştır:

1. Organ, sistem tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar
2. İlaç – hastalık veya ilaç – sendrom etkileşimi nedeniyle potansiyel uygunsuz olan ilaçlar,
3. Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar,
4. Kaçınılması gereken ilaç – ilaç etkileşimleri,
5. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması ya da kaçınılması gereken ilaçlar.

Bu tez çalışmasında yukarıdaki 5 başlıktan sadece 1 ve 3 numaralı başlıklar değerlendirilmeye alınmıştır. Çünkü RBS’de hastaların klinik öyküsüne ait bilgiler yer almadığı için RBS üzerinden bu bilgilere ulaşmak mümkün olamamıştır. 2 ve 5 numaralı başlıkların değerlendirilmeye alınabilmesi için hastaların klinik öyküleri ve dosya bilgilerine gereksinim vardır. 4 numaralı ilaç etkileşimleri başlığının değerlendirmeye alınabilmesi için ise bütün antidepresanların (tüm gruplardaki tüm ilaçların), tüm diğer santral sinir sistemi ilaçları ile etkileşimi ve üçlü kombinasyonlarının değerlendirilmeye alınması

gerekmektedir. Bu boyutta bir verinin değerlendirilmesindeki zorluklar ve aşırı veri yükü nedeni ile, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri bu tez kapsamında değerlendirilmemiştir.

3.2 Beers Kriterleri'ne Göre Potansiyel Uygunsuz Antidepresanlar

Beers Kriterlerine göre (2019) 65 yaş ve üzeri hastalarda kullanılan ve Tablo-1'de sunulan potansiyel uygunsuz antidepresan ilaçlardan, 2019 yılı içerisinde Türkiye'de ruhsatlandırılan/reçete edilebilenler, “*Organ, Sistem ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunsuz İlaçlar*” ve “*Dikkatli Kullanılması Gereken İlaçlar*” başlıkları altında aşağıda sıralanmıştır:

- Organ, Sistem ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunsuz İlaçlar: Amitriptilin, klomipramin, imipramin ve paroksetin.
- Dikkatli Kullanılması Gereken İlaçlar: Sitalopram, duloksetin, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, maprotilin, milnasipran, mirtazapin, sertralin, venlafaksin.

Araştırmamızın evrenini, Türkiye genelinde 2019'da 15 yaş ve üzerindeki hastalara aile hekimleri tarafından elektronik ortamda yazılan ve RBS aracılığı ile elde edilen tüm reçeteler oluşturmaktadır.

Hesaplamalar, Beers kriterlerine göre potansiyel uygunsuz olan antidepresanları içeren reçetelerin, o yıl içerisinde toplam yazılan bütün reçetelere oranları üzerinden yapılmıştır.

Potansiyel uygunsuz bir ilaç, aynı hastaya, bir yıl içerisinde birden fazla kez reçetelenmiş olabilir. Bu nedenle araştırmamızda hasta sayıları değil, PUİ içeren reçete sayıları kullanılmıştır. Bununla birlikte bir reçetenin birden fazla PUİ içermesi de söz konusu olabilir. Bu nedenle gruptaki alt kırımların yüzdelerinin toplamı %100'ü geçebilmektedir. Bu durum, aynı reçetenin iki alt kırımda da bulunmasından kaynaklanmaktadır.

3.3 İstatistik

Bu tez çalışmasında araştırılan potansiyel uygunsuz ilaçlar aşağıda yer alan gruplar açısından karşılaştırılmıştır:

- Reçetelerin yazıldığı İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflaması (İBBS) bölgelerine göre
- Hastaların yaş gruplarına göre (15-24; 25-64; 65-79; 80 ve üzeri)

İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflaması (*Nomenclature of Territorial Units for Statistics – NUTS*) Avrupa Birliği'nde üretilecek bölgesel istatistiklerde belli bir yapı oluşturmak için Avrupa Birliği (AB) İstatistik Bürosu (*Eurostat*) tarafından geliştirilmiştir. İBBS 2002 tarihinde kabul edilmiş olup, o tarihten bu yana kullanılmaktadır (50).

Araştırmada kullanılan tanımlayıcı istatistikler; kategorik sınıflar için yüzde verilerek yorumlanmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı kullanılarak yapılmış ve 0.05 istatistiksel anlamlı düzey olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalar PUİ içeren reçete sayıları üzerinden

yapılmıştır. Gruplar arasında oluşan farklar ki-kare analizi ile karşılaştırılmıştır.

Grafikler MS Excel uygulaması ile hazırlanmış ve yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1 2019 Yılında Aile Hekimleri Tarafından Yazılan Bütün Reçeteler

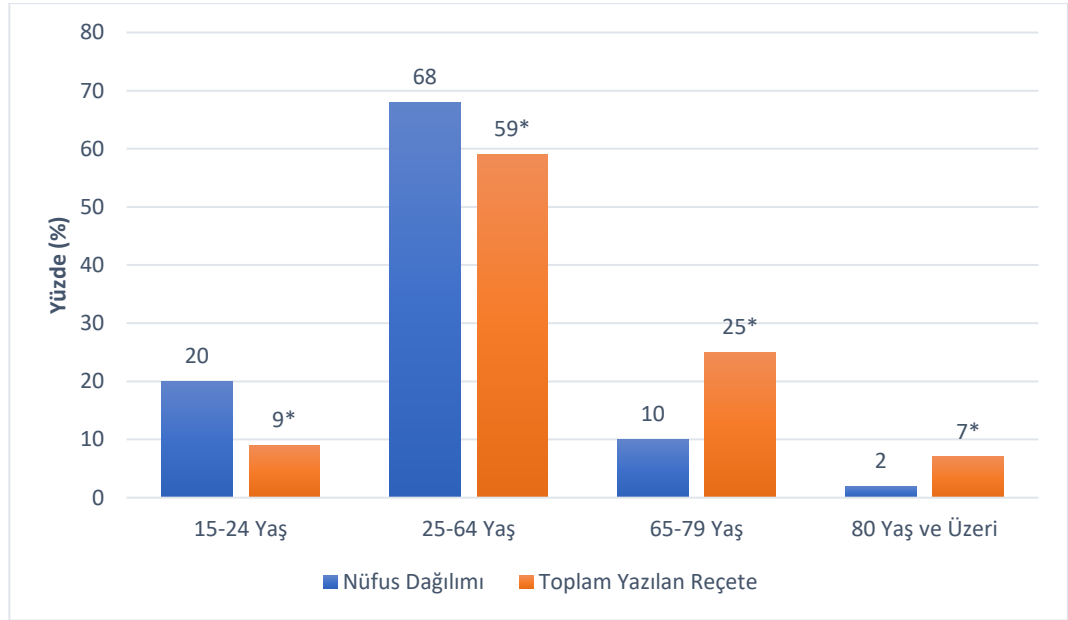
4.1.1 15 Yaş ve Üstüne Yazılan Bütün Reçeteler

Türkiye’de aile hekimleri tarafından 15 yaş ve üstü popülasyona elektronik ortamda yazılan bütün reçeteler 2019 yılı için incelenmiş ve toplamda 139.288.644 reçete yazıldığı görülmüştür. Bu reçetelerin %8,6’sı 15-24 yaş, %59,4’ü 25-64 yaş, %24,9’u 65-79 yaş ve %7,1’i ise 80 yaş ve üzerine yazılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. 2019 yılında 15 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan toplam reçete sayısının yaş ve İBBS bölgelerine göre dağılımı

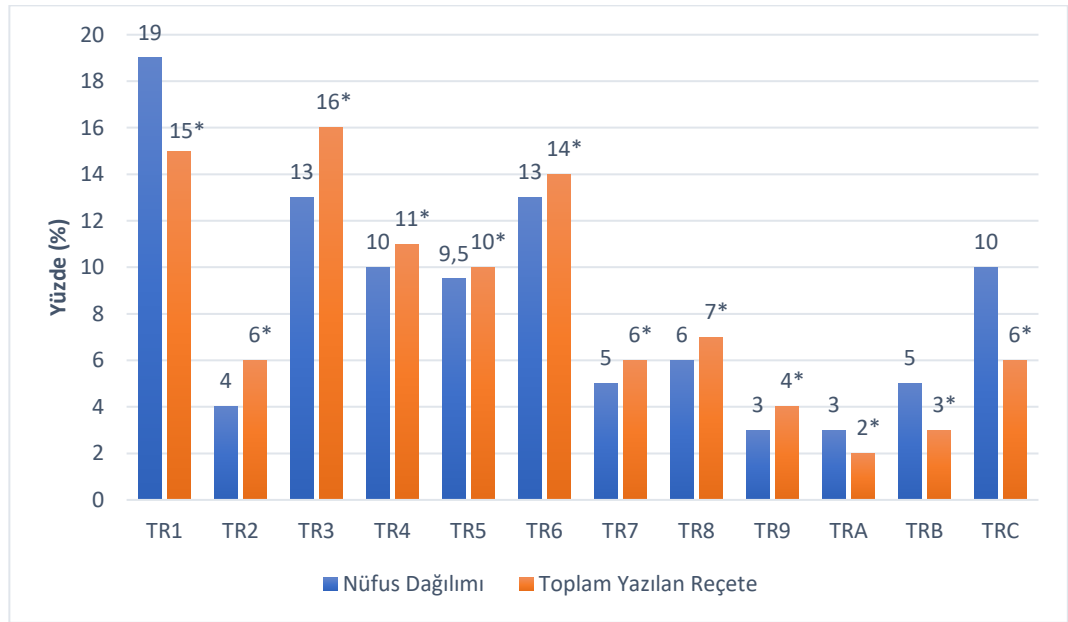
Genel	Açıklama	Sayı	Yüzde
Toplam	Toplam Yazılan Reçete Sayısı	139.288.644	100
Yaş	15-24	11.921.951	8,6
	25-64	82.745.090	59,4
	65-79	34.712.674	24,9
	80 yaş ve üzeri	9.908.929	7,1
IBBS	TR1 İstanbul	20.839.226	15,0
	TR2 Batı Marmara	8.322.397	6,0
	TR3 Ege	22.838.066	16,4
	TR4 Doğu Marmara	15.593.903	11,2
	TR5 Batı Anadolu	14.021.550	10,1
	TR6 Akdeniz	19.934.812	14,3
	TR7 Orta Anadolu	7.618.389	5,5
	TR8 Batı Karadeniz	9.832.462	7,1
	TR9 Doğu Karadeniz	5.678.948	4,1
	TRA Kuzeydoğu Anadolu	2.327.065	1,7
	TRB Ortadoğu Anadolu	3.756.960	2,7
	TRC Güneydoğu Anadolu	8.524.866	6,1

Şekil 1’de 15 yaş ve üstündeki bireylere yazılan toplam reçetelerin yaşa göre dağılımı, ilgili yaş gruplarının nüfusa oranları ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaya bakıldığında, 65 yaş altına yazılan reçetelerin nüfusa göre daha az olduğu, buna karşın yaşlı popülasyona (65 yaş ve üzeri) yazılan reçetelerin nüfusa oranla daha fazla olduğu görülmektedir ($p<0,05$; Ki-kare).



Şekil 1. 2019 yılında 15 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan toplam reçete oranının yaş gruplarına göre dağılımı ve nüfus dağılımı ile karşılaştırılması. Mavi bar nüfus dağılımını, kırmızı bar ise ilgili yaş grubundaki bireylere yazılan toplam reçete oranlarını göstermektedir (* $p<0,05$; nüfus dağılımı grubundan farklı, Ki-kare).

İBSS bölgelerine göre 15 yaş ve üstü bireylere elektronik ortamda yazılan toplam reçete sayısı, aynı bölgelerdeki 15 yaş ve üstü nüfusa oranlandığında, TR1 (İstanbul), TRA (Kuzeydoğu Anadolu), TRB (Ortadoğu Anadolu) ve TRC (Güneydoğu Anadolu) bölgelerinde nüfusa kıyasla daha az oranda reçete yazılmışken, TR2 (Batı Marmara), TR3 (Ege), TR4 (Doğu Marmara), TR5 (Batı Anadolu), TR6 (Akdeniz), TR7 (Orta Anadolu), TR8 (Batı Karadeniz) ve TR9 (Doğu Karadeniz) bölgelerinde ise nüfusa kıyasla daha fazla oranda reçete yazıldığı görülmüştür (Şekil 2) ($p<0,05$; Ki-kare).



Şekil 2. 2019 yılında 15 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan toplam reçete oranlarının İBBS bölgelerine göre dağılımı ve nüfus dağılımı ile karşılaştırılması. Mavi bar nüfus dağılımını, kırmızı bar ise 15 yaş ve üstündeki bireylere yazılan toplam reçete oranlarını göstermektedir (* $p<0,05$; nüfus dağılımı grubundan farklı, Ki-kare). TR1 İstanbul, TR2 Batı Marmara, TR3 Ege, TR4 Doğu Marmara, TR5 Batı Anadolu, TR6 Akdeniz, TR7 Orta Anadolu, TR8 Batı Karadeniz, TR9 Doğu Karadeniz, TRA Kuzeydoğu Anadolu, TRB Ortadoğu Anadolu, TRC Güneydoğu Anadolu.

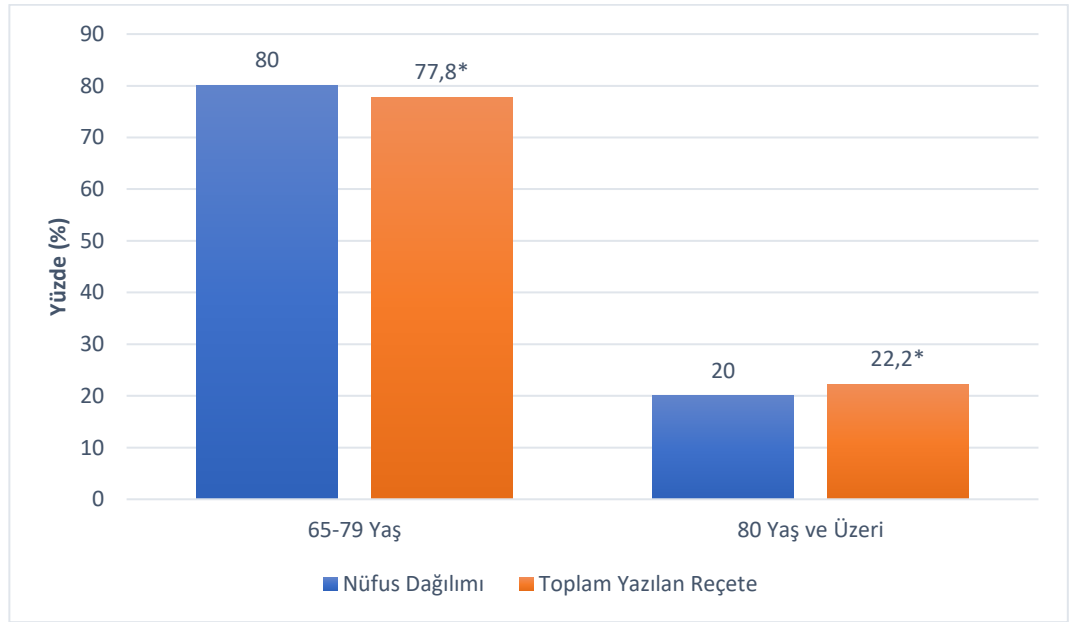
65 Yaş ve Üzerine Yazılan Bütün Reçeteler

Türkiye’de aile hekimleri tarafından 65 yaş ve üstü bireylere elektronik ortamda yazılan bütün reçeteler 2019 yılı için incelenmiş ve toplamda 44.621.603 reçete yazıldığı görülmüştür. Bu reçetelerin %77,8’i 65-79 yaş ve %22,2’si ise 80 yaş ve üzerine yazılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan toplam reçete sayısının yaş ve İBBS bölgelerine göre dağılımı

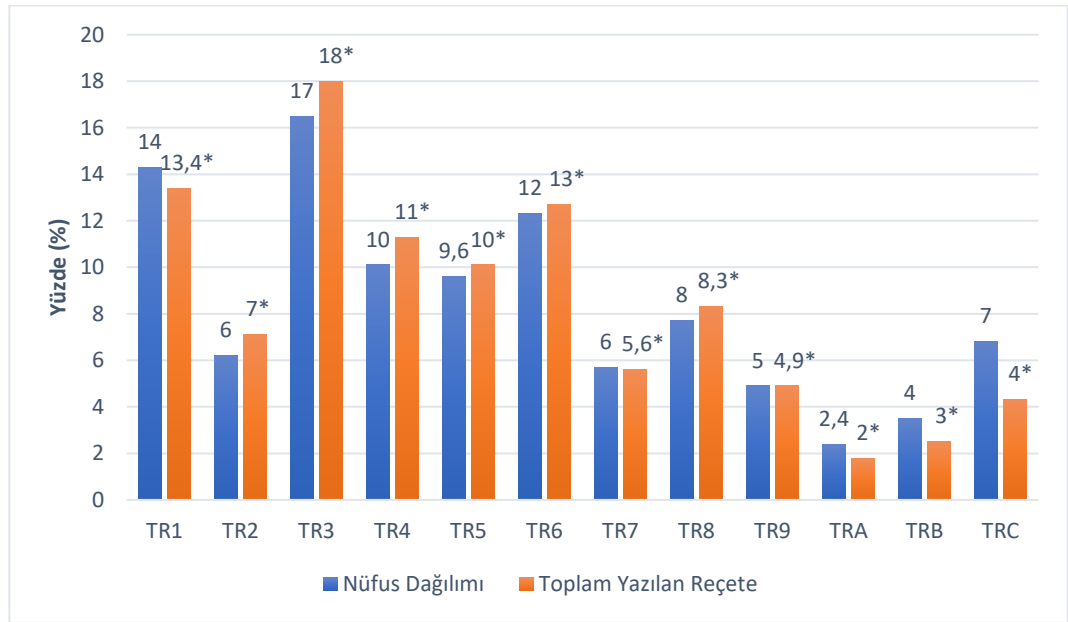
Genel	Açıklama	Sayı	Yüzde
Toplam	Toplam Yazılan Reçete Sayısı	44.621.603	100
Yaş	65-79	34.712.674	77,8
	80 yaş ve üzeri	9.908.929	22,2
IBBS	TR1 İstanbul	5.967.789	13,4
	TR2 Batı Marmara	3.179.985	7,1
	TR3 Ege	8.048.348	18,0
	TR4 Doğu Marmara	5.039.840	11,3
	TR5 Batı Anadolu	4.495.565	10,1
	TR6 Akdeniz	5.651.483	12,7
	TR7 Orta Anadolu	2.492.500	5,6
	TR8 Batı Karadeniz	3.723.154	8,3
	TR9 Doğu Karadeniz	2.195.025	4,9
	TRA Kuzeydoğu Anadolu	791.066	1,8
	TRB Ortadoğu Anadolu	1.132.658	2,5
	TRC Güneydoğu Anadolu	1.904.190	4,3

Şekil 3'te 65 yaş ve üstündeki bireylere yazılan toplam reçetelerin yaşa göre dağılımı, ilgili yaş gruplarının nüfusa oranları ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaya bakıldığında, 65-79 yaş arasına yazılan reçetelerin nüfusa göre daha az olduğu, buna karşın 80 yaş ve üzeri gruba yazılan reçetelerin nüfusa oranla daha fazla olduğu görülmektedir ($p<0,05$; Ki-kare).



Şekil 3. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan toplam reçete oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı ve nüfus dağılımı ile karşılaştırılması. Mavi bar nüfus dağılımını, kırmızı bar ise ilgili yaş grubundaki bireylere toplam reçete yüzdesini göstermektedir (* $p<0,05$; nüfus dağılımı grubundan farklı, Ki-kare).

İBSS bölgelerine göre 65 yaş ve üstüne yazılan toplam reçete sayısını, aynı bölgelerdeki 65 yaş ve üstü nüfusa oranladığımızda, TR1 (İstanbul), TR7 (Orta Anadolu), TR9 (Doğu Karadeniz), TRA (Kuzeydoğu Anadolu), TRB (Ortadoğu Anadolu) ve TRC (Güneydoğu Anadolu) bölgelerinde nüfusa kıyasla daha az oranda reçete yazılırken, TR2 (Batı Marmara), TR3 (Ege), TR4 Doğu Marmara, TR5 (Batı Anadolu), TR6 (Akdeniz) ve TR8 (Batı Karadeniz) bölgelerinde ise nüfusa kıyasla daha fazla oranda reçete yazıldığı görülmüştür (Şekil 4) ($p<0,05$; Ki-kare).



Şekil 4. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan toplam reçete oranlarının İBBS bölgelerine göre dağılımı ve nüfus dağılımı ile karşılaştırılması. Mavi bar nüfus dağılımını, kırmızı bar ise 65 yaş ve üstündeki bireylere yazılan toplam reçete yüzdelerini göstermektedir (* $p<0,05$; nüfus dağılımı grubundan farklı, Ki-kare). TR1 İstanbul, TR2 Batı Marmara, TR3 Ege, TR4 Doğu Marmara, TR5 Batı Anadolu, TR6 Akdeniz, TR7 Orta Anadolu, TR8 Batı Karadeniz, TR9 Doğu Karadeniz, TRA Kuzeydoğu Anadolu, TRB Ortadoğu Anadolu, TRC Güneydoğu Anadolu.

4.2 65 Yaş ve Üstüne Yazılan Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçeteler

Potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçeteler, tezin gereç ve yöntem bölümünde de belirtildiği gibi Beers kriterlerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

- *Organ, Sistem ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunsuz İlaçlar:* Amitriptilin, klomipramin, imipramin ve paroksetin.
- *Dikkatli Kullanılması Gereken İlaçlar:* Sitalopram, duloksetin, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, maprotilin, milnasipran, mirtazapin, sertralin ve venlafaksin.

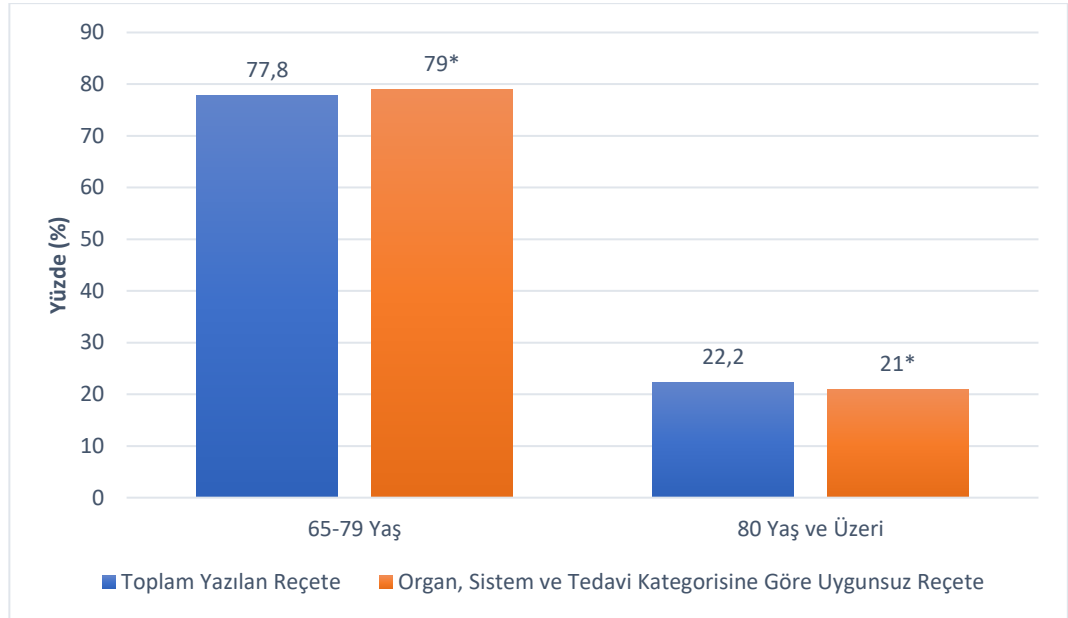
4.2.1 Organ, Sistem ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçeteler

Organ sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçete sayısı 281.128'dir. Bu sayı 2019 yılında 65 yaş ve üzerine yazılan toplam 44.621.603 reçetenin %0,63'ünü oluşturmaktadır. Bu reçetelerin %79'u 65-79 yaş ve %21'i ise 80 yaş ve üzerine yazılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan “Organ, sistem ve tedavi kategorisine göre” potansiyel uygunsuz reçete sayısının yaş ve İBBS bölgelerine göre dağılımı

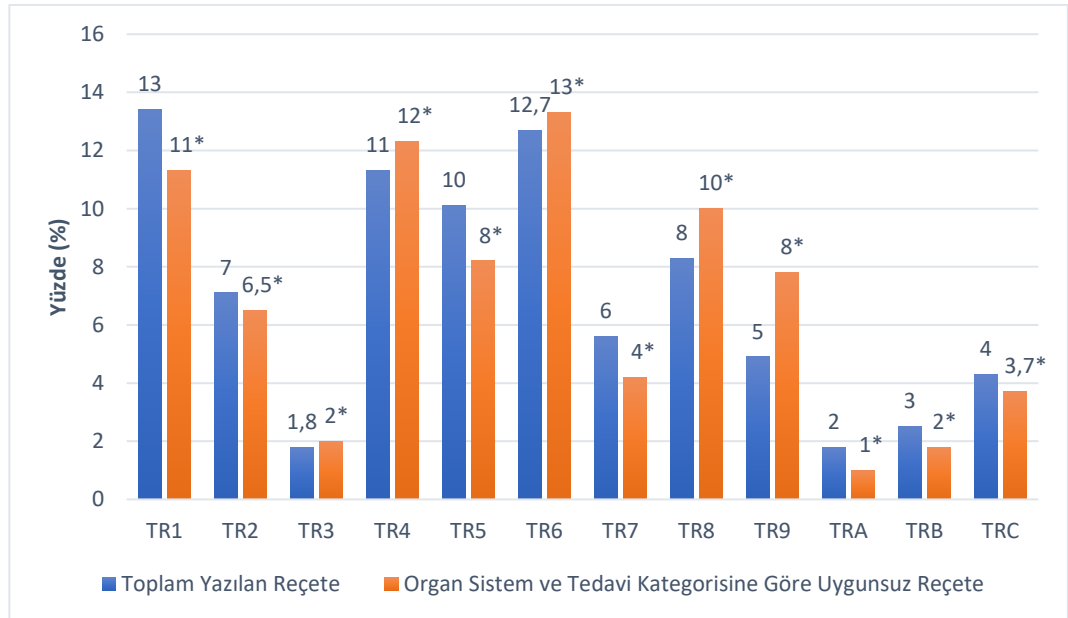
Genel	Açıklama	Sayı	Yüzde
Toplam	Organ, sistem ve tedavi kategorisine göre	281.128	100
Yaş	65-79	222.201	79
	80 yaş ve üzeri	58.927	21
IBBS	TR1 İstanbul	31.663	11,3
	TR2 Batı Marmara	18.150	6,5
	TR3 Ege	55.888	19,9
	TR4 Doğu Marmara	34.567	12,3
	TR5 Batı Anadolu	22.984	8,2
	TR6 Akdeniz	37.365	13,3
	TR7 Orta Anadolu	11.932	4,2
	TR8 Batı Karadeniz	28.347	10,1
	TR9 Doğu Karadeniz	21.935	7,8
	TRA Kuzeydoğu Anadolu	2.862	1,0
	TRB Ortadoğu Anadolu	5.070	1,8
	TRC Güneydoğu Anadolu	10.365	3,7

Organ, sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçete sayısının yaş dağılımı, toplam reçete sayısının yaş dağılımı ile karşılaştırıldığında, 65-79 yaş aralığına daha fazla, 80 yaş ve üstüne ise daha az oranda potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçete yazıldığı görülmüştür (Şekil 5) ($p<0,05$; Ki-kare).



Şekil 5. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan toplam reçete oranının, organ sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçete oranı ile karşılaştırılması ve yaş gruplarına göre dağılımı. Mavi bar toplam yazılan reçete oranını, kırmızı bar ise ilgili yaş gruplarındaki bireylere yazılan “organ, sistem ve tedavi kategorisine göre” potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçete yüzdesini göstermektedir (* $p<0,05$; toplam yazılan reçete grubundan farklı, Ki-kare).

65 yaş ve üzeri bireylerde, organ sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçete oranlarının IBBS bölgelerine göre dağılımları incelenmiş ve ilgili bölgelerdeki toplam reçete oranları ile karşılaştırılmıştır (şekil 6). Buna göre TR1 (İstanbul), TR2 (Batı Marmara), TR5 (Batı Anadolu), TR7 (Orta Anadolu), TRA (Kuzeydoğu Anadolu), TRB (Ortadoğu Anadolu) ve TRC (Güneydoğu Anadolu) bölgelerinde toplam yazılan reçete oranına kıyasla daha az oranda organ sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz antidepresan içeren reçete yazılırken, TR3 (Ege), TR4 (Doğu Marmara), TR6 (Akdeniz), TR8 (Batı Karadeniz) ve TR9 (Doğu Karadeniz) bölgelerinde ise toplam yazılan reçete oranına kıyasla daha fazla oranda reçete yazıldığı görülmüştür (Şekil 6) ($p<0,05$; Ki-kare).



Şekil 6. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan ve Beers Kriterleri'nin “organ, sistem ve tedavi kategorisine göre” potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçete oranının İBBS bölgelerine göre dağılımı ve toplam yazılan reçete oranları ile karşılaştırılması. Mavi bar toplam yazılan reçete

oranını, kırmızı bar ise “organ, sistem ve tedavi kategorisine göre” potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçete yüzdesini göstermektedir (* $p<0,05$; toplam yazılan reçete grubundan farklı, Ki-kare). TR1 İstanbul, TR2 Batı Marmara, TR3 Ege, TR4 Doğu Marmara, TR5 Batı Anadolu, TR6 Akdeniz, TR7 Orta Anadolu, TR8 Batı Karadeniz, TR9 Doğu Karadeniz, TRA Kuzeydoğu Anadolu, TRB Ortadoğu Anadolu, TRC Güneydoğu Anadolu.

Beers Kriterleri’nde organ, sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz olarak belirtilen amitriptilin, klomipramin, imipramin ve paroksetine ayrı ayrı bakıldığında, bu grupta reçetelerin %29,8’ini amitriptilin, %5,7’sini klomipramin, %1,5’ini imipramin ve %63,6’sını da paroksetin olduğu görüşmüştür (Tablo 5).

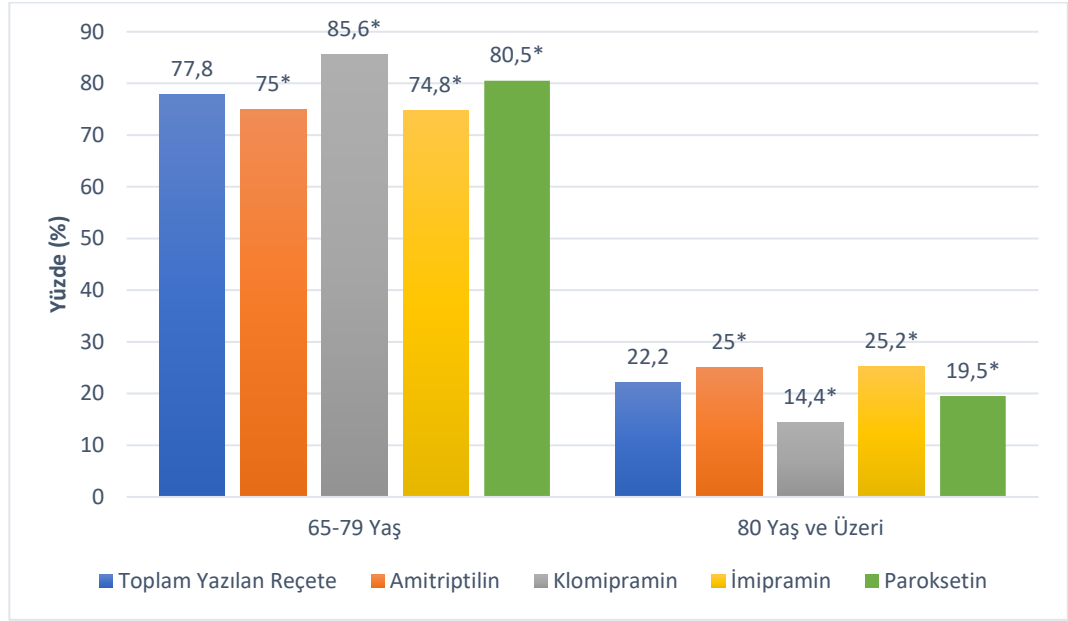
Tablo 5. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan “organ, sistem ve tedavi kategorisine göre” potansiyel uygunsuz ilaçların dağılımı.

Potansiyel Uygunsuz İlaç	Reçete sayısı	Yüzde
Toplam	281.128	100
Amitriptilin	83.754	29,8
Klomipramin	15.891	5,7
İmipramin	4.200	1,5
Paroksetin	178.831	63,6

Potansiyel uygunsuz bu ilaçların yazılma oranlarının yaşlara göre dağılımı (Tablo 6) ve ilgili yaş grubuna yazılan tüm reçetelere olan oranı (Şekil 7) değerlendirilmiştir. Şekil 7’de izlendiği üzere, 80 yaş ve üzeri bireylere yazılan amitriptilin (%25,1) ve imipramin (%25,2), bu yaş grubuna yazılan toplam reçeteye oranla (%22,2) daha fazladır. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$; Ki-kare).

Tablo 6. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan “organ, sistem ve tedavi kategorisine göre” potansiyel uygunsuz ilaçların yaşa göre dağılımı.

Potansiyel Uygunsuz İlaç	Yaş Dağılımı (Yüzde)	
	65-79	80 Yaş ve Üstü
Amitriptilin	79	21
Klomipramin	74,9	25,1
İmipramin	85,6	14,4
Paroksetin	74,8	25,2



Şekil 7. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan “organ sistem ve tedavi kategorisine göre” potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçetelerin yaş gruplarına göre dağılımı ve ilgili yaş gruplarındaki toplam yazılan reçete yüzdeleri ile karşılaştırması. Mavi bar toplam yazılan reçete, kırmızı bar amitriptilin, gri bar klomipramin, sarı bar imipramin, yeşil bar paroksetin içeren reçete oranlarını göstermektedir (* $p < 0,05$; toplam yazılan reçete grubundan farklı, Ki-kare).

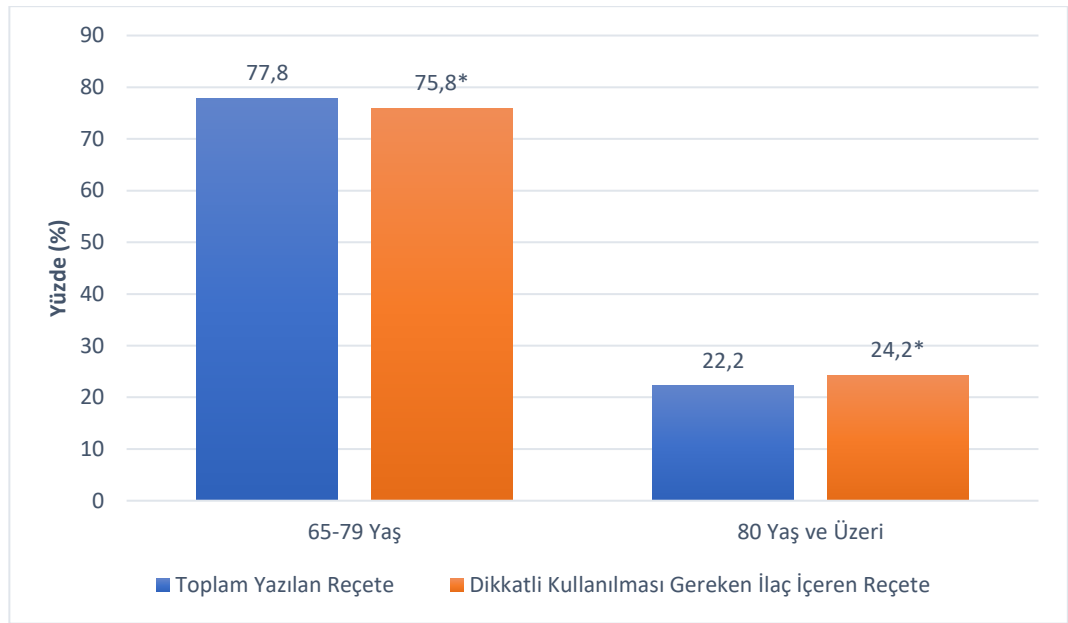
4.2.2 Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaç İçeren Reçeteler

2019 yılında Beers Kriterleri'ne göre dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaç içeren reçete sayısı 1.762.784'tür. Bu sayı 2019 yılında 65 yaş ve üzerine yazılan bütün reçetelerin %3,95'ini oluşturmaktadır. Bu reçetelerin %75,8'i 65-79 yaş ve %24,2'si ise 80 yaş ve üzerine yazılmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaç içeren reçete sayısının yaş ve İBBS bölgelerine göre dağılımı

Genel	Açıklama	Sayı	Yüzde
Toplam	Dikkatli Kullanılması Gereken İlaç Reçeteleri	1.762.784	100,0
Yaş	65-79	1.336.256	75,8
	80 yaş ve üzeri	426.528	24,2
IBBS	TR1 İstanbul	248.487	14,1
	TR2 Batı Marmara	127.103	7,2
	TR3 Ege	325.214	18,4
	TR4 Doğu Marmara	218.805	12,4
	TR5 Batı Anadolu	170.030	9,6
	TR6 Akdeniz	224.016	12,7
	TR7 Orta Anadolu	74.086	4,2
	TR8 Batı Karadeniz	153.395	8,7
	TR9 Doğu Karadeniz	120.256	6,8
	TRA Kuzeydoğu Anadolu	20.424	1,2
	TRB Ortadoğu Anadolu	30.636	1,7
	TRC Güneydoğu Anadolu	50.332	2,9

Dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaç içeren reçete oranlarının yaşlara göre dağılımı, toplam reçete oranlarının yaşlara göre dağılımı ile karşılaştırıldığında 65-79 yaş aralığına daha az, 80 yaş ve üstüne ise daha fazla oranda dikkatli kullanılması gereken ilaç içeren reçete yazıldığı görülmüştür (Şekil 8) ($p<0,05$; Ki-kare).



Şekil 8. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaç içeren reçete oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı ve ilgili yaş gruplarına yazılan toplam reçete oranları ile karşılaştırılması. Mavi bar toplam yazılan reçete oranını, kırmızı bar ise ilgili yaş gruplarındaki bireylere yazılan “dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaç” içeren reçete yüzdesini göstermektedir (* $p<0,05$; toplam yazılan reçete grubundan farklı, Ki-kare).

Beers Kriterleri’nde dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaçlar olarak belirtilen sitalopram, duloksetin, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, maprotilin, milnasipran, mirtazapin, sertralin ve venlafaksine ayrı ayrı bakıldığında, geriatrik popülasyona yazılan bu reçetelerin %40,2’sini essitalopram, %25,7’sini sertralin, %11,4’ünü duloksetin, %7,5’ini sitalopram ve %7,4’ünü de mirtazapin olduğu görülmüştür (Tablo 8)

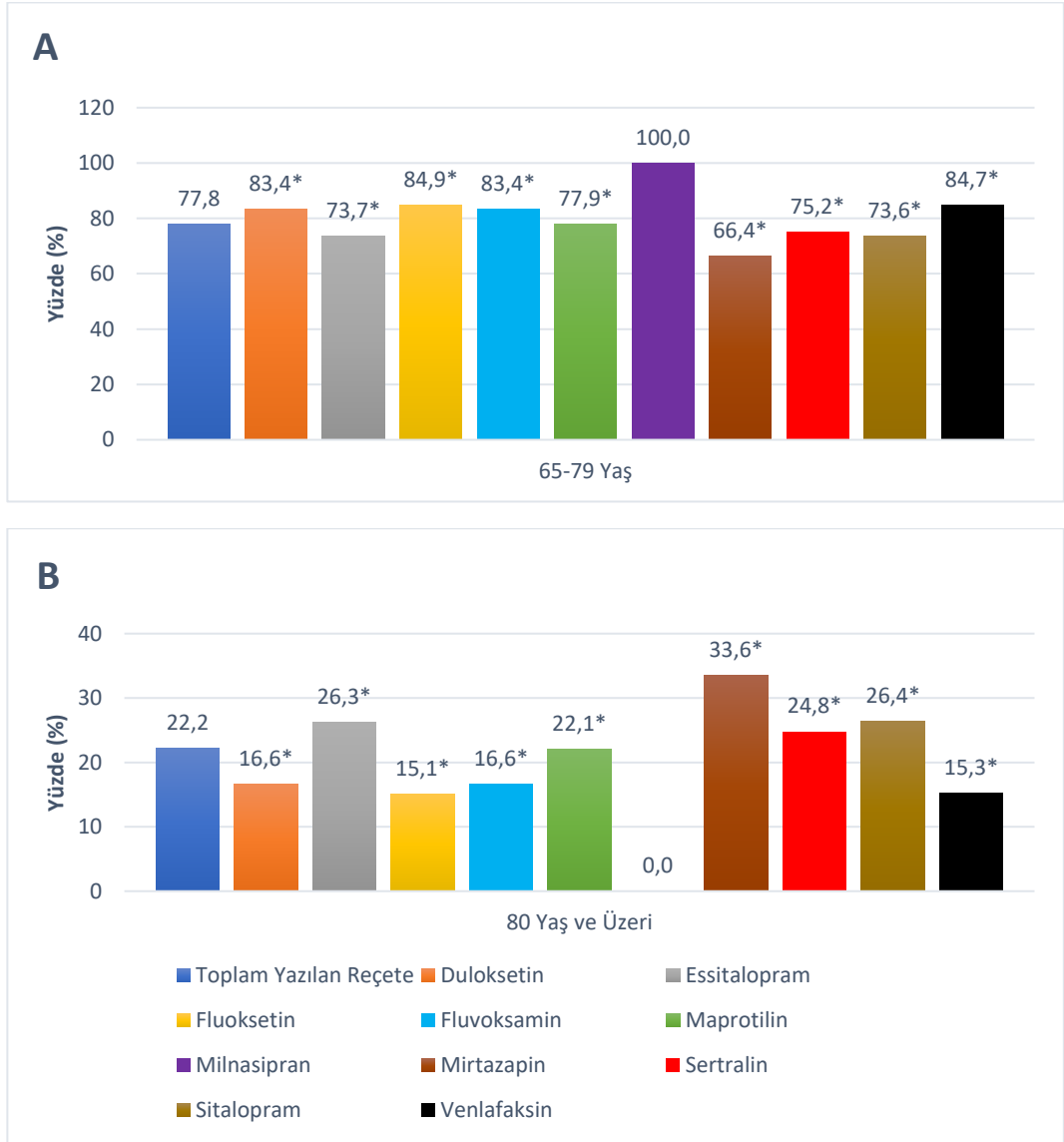
Tablo 8. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan, Beers Kriterleri’ne göre dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaçların sayısı ve yüzde dağılımı.

Dikkatli Kullanılması Gereken İlaçlar	Reçete sayısı	Yüzde
Toplam	1.762.784	100,0
Duloksetin	201.651	11,4
Essitalopram	709.027	40,2
Fluoksetin	81.695	4,6
Fluvoksamin	5.936	0,3
Maprotilin	3.446	0,2
Milnasipran	3	0,001
Mirtazapin	130.929	7,4
Sertralin	453.383	25,7
Sitalopram	132.768	7,5
Venlafaksin	93.194	5,3

Beers Kriterleri'nde dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaçları içeren reçetelerin yaşlara göre yüzde dağılımları Tablo 9'da izlenmektedir. Bu yüzde dağılımlar, ilgili yaş gruplarına yazılan bütün reçetelerin yüzdeleri ile Şekil 9'da karşılaştırılmıştır. Essitalopram, sertralin, sitalopram ve mirtazapinin 80 yaş ve üzerindeki bireylere yazılma oranı, toplam yazılan reçeteye göre daha fazla iken; diğerleri için bu oran daha az olarak izlenmiştir (Şekil 9). Bir alt yaş grubu olan 65-79 aralığında ise bu oranlar tam tersidir ($p<0,05$; Ki-kare).

Tablo 9. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaçlardan ilk beş tanesinin yaşlara göre yüzde dağılımı.

Dikkatli Kullanılması Gereken İlaçlar	Yaş Dağılımı (Yüzde)	
	65-79	80 Yaş ve Üstü
Duloksetin	83,4	16,6
Essitalopram	73,7	26,3
Fluoksetin	84,9	15,1
Fluvoksamin	83,4	16,6
Maprotilin	77,9	22,1
Milnasipran	100,0	0,0
Mirtazapin	66,4	33,6
Sertralin	75,2	24,8
Sitalopram	73,6	26,4
Venlafaksin	84,7	15,3



Şekil 9. 2019 yılında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan “dikkatli kullanılması gereken” antidepresan ilaç içeren reçete yüzdelerinin yaş gruplarına göre dağılımı ve toplam yazılan reçete oranları ile karşılaştırılması. 9A: 65-79 yaş aralığı. 9B: 80 yaş ve üzeri. Mavi bar toplam yazılan reçete oranını, turuncu bar duloksetin, gri bar essitalopram, sarı bar fluoksetin, açık mavi bar fluvoksamin, yeşil bar maprotilin mor bar milnasipran, koyu kahverengi bar mirtazapin, kırmızı bar sertralin, açık kahverengi bar sitalopram, siyah bar venlafaksin içeren reçete yüzdelerini göstermektedir (* $p < 0,05$; toplam yazılan reçete grubundan farklı, Ki-kare).

4.3 65 Yaş ve Üzerine Yazılan Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçetelerin Genç Popülasyon ile Karşılaştırılması

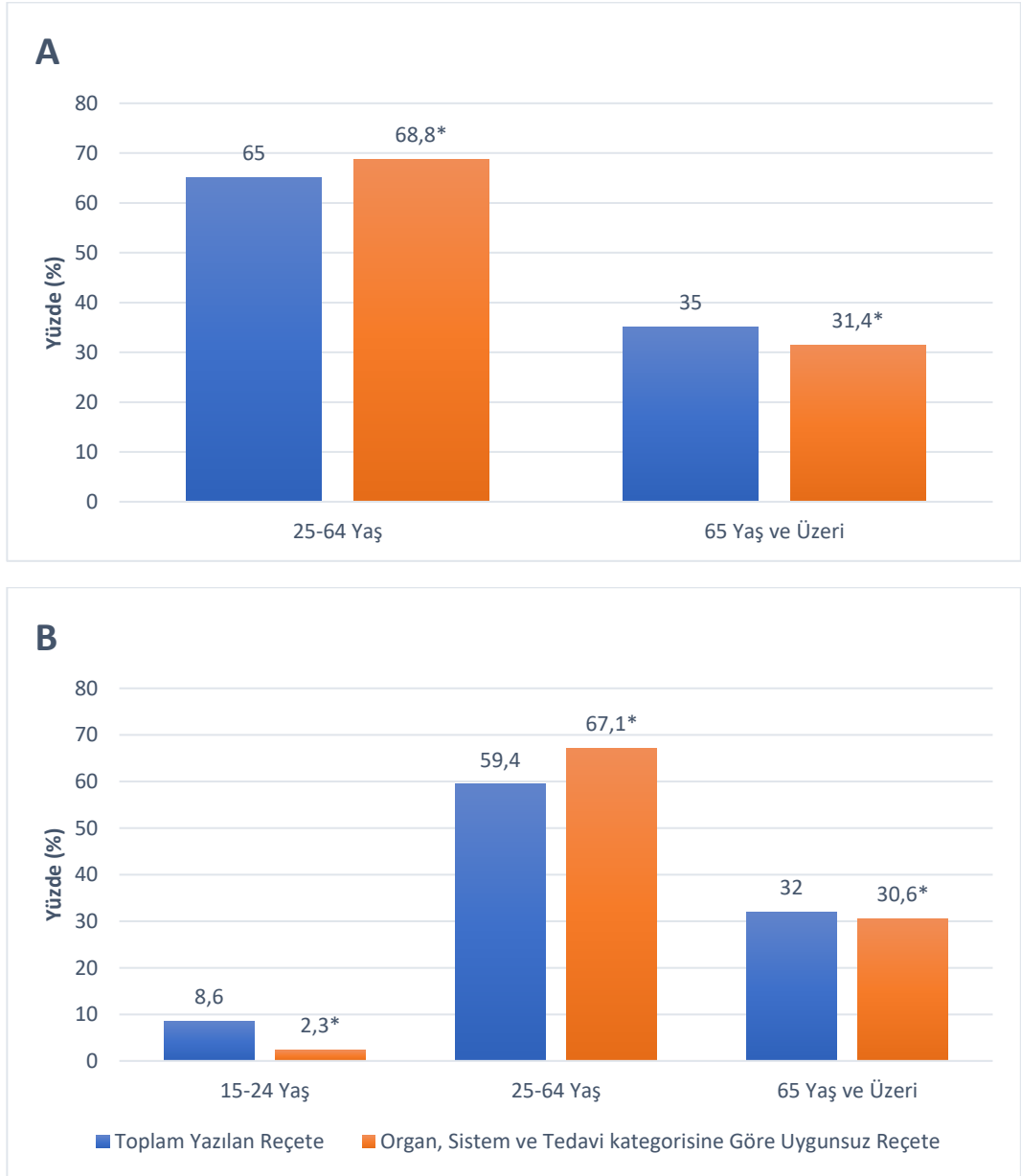
4.3.1 Organ, Sistem ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçeteler

2019 yılında 65 yaş ve üzerine yazılan toplam 44.621.603 reçetenin %0,63'ünü organ, sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz antidepresanlar oluşturmaktadır. Bu oran, 25-64 yaş aralığı ile karşılaştırıldığında, toplam yazılan 82.745.090 reçetenin 615.427'sine karşılık gelen %0,74'ünü oluşturduğu görülmüştür (Tablo 10)

Tablo 10. Organ, Sistem ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunsuz Antidepresan İlaç İçeren Reçete Sayılarının Yaşlara Göre Dağılımı ve Toplam Yazılan Reçete Sayılarına Oranları

	Yaş Dağılımı		
	15-24	25-64	65 yaş ve üstü
PUI İçeren Reçete Sayısı	20.788	615.427	281.128
Toplam Reçete Sayısı	11.921.951	82.745.090	44.621.603
PUI İçeren Reçete Sayısı /Toplam Reçete Sayısı Oranı	%0,17	%0,75	%0,63

Organ, sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçete oranları genç ve yaşlı popülasyon arasında karşılaştırılmıştır (Şekil 10). Şekil 10A'da izlendiği üzere, 65 yaş ve üzeri bireylerde bu potansiyel uygunsuz ilaçların reçetelenme oranı (%31,4) toplam yazılan reçeteye göre (%35) azalmıştır. 65 yaş altındaki grup ayrıca değerlendirildiğinde, Şekil 10B'de izlenebileceği gibi, ilgili ilaçları içeren reçete oranları, 15-24 yaş aralığında toplam yazılan reçeteye göre daha az iken (%8,6'ya %2,3), 25-64 yaş aralığında daha fazla (%59,4'e %67,1) olarak bulunmuştur ($p<0,05$, Ki-kare).

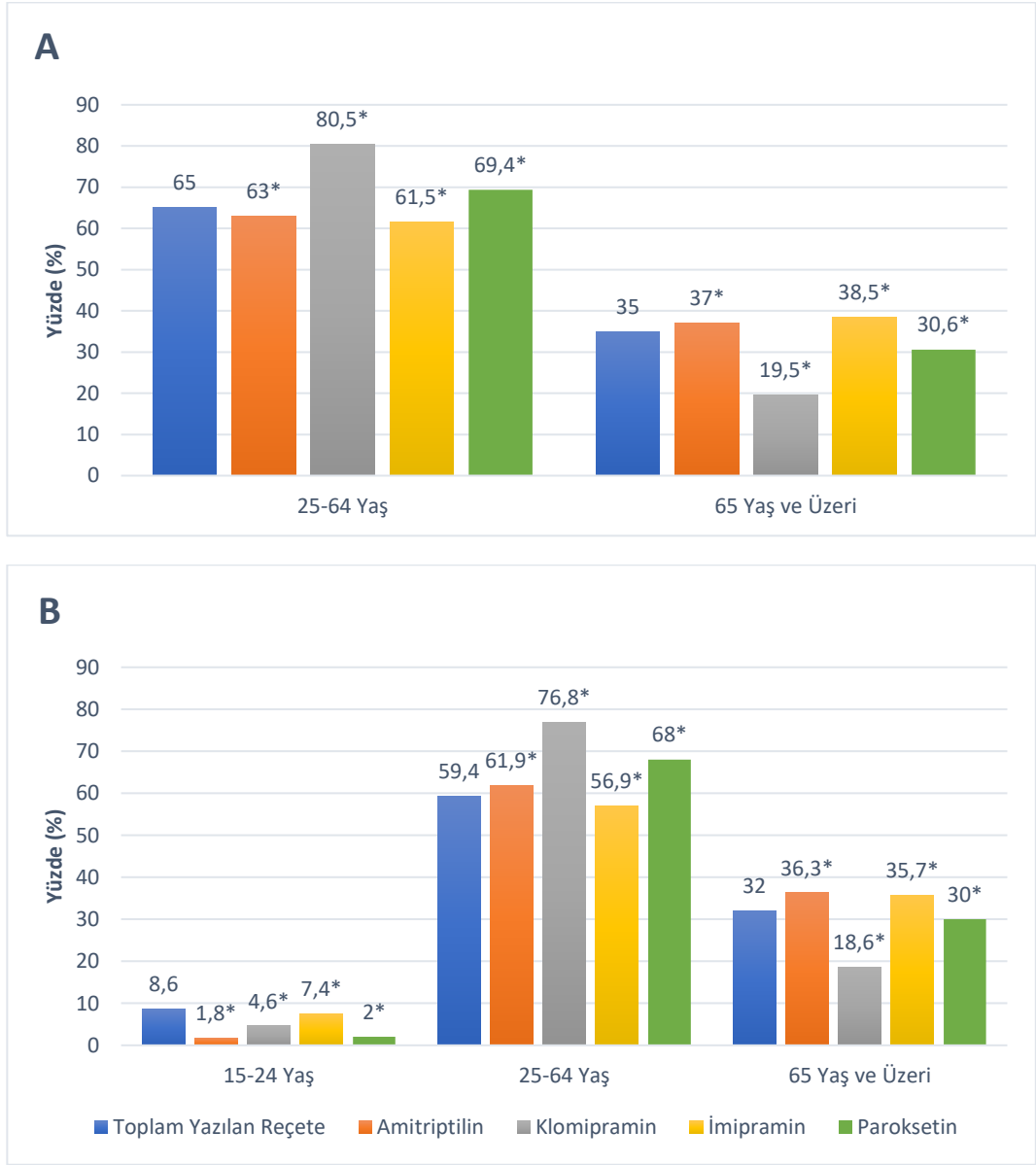


Şekil 10. 2019 yılı içerisinde aile hekimleri tarafından yazılan antidepresan ilaç içeren reçete yüzdeleri. Mavi bar toplam yazılan reçete yüzdesi, kırmızı bar ilgili yaş grubunda “organ, sistem ve tedavi kategorisine göre” potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçete yüzdeleri. 10A: 65 yaş ve üzeri ile 25-64 yaş arasındaki bireylerin karşılaştırması, 10B: 15-24 yaş, 25-64 yaş, 65 yaş ve üzeri bireylerin karşılaştırılması (*p<0,05; toplam yazılan reçete grubundan farklı, Ki-kare).

Organ, sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz antidepresan ilaçlar (amitriptilin, klomipramin, imipramin ve paroksetin) yaş gruplarına göre tek tek değerlendirilmiştir (Tablo 11). Şekil 11’de ilgili ilaçların toplam yazılan reçete yüzdeleri ile olan karşılaştırılması izlenmektedir. 65 yaş ve üzeri bireylerde amitriptilin ve imipramin yazılma oranlarının, toplam yazılan reçetelere göre daha fazla olduğu bulunmuştur (Şekil 11A). Klomipramin ve paroksetin ise, 65 yaş ve üzerinde daha az oranda yazılırken, 25-64 yaş aralığında daha yüksektir (Şekil 11B) ($p<0,05$, Ki-kare).

Tablo 11. 2019 yılında 15 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan organ, sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçetelerin sayısı

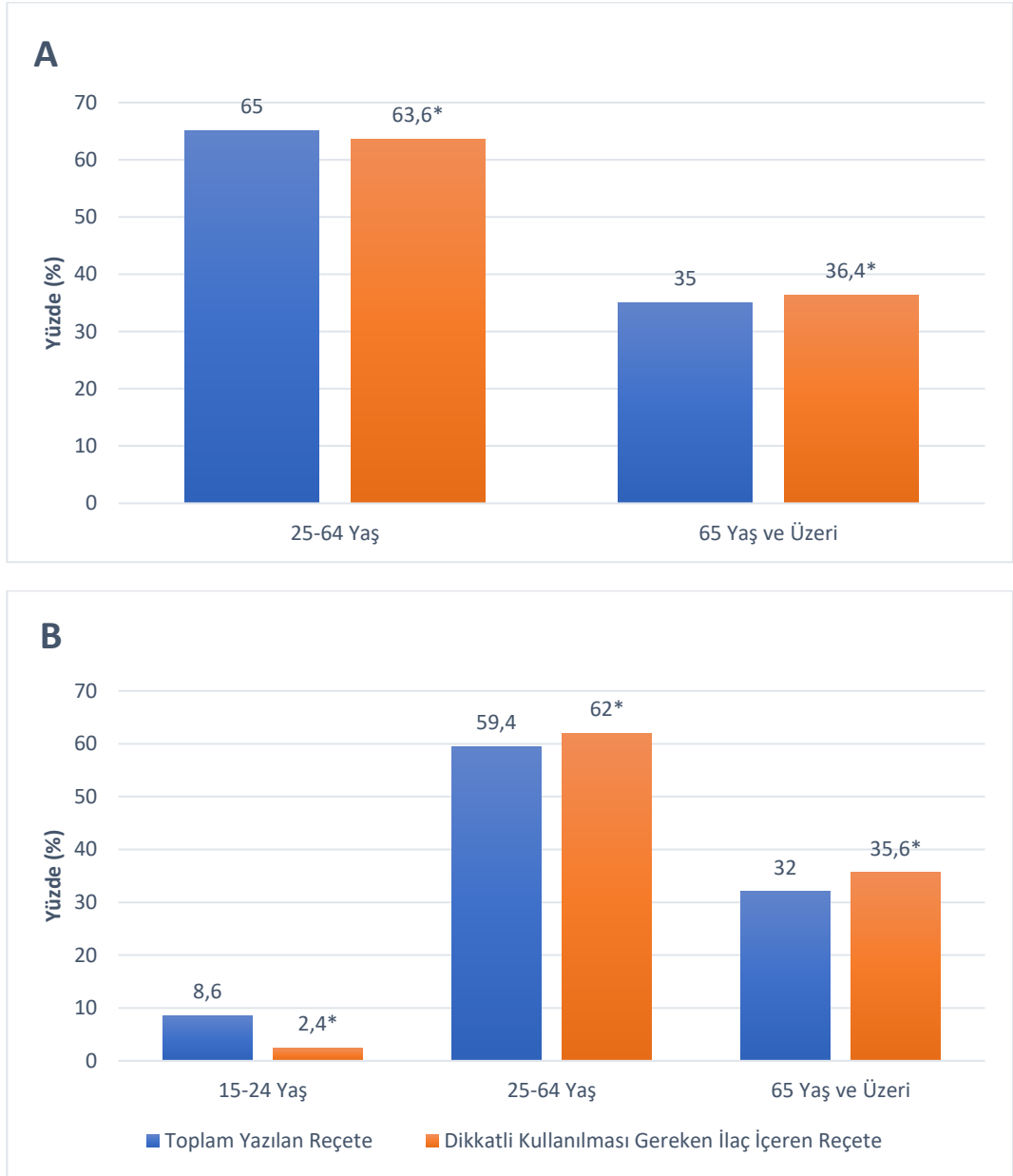
Potansiyel Uygunsuz İlaç	Reçete Sayısı	Yaş Dağılımı		
		15-24	25-64	65 yaş ve üstü
Amitriptilin	230.730	1,8%	61,9%	36,3%
Klomipramin	85.418	4,6%	76,8%	18,6%
İmipramin	11.770	7,4%	56,9%	35,7%
Paroksetin	595.888	2,0%	68,0%	30%



Şekil 11. 2019 yılı içerisinde aile hekimleri tarafından yazılan “organ sistem ve tedavi kategorisine göre” potansiyel uygunsuz antidepresan içeren reçetelerin yaş gruplarına göre dağılımı. Mavi bar toplam yazılan reçete, kırmızı bar amitriptilin, gri bar klomipramin, sarı bar imipramin, yeşil bar paroksetin içeren reçete oranları. 11A: 25-64 yaş ve 65 yaş ve üzeri bireylerin karşılaştırılması, 11B: 15-24 yaş, 25-64 yaş, 65 yaş ve üzeri bireylerin karşılaştırılması (*p<0,05; toplam yazılan reçete grubundan farklı, Ki-kare).

4.3.2 *Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaç İçeren Reçeteler*

Şekil 12’te Beers Kriterlerine göre dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaç içeren reçete yüzdelerinin yaş gruplarına göre dağılımı ve ilgili yaş grubunda yazılan toplam reçete oranları ile olan karşılaştırmaları izlenmektedir. Grafiğe göre 65 yaş ve üzerindeki bireylere dikkatli kullanılması gereken ilaçlar daha fazla yazılmış görünmektedir (12A ve 12B) ($p<0,05$, Ki-kare).

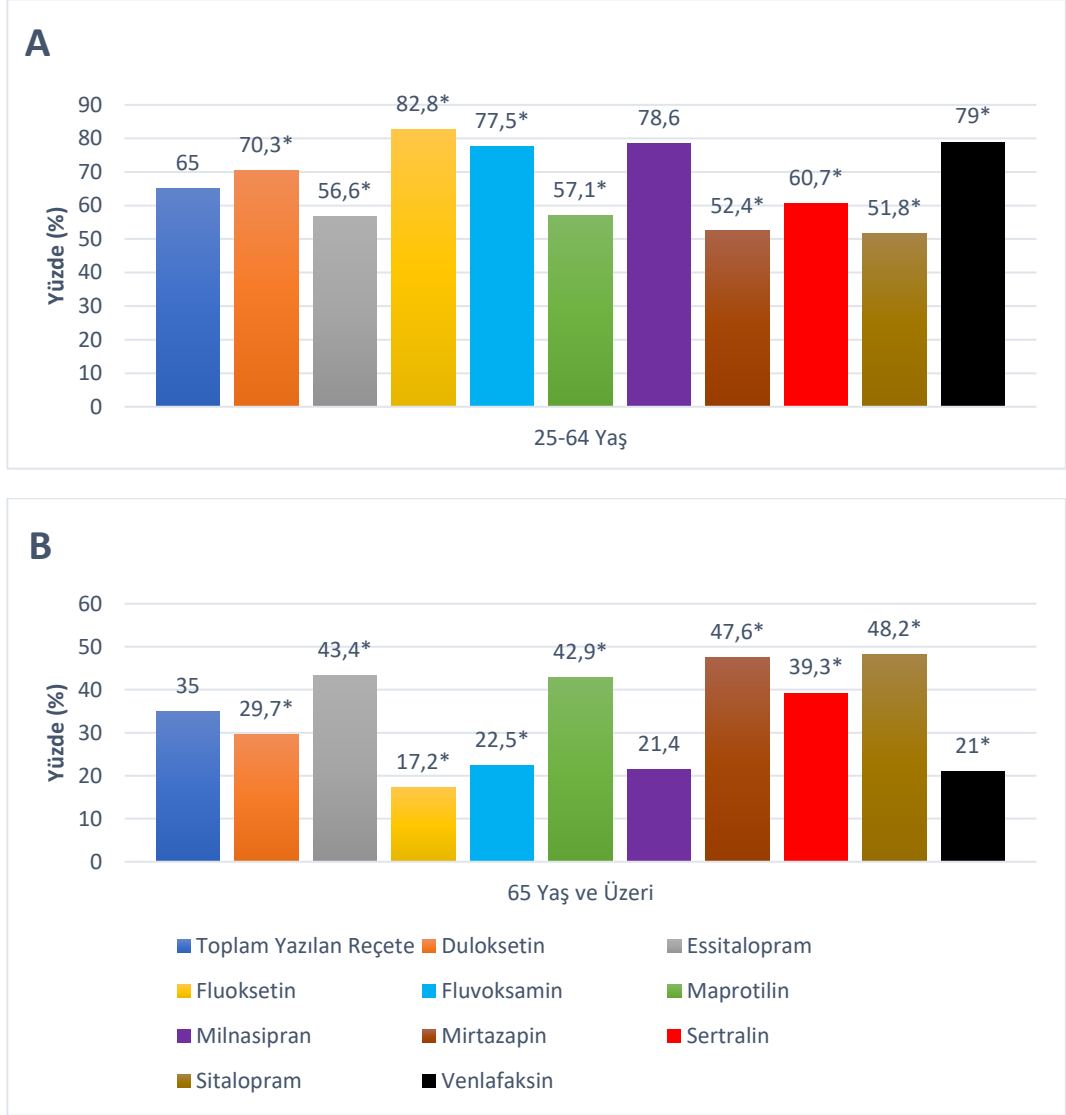


Şekil 12. 2019 yılında aile hekimleri tarafından yazılan dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaç içeren reçete yüzdelerinin yaş gruplarına göre dağılımı ve aynı yıl yazılan toplam reçete yüzdeleri ile karşılaştırılması. Mavi bar toplam yazılan reçete yüzdesi, kırmızı bar ilgili yaş grubunda “dikkatli kullanılması gereken” antidepresan ilaç içeren reçete yüzdeleri. 12A: 25-64 yaş ve 65 yaş ve üzeri bireylerin karşılaştırılması, 12B: 15-24 yaş, 25-64 yaş, 65 yaş ve üzeri bireylerin karşılaştırılması (* $p < 0,05$; toplam yazılan reçete grubundan farklı, Ki-kare).

Bu ilaçları içeren reçete sayıları ve yaşlara göre yüzde dağılımları Tablo 12’de izlenmektedir. Bu yüzde dağılımlar, ilgili yaş gruplarına yazılan toplam reçetelerin yüzdeleri ile karşılaştırılmıştır (Şekil 13 ve 14). Essitalopram, maprotilin, mirtazapin, sertralin ve sitalopramın 65 yaş ve üzerindeki bireylere yazılma oranı, toplam yazılan reçeteye göre daha yüksek iken, 25-64 yaş aralığında daha düşük oranda reçete edilmiştir. Buna karşın 25-64 yaş aralığında duloksetin, fluoksetin, fluvoksamin, milnasipran ve venlafaksin yazılma oranı daha yüksek olarak bulunmuştur (Şekil 13A ve 13B) ($p<0,05$, Ki-kare).

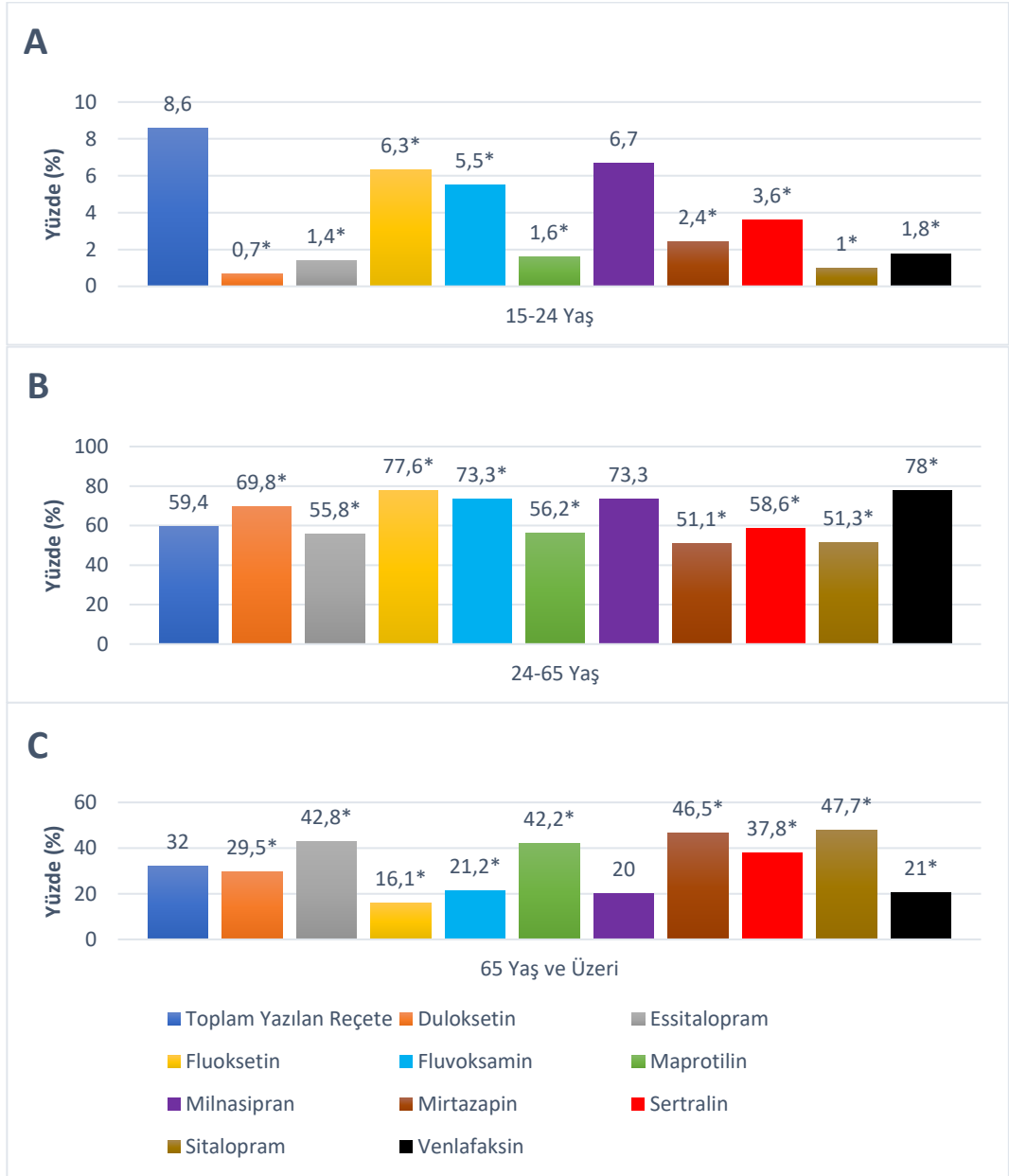
Tablo 12. 2019 yılında 15 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan dikkatli kullanılması gereken antidepresan ilaçların sayısı ve yaşlara göre dağılımı

Dikkatli Kullanılması Gereken İlaçlar	Reçete Sayısı	Yaş Dağılımı		
		15-24	25-64	65 yaş ve üstü
Duloksetin	682.889	0,7	69,8	29,5
Essitalopram	1.655.623	1,4	55,8	42,8
Fluoksetin	506.648	6,3	77,6	16,1
Fluvoksamin	27.952	5,5	73,3	21,2
Maprotilin	8.163	1,6	56,2	42,2
Milnasipran	15	6,7	73,3	20,0
Mirtazapin	281.641	2,4	51,1	46,5
Sertralin	1.197.891	3,6	58,6	37,8
Sitalopram	278.234	1,0	51,3	47,7
Venlafaksin	452.676	1,8	77,6	20,6



Şekil 13. 2019 yılında 25 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan “dikkatli kullanılması gereken” antidepresan ilaç içeren reçete yüzdelerinin yaş gruplarına göre dağılımı ve toplam yazılan reçete oranları ile karşılaştırılması. 13A: 25-64 yaş aralığı. 13B: 65 yaş ve üzeri bireylerin karşılaştırılması. Mavi bar toplam yazılan reçete oranını, turuncu bar duloksetin, gri bar essitalopram, sarı bar fluoksetin, açık mavi bar fluvoksamin, yeşil bar maprotilin mor bar milnasipran, koyu kahverengi bar mirtazapin, kırmızı bar sertralin, açık kahverengi bar sitalopram, siyah bar venlafaksin içeren reçete yüzdelerini göstermektedir (* $p<0,05$; toplam yazılan reçete grubundan farklı, Ki-kare).

Şekil 14’te dikkatli kullanılması gereken antidepresanlar tüm yaş grupları için karşılaştırılmıştır. 15-24 yaş aralığında fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin reçetelenme oranları, görece daha fazladır (Şekil 14A) ($p<0,05$, Ki-kare). Milnasipran sadece 15 adet reçetelenmiştir (Tablo 12).



Şekil 14. 2019 yılında 15 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan “dikkatli kullanılması gereken” antidepresan ilaç içeren reçete yüzdelerinin yaş gruplarına göre dağılımı ve toplam yazılan reçete oranları ile karşılaştırılması. 14A: 15-24 yaş aralığı. 13C: 25-64 yaş aralığı. 14C: 65 yaş ve üstü. Mavi bar toplam yazılan reçete oranını, turuncu bar duloksetin, gri bar essitalopram, sarı bar fluoksetin, açık mavi bar fluvoksamin, yeşil bar maprotilin mor bar milnasipran, koyu kahverengi bar mirtazapin, kırmızı bar sertralin, açık kahverengi bar sitalopram, siyah bar venlafaksin içeren reçete yüzdelerini göstermektedir (*p<0,05; toplam yazılan reçete grubundan farklı, Ki-kare).

5. TARTIŞMA

5.1 2019 Yılında Yazılan Bütün Reçeteler

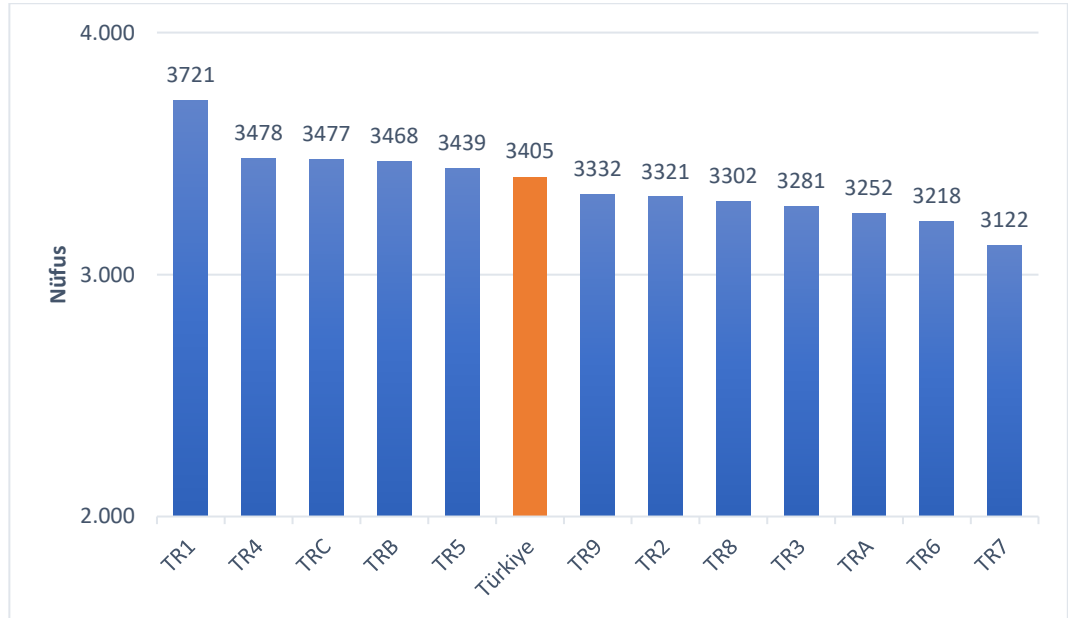
Bu tez kapsamında, Türkiye çapında 2019 yılı içerisinde 15 yaş ve üstündeki tüm bireylere aile hekimleri tarafından toplam 139.288.644 adet reçete yazıldığı, 65 yaş ve üstündeki bireylere ise toplam 44.621.603 reçete yazıldığı görülmektedir. 2019 yılında yazılan 139.288.644 reçetenin yaş gruplarına göre dağılımına baktığımızda, 65 yaş ve üstü bireylere, nüfusa oranla daha fazla reçete yazıldığı görülmektedir (Şekil 1). Aynı grafikte 65 yaş üstü bireyleri iki gruba bölerek baktığımızda da yine, 80 yaş ve üstü bireylere nüfusa oranla daha fazla reçete yazıldığı izlenmiştir.

Yorum: Yaş arttıkça nüfusa oranla yazılan reçete sayısının arttığı görülmektedir. Literatüre baktığımızda benzer sonuçlar elde edilmiştir. “*National Center of Statistic-2019*” verilerine göre Amerika’da 60 yaş üstü bireylerin %85’ine en az bir ilacın reçete edildiği ve bunun yanında 20-59 yaş aralığında ise bu oranın %46,7 olduğu bildirilmiştir (51). Tseregounis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların yaşı arttıkça reçete yazılma oranlarının arttığı gösterilmiştir (52). Eijik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yetişkinlerde yaş arttıkça antidepresan kullanımının da arttığı ifade edilmiştir (53). Bu örneklerde de izlendiği gibi yaşlı popülasyonda komorbiditelerin ve polifarmasinin artması bu duruma yol açıyor gibi görünmektedir.

Tez kapsamında değerlendirilen reçetelerin İBBS bölgelerine göre dağılımına bakıldığında, hem 15 yaş ve üzeri tüm popülasyonda hem de 65 yaş ve üzeri ayrıca değerlendirildiğinde İstanbul (TR1), Kuzeydoğu Anadolu (TRA),

Ortadoğu Anadolu (TRB) ve Güneydoğu Anadolu (TRC) bölgelerinde nüfusa oranla daha az reçete yazıldığı, diğer bölgelerde ise nüfusa oranla daha fazla reçete yazıldığı görülmektedir (Şekil 2 ve 4).

Yorum: Bu duruma ilgili bölgelerdeki nüfus oranı, bölge koşulları, sağlıkta farkındalıkta değişiklikler olması veya bölgelere göre kişi başına düşen hekim sayılarındaki farklılıklar neden olmuş olabilir. T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018 verilerine göre aile hekimi başına düşen nüfus sayısı en yüksek olan bölge İstanbul (TR1) bölgesidir (Şekil 15) (54). Bununla paralel olarak Ortadoğu Anadolu (TRB) ve Güneydoğu Anadolu (TRC) bölgelerinde de bu sayı Türkiye ortalamasına göre yüksektir (54). Bu da kişi başına düşen aile hekimi sayısının daha az olduğunu göstermektedir.



Şekil 15. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018 verilerine göre İBBS bölgelerinde aktif çalışan aile hekimi başına düşen nüfus sayıları. TR1 İstanbul, TR2 Batı Marmara, TR3 Ege, TR4 Doğu Marmara, TR5 Batı Anadolu, TR6 Akdeniz, TR7 Orta Anadolu, TR8 Batı Karadeniz, TR9 Doğu Karadeniz, TRA Kuzeydoğu Anadolu, TRB Ortadoğu Anadolu, TRC Güneydoğu Anadolu.

5.2 65 Yaş ve Üstüne Yazılan Potansiyel Uygunsuz İlaç İçeren Reçeteler ve Genç Popülasyonda Kullanımları ile Karşılaştırılması

5.2.1 Organ, Sistem ve Tedavi Kategorisine Göre Potansiyel Uygunsuz İlaç İçeren Reçeteler

Beers Kriterleri 2019 güncellemesine göre 65 yaş ve üstüne yazılması potansiyel uygunsuz olan ve ülkemizde bulunan antidepresanlar amitriptilin, klomipramin, imipramin ve paroksetindir. Bu ilaçlar Beers Kriterleri'nde yüksek antikolinerjik etki, sedasyon ve ortostatik hipotansiyon riski taşımalarından dolayı potansiyel uygunsuz olarak belirtilmiştir.

Amitriptilin, imipramin ve klomipramin birer trisiklik antidepresandır ve noradrenalin ve serotonin geri alımını bloke ederek antidepresan etki gösterdikleri düşünülmektedir. Bu ilaçlar tersiyer (non-selektif) trisiklik antidepresanlar olarak isimlendirilir. Alfa adrenerjik, muskarinik ve histamin reseptörlerini en fazla bloke eden antidepresanlardır. Ayrıca kardiyotoksik etkileri de diğer trisiklik antidepresanlara göre daha fazladır (22-24). Majör depresif bozukluk tedavisinde kullanılmalarının yanında imipramin enürezis noktürna tedavisinde ve klomipramin de obsesif kompulsif bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır (22, 24). Bu ilaçların Beers Kriterleri'ne göre 65 yaş ve üstünde kullanılmasının uygunsuz olması, alfa adrenerjik reseptör blokajı sonucu hastalarda ortostatik hipotansiyona yol açmaları, muskarinik reseptör blokajı sonucu santral sinir sisteminde kolinerjik etki azalması ve antikolinerjik ilaçların kardiyovasküler

sistem, sekresyonlar ve ürener sistem üzerine diğler istenmeyen etkileri ve histamin reseptör blokajı nedeniyle de sedasyon yapmasından kaynaklanmaktadır.

Paroksetin ise bir selektif serotonin geri alım inhibitörüdür ve majör depresif bozukluğun yanı sıra sosyal anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, jeneralize anksiyete bozukluğu ve post travmatik stres bozukluğunda da endikasyonu vardır (25). Etkisini santral sinir sisteminde sinapslardan serotonin geri alımını inhibe ederek gösterir. Paroksetin yüksek antikolinergik etkisi ve kognitif işlevlerde bozulma yapabilme olasılığı nedeniyle Beers Kriterleri'nin 2015 ve sonrası güncellemelerinde 65 yaş ve üstünde kullanılması uygunsuz olarak belirtilmiştir (6, 55).

Bu tez çalışmasında 2019 yılında 65 yaş ve üstüne yazılan ve Beers Kriterleri'nin organ sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz ilaç içeren reçete sayısı 281.128'dür. Bu sayı 2019 yılında 65 yaş ve üzerine yazılan toplam 44.621.603 reçetenin %0,63'ünü oluşturmaktadır.

Literatür gözden geçirildiği zaman Fulone ve Lopes'in yaptığı bir araştırmada 2008 yılı içerisinde Brezilya Sao Paulo'nun Porto Feliz kasabasında 60 yaş üstü 5732 kişinin %0,9'una (n=52) Beers Kriterleri'ne göre potansiyel uygunsuz antidepresan içeren reçete yazılmıştır (56). Hiance-Delahaye ve arkadaşlarının Fransa'da yaptığı bir başka araştırmada 2008-2010 yılları arasında 70 yaş üstü 2350 kişinin %5'ine (n=117) Beers Kriterleri'ne göre potansiyel uygunsuz antidepresan içeren reçete yazılmıştır (57). Heser ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı bir kohort çalışmasında ortalama yaşı 79 olan 3111 kişinin %3,4'üne (n=107) potansiyel uygunsuz antidepresan içeren reçete yazıldığı

bildirilmiştir (58). Bu çalışmada Almanya'nın kendi yaşlı popülasyonu için oluşturduğu potansiyel uygunsuz ilaç rehberi PRISCUS kullanılmıştır (59). Rhee ve arkadaşlarını yaptığı başka bir çalışmada 2010-2012 yılları arasında antidepresan kullanmakta olan 43.559 kişinin %1'ine (n=466) Beers Kriterlerine göre potansiyel uygunsuz antidepresan içeren reçete yazıldığı bildirilmiştir (60).

Yorum: Yukarıda verilen örneklerde, bizim araştırmamızda da olduğu gibi, endikasyondan bağımsız olarak, Beers Kriterleri'ne göre 65 yaş ve üstüne yazılan potansiyel uygunsuz antidepresanların oranı araştırılmış ve %1-%5 arasında bulunmuştur. Bu bulgular bizim çalışmamızda elde ettiğimiz %0,63 oranı ile benzerlik gösteriyor olsa da ülkemizdeki oranın daha düşük olması sevindiricidir. Diğer yandan araştırmamızın önemli bir özelliği, aile hekimleri ile sınırlı olmakla birlikte, ülke çapında çok büyük bir veri sunuyor olmasıdır. Literatürde ülke çapında bu kadar büyük veriler üzerinde çalışılan benzer bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Literatürdeki bazı diğer çalışmalarda ise majör depresif bozukluk tanılı hastalara yazılan antidepresanların Beers Kriterleri'ne göre potansiyel uygunsuz olup olmadığı incelenmiştir. Bhattacharjee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2013 yılı içerisinde Amerika'da 65 yaş üstüne yazılan ve Beers Kriterleri'ne göre potansiyel uygunsuz antidepresan içeren reçetelere bakılmıştır. Çalışmaya alınan 7625 demans ve majör depresif bozukluğu olan kişilerin %7,59'una (n=579) Beers Kriterleri'ne göre potansiyel uygunsuz antidepresan içeren reçete yazıldığı bildirilmiştir (61).

Geriatrik popülasyonda potansiyel uygunsuz ilaçların incelendiği bazı diğer çalışmalarda ise bütün potansiyel uygunsuz reçetelerin içerisindeki antidepresan ilaçların oranları değerlendirilmiştir. Nam ve arkadaşlarının 2016'da Kore'de yaptığı bir çalışmada 2009-2011 yılları arasında incelenen 523.811 adet 65 yaş üstü kişinin %80,96'sına en az bir kere potansiyel uygunsuz reçete yazıldığı ve bu reçetelerin %6,7'sinin tersiyer trisiklik antidepresanlar olduğu belirtilmiştir (62). Davidoff ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı bir çalışmada 2006-2010 yılları arasında incelenen 65 yaş üstü 18.475 kişiye yazılan ilaçların %42,6'sının Beers Kriterleri'ne göre potansiyel uygunsuz olduğu, bunların da %5,4'ünü trisiklik antidepresanların oluşturduğu bildirilmiştir (63). Harrison ve arkadaşlarını yaptığı bir başka çalışmada ise Avusturalya'da incelenen 65 yaş üstü 541 kişinin %81,4'üne bir yıl içerisinde en az bir kez potansiyel uygunsuz ilaç yazıldığı, bunların da %6,4'ünü antidepresanların oluşturduğu ifade edilmiştir (64). Roux ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada Fransa Quebec'te 2014-2016 yılları arasında incelenen 1.105.295 hastanın %48,3'üne en az bir kere potansiyel uygunsuz ilaç yazıldığı ve bunların %5'ini antidepresanların oluşturduğu gösterilmiştir (65). Reis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Brezilya'da bir hastanede 65 yaş üstü 160 hasta incelenmiş ve bunların %48,1'ine potansiyel uygunsuz ilaç yazıldığı, bu potansiyel uygunsuz ilaçların da %7,6'sını antidepresanların oluşturduğu rapor edilmiştir (66).

Yorum: 65 yaş ve üstünde en sık kullanılan ilaç grupları kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemini içeren ilaçlardır (67). Yukarıda sözü edilen araştırmalara bakıldığında potansiyel uygunsuz yazılan

ilaçların %5-8'inin antidepresanlar olduğu görülmektedir. Bu oran, oldukça yüksektir. Bu nedenle, bizim çalışmamız, tüm sistemler için potansiyel uygunsuz yazılan ilaçları değil, sadece potansiyel uygunsuz antidepresanların reçete edilme oranlarını araştırmak üzere tasarlanmıştır.

Araştırmamızda, Şekil 6'da sunulan tabloda, TR1 (İstanbul), TR2 (Batı Marmara), TR5 (Batı Anadolu), TR7 (Orta Anadolu), TRA (Kuzeydoğu Anadolu), TRB (Ortadoğu Anadolu) ve TRC (Güneydoğu Anadolu) bölgelerinde potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçetelerin daha az olduğu görülmektedir.

Yorum: Bu verinin nedeninin tam olarak açıklanabilmesi mümkün görünmese de ilgili bölgelerde yaşlılarda ilaç kullanımı hakkında farkındalığın daha yüksek olabileceği düşünülmüştür.

65 yaş ve üzerine yazılan reçetelerde “*Organ, sistem ve tedavi kategorisine*” göre potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içerenler, tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde, Şekil 10B'de izlendiği gibi 65 yaş ve üzeri geriatric popülasyonda daha düşük (%32'ye karşın %30,6) olarak hesaplanmıştır. Ayrıca yaş ilerledikçe, yani 80 yaş ve üzerine çıkıldıkça yine potansiyel uygunsuz antidepresan yazılma oranları da Şekil 5'te görüldüğü üzere azalmaya (%22,2'ye göre %21) devam etmiştir.

Yorum: Bu tez çalışması kapsamında arzu edilen sonuç, geriatric bireylerde potansiyel uygunsuz olan antidepresanların yazılma oranının, toplam reçete oranlarından düşük olmasıdır. Araştırmamız sonuçları bunu destekler niteliktedir. Bu durum aile hekimlerinin, yaşlılarda potansiyel uygunsuz

antidepresanlardan kaçınma konusunda farkındalıkları olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan “*Organ, sistem ve tedavi kategorisine göre*” potansiyel uygunsuz olarak belirtilen amitriptilin, klomipramin, imipramin ve paroksetinin 65 yaş üzerine halen yazılıyor olmasının nedenleri arasında bu ilaçların ülkemizde ve dünyada depresyon tedavisi rehberlerinde bulunuyor olması ve daha güvenli ilaçlarla yeterince yanıt alınamamış olması olabilir (20, 68, 69).

Beers Kriterleri’ne göre 65 yaş üstü için “*Organ sistem ve tedavi kategorisine göre*” potansiyel uygunsuz olarak belirtilen ilaçların genç popülasyondaki kullanımlarına baktığımızda ise 15-24 yaş arasında toplam reçete sayısına oranla daha az, 25-64 yaş arasında daha çok, 65 yaş üstüne ise yine toplam reçete sayısına oranla daha az yazıldığı görülmektedir (Şekil 10). Tablo 10’da sunulduğu şekilde bir başka açıdan baktığımızda da geriatric popülasyonda potansiyel uygunsuz antidepresan içeren reçete oranı (%0,63), daha genç popülasyondaki orana göre (%0,74) daha düşüktür.

Yorum: Araştırmamızın temel sorusu “**Yaşlılıkta potansiyel uygunsuz antidepresan ilaçların kullanımı, gençlere göre azalmış mıdır?**” sorusudur ve beklentimiz Beers Kriterleri’ne göre 65 yaş üstü için potansiyel uygunsuz olan antidepresan ilaçların kullanımlarının yaşlılıkla birlikte azalmasıdır. Çalışmamızın sonuçları bu beklentiye destekler niteliktedir. 15-24 yaş aralığında ilgili ilaçların kullanımının, toplam reçete oranlarına göre daha az olmasının nedenlerinden birisi, bu ilaçların intihar riskini artırmasından dolayı dikkatli kullanılması gerektiği bilgisi olabilir (22-25). Diğer yandan, her ne kadar bu dört ilacın hepsi

aile hekimleri tarafından reçete edilebiliyor olsa da özellikle 18 yaş altı grupta tanı ve reçeteleme çocuk psikiyatrisi uzmanları tarafından da yapılmış olup, bu reçetelerin çalışmamız kapsamında değerlendirilemediği unutulmamalıdır.

“Organ sistem ve tedavi kategorisine göre” potansiyel uygunsuz ilaçlar içerisinde en sık reçetelenen ilaç %63,6 ile paroksetin, ikinci ilaç ise %29,8 ile amitriptilindir (Tablo 5).

Yorum: Paroksetin SSRI grubunda yer alan bir antidepresandır. SSRI grubu ilaçlar yalnızca majör depresyonda değil, sosyal anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, jeneralize anksiyete bozukluğu ve post travmatik stres bozukluğu tedavilerinde de sıklıkla tercih edilir (25). Ayrıca SSRI grubu ilaçların hem ulusal/uluslararası tedavi rehberlerinde birinci sıra tedavi olarak önerilmesi, hem de advers etki profili bakımından diğer ilaçlara göre daha üstün olması paroksetinin en çok reçetelenen ilaç olmasına yol açmış olabilir (68, 69). Ancak paroksetin yüksek antikolinergik etkisi olması ve kognitif işlevlerde bozulma yapabilme olasılığı nedeniyle Beers Kriterleri’nin 2015 ve sonrası güncellemelerinde 65 yaş ve üstünde kullanılması uygunsuz olarak belirtilmiştir (55). Bu nedenle SSRI grubundan paroksetin dışındaki bir ilacın kullanımının daha uygun olabileceği söylenebilir. Ülkemizde yaşlı popülasyonda halen paroksetin reçetelenmiş olması, SSRI grubu ilaçlar arasındaki bazı farkların yeterince bilinmiyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, 65 yaş ve üzeri bireylere klomipraminin %5,7 imipraminin ise %1,5 gibi oldukça düşük oranlarda reçete edildiği görülmüştür (Tablo 5).

İmipramin daha çok çocuklarda enürezis noktürna tedavisinde kullanılmaktadır (22). Klomipramin ise daha çok obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde kullanılmaktadır ve bu hastalığın prevalansı yaşlılarda %2-3 iken, majör depresif bozukluğun prevalansı ise %10-15 arasındadır (24, 70, 71). Bu nedenle sadece majör depresif bozuklukta kullanılan amitriptilinin, araştırmamızda paroksetinden sonra ikinci en sık kullanılan potansiyel uygunsuz ilaç olması şaşırtıcı değildir.

Literatüre bakıldığında Bhattacharjee ve arkadaşlarının 2012 yılında Amerika’da 65 yaş üstüne yazılan ve Beers Kriterleri’ne göre potansiyel uygunsuz antidepresan ilaç içeren reçeteler üzerine yaptığı çalışmada, benzer bir şekilde potansiyel uygunsuz antidepresanların %68’inin paroksetin ve %18’inin amitriptilin olduğu gösterilmiştir (61). Leikola ve arkadaşlarının 2011’de yaptığı bir çalışmada Finlandiya’daki 65 yaş üstü 841.509 kişinin kullandığı ilaçlar incelenmiştir. Bunların %14,7’sinde potansiyel uygunsuz reçeteleme olduğu gösterilmiş ve en sık uygunsuz yazılan ilacın %4,4 ile temazepam ve %2 ile amitriptilin olduğu gösterilmiştir (72). Hwang ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise Güney Kore’de 65 yaş üstü 824 hasta incelenmiş ve bu hastaların %58,2’sinin en az bir adet potansiyel uygunsuz ilaç kullandığı ve bunların %2,4’ünün amitriptilin olduğu gösterilmiştir (73).

Yorum: Diğer çalışmalara baktığımızda bizim çalışmamıza benzer şekilde Beers Kriterleri’nde belirtilen potansiyel uygunsuz antidepresanlar arasında en sık paroksetin ve amitriptilinin 65 yaş ve üstüne reçete edildiği görülmektedir.

Şekil 11B’de tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde ise, 65 yaş üzerinde imipramin içeren reçete oranının (%35,7), 25-64 yaş aralığında da

klomipraminin (%76,8) dikkat çekici şekilde, toplam yazılan reçete oranlarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Yine aynı grafikte bu ilaçların hepsinin 15-24 yaş aralığında toplam reçete oranına göre daha az yazıldığı, bununla beraber imipraminin (%7,4) grup içinde görece daha fazla reçete edildiği dikkat çekmektedir. İmipraminin çocuklarda enürezis noktürna tedavisinde kullanılıyor olması ve bu nedenle genç popülasyonda daha sık tercih ediliyor olması beklenebilecek bir sonuçtur (22). 65 yaş üzerinde de imipramin stres inkontinans endikasyonunda kullanılıyor olabilir (74). 25-64 yaş aralığında daha fazla reçete ediliyor görünen klomipramin ise obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde kullanılmakta olup, bu hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığı da bu kullanıma uygundur (75).

5.2.2 Dikkatli Kullanılması Gereken Antidepresan İlaç İçeren Reçeteler

Beers Kriterleri 2019 güncellemesine göre 65 yaş ve üstü bireylerde dikkatli kullanılması gereken ve ülkemizde bulunan antidepresan ilaçlar sitalopram, duloksetin, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, maprotilin, milnasipran, mirtazapin, sertralin ve venlafaksindir. Bu ilaçlar uygunsuz ADH sendromu oluşturma ya da şiddetini artırma riski taşımalarından dolayı Beers Kriterleri'nde dikkatli kullanılması gereken ilaçlar olarak belirtilmiş ve eğer kullanılacaksa ilaç başlanırken ya da doz değişikliği yapılırken serum sodyum seviyelerinin yakından izlenmesi gerektiği belirtilmiştir. Araştırmamızda hastaların sodyum düzeyleri bilinemediğinden, bu ilaçların kesin uygunsuz

olduklarından söz edilemezse de dikkatli kullanılması gereken bu ilaçların kullanım oranları hakkında bir veri elde edilmiştir.

Picker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre uygunsuz ADH sendromuna bağlı hiponatremi yapma olasılığı en yüksek olan antidepresanlar sırasıyla SSRI'lar, SNRI'lar ve biraz daha düşük oranda TAD'lar ve mirtazapindir (28). Bu ilaçlar serotonin üzerinden yaptıkları etki ile uygunsuz ADH salıverilmesine yol açarak hiponatremiye neden olmaktadır. Hiponatremi antidepresan kullanımı ile sıklıkla ilişkilendirilen bir advers etkidir (76, 77). Özellikle ağır seyreden hastalarda bilişsel fonksiyonlarda bozukluklara, geri dönüşsüz nöronal hasara ve ölüme yol açabileceği bildirilmiştir (78). Yaşlılarda serotonin geri alım inhibitörleri ile oluşan hiponatreminin prevalansı %0,5 ile %32 arasında bildirilmektedir (79, 80). Diğer antidepresanlarla oluşan hiponatremi hakkında kesin bir bilgi olmamakla birlikte Mannese ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 60 yaş ve üstü 345 hastanın %4,1'inde SSRI, %2,6'sında TAD, %1,5'inde mirtazapin, %0,9'unda venlafaksin ve %0,6'sında da MAO inhibitörleri ile ilişkili hiponatremi advers etkisi olduğu bildirilmiştir (81). Antidepresan kullanımına bağlı uygunsuz ADH sendromunun etki mekanizması henüz tam olarak bilinmese de özellikle yaşlı popülasyonda geçmiş hiponatremi öyküsünün olması, düşük ağırlıklı olma (<60 kg), psikoz semptomları gösterme ve tiyazid türevi diüretik kullanım öyküsü, uygunsuz ADH sendromunun oluşması için risk faktörleri olarak belirtilmiştir (81).

2019 yılında 65 yaş ve üstüne yazılan ve Beers Kriterleri'ne göre dikkatli kullanılması gereken ilaçları içeren reçete sayısı 1.762.784'tür. Bu sayı 2019

yılında geriatrik popölasyona yazılan toplam 44.621.603 reçetenin %3,95'ini oluşturmaktadır. Bu reçetelerin %75,8'i 65-79 yaş ve %24,2'si ise 80 yaş ve üzerine yazılmıştır. Şekil 8'de izlenebildiği gibi, bu yaş gruplarına toplam yazılan reçete oranları ile karşılaştırıldığında, 80 yaş üstündeki bireylere dikkatli kullanılması gereken ilaçların daha fazla yazıldığı (%22,2'ye oranla %24,2) söylenebilir. Şekil 12B'de sunulduğu şekli ile tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde, dikkatli kullanılması gereken bu ilaçların 65 yaş ve üzeri bireylere daha fazla yazıldığı (%32'ye karşın %35,6), 15-24 yaş aralığında ise, toplam yazılan reçeteye oranla daha az (%8,6'ya karşın %2,4) yazıldığı görölmektedir.

Yorum: Dikkatli kullanılması gereken ilaçlara başlanırken veya doz değişikliği yapılırken hastaların sodyum seviyeleri yakından takip edilmelidir. Sodyum seviyesinin yakından takibi ise yatan hastalarda daha kolay olmaktadır. Hastaneye yatış oranının yaşla beraber artması ve bu hastalara hastane ortamında reçete edilen bu ilaçların daha sonra aile hekimleri tarafından tekrar yazılmış olması bu veriyi açıklayabilecek nedenlerden biri olabilir. Diğer yandan, geriatrik popölasyon için dikkatli kullanılması gereken ilaçlar, 65 yaş altı için teorik olarak sakıncalı değildir. Ancak bu ilaçların 24 yaş ve altında intihar riskini artırması olasılığı nedeni ile daha az reçete ediliyor olması mümkündür (21, 26, 27, 29-35).

Araştırmamızda, dikkatli kullanılması gereken bu ilaçlara tek tek baktığımız zaman, 65 yaş ve üzeri popölasyonda duloksetin, fluoksetin, fluvoksamin, milnasipran ve venlafaksin yazılma oranları daha düşük iken, 25-64 yaş aralığında bu ilaçların toplam yazılan reçete oranlarına göre daha yüksek

olduğu görülmüştür (Şekil 13). Geriye kalan ilaçlar olan essitalopram, maprotilin, mirtazapin, sertralin ve sitapramın ise 25-64 yaş aralığına daha az yazılıyor görünmektedir.

Yorum: Duloksetin, fluoksetin, fluvoksamin, milnasipran ve venlafaksin 25-64 yaş aralığında daha fazla yazılmasının nedenlerinden birisi bu ilaçların kullanıldığı bazı endikasyonların ilgili yaş aralığında görülme sıklığının, yaşlılığa göre daha yüksek olması olabilir. Örneğin duloksetin majör depresif bozukluğun yanı sıra jeneralize anksiyete bozukluğunda ve fibromiyajli tedavisinde kullanılmaktadır ve yaş arttıkça bu hastalıkların prevalansı azalmaktadır (82, 83). Fluoksetinin de majör depresif bozukluk tedavisinin yanı sıra obsesif kompulsif bozukluk, bulumia nevroza ve panik bozuklukta da endikasyonu vardır (21). Bu üç hastalık da benzer şekilde majör depresif bozukluğun aksine genç popülasyonda daha sık görülmektedir (84-86). Fluvoksaminin sadece obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde endikasyonu vardır ve bu hastalığın prevalansı da yaşlandıkça azalmaktadır (32, 85). Milnasipranın sadece fibromiyajli tedavisinde endikasyonu vardır ve bu hastalığın prevalansı da yaşlandıkça azalmaktadır (31, 82). Venlafaksin ise majör depresif bozukluğun yanı sıra jeneralize anksiyete bozukluğu ve panik bozukluk tedavilerinde endikasyonu vardır (29). Yaş arttıkça bu hastalıkların prevalansı azalmaktadır (83, 86). Bunun yanında sitapram, maprotilin ve mirtazapinin sadece majör depresyon tedavisinde endikasyonu vardır ve majör depresif bozukluğunun prevalansı yaşla birlikte arttığı için bu ilaçlar yaşlı popülasyona daha fazla yazılmış olabilir (26, 30, 33). Ancak essitalopram ve sertralinin majör depresyon yanında farklı endikasyonlarda

kullanımları da vardır. Essitalopram jeneralize anksiyete bozukluğu tedavisinde, sertralin ise obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, post travmatik stres bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu tedavisinde kullanılmaktadır (34, 35). Bu hastalıkların prevalansı yaşla birlikte azalmaktadır ancak bizim çalışmamızda yaşlı popülasyona bu ilaçlar daha fazla yazılmıştır. Bunun nedeni ise bu ilaçların klinik tedavi rehberlerinde majör depresif bozukluğun birinci sıra tedavisinde yer alıyor olması ve özellikle essitalopramın advers etki profilinin görece düşük olması, karaciğer mikrozomal enzimleri üzerinde, diğer SSRI grubu ilaçlara göre belirgin inhibisyon yapmıyor olup, daha az ilaç-ilaç etkileşimlerine yola açtığına düşünülmesi olabilir (34, 68, 69).

Beers Kriterleri'ne göre dikkatli kullanılması gereken ilaçların hepsinin 15-24 yaş aralığında nüfusa oranla daha az yazıldığı görülmektedir. Bununla beraber şekil 14A'ya bakıldığında sertralin ve fluoksetin diğer ilaçlar içinde görece daha fazla yazılmıştır.

Yorum: Bu bulgunun nedeni, fluoksetinin 8 yaş üstü majör depresif bozukluk tedavisinde, sertralinin ise 6 yaş üstü obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde ülkemizde endikasyonu olması olabilir (21, 35). Diğer yandan, bu ilaçlardan bazıları (duloksetin, mirtazapin, milnasipran ve venlafaksin) sadece uzman hekimler tarafından reçete edilebilmekte, aile hekimleri rapor kapsamında bu ilaçları tekrar yazabilmektedir. Bu nedenle çocuk psikiyatrisi uzmanlarının doğrudan reçetelediği bu ilaçlar çalışmamızda gösterilememiştir.

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışması sonucunda elde edilen bulgular, çalışmanın kısıtlılıkları ve öneriler ile birlikte değerlendirildiğinde aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Bu tez çalışması Türkiye’de aile hekimleri tarafından yazılan ve 65 yaş ve üzeri popülasyon için Beers kriterlerine göre potansiyel uygunsuz olan antidepresanların değerlendirildiği ve genç popülasyon ile karşılaştırıldığı en büyük ölçekli ilk ve tek çalışmadır.

Kısıtlılık ve öneriler: Reçete verileri RBS üzerinden alındığından sadece reçete sayılarına ulaşılabilmiş, hastaların diğer bilgilerine ulaşamamıştır. Ayrıca RBS, sadece hekimlerimizin reçeteleme alışkanlığını göstermekte, hastaların bu ilaçları eczanelerden alıp almadıkları ya da ilaçları kullanıp kullanmadıkları hakkında bir bilgi sunmamaktadır. Milyonlarca reçetenin değerlendirildiği bu tip araştırma tasarımlarında Beers kriterlerinde sözü edilen detay dosya bilgilerine ulaşmak mümkün olamamaktadır. Detaylı bilgiler için daha küçük çaplı verilerin örneklenmesi uygun olacaktır.

2. Reçete verileri birinci basamak sağlık hizmetinde yer alan tüm aile hekimlerini kapsamaktadır.

Kısıtlılık ve öneriler: Antidepresan ilaçları reçete eden diğer uzmanlık alanları, üniversite ya da devlet hastaneleri bu tezde yer almamıştır. Bir diğer önemli nokta, 10 Mayıs 2018 SUT (Sağlık Uygulama Tebliği) kararı gereğince aile hekimleri duloksetin, milnasipran, mirtazapin ve venlafaksini sadece uzman

raporu olan hastalara yazabilmektedirler (87). Bu ilaçların aile hekimleri tarafından yazılması ancak “reçete tekrarı” olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle ileri çalışmalarda diğer uzmanlık alanlarının da dahil edilmesi daha kapsamlı bir bilgi sunabilecektir.

3. Antidepresanlar özelinde bakıldığında aile hekimleri tarafından geriatrik popülasyona potansiyel uygunsuz ilaç reçete edilme oranı **%0,63** gibi oldukça düşük bir orandır ve ilgili ilaçların yaşlılarda kullanımı, daha genç popülasyondaki orana (**%0,74**) göre düşük bulunmuştur. Bu durum aile hekimlerinin yaşlılarda potansiyel uygunsuz olabilecek antidepresanları daha az reçete etmeleri konusundaki farkındalıklarına işaret etmektedir.

Kısıtlılık ve öneriler: Araştırmamızda, hasta sayıları değil, reçete sayıları üzerinden hesaplama yapılmıştır. Hasta sayıları üzerinden bu tür araştırmaların yapılması, aynı hastalara birden fazla potansiyel uygunsuz ilaç reçete edilip edilmediğini ortaya koyabilecektir.

4. Beers Kriterleri’nde organ sistem ve tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz olan ilaçlara tek tek bakıldığında ise en çok %63,6 ile paroksetin (SSRI) yazıldığı görülmektedir.

5. Bu tez çalışmasında Beers Kriterleri sınıflandırmasında sadece “*organ sistem ve tedavi kategorisine göre*” potansiyel uygunsuz antidepresanlar ve “*dikkatli kullanılması gereken*” antidepresanlar incelenmiştir.

Kısıtlılık ve öneriler: Çalışmamız sadece RBS üzerinden yapıldığı için, hastaların klinik öyküsüne ait bilgilere ulaşmak mümkün olamamıştır. Bu nedenle Beers Kriterleri'nde yer alan ve hastaların klinik öyküsüne veya böbrek fonksiyonlarına göre potansiyel uygunsuz olan antidepresanlar bu tez çalışmasında değerlendirilmeye alınmamıştır. Beers Kriterleri'nde belirtilen potansiyel ilaç – ilaç etkileşimleri ise bütün antidepresanların tüm santral sinir sistemi ilaçları ile etkileşimi ve üçlü kombinasyonlarının değerlendirilmeye alınmasını gerektirdiği için aşırı veri yüküne neden olmaktadır. Yukarıda sözü edilen diğer potansiyel uygunsuzlukların tespit edilebilmesi için, hasta dosya verilerinin değerlendirilebildiği daha dar kapsamlı çalışmalar yararlı olacaktır.

Sonuç olarak, bu tez çalışması ile, yaşlılarda potansiyel uygunsuz antidepresan kullanımının Türkiye ölçeğinde değerlendirilmesi ve genç popülasyon ile karşılaştırılması sağlanmış olup, tüm dünyada yaşlanan nüfusun gereksinimlerine, geriatrik farmakolojinin önemine ve aile hekimlerimizin bu konudaki farkındalığına dikkat çekmeye çalışılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. İstatistiklerle Yaşlılar. Türkiye İstatistik Kurumu. 2019.
2. Besdine RW. Introduction to Geriatrics. Merckmanuals. 2019.
3. Copeland JR, Beekman AT, Braam AW, Dewey ME, Delespaul P, Fuhrer R, et al. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. *World Psychiatry*. 2004;3(1):45-9.
4. Uluoğlu C. Geriatrik Psikofarmakoloji: Farmakokinetik ve Farmakodinamik Faktörler Açısından İlaç Yanıtı. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri-Özel Konular*. 2010;3(1):47-59.
5. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Archives of internal medicine*. 1991;151(9):1825-32.
6. 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. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(4):674-94.
7. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology: Mc Graw Hill; 2012.
8. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *Jama*. 2010;304(14):1592-601.
9. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(8):945-8.
10. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017-25.
11. Akıcı A. Akılcı ilaç kullanımı ilkeleri doğrultusunda yaşlılarda reçete yazma ve Türkiye’de yaşlılarda ilaç kullanımının boyutları. *Turkish J Geriatrics*. 2006;9:19-27.
12. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14.
13. Katzung BG. Special Aspects of Geriatric Pharmacology. In: Katzung BG, Trevor AJ, editors. *Basic & Clinical Pharmacology*, 13e. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2015.
14. Arıoğlu S. Geriatri ve Gerontoloji. Nobel Tıp Kitabevi. 2006;1. Basım:393 - 400.
15. Seçkin Ü, Bodur H, Gökçe-Kutsal Y. Yaşlılarda ilaç tüketimi. *Turkish Journal of Geriatrics*. 1998;1(1):36-8.

16. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med.* 2007;147(11):755-65.
17. Kutsal YG. Temel Geriatri. Güneş Yayınevi. 2007.
18. Wastesson JW, Morin L, Laroche ML, Johnell K. How Chronic Is Polypharmacy in Old Age? A Longitudinal Nationwide Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(3):455-62.
19. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A, Lukić S, Marić P, Marinović I, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(8):991-9.
20. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry.* 2017;59(Suppl 1):S34-s50.
21. Company ELA. Fluoxetine Highlights of Prescription Information. 1987.
22. Pharmaceutical E. Imipramine Hydrochloride Prescribing Information. 2012.
23. Pharmascience. Amitriptyline Hydrochloride Tablets Prescribing Information. 2017.
24. Patheon. Clomipramine Hydrochloride Prescribing Information. 2012.
25. GlaxoSmithKline. Paroxetine Hydrochloride Prescribing Information. 2011.
26. Co M. Mirtazapine Prescribing Information. 1996.
27. Company ELA. Duloxetine Hydrochloride Prescribing Information. 2004.
28. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics.* 2014;55(6):536-47.
29. Pfizer. Venlafaxine Prescribing Information. 1997.
30. Pharmaceuticals F. Citalopram Hydrobromide Prescribing Information. 2009.
31. Pharmaceuticals F. Milnacipran hcl Prescribing Information. 2009.
32. Pharmaceuticals J. Fluvoxamine Maleate Prescribing Information. 1994.
33. Pharmaceuticals M. Maprotiline Hydrochloride Prescribing Information. 2014.
34. Allergan. Escitalopram Oxalate Prescribing Information. 2002.
35. Pfizer. Sertraline Prescription Information. 1991.
36. Jarvik L, Small G. Introduction and overview. HI Kaplan ve BJ Sadock (eds): *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 'de. Yedinci baskı. Baltimore, Williams & Wilkins; 2000.

37. Chiu E AD, Draper B, Snowden J. Depressive disorders in the elderly. 1999;313-63.
38. Güzel Ö, sık görülen İnfeksiyonlar AFY. Kutsal YG, Selekler K, ed. Yaşlılık, Sık Rastlanan Sorunlar Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2007:43-62.
39. Kulaksizoglu IB, Gürvit H, Polat A, Harmanci H, Cakir S, Hanagasi H, et al. Unrecognized depression in community-dwelling elderly persons in Istanbul. International psychogeriatrics. 2005;17(2):303.
40. Eraslan P, Cankurtaran EŞ. Yaşlılıkta Antidepresan ve Antipsikotik Kullanımı. Türkiye Klinikleri Geriatri-Özel Konular. 2016;2(2):23-9.
41. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. The lancet. 2005;365(9475):1961-70.
42. Amuk T, Oguzhanoglu NK. Yaslanma ve depresyon1/Aging and depression. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2003;4(2):113.
43. Kulaksızoğlu IB. Geriatrik hastalarda iki uçlu ve tek uçlu depresyon tedavi yönetimi. Journal of Mood Disorders. 2013;3(5).
44. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(7):861-75.
45. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015;44(2):213-8.
46. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. Am J Geriatr Pharmacother. 2010;8(2):146-60.
47. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. Cmaj. 1997;156(3):385-91.
48. World Health Organization ATC/DDD Index. 2020.
49. Aksoy M, Alkan A, İşli F. Sağlık Bakanlığı'nın Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırma Faaliyetleri. Türkiye Klinikleri Farmakoloji-Özel Konular. 2015;3(1):19-26.
50. 20/8/2002 Tarihli ve 2002/4706 Sayılı Kararname. TC Resmi Gazete. 2002;24884.
51. Martin CB. Prescription Drug Use in the United States, 2015–2016. NCHS Data Brief. 2019;334.
52. Tseregounis IE, Stewart SL, Crawford A, Marshall BDL, Cerdá M, Shev AB, et al. Age- and Sex-Specific Increases in Stimulant Prescribing Rates—California, 2008-2017. Journal of Attention Disorders. 2019;24(2):205-14.

53. Eijk M, Bahri P, Dekker G, Herings R, Porsius A, Avorn J, et al. Use of Prevalence and Incidence Measures to Describe Age-Related Prescribing of Antidepressants With and Without Anticholinergic Effects. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000;53:645-51.
54. Sağlık İstatistikleri Yıllığı. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü Sağlık Bakanlığı. 2018.
55. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
56. Fulone I, Lopes LC. Potentially inappropriate prescriptions for elderly people taking antidepressant: comparative tools. *BMC Geriatrics*. 2017;17(1):278.
57. Hiance-Delahaye A, de Schongor FM, Lechowski L, Teillet L, Arvieu J-J, Robine J-M, et al. Potentially inappropriate prescription of antidepressants in old people: characteristics, associated factors, and impact on mortality. *International Psychogeriatrics*. 2018;30(5):715-26.
58. Heser K, Luck T, Röhr S, Wiese B, Kaduszkiewicz H, Oey A, et al. Potentially inappropriate medication: Association between the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. *Journal of Affective Disorders*. 2018;226:28-35.
59. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32):543-51.
60. Rhee TG, Schommer JC, Capistrant BD, Hadsall RL, Uden DL. Potentially Inappropriate Antidepressant Prescriptions Among Older Adults in Office-Based Outpatient Settings: National Trends from 2002 to 2012. *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research*. 2018;45(2):224-35.
61. Bhattacharjee S, Lee JK, Patanwala AE, Vadieli N, Malone DC, Knapp SM, et al. Extent and Predictors of Potentially Inappropriate Antidepressant Use Among Older Adults With Dementia and Major Depressive Disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2019;27(8):794-805.
62. Nam Y-S, Han JS, Kim JY, Bae WK, Lee K. Prescription of potentially inappropriate medication in Korean older adults based on 2012 Beers Criteria: a cross-sectional population based study. *BMC Geriatrics*. 2016;16(1):118.
63. Davidoff AJ, Miller GE, Sarpong EM, Yang E, Brandt N, Fick DM. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Using the 2012 Beers Criteria. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(3):486-500.
64. Harrison SL, Kouladjian O'Donnell L, Milte R, Dyer SM, Gnanamanickam ES, Bradley C, et al. Costs of potentially inappropriate medication use in residential aged care facilities. *BMC geriatrics* [Internet]. 2018 2018/01/; 18(1):[9 p.].
65. Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Fam Pract*. 2020;37(2):173-9.

66. Reis CM, dos Santos AG, de Jesus Souza P, Reis AMM. Factors associated with the use of potentially inappropriate medications by older adults with cancer. *Journal of geriatric oncology*. 2017;8(4):303-7.
67. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz É V, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(6):679-700.
68. Avasthi A, Grover S. Clinical Practice Guidelines for Management of Depression in Elderly. *Indian J Psychiatry*. 2018;60(Suppl 3):S341-s62.
69. Olcay Yazıcı ETO, Simavi Vahip. Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı. Türkiye Psikiyatri Derneği yayınları. 2008.
70. Jackson C. Obsessive-Compulsive Disorder in Elderly Patients. *Drugs & aging*. 1996;7:438-48.
71. Barua A, Ghosh MK, Kar N, Basilio MA. Prevalence of depressive disorders in the elderly. *Ann Saudi Med*. 2011;31(6):620-4.
72. Leikola S, Dimitrow M, Lyles A, Pitkälä K, Airaksinen M. Potentially Inappropriate Medication Use Among Finnish Non-Institutionalized People Aged ≥ 65 Years. *Drugs & Aging*. 2011;28(3):227-36.
73. Hwang H-J, Kim S-H, Lee KS. Potentially inappropriate medications in the elderly in Korean long-term care facilities. *Drugs-real world outcomes*. 2015;2(4):355-61.
74. Çelik HK. Kadınlarda Stres Üriner İnkontinansın Farmakolojik Tedavisi. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2017.
75. Obsessive-compulsive and related disorders. *Stanford Medicine*.
76. Critchlow S. Hyponatraemia in elderly and adult psychiatric inpatients. *Irish journal of psychological medicine*. 1998;15(1):6-9.
77. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Van Den Akker VG, Hodiament PP, Goldschmidt HM, et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *British journal of clinical pharmacology*. 2002;53(4):363-9.
78. Soiza RL, Talbot HS. Management of hyponatraemia in older people: old threats and new opportunities. *Therapeutic advances in drug safety*. 2011;2(1):9-17.
79. Jacob S, Spinier SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(9):1618-22.
80. Letmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, Konstantinidis A, et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15(6):739-48.
81. Mannesse CK, Jansen PAF, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PMJ, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: A cross-sectional study. *Maturitas*. 2013;76(4):357-63.

82. Prevalence of Fibromyalgia. National Fibromyalgia and Chronic Pain Association. 2021.
83. Terlizzi EP. Symptoms of Generalized Anxiety Disorder Among Adults: United States, 2019. NCHS Data Brief. 2020.
84. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Jr., Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007;61(3):348-58.
85. Zohar A. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 8(3), 445-460. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 1999;8:445-60.
86. Panic Disorder. National Institutes of Mental Health. 2017.
87. Sağlık Uygulama Tebliği 4.2.2 Antidepresanlar ve Antipsikotiklerin Kullanım İlkeleri. Sağlık Bakanlığı 2018.

8. ÖZET

Geriatrik Yaş Grubunda Potansiyel Uygunsuz Antidepresan Kullanımının Türkiye Ölçeğinde Değerlendirilmesi ve Genç Popülasyon ile Karşılaştırılması

Bu tez çalışmasının temel sorusu “Yaşlılıkta potansiyel uygunsuz antidepresan ilaçların kullanımı, gençlere göre azalmış mıdır?” sorusudur.

Bu sorunun cevabı, Türkiye’de 2019 yılında aile hekimleri tarafından 15 yaş ve üstü bireylere reçete edilen antidepresan ilaçların, Beers Kriterlerine göre değerlendirilmesiyle araştırılmıştır. Veriler, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu “Reçete Bilgi Sistemi” aracılığı ile elde edilmiştir. Hesaplamalar, potansiyel uygunsuz olan antidepresanları içeren reçetelerin, o yıl içerisinde toplam yazılan bütün reçetelere oranları üzerinden yapılmıştır.

2019 yılında aile hekimleri tarafından 15 yaş ve üstü tüm bireylere 139.288.644 adet, geriatrik kabul edilen 65 yaş ve üstüne ise 44.621.603 adet reçete yazılmıştır. Gençlere nüfusa oranla daha az reçete yazılırken, geriatrik popülasyona nüfusa oranla daha fazla reçete yazılmıştır. Beers kriterlerinde “organ, sistem ve tedavi kategorisine göre” yaşlılarda potansiyel uygunsuz antidepresanlar olarak kabul edilen amitriptilin, imipramin, klomipramin ve paroksetin içeren reçete sayısı 281.128’dir. Bu sayı 2019 yılında yaşlılara yazılan toplam reçetelerin %0,63’ü olup, oldukça düşük bir orandır ve genç popülasyondaki oran olan %0,74’e göre düşük bulunmuştur. Bu dört ilaç içinde geriatrik popülasyona en çok paroksetin yazılmıştır. Beers Kriterlerine göre

yaşlılarda “dikkatli kullanılması gereken” ilaçların geriatrik bireylere yazılma oranı %3,95’tir. Dikkatli kullanılması gereken ilaçlardan essitalopram, maprotilin, mirtazapin, sertralin ve sitalopram yazılma oranı, toplamda yazılan reçete oranına göre daha fazla iken, duloksetin, fluoksetin, fluvoksamin, milnasipran ve venlafaksin daha az yazılmıştır.

Sonuç olarak, bu tez çalışması ile, yaşlılarda potansiyel uygunsuz antidepresan kullanımının ilk kez Türkiye ölçeğinde değerlendirilmesi ve genç popülasyon ile karşılaştırılması sağlanmış olup, dünyada yaşlanan nüfusun gereksinimlerine, geriatrik farmakolojinin önemine ve aile hekimlerimizin bu konudaki farkındalığına dikkat çekmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Potansiyel uygunsuz ilaç, Beers Kriterleri, Antidepresan

9. SUMMARY

Potentially Inappropriate Antidepressant Use Among Older Adults and Comparison with Young People in Turkey

The main question of this thesis study is "Is the use of potentially inappropriate antidepressant decreased in old age compared to young people?"

The appropriateness of antidepressant drugs prescribed by family physicians to persons aged 15 years and over, according to the Beers Criteria, was examined in Turkey in 2019. The data were obtained by the TITCK (Turkey Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) – RBS (Recipe Information System). The calculations were made on the ratio of prescriptions containing potentially inappropriate antidepressants to all prescriptions that were written in that year.

In 2019, family physicians wrote 139.288.644 prescriptions for all individuals aged 15 and over, and 44.621.603 prescriptions for 65 years and above. Young people were prescribed less than the population distribution, while more prescriptions were prescribed to the geriatric people than the population distribution. The number of prescriptions containing amitriptyline, imipramine, clomipramine or paroxetine, which are considered as potentially inappropriate antidepressants in the elderly is 281.128 according to Beers criteria. This number is 0.63% of the total prescriptions written to the elderly in 2019. It is statistically lower than the rate (0.74%) in the young population. Among these four drugs, paroxetine was the most prescribed to the geriatric population. The rate of drugs

that should be used carefully according to Beers Criteria is 3.95%. Among these drugs, the rate of prescribing citalopram, escitalopram, maprotiline, mirtazapine and sertraline are higher than the distribution of prescriptions in total. Among these drugs, the rate of prescribing duloxetine, fluoxetine, fluvoxamine, milnacipran and venlafaxine are lower than the distribution of prescriptions in total.

As a result, potential inappropriate use of antidepressants in the elderly was studied and compared with the younger population in Turkey for the first time. This research points to the importance of geriatric pharmacology and the awareness of our family physicians on this issue.

Keywords: Potential inappropriate drug, Beers Criteria, Antidepressant

10. EKLER

Sayı 031
Konu: Toplantı Kararları

Tarih: 14.12.2020

Del.
3 ktb

Sayın Prof. Dr. Cenan Uluğ
Proje Yürütücüsü

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 07 Aralık 2020 tarihinde yapmış
olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim

Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN
GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı



**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

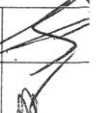
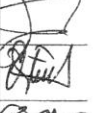
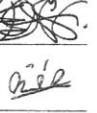
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BASVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geriyatrik yaş grubunda potansiyel uygunsuz antidepresan kullanımını Türkiye ölçeğinde değerlendirilmesi ve genç popülasyon ile karşılaştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Canan ULUOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Diğer – Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI
		☐	☒	☒	☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14.10.2020	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ			☒		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU			☐		
	DİĞER			☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 818	Toplantı tarihi: 07.12.2020
	Geriyatrik yaş grubunda potansiyel uygunsuz antidepresan kullanımının Türkiye ölçeğinde değerlendirilmesi ve genç popülasyon ile karşılaştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belge araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klini Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI					İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI					Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım	İmza			
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐				

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Univ.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
İ. Nakhet EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Osman

Soyadı: Karakuş

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara / 30.06.1991

Eğitimi:

1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi (2016-2021)

2. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

Yabancı Dil: İngilizce (YDS 2014: 75)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

1. Türk Farmakoloji Derneği
2. Biyoteknolojik İlaçlar Derneği

Sertifikalar:

1. Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu
2. Türk Standartları Enstitüsü HPLC Uygulamalı Laboratuvar Eğitimi
3. RD Danışmanlık İyi Klinik Uygulamalarına Giriş Eğitimi

