



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

**GERİATRİK YAŞ GRUBUNDA KARDİOVASKÜLER İLAÇLARIN
UYGUNSUZ KULLANIMININ
TÜRKİYE ÖLÇEĞİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Tevfik KİTAPÇI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU**

Ankara-2020

Mehmet Tevfik Kitapçı tarafından hazırlanan ‘Geriatrik yaş grubunda kardiyovasküler ilaçların uygunsuz kullanımının Türkiye ölçeğinde değerlendirilmesi’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüriler tarafından oy birliği ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakolojî Anabilim dalı Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Canan Uluoğlu

Tıbbî Farmakolojî Anabilim Dalı, Gazi Üniveristesi

Başkan: Prof. Dr. Canan Uluoğlu

Tıbbî Farmakolojî Anabilim Dalı, Gazi Üniveristesi

Üye: Prof. Dr. Hakan Ergün

Tıbbî Farmakolojî Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Sevil ÖZGER İLHAN

Tıbbî Farmakolojî Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Üye: Prof.Dr. Süreyya BARUN

Tıbbî Farmakolojî Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Zuhâl AKTUNA

Tıbbî Farmakolojî Anabilim Dalı, Yüksek İhtisas Üniversitesi

Üye: Doç.Dr. Ergin DİLEKÖZ

Tıbbî Farmakolojî Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 30/09/2020

Jüri Üyeleri Tarafından Doktora tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yasemin Dündar
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitü Tez yazım Kurallarında uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarında uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu

Bildiri, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Mehmet Tefik Kitapçı

20.Eylül.2020

GERİATRİK YAŞ GRUBUNDA KARDİYOYASKÜLER İLAÇLARIN UYGUNSUZ KULLANIMININ TÜRKİYE ÖLÇEĞİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Mehmet Tevfik Kitapçı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2020

ÖZET

Amaç ve Kapsam: Yaşlılar çok sayıda kronik hastalığa sahip olmalarının yanı sıra, ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiğindeki olası değişiklikler nedeni ile de özellikli bir grubu oluşturmaktadır. Yaşlanan dünya nüfusu dikkate alındığında ilaçların akılcı kullanımının dikkatle değerlendirilmesi ve ülkemizdeki durumunun ortaya konması önem kazanmaktadır. Çalışmanın amacı geriatrik yaş grubunda kardiyovasküler sistem (KVS) ilaçlarının hangi oranda potansiyel uygunsuz reçetelendiğinin Türkiye ölçeğinde ortaya konmasıdır.

Yöntem: Araştırma, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu yönetimindeki Reçete Bilgi Sistemine (RBS) iletilen birinci basamak reçetelerinin geriye dönük olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Aile hekimine başvuran 65 yaş ve üzeri hastalarda 2015-2016 yıllarında reçete edilen KVS ilaçlarının potansiyel uygunsuz kullanımı, Beers Kriterlerine (2015) göre değerlendirilmiştir. Buna göre, potansiyel uygunsuz ilaç (PUI) kullanımı, (1) organ/sistem-tedavi kategorisi (tezde “PUI” olarak geçmektedir), (2) ilaç-hastalık veya ilaç-sendrom (tezde “hastalık-ilac” olarak geçmektedir), (3) ilaç-ilac etkileşimi (tezde “ilaç-ilac” olarak geçmektedir) ve (4) dikkatli kullanılması gereken ilaçlar olarak 4 alt başlıkta ele alınmıştır. Son grup belli koşullarda uygun olabileceği için ilk 3 grup tezde “Toplam PUI (TPUI)” olarak isimlendirilmiştir. Beers Kriterlerine göre PUI kullanım oranları, aile hekimi (pratisyen/uzman), cinsiyet (kadın/erkek), yaş (65-79/80 ve üstü) ve İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması (İBBS) bölgeleri bazında değerlendirilerek her grup için ayrı analizler yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik sınıflar için sıklık ve yüzde verilerek yorumlanmıştır. İstatistiksel karşılaştırmalar uygunsuz ilaç içeren reçete sayıları üzerinden yapılmıştır. Gruplar arasındaki farklar ki-kare analizi ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Geriatrik popülasyona 1. Basamak aile hekimleri tarafından 2015 ve 2016 yıllarında toplamda 65.249.804 reçete yazılmıştır. Toplam reçetenin %93,19’u pratisyen aile hekimleri, kalan %6,81’i uzman aile hekimleri tarafından yazılmıştır. Reçete yazılanların %77,83’si 65-79 yaş arasındadır. Reçetelerin %58,48’inin kadınlara yazıldığı görülmektedir. TR2 (Batı Marmara), TR3 (Ege), TR4 (Doğu Marmara), TR5 (Batı Anadolu), TR6 (Akdeniz) bölgelerinde beklenenden (gerçek nüfus oranından) daha fazla reçete yazıldığı izlenmiştir. TRB (Ortadoğu Anadolu) bölgesinde ise nüfusa göre reçete oranı %50 daha azdır. TPUI içeren reçete sayısı 217.350 olup, bu sayı iki yılda toplam yazılan 65.249.804 reçetenin %0,33’ünü oluşturmaktadır. Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar dahil edildiğinde bu oran %11,56’ya çıkmaktadır. TPUI içeren 217.350 reçetenin %3,50’ini “PUI” grubu (Bu grupta nifedipin-hızlı salınım, metildopa ve rezerpin yer almaktadır), %53,50’ini “hastalık-ilac”, %43’ünü ise “ilaç-ilac” grubu oluşturmaktadır. “Hastalık-ilac” grubunda yer alan hipertansiyonda en çok olası uygunsuz ilaç olarak doksazosin, kalp yetmezliğinde ise en çok olası uygunsuz yazılanlar sırası ile diltiazem, diklofenak, verapamil ve ketoprofen olmuştur. “İlaç-ilac” grubunda en çok birlikteliğin, %14,07 ile diklofenak-varfarin, %11,60 ile periferik alfa bloker-kıvrım diüretikleri etkileşimi olduğu bulunmuştur. “İlaç-ilac” etkileşimlerinin %72’sinin varfarin olduğu görülmüştür. Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar grubunda aspirin, digoksin ve amiodaron yer almakta olup, en çok yazılan ilaç % 93,81 oranı ile aspirin olmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Bu tez çalışması 65 yaş ve üzerinde Beers kriterlerine göre Türkiye’de 1.basamak sağlık hizmetinde yer alan tüm aile hekimleri tarafından, olası uygunsuz yazılan KVS ilaçlarının değerlendirildiği ilk ve tek çalışmadır ve potansiyel uygunsuzluk oranı ülkemizde oldukça düşük görülmektedir. Diğer ilaç grupları için de Türkiye ölçeğinde benzer çalışmaların yapılması, ülkemizde ve tüm dünyada yaşlanan toplumlar için bir farkındalık yaratacak ve akılcı ilaç kullanımının önemi açısından yararlı olacaktır.

Bilim Kodu :1018

Anahtar Kelimeler: Polifarmasi, Potansiyel uygunsuz İlaç, Beers kriteri, yaşlı nüfus

Sayfa Adedi : 79

Danışman : Prof. Dr. Canan Uluoğlu

POTENTIAL INAPPROPRIATE MEDICINE USE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DRUGS IN THE
GERIATRIC POPULATION IN TURKEY: A NATIONWIDE STUDY
(Ph.D. Thesis)

Mehmet Tevfik Kitapçı M.D

GAZİ UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE
SEPTEMBER 2020

ABSTRACT

Background: Older adults comprise a specific group of patients because of possible alterations in pharmacokinetics and pharmacodynamics of medications as well as multimorbidity. Considering aging of the world population, it has become important to evaluate carefully rational medication use in this group and to present the situation in our country.

Objective: To identify the rate of inappropriate prescribing of cardiovascular system (CVS) medications in geriatric age group in Turkey.

Methods: Searches conducted by retrospective review of the family medicine visit prescriptions in the Prescription Information System (RBS) database of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency in Ministry of Health, Turkey. A systematic review identified CVS medications prescribed in family physician visits for patients aged 65 and older in 2015-2016. The data were analyzed using Beers Criteria (2015) for assessing "Potentially Inappropriate Medicine (PIM)" use. Accordingly, PIM use was classified under four sub-headings: (1) organ/system-treatment (PIM in thesis), (2) drug/disease or drug/syndrome ("disease-drug" in thesis), (3) drug-drug interaction ("drug-drug" in thesis), (4) drugs to use with caution (DUWC). The first three groups were named as "Total PIM" (TPIM) in this thesis because the last group would be prescribed only in particular conditions. PIM use rates according to Beers criteria were analyzed for each group in groups of family physicians (general practitioner/specialist), gender (female/male), age (65-79/80 and older) and Nomenclature of Territorial Units for Statistics (NUTS) regions. Descriptive statistics of the data were assessed and concluded using the frequency and percentage in categorical classes. Statistical comparisons were made by the numbers of inappropriate prescriptions. The differences between groups were analyzed by chi-square analysis.

Results: The database provided data from 65,249,804 prescriptions for older adults in 2015 and 2016. Practitioner family physicians prescribed 93,19% and specialist family physicians 6,81% of those prescriptions. The percentage of prescriptions given to the patients in 65-79 year age group is 77,83%; given to women is 58,48%. More prescriptions than expected (more than the actual population rate) are observed in TR2 (West Marmara), TR3 (Aegean), TR4 (East Marmara), TR5 (West Anatolia), TR6 (Mediterranean) regions while the prescription rate is 50% less than the actual population in the TRB (Middle East Anatolia) region. The number of prescriptions containing TPIM is 217,350 which is the 0,33% of the total number of prescriptions (65,249,804) in two years. This rate raises to 11,56% when DUWC included. Considering the distribution of TPIM (217.350) into subgroups, the 3,50% of the TPIM is PIM (nifedipine-rapid-release, methyl-DOPA, and reserpine); 53,50% "disease-drug" and 43,00% "drug-drug" interaction group. In the "disease-drug" group, the most prescribed PIM for hypertension is doxazosin; for cardiac insufficiency are diltiazem, diclofenac, verapamil and ketoprofen respectively. In the "drug-drug" group, the most prescribed PIM interactions are between diclofenac-warfarin (14,07%) and peripheral alpha blockers-loop diuretics (11,60%). The 72% of the interactions in the "drug-drug" group is with warfarin. The DUWC group includes aspirin, digoxin and amiodarone while the most prescribed medication in this group is aspirin.

Discussion and Conclusion: This thesis is the first and only nationwide study that evaluates cardiovascular system PIM prescribed by all family physicians in primary care setting in Turkey for patients aged 65 and older in 2015-2016. PIM prescribing rate for CVS medications seem pretty low in our country. Similar evaluations for other medication groups in our country and other countries would be useful and create awareness in the future for the aging world population.

Science Code : 1018
Key words : Polypharmacy, Potential Inappropriate Medicine (PIM), Elderly Population, Beers Criteria
Page number : 79
Advisor : Prof.Dr. Canan Uluoğlu

TEŞEKKÜR

Tez konumun seçiminden, grupların tanımlanması ve S.B.TİTCK ile görüşmelerin yürütülmesi gibi tüm aşamalarda yardımını esirgemeyen, en az benim kadar çaba gösteren değerli hocam Prof. Dr. Canan ULUOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bölümümüzün asistanı sevgili Dr. Osman KARAKUŞ'a verdiği destek için teşekkür ederim.

Tezimim gerçeklemesi için bünyesinde bulunan verileri “yasal ölçüler” çerçevesinde bizimle paylaşan TİTCK bünyesinden Ecz. Mesil AKSOY, Dr FATMA İŞLİ, Doç. Dr. İsmail Mert VURAL ve ekibine teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin gerçekleşmesinde yardımlarını gördüğüm, Prof. Dr. Hakan Ergün'e teşekkürlerimi sunmak isterim.

Ayrıca; bu aşamaya kadar Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalında bana yardımcı olan başta Prof. Dr. Hakan ZENGİL olmak üzere tüm hocalarıma da teşekkürlerimi arz ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	viii
TABLoların LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER:.....	3
2.1. Yaşlılarda İlaç Farmakokinetiği:	3
2.2. Yaşlılarda İlaç Farmakodinamiği:	5
2.3. Yaşlılarda Polifarmasi:	5
2.4. Yaşlılarda Uygunsuz İlaç Kullanımı:	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM:	13
3.1. Kullanılan Kriter:	13
3.2. İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflaması (İBBS)	21
3.3. İstatistik:	23
4. BULGULAR:	25
4.1. Reçete Sayı ve Dağılımı	25
4.2. Uygunsuz İlaç İçeren Reçete Sayıları ve Dağılımı.....	27
5. TARTIŞMA:	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER:	61
KAYNAKLAR:.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	74

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1: İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırmasına (İBBS) göre Düzey-1 (12 adet) bölgeleri gösteren harita.....	21
Şekil 2: Nüfusun ve toplam reçete sayılarının IBBS bölgelerine göre yüzde dağılımı. Kırmızı bar 65 yaş ve üzeri nüfusu, sarı bar ise 65 yaş ve üzerine yazılan toplam reçeteyi göstermektedir. 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. * $p<0.001$, "Nüfus Dağılım" grubunda farklı Ki-kare)	25
Şekil 3: Toplam Potansiyel Uygunşuz İlaç (TPUI) kullanımı ve alt gruplara göre dağılımı. PUI: Organ-sistem, tedavi kategorisine göre potansiyel uygunşuz ilaçlar; Hastalık-İlaç: İlaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre potansiyel uygunşuz ilaçlar; İlaç-İlaç-ilaç etkileşimine bağlı potansiyel uygunşuz ilaçlar. 3A: TPUI içeren reçetelerin, tüm reçetelere oranının yüzde olarak alt gruplara dağılımı; 3B: TPUI içeren toplam reçete sayısının yüzde olarak alt gruplara dağılımı. ..	28
Şekil 4: Toplam Potansiyel Uygunşuz İlaç (TPUI) kullanımının, dikkatli kullanılması gereken ilaçlarla beraber değerlendirildiği yüzde dağılım. PUI: Organ-sistem, tedavi kategorisine göre potansiyel uygunşuz ilaçlar; Hastalık-İlaç: İlaç-hastalık veya ilaç-sendro ilişkisine göre potansiyel uygunşuz ilaçlar; İlaç-İlaç: İlaç-ilaç etkileşimine bağlı potansiyel uygunşuz ilaçlar.	29
Şekil 5: Nüfusun, toplam reçetelerin ve toplam potansiyel uygunşuz ilaç kullanımlarının IBBS bölgelerine göre yüzde dağılımı. Kırmızı bar 65 yaş ve üzeri nüfusu, sarı bar ise 65 yaş ve üzerine yazılan toplam reçeteyi, gri bar TPUI'yi göstermektedir. 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. * $p<0.001$, "Toplam Reçete" grubundan farklı, Ki-kare)	31
Şekil 6: Uzman ve pratisyen aile hekimleri tarafından yazılan reçete oranları açısından, TPUI, PUI, hastalık- ilaç ve ilaç-ilaç gruplarının toplam reçete grubu ile arasındaki fark, X eksenine paralel olarak çizilen çizgi ile görsel olarak ifade edilmiştir. Çizginin altında kalan sarı bar oranı arttıkça ilgili grupta uzman aile hekimleri tarafından yazılan reçete oranı artmaktadır. * $p<0.001$ "Toplam Reçete" grubundan farklı, ** $p<0.001$ "Nüfus Dağılımı" grubundan farklı, Ki-kare)....	33
Şekil 7: 65 yaş ve üstü erkek ve kadın bireylere yazılan reçete oranları açısından, TPUI, PUI, hastalık-ilaç ve ilaç-ilaç gruplarının toplam reçete grubu ile arasındaki fark, X eksenine paralel olarak çizilen çizgi ile görsel olarak ifade edilmiştir. Çizginin altında kalan sarı bar oranı arttıkça ilgili grupta erkek bireylere yazılan reçete oranı artmaktadır. * $p<0.001$ "Toplam Reçete" grubundan farklı, ** $p<0.001$ "Nüfus Dağılımı" grubundan farklı, Ki-kare).....	33

- Şekil 8: Yaş gruplarına göre yazılan reçete oranları açısından, TPUI, PUI, hastalık-ilaç ve ilaç-ilaç gruplarının toplam reçete grubu ile arasındaki fark, X eksenine paralel olarak çizilen çizgi ile görsel olarak ifade edilmiştir. Çizginin altında kalan sarı bar oranı arttıkça ilgili grupta 80 yaş ve üstü bireylere yazılan reçete oranı artmaktadır. * $p<0.001$ “Toplam Reçete” grubundan farklı, ** $p<0.001$ “Nüfus Dağılımı” grubundan farklı, Ki-kare) 34
- Şekil 9: 9A: PUI grubunda reçete edilen metildopa, rezerpin ve nifedipinin (hızlı salınım) kendi içinde yüzde dağılımı; 9B: “Hastalık-İlaç” grubu içinde yer alan hipertansiyonda en çok potansiyel uygunsuz yazılan doksazosin ve terazosinin kendi içinde yüzde dağılımı; 9C: “Hastalık-İlaç” grubu içinde yer alan kalp yetmezliğinde en çok potansiyel uygunsuz yazılan ilaçların kendi içinde yüzde dağılımı; 9D: “İlaç-ilaç” grubunda en çok potansiyel uygunsuz yazılan ilaçların kendi içinde yüzde dağılımı. 36
- Şekil 10: İlaç-ilaç etkileşimlerinin dağılımı. 10A: İlaç-ilaç etkileşimi, varfarin ile olan etkileşimler ve diğer etkileşimlerin TPUI grubu içindeki yüzdesi. 10B: Varfarin ile olan etkileşimlerin ve diğer etkileşimlerin, tüm ilaç-ilaç etkileşimlerinin içindeki yüzdesi..... 44

TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1: Yaşlılarda ilaçların farmakokinetik özelliklerini etkileyen değişiklikler.....	6
Tablo 2: Uygunsuz ilaç kullanım kriterleri	9
Tablo 3: Beer's Kriterleri 2015 versiyonunda tanımlanan kardiyovasküler sistem ilaçları	15
Tablo 4: İlaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar ...	16
Tablo 5: İlaç-ilaç etkileşimine bağlı potansiyel uygunsuz ilaçlar	19
Tablo 6: Yaşlılarda dikkatle kullanılması gereken potansiyel uygunsuz ilaçlar	20
Tablo 7: Türkiye istatistiki bölge birimleri sınıflaması (İBBS) düzey-1 bölgeleri	22
Tablo 8: 2015-2016 yıllarında 65 yaş ve üstündeki bireylere yazılan toplam reçetelerin hekim, cinsiyet, yaş ve İBBS açısından dağılımı.....	26
Tablo 9: Toplam potansiyel uygunsuz ilaç (TPUI) kullanımı.....	30
Tablo 10: Potansiyel uygunsuz ilaç (PUI) kullanımı	35
Tablo 11: Hastalık-İlaç etkileşimi	38
Tablo 12: Hipertansiyon Tanılı Hastalarda Hastalık İlaç Etkileşimli Reçeteler	39
Tablo 13: Kalp yetmezliği tanılı hastalarda hastalık ilaç etkileşimli reçeteler.....	41
Tablo 14: İlaç-İlaç etkileşimi	42
Tablo 15: En sık reçete edilen potansiyel uygunsuz ilaçlar ve dağılımı	45
Tablo 16: Dikkatli kullanılması gereken ilaçlardan en çok reçete edilenlerin dağılımı.	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltmalar

Açıklamalar

DSÖ

Dünya Sağlık Örgütü

S. B. TİTCK

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi
Cihaz Kurumu

AİK

Akılcı İlaç Kullanımı

RBS

Reçete Bilgi Sistemi

SUT

Sağlık Uygulama Tebliği

NUTS

Nomenclature of Territorial Units for
Statistics

İBBS

İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflaması

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

KVS

KardiyoVasküler Sistem

FK

Farmakokinetik

FD

Farmakodinamik

PUI

Potansiyel Uygunsuz ilaç

TPUI

Toplam potansiyel uygunsuz ilaç

NSAII

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

COX2

Siklooksijenaz-2

ACEI

Anjiotensin dönüştürücü enzim
inhibitörleri

AF

Atrial fibrilasyon

1. GİRİŞ

Hastalık olarak kabul edilmemekle birlikte yaşlılık; bireylerin hücre, doku ve organlarında geriye dönüşümü olmayan, yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümü olarak tanımlanmaktadır (1-4). Geriatrik yaş grubu da 65 yaş ve üzerindeki bireyler olarak kabul edilmektedir. Geriatrinin “annesini” olarak kabul edilen İngiliz bilim insanı Dr. Marjory Warren büyük bir hastanede geriatrik değerlendirme birimi kurarak geriatri felsefesini oluşturmuştur (5).

Son yüzyılda olan gelişmeler insan ömrünün uzamasına ve doğum oranlarında azalmaya neden olmuştur. Türkiye İstatistik Kurumu’nun 2017 yılı verilerine göre 65 yaş ve üstü nüfusun toplam nüfus içindeki oranı 2016 yılında %8,3’e yükselmiştir. Bu oran 2012 yılında %7,5 olarak bildirilmiştir. Yaşlı nüfus 2016 yılında %17,1 artış ile 6 milyon 651 bin 503 kişiye ulaşmıştır. Yaşlı nüfusun 2016 yılında %61,5’i 65-74 yaş grubunda, %30,2’si 75-84 yaş grubunda ve %8,2’ si 85 ve daha üstü yaş grubunda yer almaktadır (6,7).

Geriatrik yaş grubunda vücutta meydana gelen fizyolojik değişimlerin sağlık sorunlarına neden olduğu bilinmektedir (8, 9). Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, kronik kalp yetmezliği ve kronik atriyal fibrilasyon gibi hastalıkların sıklığının yaş ile artışı, kardiyovasküler sistem (KVS) ilaçlarının yaşlı hastalarda sık reçete edilen ilaçlar olmasına neden olmaktadır. Ayrıca bu grup ilaçlar, yaşlı hastalarda advers ilaç etkilerine bağlı oluşan zararın büyük kısmından da sorumludur (10,11).

Aydost ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşlıların %51’inin, Bahat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaşlıların %27’sinin en az bir kronik hastalığa sahip olduğu saptanmıştır (12-13). Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülen “TEKHARF” çalışmasında 70 yaş ve üzeridekilerde ise her dört kişiden birinde KAH gözlenmektedir (14). Yaşlılarda kronik hastalık sıklığı yanı sıra, fizyolojik değişiklikler, ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiği de etkilenmekte ve ilaçların vücuttaki emilim, dağılım, metabolizma ve atılımında değişimlere neden olmaktadır. Bu yaş grubu hastalar doz ve kullanım biçimine uyum sağlamadaki zorlukları nedeniyle ilaç kullanımında özellikli bir grubu oluşturmaktadır. (15-19).

Mevcut hastalık durumları nedeniyle yaşı bireylerin çoklu ilaç kullanımı kaçınılmaz olmaktadır. Polifarmasi; genellikle 5 ve üzeri ilaç kullanımını tanımlamaktadır. Alınan ilaç sayısı 10 ve üzeri ise aşırı polifarmasi olarak kabul edilir (20-24).

Alınan ilaçların sayısı kadar, yaşlanma sürecinde ortaya çıkan fizyolojik değişimler, ilaçların farmakokinetik (FK) veya farmakodinamik (FD) özelliklerini değiştirebilmektedir. Özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının durumu göz önüne alınmadan yapılan uygulamalar için “uygunsuz ilaç kullanımı” tanımı yapılmış olup, sorununun giderilmesi için de çalışmalar planlanmıştır (23-27).

Yaşlı hastalarda daha güvenli ilaç kullanımını belirlemeye yönelik çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Bunlardan ilk ve en önemlilerinden birisi 1991 yılında Dr. H. Beers ve arkadaşları tarafından tanımlanan Beers kriterleridir (28). Yıllar içinde bu kriterler güncellenmiş, en son 2019 yılında Amerikan Geriatri Derneği tarafından Beers Kriterleri güncellenmiştir (29-36).

Beers dışında yaşlılarda güvenli ilaç kullanımı konusunda yol haritası olabilecek, STOPP/START kriterleri gibi başka tanımlamalar da geliştirilmiştir (37-41). Avrupa Birliği ülkelerinin fikir birliği ile hazırlanmış raporlar dışında, her ülkenin kendisine uygun olarak belirlediği kriterler de yayınlamıştır (42-60). Avrupa ülkelerini, Asya, Uzak Doğu ve diğer ülkeler takip etmiştir ve geriatrik popülasyon için uygun olmayan ilaçları/kriterleri yayınlamışlardır (61-83).

Yaşlanan dünya nüfusu göz önüne alındığında ilaçların akılcı kullanımı açısından bu konu dikkatle değerlendirilmelidir. Tüm sağlık çalışanları, yaşlı hastalarda hangi ilaçların kullanımının uygun olmayacağı ya da hangi kombinasyonların uygun olmayacağı konusunda bilgilendirilmelidir. Bu bilgilendirmenin yapılmasının yanı sıra, ülkemizdeki durumun da öncelikle tespiti gereklidir. Türkiye’de yaşlı hastalar arasında KVS açısından uygunsuz ilaç kullanım sıklığını araştıran büyük ölçekli bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu araştırmada, Beers kriterlerinin 2015 güncellemesi esas alınarak, geriatrik popülasyonda KVS ilaçlarının uygunsuz kullanımı araştırılmıştır. Bu araştırmanın evreni, 2015-2016 yılları içinde, 65 yaş ve üzeri bireylere yazılmış elektronik reçeteleri kapsadığından, uygunsuz ilaç kullanımı ile ilgili önemli bir ülke verisi sunulmuş olup, şu anda bu konuda yapılmış, bu ölçekte bir Türkiye verisi bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER:

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 65 yaş ve üstünü yaşlı, 85 yaş ve üzerini çok yaşlı olarak tanımlamaktadır. Geriatri bilim insanları ise 65-74 arasını genç yaşlı, 75-84 arasını orta yaşlı, 85 yaş üzerini ise ileri yaşlılık dönemi olarak tanımlamıştır (84).

Yaşlılık, yaşamın diğer evreleri gibi zamanın geçişine bağlı doğal bir süreç olup, hastalık olarak kabul edilmemektedir. Bununla birlikte biyolojik olarak kaçınılmaz olan bu süreçte organizmanın fonksiyonlarında, çevreye uyumunda değişme, azalma ve/veya kayıp ile birlikte ilaç etkisinde de değişiklik izlenmektedir. Bunları temelde FK ve FD değişiklikler başlığı altında toplayabiliriz.

2.1. Yaşlılarda İlaç Farmakokinetiği:

Farmakokinetik kapsamı içinde ilaçların absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve atılımını içermektedir. Yaşlılıkta organizmanın işleyişinde meydana gelen çok sayıdaki fizyolojik değişiklik, ilaçların farmakokinetiğini ve böylece ilaç yanıtını da değiştirebilmektedir (25). Tablo 1 farmakokinetik değişiklikleri özetlemektedir.

Absorpsiyon: Yaşlanma ile absorbe edilen toplam ilaç miktarında belirgin bir değişiklik izlenmezken, serum tepe ilaç konsantrasyonunda (C_{maks}) ve bu konsantrasyona ulaşma zamanında (T_{maks}) bir azalma izlenebilir. Bu durum özellikle etkisi ilk doz ile başlayan ilaçların etkisinin başlangıcında gecikmeye neden olacaktır (25).

Dağılım: Dağılım hacmi (V_d), ilaçların eliminasyon yarı ömrünü belirleyen önemli bir parametredir. V_d : $K_{lerens} \times t_{1/2} / 0.693$ olarak formüle edilir.

Yaşlılıkta gözlenen ve ilaçların dağılımını etkileyebilecek bazı sistemik hastalıklar da (dehidratasyon, ödem, malnütrisyon, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer-böbrek yetmezliği gibi) ilaç yanıtının değişmesinde önemli olabilir. Yağsız vücut kütleindeki azalma ise kaslara ve diğer proteinlere bağlanan ilaçlar için (digoksin gibi) dağılım hacminin azalmasına, dehidratasyon ise ilaç etkisinin artmasına neden olabilmektedir (25).

Dağılımda diğer önemli parametre plazma proteinleridir. Ağırlıklı olarak asidik ilaçlar

albumine bağlanarak, bazik ilaçlar ise α_1 -asit glikoproteine bağlanarak kanda taşınırlar. Yalnızca serbest ilaçlar membranları aşabilme ve etki gösterebilme potansiyeline sahip olduğundan, plazmada proteine bağlanma, bir anlamda ilaçların inaktivasyonunu düşündürmektedir.

Metabolizma: İlaçların çoğu karaciğerde biyotransformasyon ile inaktive edilmekte, bazı ilaçlar ise aktif metabolitlerine dönüşmektedir. Yaşlanma ile genel olarak karaciğer kan akımında, karaciğer kitlesinde ve enzim aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (25). Yaşlılıkta daha önemlisi kişinin karaciğerini etkileyen bir hastalığının (siroz, viral hepatitler gibi) olup olmamasıdır. Beslenme bozuklukları, alkol, sigara ve başka ilaçların kullanımı, çevresel toksinlere uzun süre maruz kalma da diğer önemli faktörlerdir.

Karaciğerde oluşan biyotransformasyon reaksiyonları;

Faz 1; oksidasyon, hidroksilasyon, dealkilasyon, redüksiyon

Faz 2; glukoronidasyon, konjügasyon, asetilasyon

Faz1 sonucunda daha az, eşit ya da daha aktif metabolitler oluşabilirken, Faz2 sonucunda inaktif metabolitler meydana gelir. Yaşlanma ile Faz 1 metabolizmasının azaldığı, Faz 2 metabolizmasının ise yaşlanmadan aynı oranda etkilenmediği düşünülmektedir (25).

Yaşlılarda ilaç metabolizmasını etkileyen diğer faktörler olarak ilaç-ilac etkileşimleri ve cinsiyet sayılabilir. Yaşlılıkta birden fazla ilaç kullanımı sık görülen bir durum olduğundan, karaciğer sitokrom enzimleri üzerinde inhibisyon ya da indüksiyon yolu ile ilaç etkisinin değişmesine yol açabilmektedir.

Atılım: İlaçların aktif veya inaktif formunda atılımının sağlandığı organ büyük oranda böbrekler aracılığıyla olmaktadır. Yaşlılarda görülebilecek böbrek yetmezliği, hipovolemi gibi süreçlerin yanı sıra böbrek kanlanmasını bozacak olan diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklar da ilaçların atılımını etkileyen önemli faktörlerdir. Bu durum ilaçların yarı ömürlerinde uzamaya ve yan etki görülme sıklığında artmaya neden olacaktır. Başta yaşlanma ile birlikte azalan kas kütlesi olmak üzere, yetersiz protein alımı da BUN değerinin düşük çıkmasına neden olabilir. “*Cockroft and Gault equation*” formülünden yararlanarak kreatinin klerensi hakkında daha doğru bir bilgi edinmek mümkündür.

Kreatinin klerensi (ml/dak): $\frac{(140-\text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}}$

(Kadın hastalar için: x 0,85)

Tüm bu farmakokinetik bilgilere dayanarak, hem terapötik etki hem de toksik etkiler açısından, ilacı düşük dozda başlamak ve yavaş titre etmek yaygın olarak kabul edilen bir uygulamadır. Kararlı durum konsantrasyonu ve eliminasyon için gereken süre yaşlılarda daha uzundur. Genellikle erişkin dozunun $\frac{1}{4}$ veya $\frac{1}{2}$ si dozu ile başlamak, 5-7 gün içinde de normal doza ulaşılması önerilmektedir.

İlaç-ilaç etkileşimi alanında, bir ilacın diğer ilacın atılımını, tübüler sekresyonunu ve/veya reabsorbsiyonunu değiştirmesi de önemli bir sorundur. Bu tür etkileşimler, ilacın etkin dozunda değişikliğe neden olacaktır.

2.2. Yaşlılarda İlaç Farmakodinamiği:

Farmakodinami; ilaçların biyolojik sistemler üzerine olan etkisi ile bu etkinin mekanizmalarını tanımlamaktadır. İlaç etki mekanizmaları ile ilgili çalışmalar çoğunlukla hayvan deneyleri ile yapılmaktadır. Ayrıca yaşlılıkta meydana gelen bazı değişiklikler ve sekonder faktörler (polifarmasi, tedaviye uyum) nedeniyle farmakodinami hakkında yeterince bilgi edinmek de zor olmaktadır. Ancak dikkat edilmesi gereken önemli bir husus, yaşlıların birçok ilacın etkisine ve yan etkilerine daha duyarlı olduklarıdır (25).

2.3. Yaşlılarda Polifarmasi:

İlerleyen yaşla birlikte artan kronik hastalıklara paralel tıbbi tedavi gereksinimleri de artmaktadır. Bu durum çoklu ilaç kullanımını beraberinde getirmektedir. Yaşlılarda ilaç-ilaç etkileşim olasılığı genç hastalara göre daha fazladır. Bu durum günlük yaşantıda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 1: Yaşlılarda ilaçların farmakokinetik özelliklerini etkileyen değişiklikler

	Yaşlanma İle Gözlenen Fizyolojik Değişiklikler
Absorpsiyon	↓ Deri altı yağ dokusu ↓ Tükürük salgısı ↓ Gastrik boşalma zamanı ↑ Gastrik pH (asid üretiminde azalma) ↓ Gastrointestinal sistem (GİS) motilitesi ↓ Absorpsiyon yüzeyi ↓ Mezenterik kan akımı
Dağılım	Kan-beyin bariyerinin bütünlüğünde bozulma ↓ Kalp atım hacmi ↓ Doku perfüzyonu ↓ Yağsız vücut kütlesi (↓ Kas kütlesi) ↑ Vücut yağ oranı ↓ veya sabit serum albumini ↑ α_1 -asit glikoprotein
Metabolizma	↓ Karaciğer kan akımı ↓ Karaciğer kitlesi ↓ Enzim aktivitesi (oksidatif metabolizma ve demetilasyon)
Atılım	↓ Böbrek kan akımı ↓ Böbrek kitlesi ↓ Glomerüler filtrasyon ↓ Tübüler sekresyon

Geriatrik yaş grubunda çoklu ilaç kullanımı tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunudur. Özellikle yaşlı grupta polifarmasi sık gözlenen bir durum olduğundan, ilaç advers etkileri, ilaç etkileşimleri gibi sorunlar çok görülmekte ve ciddi bir morbidite ve/veya mortaliteye neden olmaktadır. Wastesson ve arkadaşlarının güncel bir araştırmasında Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) huzurevinde kalan bireylerde polifarmasi oranının %40 olduğu bildirilmiştir (85). Yayınlanan başka bir çalışmada ABD’de yaşayan 65 yaş üstü nüfusta, beşten fazla ilaç kullanımının erkeklerde %19, kadınlarda %23 oranında olduğu

bildirilmiştir. Yaşlılarda en sık kullanılan ilaç grupları kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem ilaçları olarak tanımlanmıştır (85, 86). Avrupada yapılan çalışmalarda ise yaşlı bireylerde polifarmasi oranlarının % 18-65,3 arasında olduğu bildirilmiştir (87). Yakın tarihli, 17 avrupa ülkesi ve İsrail'in içinde bulunduğu “cross sectional” bir çalışmada polifarmasi oranı %26,3-39,9 olarak bulunmuş olup, en yüksek Portekiz, Çek Cumhuriyeti ve İsrail’de bulunurken, en düşük Slovenya, İsviçre ve Hırvatistan’da bulunmuştur (88).

2.4. Yaşlılarda Uygunsuz İlaç Kullanımı:

Yaşlılarda olası uygunsuz ilaç kullanım kriterleri ilk olarak 1991 yılında “Beer’s Kriterleri” adı altında tanımlanmıştır. Daha sonra 1997’de “Tanıdan bağımsız olarak uygunsuz ilaçlar” ve “Belirli tıbbi durumlarda uygunsuz olan ilaçlar” olmak üzere 2 grup olarak güncellenmiş ve genişletilmiştir. Belirli ilaçlar için aşılmaması önerilen doz ve süreler de belirtilmiştir. Beers kriterleri 2003 yılında, Fick, Beers ve arkadaşlarından oluşan 12 kişilik uzmanlar paneli tarafından yapılan güncelleme sonrasında belli aralıklar ile tekrar gözden geçirilmiş, 2015 yılında ve en son 2019 yılında Amerikan Geriatri Derneği ortaklığı ile geriatri ve farmakoterapi ile ilgili 11 uzmandan oluşan bir disiplinlerarası panelin çalışması sonucunda yayınlanmıştır (28-36).

Ayrıca ABD dışındaki ülkelerde çeşitli yerel ve bölgesel kriterler de bildirilmiştir. “İlaç Yükü İndeksi” (*Drug Burden Index-DBI*), “Yaşlı Bakımının Değerlendirilmesi” (*Assessing Care of Elders-ACOVE*), “İlaç Uygunluğu indexi” (*Medication Appropriateness Index*) bunlara örnek olarak verilebilir (89-92).

Bunların yanı sıra, yaşlı bireylerde uygunsuz değil, “uygun ilaç kullanım kriterleri” de tanımlanmıştır. Bunlardan belli başlı olanlar ve sıklıkla kullanılanlar aşağıda sıralanmıştır.

- Yaşlı hastalarda uygun ilaç kullanımının değerlendirme kriterleri (46)
(*Criteria to Assess Appropriate Medication Use Among Elderly Complex Patients-CRIME*)
- *The Healthcare Effectiveness Data and Information Set (HEDIS)* (43)
- *The Norwegian General Practice (NORGE) criteria* (54)

- *Consensus Validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List*
- *The PRISCUS list* (45)
- *Screening Tool of Older People's Prescriptions* (STOPP) ve STOPP/START sıklıkla kullanılan kriterlerdir. (37, 38, 39)

Avrupa Birliği'ne bağlı önce 7 ülke, daha sonra 13 ülke bir araya gelerek “*The EU(7)-PIM criteria*” adı altında bir rapor kalem almışlardır (42). Tüm bu sınıflamalar arasında Beers ve STOPP/START kriterleri en sık kullanılan ve karşılaştırma yapılan kriterlerdir (28-61). Uygunsuz ilaç kullanım kriterlerinden bazıları Tablo 2’de izlenebilir.

Yaşlılarda “olası uygunsuz ilaç kullanımı” oranları, ülkeler arasında çok fark gösteriyor olup %18,7 ile %87,3 arasında değişmektedir. Yeni Zelanda’da bir çalışmada bu oran %40,9 bulunmuş, Çin’de ise %44,7 olduğu bildirilmiştir (93).

Ülkemizde ise; İstanbul Üniversitesinden 2015 yılında yapılan Dr. İlker Bay’ın uzmanlık tezinde geriatrik yaş grubunda ilaç kullanımına ait önemli sonuçlar bildirilmiştir. Bu sonuçlar İstanbul Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine 14 Haziran 2000 ile 11 Haziran 2014 tarihleri arasında başvuran toplam 3.335 hasta dosyası içinden seçilen 667 dosyanın ayrıntılı olarak incelenmesi ile elde edilmiştir (94). Çalışma grubundaki bireylerin ortalama toplam hastalık sayısı $4,8 \pm 2,1$, median hastalık sayısı 5’dir. Olgularda en sık görülen 5 adet kronik hastalığın sırasıyla dağılımının hipertansiyon 504 (%75,6), kronik böbrek yetmezliği 264 (%39,6) diyabetes mellitus 205 (%30,7), depresyon 187 (%28,0), osteoporoz 183 (%27,4) olduğu bildirilmiştir.

Tablo 2: Uygunsuz ilaç kullanım kriterleri

Yazar Adı	Tanımı	Yıl	Ülke	Kriter Sayısı	Kaynak Numarası
Beers		1991-1992 1997-2012 2015-2019	ABD	30-63 53-68	28-36
Mcleod	Kanada Kriterleri	1997	Kanada	68	65
Sloane		2002	ABD	32	63
Fick		2003	ABD	66	33
Rancourt	Kanada Kriterleri	2004	Kanada	111	76
Lindblad		2006	ABD	28	61, 62
Pugh	Hedis	2006	ABD	30	
Raebel		2007	ABD	11	67
Laroche	Fransa Kriterleri	2007	Fransa	25	47
Barry PJ	Stopp	2007	İrlanda	60	37
Basger	Avusturalya Kriterleri	2008	Avusturalya	48	68, 69
Gallagher	Stopp Kriteri 1	2008	İrlanda	65	38, 41
Winit-Watjana	Tayland Kriteri	2008	Tayland	65	70
Imai	Japon Kriteri	2008	Japan	47	77
Rognstad	Norgep	2009	Norveç	21	54
Kim	Kore Kriteri	2010	Kore	57	74, 75
Maio	İtalya Kriteri	2010	İtalya	23	44
Holt	Priscus	2010	Almanya	83	45
Mann	Avusturya Kriteri	2012	Avusturya	73	50
Matanovic		2012	Hırvatistan	104	52
Chang	Taiwan Kriteri	2012	Tayvan	36	72
Bachyrycz	New Mexico	2012	Yeni Meksiko	72	78
Castillo-Páramo	İspanya Kriteri	2013	İspanya	65	49
Kunh-Thiel	Forta	2014	Almanya Avusturya İsviçre	225	48
Bermingham		2014	İrlanda	11	66
Renom-Guiteras	Eu (7)	2015	7 Avrupa Ülkesi	282	42
Nyborg	Norgep-Nh	2015	Norveç	11	50
O'Mahony	STOPP/STRAT Kriteri2	2015	13 Avrupa Ülkesi	80	39
Passi	Şili Kriteri	2016	Şili	282	79
Tommelein	Gheop3s	2016	Avrupa	83	80
Khodykov		2017	ABD	24	73
Mazhar	Pakistan Kriteri	2017	Pakistan	32	81

Tez çalışmasında 667 olgunun başvuruda toplam kullandıkları ilaç sayısı 4051'dir. Ortalama kullandıkları ilaç sayısı $6,1 \pm 3,4$ (0-17); medyan kullanılan ilaç sayısı 6 olarak bildirilmiştir. Beş ve daha az sayıda ilaç kullananların sayısı 317 (%47,5), 6-10 ilaç kullananların sayısı 278 (%41,7) dir. İleri düzey polifarmasi (>10 ilaç) kullananların sayısı 72 (%10,8) olarak saptanmıştır. Kullanılan ilaç sayısı bakımından cinsiyetler arasında ve yaş grupları arasında istatistikî olarak anlamlı fark tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Olgularda en sık kullanılan 5 ilaç dağılımı sırasıyla aspirin 273 (%40,9), proton pompa inhibitörleri 197 (%29,5), beta blokerler 196 (%29,4), anjiyotensin reseptör blokerleri 181 (%27,1) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) 180 (%27,0) olarak tespit edilmiştir (94). Ayrıca çalışma uluslararası saygın bir dergide yayınlanmıştır (95). Ülkemizde yayınlanan bazı derlemeler ile de yaşlılardaki uygunsuz ilaç kullanımının önemine vurgu yapılmış ve alınması gereken önlemler belirtilmiştir (96, 97).

Kardiyovasküler ilaçlar özelinde Türk Kardiyoloji Derneği "*EPIC (Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions in Elderly Cardiac Outpatients)*" çalışmasını başlatmıştır (98). Bu çalışma, 30 Temmuz 2018-30 Temmuz 2019 tarihleri arasında farklı kardiyoloji polikliniklerine başvuran, 65 yaş ve üzeri, 5000 hastayı kapsayacak şekilde planlanmıştır. Yaşlılarda polifarmasi ve ilaç-ilaç etkileşimi araştırmalarının rasyoneli, tasarımı ve metodolojisini tanımlamaktadır. Ayrıca Akademik Geriatri Derneği (Türkiye) yaşlılarda uygunsuz ilaç kriterleri özelinde kardiyovasküler sistem kriterlerini '*Time-to-Start*' adı ile yayınlamışlardır (99). Buna ilave olarak yaşlılarda kullanılmaması gereken ilaçları da '*Time-to-Stop*' adıyla yayınlamışlardır (99). Ülkemizde Beers kriterleri esas alınarak yapılan araştırmalardan biri Çıbık ve arkadaşlarının Çanakkale ilinde yaptıkları çalışmadır ve uygunsuz ilaç kullanımı oranı ve %22,4 olarak bulunmuştur. Bu ilaçlar içinde uygunsuz olarak en sık kullanılanların; NSAİİ, antispasmodik ilaçlar, kas gevşeticiler, dipiridamol, nitrofurantoin ve amiodaron olduğunu bildirilmişlerdir (100). Erdem ve arkadaşlarının 2011 yılında Numune Hastanesinde yatan 512 hastada yaptığı çalışmada ise toplam %32 oranında uygunsuz ilaç kullanıldığı bildirilmiştir (101). Bu çalışmada en fazla uygunsuz kullanılan ilaçların; NSAİİ, uzun etkili benzodiazepinler, ve barbitüratlar olduğu bulunmuştur. Digoksinin uygunsuz kullanımı hipertansiyon varlığında 2,7 kat, kalp yetmezliğinde 13 kat, koroner arter hastalığında ise 3,2 kat artmıştır. Bozkurt ve arkadaşları Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 65 yaş üstü 970 hastanın verilerini retrospektif olarak incelemişlerdir. Avrupa Birliği kriterleri (EU7-PIM list) kullanılarak yapılan bu çalışmada hastaların %59,4'ünde uygunsuz ilaç

varlığı tespit edilmiş, bu ilaçlardan teofilin %33,3 oran ile en fazla kullanılan uygunsuz ilaç olarak bildirilmiştir (102) Başkent Üniversitesinde yapılan ve Beers kriterleri kullanılan bir araştırmada uygunsuz ilaç kullanım oranı %41,7 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada hastalardaki ilaç tedavisine uyumsuzluğunun %36,3 olduğunu da belirtilmiştir (103). Benzer çalışmalar, Beers kriteri kullanılarak, kanser hastalarında da yapılmış ve uygunsuz ilaç kullanım oranları incelenmiştir (104-105). Kanser polikliğinde ayaktan gelen hastalarda bu oran %15,79 gibi düşük bulunmuştur (104). Multiple Miyelom hastalarında yapılan çalışmada ise bu oran %48,8 olarak bildirilmiştir (105). Bireylerin ilaçlara uyumu ve ilaç-ilâç etkileşimleri de incelenmiş olup, farklı sonuçlar bildirilmiştir (106, 107). İstanbul’da yaşlı bakımevlerinde kalan 1019 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Beers kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanm oranı %88,6 olarak bulunmuştur (108). Beers kriterlerine göre yukarıda sunulan tüm bu çalışmalarda, KVS gibi belli bir alt sisteme göre uygunsuzluk değil tüm sistemleri içine alan genel uygunsuzluklar hesaplanmıştır.

Bu tez çalışmasının amacı; Türkiye ölçeğinde, 65 yaş ve üzerine yazılan KVS ilaçlarının uygunsuzluk oranlarını Beers kriterleri (2015) kullanarak değerlendirmektir. Verilerin değerlendirilmesi sırasında Beer kriterlerinin 2019 güncellemesi de yayınlanmıştır. Kardiyovasküler ilaçlar ile ilgili iki güncelleme arasında bir fark olmadığı görülmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu tez çalışması, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (S. B. TİTCK) Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) Dairesi ile ortak olarak yürütülmüştür. Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmış ve TİTCK'dan veri kullanım izni alınmıştır.

Aile hekimleri tarafından 65 yaş ve üzeri tüm hastalarda elektronik ortamda reçete edilen kardiyovasküler sistem (KVS) ilaçlarının analizi, S.B. TİTCK yönetimindeki “**Reçete Bilgi Sistemi (RBS)**” aracılığıyla elde edilen veriler değerlendirilerek yapılmıştır (109). Sağlık Bakanlığı tarafından 2015 yılında başlatılan’’ Akılcı İlaç Kullanımı’’ projesi çerçevesinde tüm hekimlerimizin yazdığı reçetelerin analizlerinin yapıldığı ‘’ Reçete Bilgi Sistemi (RBS)’’ uygulamaya konulmuştur. Bu uygulamaya ilk ve yaygın olarak Aile hekimlerinin bulunduğu Aile Sağlığı Merkezleri geçmiştir. RBS’de ilaçlar, etkili oldukları anatomik yapı, terapötik alan ve kimyasal özelliklerine göre farklı gruplara ayrılarak, uluslararası standart ilaç sınıflandırma sistemi olan ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*-Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflandırma Sistemi) kodlama sistemi kullanılarak yapılandırılmıştır (110). Reçetelerdeki tanılar da ICD-10 tanı kodlama sistemine göre sınıflandırılmıştır.

3.1. Kullanılan Kriter:

Elde edilen reçetelerdeki ilaçların “**uygunsuzluk**” yönünden değerlendirilmesi “**Beers Kriterleri 2015 güncellemesi**”ne göre yapılmıştır (35).

Beers Kriterleri-2015 güncellemesinde, yaşlılarda potansiyel uygunsuz ilaç (PUI) kullanımı temelde 5 başlık altında toplanmıştır:

1. Organ-sistem, tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar
2. İlaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar
3. Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar (bazı şartlarda uygun olabilir)
4. Kaçınılması gereken ilaç-ilaç etkileşimleri
5. Böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması ya da kaçınılması gereken ilaçlar

Araştırmamız doğrudan RBS üzerinden yapıldığından, hastaların böbrek fonksiyonlarına ait klinik bilgilere ulaşmak mümkün olamamıştır. Bu nedenle 5. başlıkta belirtilen “Böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması ya da kaçınılması gereken ilaçlar” değerlendirmeye alınmamıştır.

Tezde, Beers kriterlerine göre, ilk 4 başlık araştırma kapsamına alınmış olup, yaşlılarda kullanılan KVS ilaçlarından potansiyel olarak uygunsuz olanlar aşağıda belirtildiği şekilde sıralanmıştır:

1. Organ-sistem, tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar (Tezde “Potansiyel Uygunsuz ilaç-PUİ” olarak geçecektir)

- Santral etkili alfa blokerler: Klonidin, Guanabenz, Guanfasin, Metildopa, Reserpin
- Dronedaron
- Nifedipin (hızlı salınım)
- Disopiramid

Bu ilaçlardan yalnızca nifedipin (hızlı salınım), metildopa ve rezerpin içeren reçeteler 2015-2016 yıllarında 65 yaş ve üstü bireylere yazılmıştır. Bu nedenle tez kapsamında sadece bu ilaçlar değerlendirmeye alınmıştır.

Yukarıda yer alan ilaçların “uygunsuzluk rasyoneli” Beers kriterlerine göre aşağıdaki tabloda açıklanmıştır (**Tablo 3**).

2. İlaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar (Tezde “**Hastalık-İlaç**” olarak geçecektir)

Hipertansiyon: Periferik alfa-1 blokerleri (Doksazosin, Prazosin, Terazosin)

Kalp Yetmezliği: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII) ve Siklooksijenaz-2 (COX2) inhibitörleri, Diltiazem, Verapamil, Pioglitazon, Rosiglitazon, Silostazol, Dronedaron

Senkop: Lisinopril, Fosinopril, Silazapril, Benazepril, Ramipril, Kinapril, Perindopril, Paroksetine, Zofenopril, Trandolapril, Doksazosin, Prazosin, Terazosin, Trisiklik antidepresanlar (TAD), Klorpromazin, Tioridazin, Olanzapin

Yukarıda yer alan ilaçların “uygunsuzluk rasyoneli” Beers kriterlerine göre aşağıdaki tabloda açıklanmıştır (**Tablo 4**)

Tablo 3: Beer’s Kriterleri 2015 versiyonunda tanımlanan kardiyovasküler sistem ilaçları

Organ-sistem, tedavi kategorisine göre	Gerekçe	Öneri
Santral Alfa Blokörler Klonidin Guanabenz Guanfasin Metildopa Reserpin (>0,1 mg/gün)	Advers santral sinir sistemi (SSS) etkileri riski yüksektir Bradikardi ve ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Hipertansiyonun rutin tedavisinde önerilmez. Klonidin antihipertansif olarak öncelikli kullanılmamalıdır.	Antihipertansif olarak kullanılmamalıdır
Disopiramid	Güçlü bir negatif inotrop tur; kalp yetmezliğini tetikleyebilir. Güçlü bir antikolinerjiktir; diğer antiaritmik ilaçlar tercih edilmelidir	Kullanılmamalıdır
Dronedaron	Sürekli atriyal fibrilasyon veya dekompanze kalp yetmezliği olan ve dronaderon kullanan hastalarda kötü sonuçlar rapor edilmiştir	Sürekli atriyal fibrilasyon veya dekompanze kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır
Nifedipin, (hızlı salınım)	Hipotansiyona neden olabilir. Miyokard iskemiye tetikleyebilir. Spironolakton > 25 mg/gün- Günlük 25 mg’dan fazla kullanan kalp yetmezliği olan yaşlılarda hiperkalemi riski yüksektir- Kalp yetmezliği veya $KrCl<30$ mL/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır	Kullanılmamalıdır

Tablo 4: İlaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar

Hastalık/Sendrom ilişkisine göre	İlaç	Gerekçe	Öneri
Hipertansiyon	(Alfa-1 blokörleri) Doksazosin Prazosin Terazosin	Ortostatik hipotansiyon riski yüksektir. Hipertansiyonun rutin tedavisinde önerilmez Alternatif ajanlar üstün risk/yarar profiline sahiptir	Kullanılmamalıdır
Kalp Yetmezliği	NSAİİ COX-2 inhibitörleri Nondihidropridin kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, verapamil) Tiyazolidinedionlar (Pioglitazon, rosiglitazon) Silostazol Dronedaron	Sıvı retansiyonunu tetikleyebilir ve/veya kalp yetmezliğini kötüleştirebilir	Kullanılmamalıdır
Senkop	Asetilkolinesteraz inhibitörleri Periferik alfa-1 blokerler - Doksazosin - Prazosin - Terazosin Üçüncül trisiklik antidepresanlar Klorpromazin, Tioridazin Olanzapin	Ortostatik hipotansiyon ve bradikardi riskini artırır	Kullanılmamalıdır

“**Hastalık-İlaç**” grubunda yalnızca aşağıda belirtilen ilaçları içeren reçeteler 2015-2016 yıllarında 65 yaş ve üstüne yazılmış olup bu tez kapsamında bunlar değerlendirmeye alınmıştır:

- Hipertansiyonda: terazosin ve doksazosin
- Kalp yetmezliğinde: silostazol, diklofenak, diflunisal, diltiazem, etodolak, ibuprofen, indometazin, ketoprofen, mefenamik asid, meloksikam, naproksen, oksaprozin, pioglitazon, piroksikam ve verapamil
- Senkopta: silazapril, perindopril ve olanzapin

3. İlaç-ilaç etkileşimine bağlı potansiyel uygunsuz ilaçlar (Tezde “İlaç-İlaç” olarak geçecektir)

- Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) - Amilorid
- ACEI - Triamteren
- Kıvrım Diüretikler - Lityum
- Kıvrım Diüretikler - Periferik alfa-1 blokerler
- Varfarin - Amiodaron
- Varfarin - NSAII

Yukarıda yer alan ilaçların “uygunsuzluk rasyoneli” Beers kriterlerine göre aşağıdaki tabloda açıklanmıştır (**Tablo 5**).

Yukarıda yer alan ilaçlardan yalnızca aşağıda listelenmiş ilaç gruplarını içeren reçeteler 2015-2016 yıllarında 65 yaş ve üstüne birlikte yazılmış ve değerlendirmeye alınmıştır.

- diklofenak – varfarin
- diflunisal – varfarin
- etodolak – varfarin
- ibuprofen – varfarin
- indometasin – varfarin
- ketaprofen – varfarin
- lityum - kıvrım diüretikleri
- lityum – ACEI
- mefenamik asid – varfarin

- meloksikam – varfarin
- naproksen – varfarin
- oksaprozin – varfarin
- periferik alfa blok - kıvrım diüretikleri
- piroksikam – varfarin
- tolmetin – varfarin
- amiadoron - varfarin

4. Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar:

Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar, aspirin, digoksin ve amiodarondur.

Yukarıda yer alan ilaçların “uygunsuzluk rasyoneli” Beers kriterlerine göre aşağıdaki tabloda açıklanmıştır (**Tablo 6**).

Yukarıdaki dördüncü başlıkta yer alan “Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar” belli durumlarda uygun olabileceği için, ayrı bir grup olarak ele alınmış, kalan ilk 3 grup “Toplam potansiyel uygunsuz ilaç” kullanımı olarak değerlendirilmiştir ve tezde “**TPUİ**” olarak isimlendirilmiştir.

Tablo 5: İlaç-ilaç etkileşimine bağlı potansiyel uygunsuz ilaçlar

Hedef ilaç ve sınıfı	Etkileyen ilaç ve sınıfı	Gerekçe	Öneri
ACE inhibitörleri	Amilorid ve Triamteren	Hiperkalemi riski	Rutin kullanımdan kaçınılmalı
Lityum	Kıvrım diuretikleri	Lityum toksisitesinde artış	Kullanılmaz Lityum konsantrasyonu takip edilmeli
Periferik alfa-1 blokerler	Kıvrım diuretikleri	Yaşlı kadınlarda idrar kaçırmada artış	Yaşlı kadınlarda kullanılmamalı
Varfarin	Amiodaron	Kanama riskinde artış	Kullanılmaz
Varfarin	NSAII	Kanama riskinde artış	Kullanınca INR ile takip yapılmalı

Tablo 6: Yaşlılarda dikkatle kullanılması gereken potansiyel uygunsuz ilaçlar

İlaç	Gerekçe	Öneri
Aspirin (kardiak olay önlenmesi için)	≥ 80 yaş bireylerde fayda/zarar ilişkini gösteren yeterli kanıt olmaması	≥ 80 yaş bireylerde dikkatle kullanım
Digoksin > 0,125 mg/gün	Atrial fibrilasyonda ve kalp yetmezliğinde ilk sıra ilaç olarak kullanılmamalı. Günlük dozu 0.125 mg'ın üzerinde olmamalı. Yüksek dozda kullanımı ek bir yarar sağlamaz ve toksisite riskini artırabilir Düşük renal klerens toksik etki riskinin artmasına neden olabilir	Atrial fibrilasyonda ilk sıra ilaç olarak kullanılmamalıdır
Amiodaron	Sinüs ritminin kontrolünde etkilidir ancak atrial fibrilasyonda kullanılan diğer antiaritmiklerden daha fazla toksisiteye neden olur. Aynı anda kalp yetmezliği varsa ve hız kontrolünden çok ritm kontrolü ön planda ise tercih edilebilir. Veriler pek çok yaşlı bireyde hız kontrolünün ritim kontrolünden daha iyi yarar/zarar dengesi sağladığını öne sürmektedir Amiodaron, tiroid hastalıkları, pulmoner bozukluklar ve QT aralığında uzama dâhil, çoklu toksisite ile ilişkilidir	Kalp yetmezliğinin olmadığı atriyal fibrilasyonun tedavisinde ilk sıra ilaç olarak kullanılmamalıdır.

3.2. İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflaması (İBBS)

RBS üzerinden elde edilen veriler, biyoistatistik yönden 12 NUTS bölgesi esas alınarak değerlendirilmiştir. İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflaması (İBBS)–*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. NUTS sınıflaması 2002 tarihinde kabul edilmiş ve o tarihten bu yana kullanılmaktadır (111).

Türkiye’nin AB üyelik sürecinde yerine getirmekle yükümlü olduğu kriterlerden biri İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırmasıdır. Uygulamanın amacı bölgesel politika çerçevesinin belirlenmesi, bölgelerin sosyo-ekonomik analizinin yapılması ve Avrupa düzeyinde karşılaştırılabilir bölgesel istatistik verilerin üretilmesi olarak tanımlanmıştır.

Ülkemizde 81 il Düzey-3 olarak tanımlanmış, ekonomik, sosyal ve coğrafi yönden benzerlik gösteren komşu iller ise bölgesel kalkınma planları ve nüfus büyüklükleri de dikkate alınarak Düzey-2 (26 adet) ve Düzey-1 (12 adet) bölgeleri belirlenmiştir. Araştırmamızda Düzey-1 (12 bölge) esas alınmıştır.

65 yaş ve üzeri nüfusun IBSS bölgelerine göre dağılımı “2018 Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi”nden (ADNKS) alınmıştır (111,112).



Şekil 1: İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırmasına (İBBS) göre Düzey-1 (12 adet) bölgeleri gösteren harita

Tablo 7: Türkiye istatistiki bölge birimleri sınıflaması (İBBS) düzey-1 bölgeleri

Kod	Kod	Düzyey-1 (12 bölge)	Düzyey-2 (26 alt bölge)	Düzyey-3 (81 il)
TR1	TR10	İstanbul	İstanbul alt bölgesi	İstanbul
TR2	TR21	Batı Marmara	Tekirdağ alt bölgesi	Tekirdağ, Edirne, Kırklareli
	TR22		Balıkesir alt bölgesi	Balıkesir, Çanakkale
TR3	TR31	Ege	İzmir alt bölgesi	İzmir
	TR32		Aydın alt bölgesi	Aydın, Denizli, Muğla
	TR33		Manisa alt bölgesi	Manisa, Afyonkarahisar, Kütahya, Uşak
TR4	TR41	Doğu Marmara	Bursa alt bölgesi	Bursa, Eskişehir, Bilecik
	TR42		Kocaeli alt bölgesi	Kocaeli, Sakarya, Düzce, Bolu, Yalova
TR5	TR51	Batı Anadolu	Ankara alt bölgesi	Ankara
	TR52		Konya alt bölgesi	Konya, Karaman
TR6	TR61	Akdeniz	Antalya alt bölgesi	Antalya, Isparta, Burdur
	TR62		Adana alt bölgesi	Adana, Mersin
	TR63		Hatay alt bölgesi	Hatay, Kahramanmaraş, Osmaniye
TR7	TR71	Orta Anadolu	Kırıkkale alt bölgesi	Kırıkkale, Aksaray, Niğde, Nevşehir, Kırşehir
	TR72		Kayseri alt bölgesi	Kayseri, Sivas, Yozgat
TR8	TR81	Batı Karadeniz	Zonguldak alt bölgesi	Zonguldak, Karabük, Bartın
	TR82		Kastamonu alt bölgesi	Kastamonu, Çankırı, Sinop
	TR83		Samsun alt bölgesi	Samsun, Tokat, Çorum, Amasya
TR9	TR90	Doğu Karadeniz	Trabzon alt bölgesi	Trabzon, Ordu, Giresun, Rize, Artvin, Gümüşhane
TRA	TRA1	Kuzeydoğu Anadolu	Erzurum alt bölgesi	Erzurum, Erzincan, Bayburt
	TRA2		Ağrı alt bölgesi	Ağrı, Kars, Iğdır, Ardahan
TRB	TRB1	Ortadoğu Anadolu	Malatya alt bölgesi	Malatya, Elazığ, Bingöl, Tunceli
	TRB2		Van alt bölgesi	Van, Muş, Bitlis, Hakkâri
TRC	TRC1	Güneydoğu Anadolu	Gaziantep alt bölgesi	Gaziantep, Adıyaman, Kilis
	TRC2		Şanlıurfa alt bölgesi	Şanlıurfa, Diyarbakır
	TRC3		Mardin alt bölge	Mardin, Batman, Şırnak, Siirt

3.3. İstatistik:

Bu tez çalışması kesitsel farmakoepidemiolojik bir araştırmadır. Araştırmamızın evrenini, Türkiye genelinde 2015-2016 yıllarında, 65 yaş ve üzerindeki kadın ve erkek hastalara aile hekimleri tarafından yazılan tüm reçeteler oluşturmaktadır.

Hesaplamalar, geriatrik popülasyonda potansiyel uygunsuz şekilde yazılan KVS ilacı içeren reçetelerin, toplam yazılan reçetelere oranları üzerinden yapılmıştır. Potansiyel uygunsuz bir ilaç, aynı hastaya, 2015 ve 2016 yıllarında birden fazla kez yazılmış olabilir. Çalışmamızda hasta sayıları değil, potansiyel uygunsuz ilaç (PUİ) içeren reçete sayıları kullanılmış olup, potansiyel uygunsuz ilacın kullanım sıklığı ortaya konmuştur. Bir reçete, birden fazla PUİ içerebilir. Örneğin aynı reçetede (tek bir reçetede) 2 farklı PUİ varsa, sistem onu 2 reçete olarak görmektedir. Bu durumda Türkiye genelinde yazılan PUİ içeren reçete sayısı, gerçekte olandan daha fazla hesaplanmaktadır. Ancak, her bir PUİ tek tek sayıldığından (sistem her bir potansiyel uygunsuz ilacı tek bir reçete olarak saydığından), toplamda geriatrik popülasyona ne kadar ya da kaç kez potansiyel uygunsuz ilaç yazıldığı bilgisi tam olarak doğrudur. Çalışma verilerinde hasta adları olmadığından aynı hastaya yazılmış reçetelerdeki PUİ sayılarının, tekrarlanan reçeteler nedeniyle kişi başına düşen PUİ sayısını yansıtmayabileceği akılda bulundurulmalıdır. Çalışmanın amacı da gerçekte reçete saymak değil, reçete sayıları üzerinden yaşlılarda kaç kez potansiyel uygunsuz ilaç yazıldığını sayabilmektir.

Yalnızca, her bir PUİ içeren reçete sayısının (örneğin rezerpin içeren reçete sayısı), toplam PUİ içeren reçete sayısına (KVS için tüm PUİ reçeteleri) oranında yanılma payı mevcuttur. Bu oran ise, her bir PUİ içeren reçetenin, toplamın ne kadarını oluşturduğu bilgisidir ki bu hesaplamada hep aynı toplam PUİ değeri kullanıldığından, farklı PUİ'lar için de aynı yanılma payı geçerlidir.

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

1. Reçetelerin yazıldığı İBBS bölgelerine göre
2. Reçete yazan hekimin uzman veya pratisyen aile hekimi olma durumuna göre
3. Hastaların cinsiyete göre
4. Hastaların yaş gruplarına göre (65-79; 80 ve üzeri)

1.basamak sağlık kuruluşunda görev yapan hekimler; lisans sonrası pratisyen, 3 yıllık aile hekimliği uzmanlığını tamamlayanlar ise uzman olarak ifade edilmiştir.

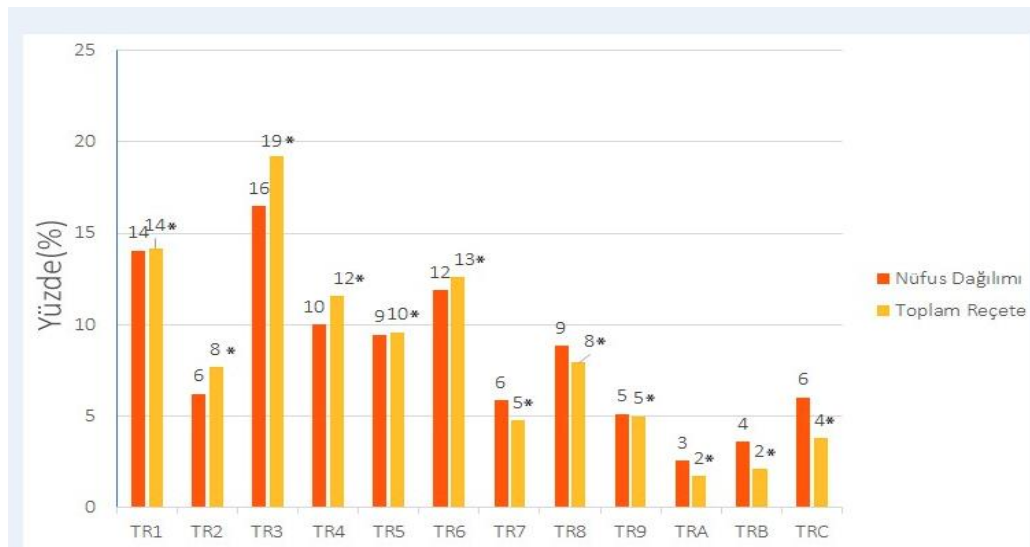
Araştırmada kullanılan tanımlayıcı istatistikler; kategorik sınıflar için sıklık ve yüzde verilerek yorumlanmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı kullanılarak yapılmış ve 0.05 istatistiksel anlamlı düzey olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalar uygunsuz ilaç içeren reçete sayıları üzerinden yapılmıştır. Yıllara göre değişimler için ortanca değerler incelenmiş, gruplar arasındaki yıllara göre farklılık Mann Whitney-U testi ile yorumlanmıştır. İlgili testler için grafikler MS Excel uygulaması ile hazırlanmış ve yorumlanmıştır. Ayrıca bu oranlar 2016'daki TÜİK nüfus oranları üzerinden gerçek oranlarla da karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında oluşan farklar ki-kare analizi ile karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR:

4.1. Reçete Sayı ve Dağılımı

KVS ilaçlarının yaşlılarda uygunsuz kullanımı 2015 ve 2016 yılları için incelenmiş ve toplamda aile hekimleri tarafından 65.249.804 reçete yazıldığı görülmüştür. 2015 yılında 65 yaş ve üzeri bireylere 33.161.386 adet, 2016 yılında ise 32.088.418 adet reçete yazılmıştır. KVS açısından potansiyel uygunsuz ilaç içeren reçete sayısında ve toplam reçete sayısında ortanca olarak yıllara göre farklılık olmakla birlikte bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$, Mann Whitney-U). Tüm veriler 2015 ve 2016 yıllarının toplamı üzerinden verilmiştir.

Türkiye çapında 2015-2016 yıllarında 65 yaş ve üstündeki bireylere yazılan toplam 65.249.804 adet reçetenin %93,19'u pratisyen aile hekimleri tarafından, geri kalan %6,81'i uzman aile hekimleri tarafından yazılmıştır. Reçete yazılanların %77,83'si 65-79 yaş arasındadır. Reçetelerin %58,48'inin kadınlara yazıldığı görülmektedir (Cinsiyeti reçete bilgi sistemine girilmemiş olan 761 adet reçete vardır). TR2 (Batı Marmara), TR3 (Ege), TR4 (Doğu Marmara), TR5 (Batı Anadolu), TR6 (Akdeniz) bölgelerinde beklenenden daha fazla (gerçek nüfus oranından daha fazla) reçete yazıldığı izlenmektedir. TRB (Ortadoğu anadolu) bölgesinde ise nüfusa göre reçete oranı %50 daha azdır (Şekil 2, Tablo 8).



Şekil 2: Nüfusun ve toplam reçete sayılarının IBBS bölgelerine göre yüzde dağılımı. Kırmızı bar 65 yaş ve üzeri nüfusu, sarı bar ise 65 yaş ve üzerine yazılan toplam reçeteyi göstermektedir. 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. * $p<0.001$, "Nüfus Dağılım" grubunda farklı Ki-kare.

Tablo 8: 2015-2016 yıllarında 65 yaş ve üstündeki bireylere yazılan toplam reçetelerin hekim, cinsiyet, yaş ve İBBS açısından dağılımı

Genel	Açıklama	Sayı	%
Toplam	Toplam Reçete	65.249.804	100
Aile Hekimi	Pratisyen	60.808.851	93,19
	Uzman	4.440.953	6,81
Cinsiyet	Kadın	38.161.035	58,48
	Erkek	27.088.008	41,51
Yaş	65-79	50.786.715	77,83
	>80	14.463.089	22,17
İBBS	TR1 İstanbul	9.255.891	14,19
	TR2 Batı Marmara	5.006.732	7,67
	TR3 Ege	12.525.048	19,20
	TR4 Doğu Marmara	7.548.558	11,57
	TR5 Batı Anadolu	6.260.274	9,59
	TR6 Akdeniz	8.210.900	12,58
	TR7 Orta Anadolu	3.100.467	4,75
	TR8 Batı Karadeniz	5.163.758	7,91
	TR9 Doğu Karadeniz	3.244.930	4,97
	TRA Kuzeydoğu Anadolu	1.117.097	1,71
	TRB Ortadoğu anadolu	1.359.178	2,08
	TRC Güneydoğu Anadolu	2.456.971	3,77

KVS açısından “Potansiyel Uygunsuz İlaç” içeren reçeteler, tezin yöntem bölümünde de belirtildiği gibi (Beers kriterlerine göre) aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Organ-sistem, tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar (Tezde “**PUI**” olarak geçmektedir);
2. İlaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar (Tezde “**Hastalık-İlaç**” olarak geçmektedir)
 - 2A: Hipertansiyonda uygunsuz ilaçlar;
 - 2B: Kalp yetmezliğinde uygunsuz ilaçlar;
 - 2C: Senkopta uygunsuz ilaçlar;

3. İlaç-ilaç etkileşimine bağlı potansiyel uygunsuz ilaçlar (Tezde “**İlaç-İlaç**” olarak geçmektedir).

4. Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar

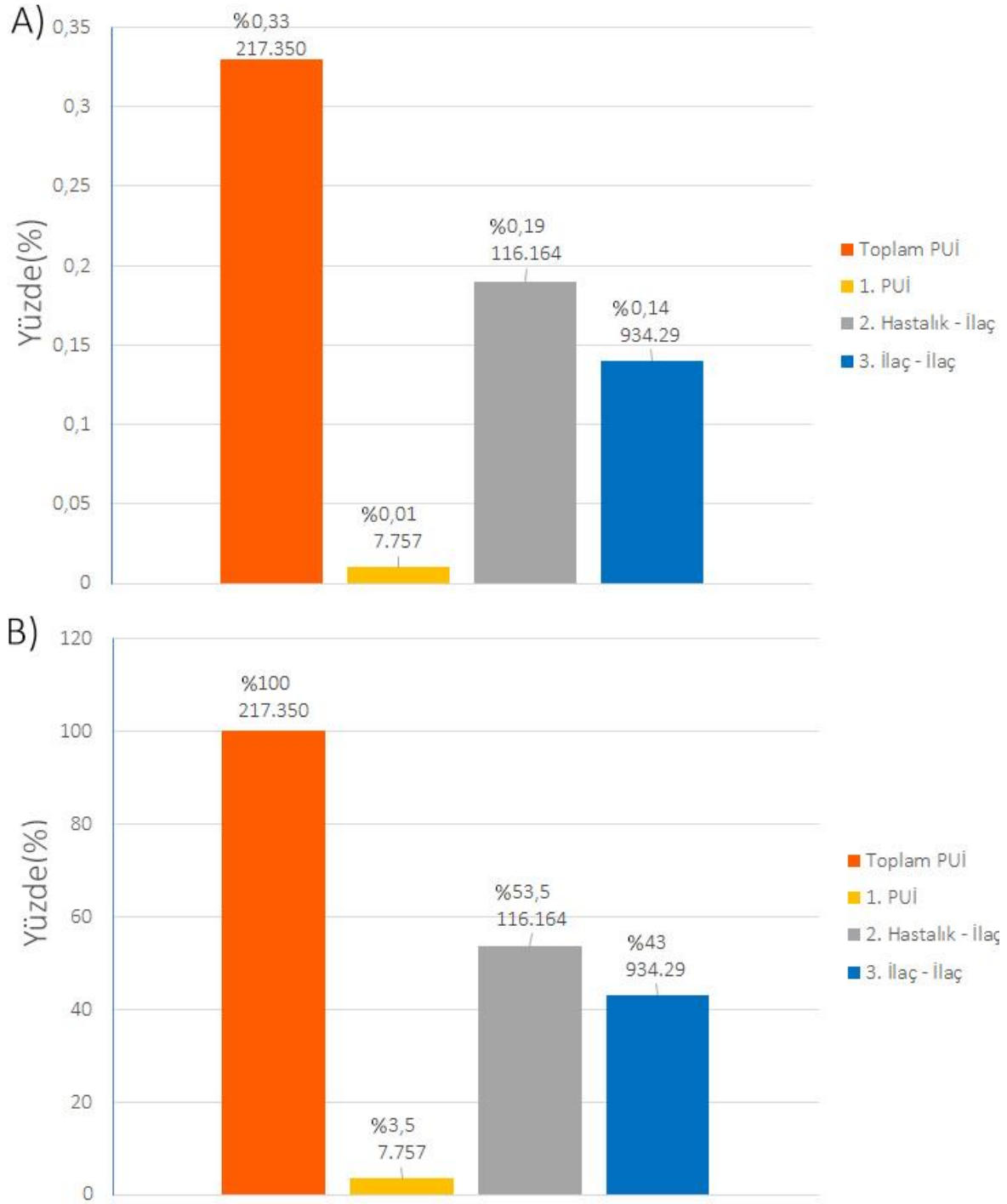
Yukarıdaki dördüncü başlıkta yer alan “Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar” belli durumlarda uygun olabileceği için, ayrı bir grup olarak ele alınmış, kalan ilk 3 grup “Toplam potansiyel uygunsuz ilaç” kullanımı olarak değerlendirilmiştir ve tezde “**TPUİ**” olarak isimlendirilmiştir.

4.2. Uygunsuz İlaç İçeren Reçete Sayıları ve Dağılımı

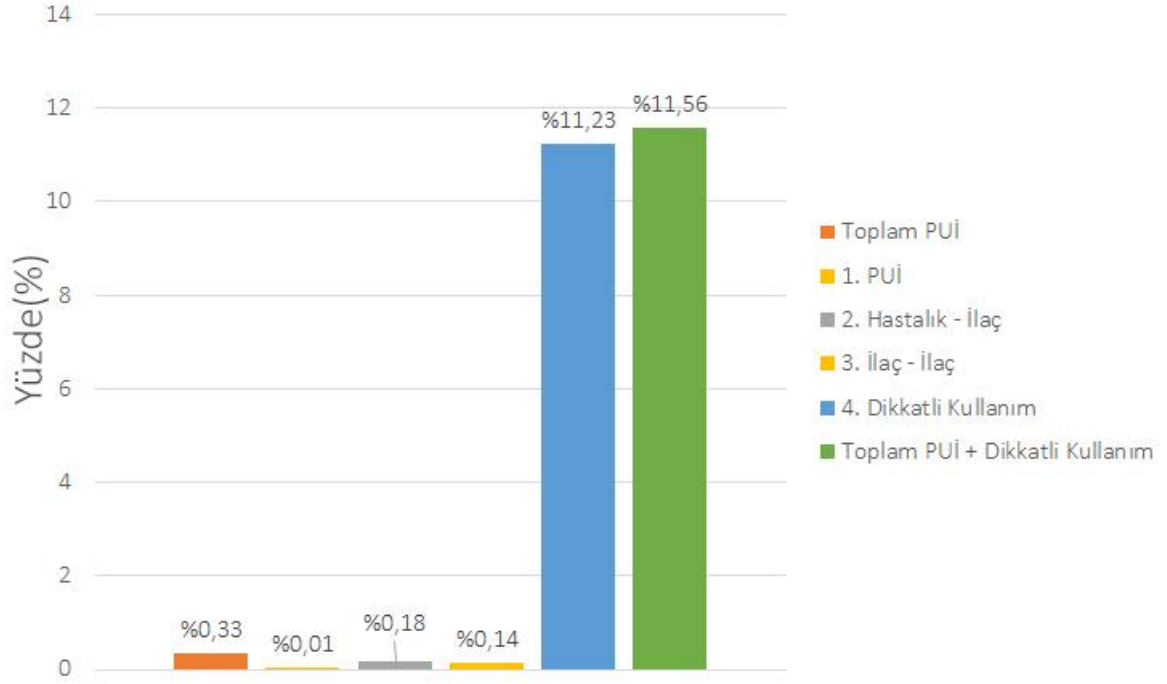
TPUİ içeren reçete sayısı 217.350 olarak bulunmuştur (**Tablo 9**). Bu sayı 2015 ve 2016 yıllarında toplam yazılan 65.249.804 reçetenin %0,33’ünü oluşturmaktadır (**Şekil 3A**). TPUİ yüzdesinin (%0,33) alt gruplara dağılımına bakıldığında, %0,01’i PUI, %0,18’i “hastalık-ilaç”, %0,14’ü ise “ilaç-ilaç” etkileşimi tipinde uygunsuzlukları içermektedir (**Şekil 3A**). TPUİ içeren 217.350 reçetenin yüzdesi olarak değerlendirdiğimizde, potansiyel uygunsuzların %3,50’ini PUI grubu, %53,50’ini “hastalık-ilaç”, %43’ünü ise “ilaç-ilaç” grubu oluşturmaktadır (**Şekil 3B**).

Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar, toplam yazılan 65.249.804 e-reçetenin %11,23’ünü oluşturmaktadır (**Şekil 4**). Tez kapsamında araştırılan tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde ise, Beers kriterlerine göre KVS ilaçlarının yaşlılarda potansiyel uygunsuz kullanım oranının %11,56’ya kadar yükselebileceği izlenmektedir (**Şekil 4**).

Toplam 217.350 olarak bulunan TPUİ içeren reçetelerin %91,91’i pratisyen aile hekimleri tarafından yazılmıştır. Bu reçetelerin %76,03’ü 65-79 yaş arasındaki hastalara, %55,10’i erkek hastalara yazılmıştır. TPUİ içeren reçetelerin en çok yazıldığı bölgeler incelendiğinde %19,30’i TR1 (İstanbul) bölgesinde, %14,65’si TR5 (Batı Anadolu) bölgesindedir. Diğer taraftan, sadece %1,23’ü TRA (Kuzeydoğu Anadolu) bölgesinde ve %1,40’i TRB (Ortadoğu Anadolu) bölgesinde yazılmıştır (**Tablo 9**).



Şekil 3: Toplam Potansiyel Uygunuz İlaç (TPUI) kullanımı ve alt gruplara göre dağılımı. PUI: Organ-sistem, tedavi kategorisine göre potansiyel uygunuz ilaçlar; Hastalık-İlaç: İlaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre potansiyel uygunuz ilaçlar; İlaç-İlaç-ilaç etkileşimine bağlı potansiyel uygunuz ilaçlar. 3A: TPUI içeren reçetelerin, tüm reçetelere oranının yüzde olarak alt gruplara dağılımı; 3B: TPUI içeren toplam reçete sayısının yüzde olarak alt gruplara dağılımı.

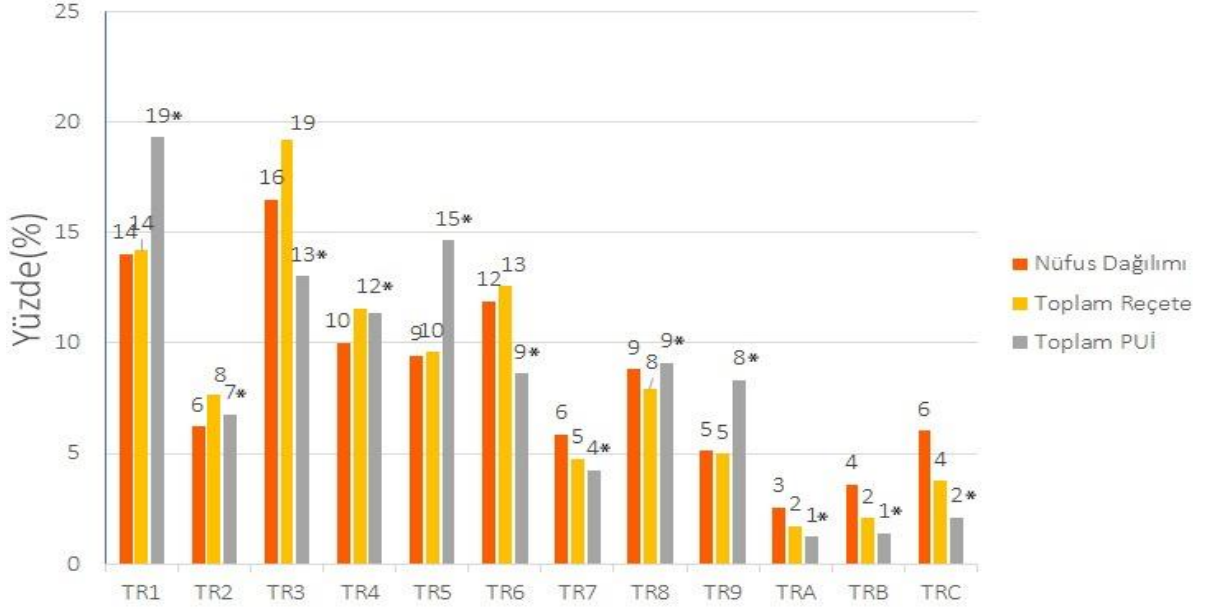


Şekil 4: Toplam Potansiyel Uygunsuz İlaç (TPUI) kullanımının, dikkatli kullanılması gereken ilaçlarla beraber değerlendirildiği yüzde dağılımı. PUI: Organ-sistem, tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar; Hastalık-İlaç: İlaç-hastalık veya ilaç-sendro ilişkisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar; İlaç-İlaç: İlaç-ilaç etkileşimine bağlı potansiyel uygunsuz ilaçlar.

Tablo 9: Toplam potansiyel uygunsuz ilaç (TPUİ) kullanımı

Genel	Açıklama	Sayı	%
Toplam	Toplam PUI (TPUİ)	217.350	100
Aile Hekimi	Pratisyen	199.761	91,91
	Uzman	17.589	8,09
Cinsiyet	Kadın	97.582	44,90
	Erkek	119.768	55,10
Yaş	65-79	165.258	76,03
	>80	52.092	23,97
IBBS	TR1 İstanbul	41.919	19,30
	TR2 Batı Marmara	14.691	6,76
	TR3 Ege	28.333	13,04
	TR4 Doğu Marmara	24.593	11,32
	TR5 Batı Anadolu	31.827	14,65
	TR6 Akdeniz	18.678	8,60
	TR7 Orta Anadolu	9.198	4,23
	TR8 Batı Karadeniz	19.761	9,10
	TR9 Doğu Karadeniz	18.047	8,31
	TRA Kuzeydoğu Anadolu	2.664	1,23
	TRB Ortadoğu Anadolu	3.046	1,40
	TRC Güneydoğu Anadolu	4.593	2,11

IBBS bölgelerine göre TPUİ içeren reçete sayısı ile (217.350) toplam reçete sayısını (65.249.804) karşılaştırdığımızda bölgelerde istatistiksel olarak fark elde edilmiştir (**Şekil 5**). Örneğin 65.249.804 toplam reçetenin %14'ü TR1 (İstanbul) bölgesinde yazılmışken, 217.350 adet TPUİ içeren reçetenin %19'u bu bölgede yazılmıştır. TR1 bölgesi gibi, TR5 (Batı Anadolu), TR8 (Batı Karadeniz) ve TR9'da (Doğu Karadeniz) toplam yazılan reçeteye oranla çok daha fazla potansiyel uygunsuz reçetenin yazıldığı görüşmüştür. Buna karşın, kalan bölgelerde (TR2, TR3, TR4, TR6, TR7, TRA, TRB ve TRC) TPUİ içeren reçete oranları, toplam reçete oranından daha düşük bulunmuştur (**Şekil 5**).



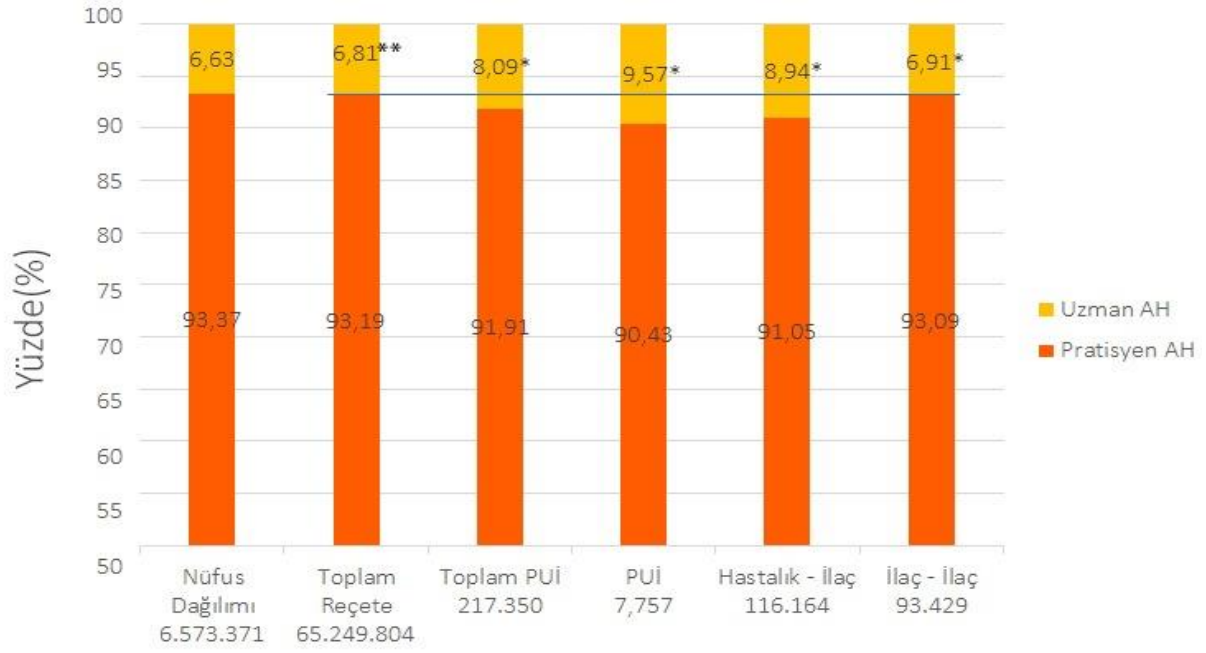
Şekil 5: Nüfusun, toplam reçetelerin ve toplam potansiyel uygunsuz ilaç kullanımlarının IBBS bölgelerine göre yüzde dağılımı. Kırmızı bar 65 yaş ve üzeri nüfusu, sarı bar ise 65 yaş ve üzerine yazılan toplam reçeteyi, gri bar TPUI'yi göstermektedir. TR1 İstanbul, TR2 Batı Marmara, TR3 Ege, TR4 Doğu Marmara, TR5 Batı Anadolu, TR6 Akdeniz, TR7 Orta Anadolu, TR8 Batı Karadeniz, TR9 Doğu Karadeniz, TRA Kuzeydoğu Anadolu, TRB Ortadoğu Anadolu, TRC Güneydoğu Anadolu. * $p < 0.001$, "Toplam Reçete" grubundan farklı, Ki-kare.

Tablo 9’da verilmiş olan TPUİ içeren reçeteleri, tablo 8’de sunulan toplam reçete sayısı verileri ile kıyasladığımızda hekim profili, yaş aralığı ve cinsiyet açısından fark olduğu izlenmiştir ve bu farklar şekil 6, 7 ve 8’de sunulmuştur.

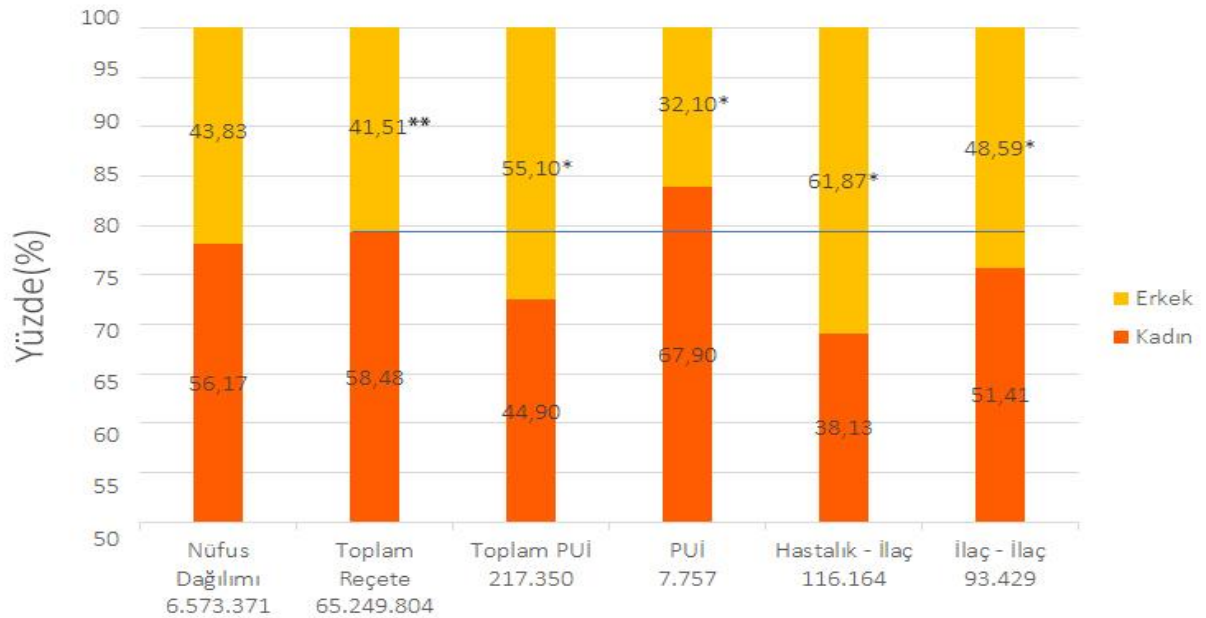
2015-2016 yıllarında toplam aile hekimi sayısı ortalama olarak 22.268’dir (**Şekil 6**). Bu sayının %93,37’sini pratisyen aile hekimleri, %6,63’ünü ise uzman aile hekimleri oluşturmaktadır. Ortalama olarak 22.268 adet aile hekimi, geriyatrik popülasyona iki yıl süresince 65 milyondan fazla reçete yazmışlardır. Toplam yazılan 65.249.804 reçetenin %6,81’i uzman aile hekimleri tarafından yazılmışken, TPUİ içeren reçetelerin %8.09’unu, PUİ içeren reçetelerin de %9,57’sini uzmanların yazdığı görülmüştür. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bilgi uzman aile hekimlerinin TPUİ ve PUİ içeren reçeteleri daha fazla yazdığını göstermektedir (**Şekil 6**).

TUİK verilerine göre 2015-2016 yıllarında 65 yaş ve üstü erkek ve kadın bireylerin toplam nüfusu ortalama olarak 6.573.371’dir. Bu rakamın %56,17’sini kadınlar oluşturmaktadır. Araştırmanın yapıldığı iki yıl boyunca toplam yazılan reçete sayısının 65.249.804 olduğu bilindiğine göre, iki yıl boyunca yaşlı bireylere 9.97 reçete (yaklaşık 10 reçete), yılda ise ortalama 5 reçete yazıldığı öngörülebilir. Araştırmamızda, toplam yazılan 65.249.804 reçetenin %58,48’i kadınlara yazılmıştır. PUİ, hastalık-ilaç ve ilaç-ilaç gruplarının toplamını oluşturan TPUİ içeren reçetelerin %55.10’u erkeklere yazılmış görünmektedir. Tek başına PUİ grubuna bakıldığında ise %67,9’unun kadınlara yazıldığı izlenmiştir. Bu fark istatistiksel anlamlıdır ($p<0.01$). (**Şekil 7**).

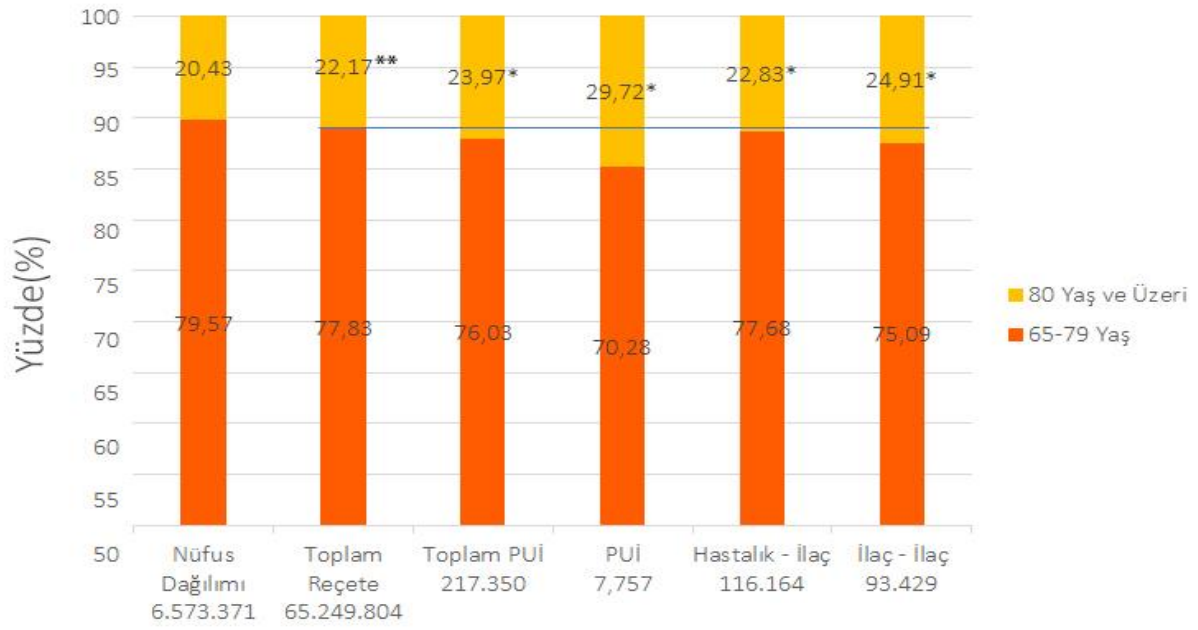
TUİK verilerine göre yaşlı nüfusun kendi içindeki dağılımına bakıldığında zaman, 65-79 yaş arası oranının %79,57 olduğu, 80 yaş ve üzerinin ise %20.43’lük bir payı kapsadığı görülmektedir. Toplamda yazılan 65.249.804 reçetenin ise %22,17’si 80 yaş ve üzerine yazılmıştır. Potansiyel uygunsuz reçeteleme yönünden bakıldığında, tüm gruplarda (TPUİ, PUİ, hastalık-ilaç, ilaç-ilaç) 80 yaş ve üzerine daha fazla potansiyel uygunsuz ilaç yazıldığı izlenmektedir. Bu oranlar sırasıyla TPUİ için %23,97, PUİ için %29,72, hastalık-ilaç grubu için %22,83 ve ilaç-ilaç grubu için ise %24,91’dir (**Şekil 8**).



Şekil 6: Uzman ve pratisyen aile hekimleri tarafından yazılan reçete oranları açısından, TPUI, PUI, hastalık- ilaç ve ilaç-ilaç gruplarının toplam reçete grubu ile arasındaki fark, X eksenine paralel olarak çizilen çizgi ile görsel olarak ifade edilmiştir. Çizginin altında kalan sarı bar oranı arttıkça ilgili grupta uzman aile hekimleri tarafından yazılan reçete oranı artmaktadır. * $p<0.001$ “Toplam Reçete” grubundan farklı, ** $p<0.001$ “Nüfus Dağılımı” grubundan farklı, Ki-kare.



Şekil 7: 65 yaş ve üstü erkek ve kadın bireylere yazılan reçete oranları açısından, TPUI, PUI, hastalık-ilaç ve ilaç-ilaç gruplarının toplam reçete grubu ile arasındaki fark, X eksenine paralel olarak çizilen çizgi ile görsel olarak ifade edilmiştir. Çizginin altında kalan sarı bar oranı arttıkça ilgili grupta erkek bireylere yazılan reçete oranı artmaktadır. * $p<0.001$ “Toplam Reçete” grubundan farklı, ** $p<0.001$ “Nüfus Dağılımı” grubundan farklı, Ki-kare.



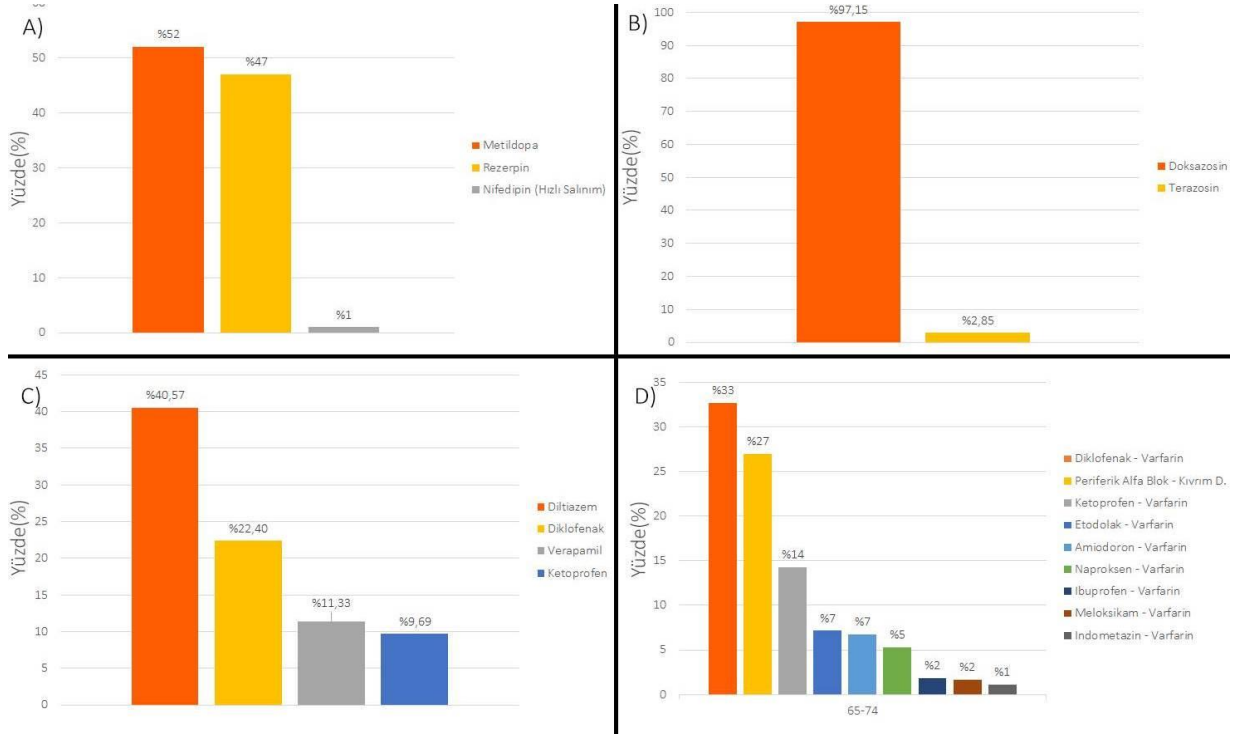
Şekil 8: Yaş gruplarına göre yazılan reçete oranları açısından, TPUI, PUI, hastalık-ilaç ve ilaç-ilaç gruplarının toplam reçete grubu ile arasındaki fark, X eksenine paralel olarak çizilen çizgi ile görsel olarak ifade edilmiştir. Çizginin altında kalan sarı bar oranı arttıkça ilgili grupta 80 yaş ve üstü bireylere yazılan reçete oranı artmaktadır. * $p<0.001$ “Toplam Reçete” grubundan farklı, ** $p<0.001$ “Nüfus Dağılımı” grubundan farklı, Ki-kare.

Organ-sistem, tedavi kategorisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar (**PUI grubu**) nifedipin (hızlı salınım), metildopa ve rezerpindir. Bu gruptaki ilaçların %67,90’ının kadınlara yazıldığı, %70,28’inin 65-79 yaş arasındaki hastalara yazıldığı ve %90,43’ünün pratisyen aile hekimleri tarafından yazıldığı görülmüştür (**Tablo 10**). PUI içeren reçetelerin en çok yazıldığı bölgeler %35,08 ile TR1 (İstanbul), %12,43 ile TR4 (Doğu Marmara) bölgesidir. Diğer taraftan, sadece %0,64’ü TRA (Kuzeydoğu Anadolu) bölgesinde ve %0,81’i TRB (Ortadoğu Anadolu) bölgesinde yazılmıştır (**Tablo 10**).

Nifedipin (hızlı salınım), metildopa ve rezerpin arasında en çok yazılan %52 oranı ile metildopadır (**Şekil 9A**).

Tablo 10: Potansiyel uygunsuz ilaç (PUI) kullanımı

Genel	Açıklama	Sayı	%
Toplam	PUI	7.757	100
Aile Hekimi	Pratisyen	7.015	90,43
	Uzman	742	9,57
Cinsiyet	Kadın	5.267	67,90
	Erkek	2.490	32,10
Yaş	65-79	5.452	70,28
	>80	2.305	29,72
İBBS	TR1 İstanbul	2.721	35,08
	TR2 Batı Marmara	648	8,35
	TR3 Ege	884	11,40
	TR4 Doğu Marmara	964	12,43
	TR5 Batı Anadolu	547	7,05
	TR6 Akdeniz	909	11,72
	TR7 Orta Anadolu	172	2,22
	TR8 Batı Karadeniz	258	3,33
	TR9 Doğu Karadeniz	355	4,58
	TRA Kuzeydoğu Anadolu	50	0,64
	TRB Ortadoğu Anadolu	63	0,81
	TRC Güneydoğu Anadolu	186	2,40



Şekil 9: **9A:** PUİ grubunda reçete edilen metildopa, rezerpin ve nifedipinin (hızlı salınım) kendi içinde yüzde dağılımı; **9B:** “Hastalık-İlaç” grubu içinde yer alan hipertansiyonda en çok potansiyel uygunsuz yazılan doksazosin ve terazosinin kendi içinde yüzde dağılımı; **9C:** “Hastalık-İlaç” grubu içinde yer alan kalp yetmezliğinde en çok potansiyel uygunsuz yazılan ilaçların kendi içinde yüzde dağılımı; **9D:** “İlaç-ilaç” grubunda en çok potansiyel uygunsuz yazılan ilaçların kendi içinde yüzde dağılımı.

İlaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar **(Hastalık-İlaç grubu)** hipertansiyon, kalp yetmezliği ve senkop tanıları için değerlendirilmiş ve bu grupta toplamda 116.164 reçete yazıldığı görülmüştür. Bu gruptaki ilaçların %61,87'sinin erkeklere yazıldığı, %77,17'sinin 65-79 yaş arasındaki hastalara yazıldığı ve %91,06'sının pratisyen aile hekimleri tarafından yazıldığı izlenmiştir. En çok yazıldığı bölgeler %19,49 ile TR1 (İstanbul), %16,92 ile de TR5 (Batı Anadolu) bölgesidir. Diğer taraftan, sadece %1,13'ü TRA (Kuzeydoğu Anadolu) bölgesinde ve %1,41'i TRB (Ortadoğu Anadolu) bölgesinde yazılmıştır **(Tablo 11)**. Hipertansiyonda potansiyel uygunsuz yazılan 2 ilaçtan en fazlası %97,15 ile doksazosindir **(Şekil 9B)**. TPUI'ler içinde en çok reçete edilen ilaç %47,63 ile yine doksazosin olmuştur **(Tablo 15)**.

Şekil 6'da izlendiği gibi toplam yazılan 65.249.804 reçetenin %6,81'i uzman aile hekimleri tarafından yazılmışken, "Hastalık-İlaç" grubunda yer alan reçetelerin %8,94'ini yazdığı görülmüştür. Bu bilgi uzman aile hekimlerinin, "Hastalık-İlaç" grubunda yer alan potansiyel uygunsuz reçeteleri daha fazla yazdığını göstermektedir. **(Tablo 11)**.

Şekil 7'de izlendiği gibi toplam yazılan 65.249.804 reçetenin %41,51'i erkeklere yazılmışken, "Hastalık-İlaç" grubunda yer alan reçetelerin %61,87'sinin yazıldığı görülmüştür. **(Tablo 11)**.

Şekil 8'de izlendiği gibi toplam yazılan 65.249.804 reçetenin %22,17'si 80 yaş ve üzerine yazılmışken, "Hastalık-İlaç" grubunda yer alan reçetelerin %22,83'ünün yazıldığı görülmüştür. Bu bilgi, 80 yaş ve üzerine uygunsuz ilaç yazılma oranının daha fazla olduğunu göstermektedir. **(Tablo 11)**.

Tablo 11: Hastalık-İlaç etkileşimi

Genel	Açıklama	Sayı	%
Toplam	Hastalık İlaç Etkileşimi	116.164	100
Aile Hekimi	Pratisyen	105.776	91,06
	Uzman	10.388	8,94
Cinsiyet	Kadın	44.288	38,13
	Erkek	71.876	61,87
Yaş	65-79	89.648	77,17
	>80	26.516	22,83
İBBS	TR1 İstanbul	22.636	19,49
	TR2 Batı Marmara	8.570	7,38
	TR3 Ege	11.987	10,32
	TR4 Doğu Marmara	12.788	11,01
	TR5 Batı Anadolu	19.655	16,92
	TR6 Akdeniz	7.877	6,78
	TR7 Orta Anadolu	4.127	3,55
	TR8 Batı Karadeniz	11.699	10,07
	TR9 Doğu Karadeniz	11.847	10,20
	TRA Kuzeydoğu Anadolu	1.308	1,13
	TRB Ortadoğu Anadolu	1.634	1,41
	TRC Güneydoğu Anadolu	2.036	1,75

İlaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre, hipertansiyonda uygunsuz ilaçlar olan terazosin ve doksazosin içeren reçete sayısı 106.553 olarak bulunmuştur. Bu gruptaki ilaçların %64,18'inin erkeklere yazıldığı, %78,77'sinin 65-79 yaş arasındaki hastalara yazıldığı ve %90,71'inin pratisyen hekimler tarafından yazıldığı görülmüştür. Hipertansiyonda uygunsuz ilaç içeren reçetelerin en çok yazıldığı bölgeler %20,07 ile TR1 (İstanbul), %17,10 ile de TR5 (Batı Anadolu) bölgesidir. Diğer taraftan, sadece %1,08'ü TRA (Kuzeydoğu Anadolu) bölgesinde ve %1,25'i TRB (Ortadoğu Anadolu) bölgesinde yazılmıştır (**Tablo 12**).

Tablo 12: Hipertansiyon Tanılı Hastalarda Hastalık İlaç Etkileşimli Reçeteler

Genel	Açıklama	Sayı	%
Toplam	Hipertansiyon	106.553	100
Aile Hekimi	Pratisyen	96.656	90,71
	Uzman	9.897	9,29
Cinsiyet	Kadın	38.166	35,82
	Erkek	68.387	64,18
Yaş	65-79	83.298	78,77
	>80	23.255	21,82
İBBS	TR1 İstanbul	21.381	20,07
	TR2 Batı Marmara	8.190	7,69
	TR3 Ege	10.530	9,88
	TR4 Doğu Marmara	11.959	11,22
	TR5 Batı Anadolu	18.224	17,10
	TR6 Akdeniz	7.335	6,88
	TR7 Orta Anadolu	3.553	3,33
	TR8 Batı Karadeniz	10.151	9,53
	TR9 Doğu Karadeniz	11.041	10,36
	TRA Kuzeydoğu Anadolu	1.150	1,08
	TRB Ortadoğu Anadolu	1.332	1,25
	TRC Güneydoğu Anadolu	1.707	1,60

İlaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre “Kalp yetmezliğinde potansiyel uygunsuz ilaç” içeren reçete sayısı 9606 olarak bulunmuştur. Bu gruptaki ilaçların %63,72’sinin kadınlara yazıldığı, %66,07’sinin 65-79 yaş arasındaki hastalara yazıldığı ve %94,89’unun pratisyen hekimler tarafından yazıldığı görülmüştür (**Tablo 13**). Bu grup içinde en çok yazılan %40,57 ile diltiazemdir (**Şekil 9C**). Kalp yetmezliğinde potansiyel uygunsuz ilaç içeren reçetelerin en çok yazıldığı bölgeler %16,10 ile TR8 (Batı Karadeniz), %15,17 ile de TR3 (Ege) bölgesidir. Diğer taraftan, sadece %1,64’ü TRA (Kuzeydoğu Anadolu) bölgesinde ve %3,14’ü TRB (Ortadoğu Anadolu) bölgesinde yazılmıştır (**Tablo 13**).

İlaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre “Senkopta potansiyel uygunsuz ilaç” içeren reçete sayısı sadece 5 adet olduğundan istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

“İlaç-ilaç” etkileşimine bağlı potansiyel uygunsuz ilaçlar grubunda toplamda 93.429 reçete yazılmıştır. Bu gruptaki ilaçların %51,41’inin kadınlara yazıldığı, %75,09’unun 65-79 yaş arasındaki hastalara yazıldığı ve %93,09’unun pratisyen aile hekimleri tarafından yazıldığı izlenmektedir (**Tablo 14**). Bu grup içinde en fazla birlikte reçete edilen iki ilaç %33 oranı ile diklofenak–varfarindir (**Şekil 9D**). TPUI’ler içinde de yine yüksek bir oran olan %14,07 ile diklofenak–varfarin birlikteliği, %11,60 ile periferik alfa bloker-kıvrım diüretikleri birlikteliği gözlenmiştir (**Tablo 15**). İlaç-ilaç etkileşimi içeren reçetelerin en çok yazıldığı bölgeler %17,73 ile TR1 (İstanbul), %16,55 ile de TR3 (Ege) bölgesidir. Diğer taraftan, sadece %1,40’ü TRA (Kuzeydoğu Anadolu) bölgesinde ve %1,44’ü TRB (Ortadoğu Anadolu) bölgesinde yazılmıştır (**Tablo 14**).

Tablo 13: Kalp yetmezliği tanılı hastalarda hastalık ilaç etkileşimli reçeteler

Genel	Açıklama	Sayı	%
Toplam	Kalp Yetmezliği	9.606	100
Aile Hekimi	Pratisyen	9.115	94,89
	Uzman	491	5,11
Cinsiyet	Kadın	6.121	63,72
	Erkek	3.485	36,28
Yaş	65-79	6.347	66,07
	>80	3.259	33,93
İBBS	TR1 İstanbul	1.253	13,04
	TR2 Batı Marmara	380	3,96
	TR3 Ege	1.457	15,17
	TR4 Doğu Marmara	829	8,63
	TR5 Batı Anadolu	1.430	14,89
	TR6 Akdeniz	542	5,64
	TR7 Orta Anadolu	573	5,97
	TR8 Batı Karadeniz	1.547	16,10
	TR9 Doğu Karadeniz	806	8,39
	TRA Kuzeydoğu Anadolu	158	1,64
	TRB Ortadoğu Anadolu	302	3,14
	TRC Güneydoğu Anadolu	329	3,42

Tablo 14: İlaç-İlaç etkileşimi

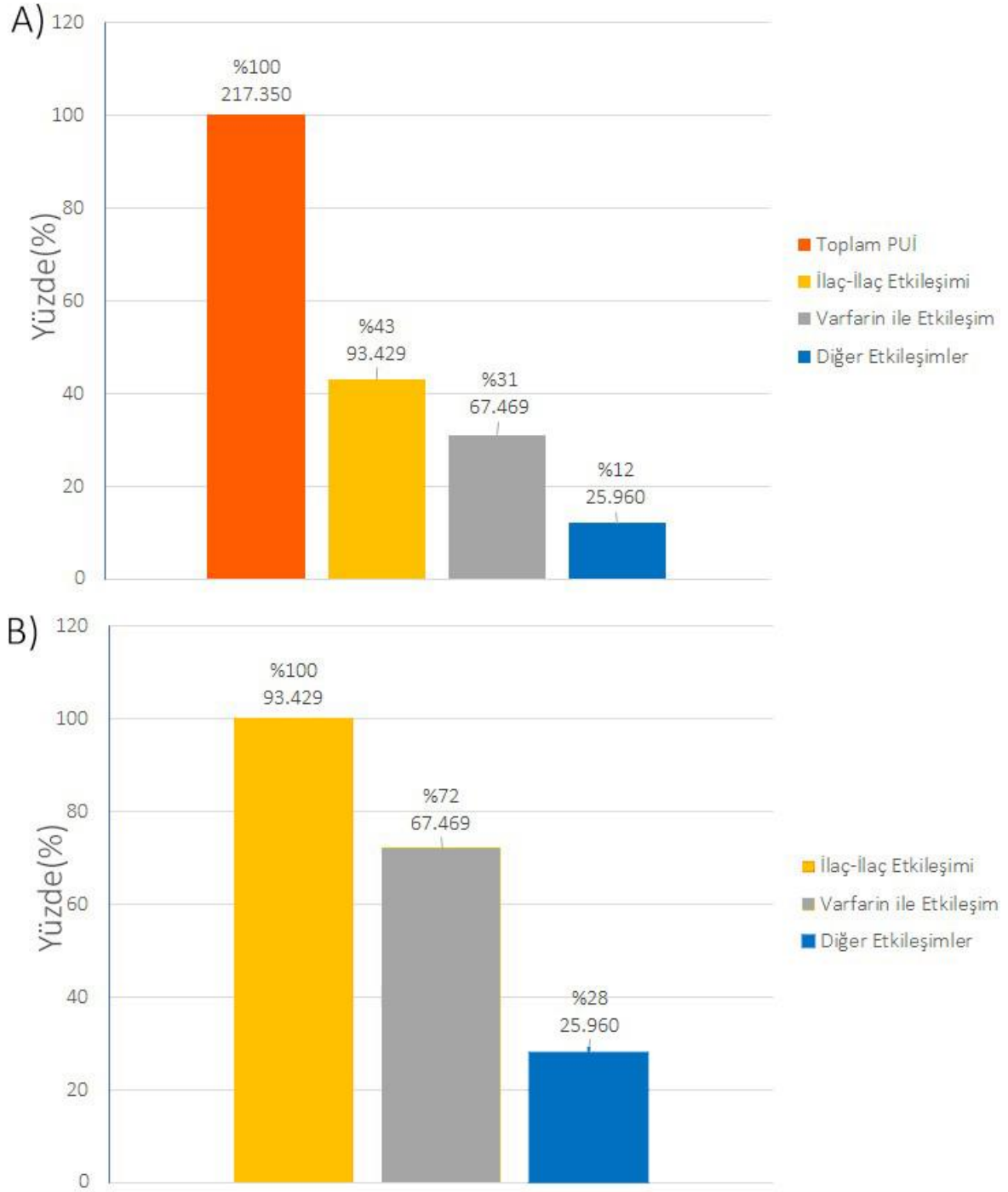
Genel	Açıklama	Sayı	%
Toplam	İlaç-İlaç Etkileşimi	93.429	100
Aile Hekimi	Pratisyen	86.971	93,09
	Uzman	6.458	6,91
Cinsiyet	Kadın	48.027	51,41
	Erkek	45.401	48,59
Yaş	65-79	70.159	75,09
	>80	23.270	24,91
İBBS	TR1 İstanbul	16.563	17,73
	TR2 Batı Marmara	5.473	5,86
	TR3 Ege	15.462	16,55
	TR4 Doğu Marmara	10.841	11,60
	TR5 Batı Anadolu	11.625	12,44
	TR6 Akdeniz	9.892	10,59
	TR7 Orta Anadolu	4.898	5,24
	TR8 Batı Karadeniz	7.804	8,35
	TR9 Doğu Karadeniz	5.845	6,26
	TRA Kuzeydoğu Anadolu	1.305	1,40
	TRB Ortadoğu Anadolu	1.349	1,44
	TRC Güneydoğu Anadolu	2.372	2,54

Şekil 6'da izlendiği gibi toplam yazılan 65.249.804 reçetenin %6,81'i uzman aile hekimleri tarafından yazılmışken, "İlaç-İlaç" grubunda yer alan reçetelerin %6,91'ini yazdığı görülmüştür. Bu bilgi uzman aile hekimlerinin, "İlaç-İlaç" grubunda yer alan reçeteleri daha fazla yazdığını göstermektedir. **(Tablo 14).**

Şekil 7'de izlendiği gibi toplam yazılan 65.249.804 reçetenin %41,51'i erkeklere yazılmışken, "İlaç-İlaç" grubunda yer alan reçetelerin %48,59'unun yazıldığı görülmüştür. **(Tablo 14).**

Şekil 8'de izlendiği gibi toplam yazılan 65.249.804 reçetenin %22,17'si 80 yaş ve üzerine yazılmışken, "İlaç-İlaç" grubunda yer alan reçetelerin %24,91'sinin yazıldığı görülmüştür. Bu bilgi, 80 yaş ve üzerine uygunsuz ilaç yazılma oranının daha fazla olduğunu göstermektedir. (**Tablo 14**).

TPUI'nin %43'ünü "ilaç-ilaç" etkileşimleri oluşturmakta idi (**Şekil 10A**). Yapılan hesaplamalar sonucunda varfarin ile olan etkileşimin en büyük orana sahip olduğu, varfarin içeren potansiyel uygunsuz reçete toplamının 67.469 adet olduğu görülmektedir. Tüm "ilaç-ilaç" etkileşimlerinin %72'sini varfarin oluşturmaktadır (**Şekil 10B**).



Şekil 10: İlaç-ilaç etkileşimlerinin dağılımı. **10A:** İlaç-ilaç etkileşimi, varfarin ile olan etkileşimler ve diğer etkileşimlerin TPUİ grubu içindeki yüzdesi. **10B:** Varfarin ile olan etkileşimlerin ve diğer etkileşimlerin, tüm ilaç-ilaç etkileşimlerinin içindeki yüzdesi.

Tablo 15: En sık reçete edilen potansiyel uygunsuz ilaçlar ve dağılımı

Uygunsuz İlaç Listesi	Reçete Sayısı	% TPUİ	% Pratisyen	% Erkek	% 65-79 Yaş
Potansiyel Uygunsuz İlaç					
Rezerpin	3.621	1,67	90,39	29,85	64,10
Metildopa	4.048	1,86	90,49	33,94	75,79
Hipertansiyonda Uygunsuz İlaç					
Terazosin	3.039	1,40	89,47	98,22	74,79
Doksazosin	103.514	47,63	90,75	63,18	78,27
Kalp Yetmezliğinde Uygunsuz İlaç					
Diklofenak	2.152	0,99	95,21	39,59	63,75
Diltiazem	3.897	1,79	95,07	33,64	65,82
Ketoprofen	931	0,43	94,09	37,59	67,56
Verapamil	1.088	0,50	94,30	31,80	71,05
Senkopta Uygunsuz İlaç					
Silazapril	1	0,00	100	100	100
Perindopril	3	0,00	100	66	33
Olanzapin	1	0,00	100	100	100
İlaç-İlaç Etkileşimi					
Diklofenak - Varfarin	30.572	14,07	93,86	43,69	77,01
Etodolak – Varfarin	6.705	3,08	93,39	41,25	77,17
Ibuprofen - Varfarin	2.112	0,97	94,08	40,91	74,05
Indometazin - Varfarin	1.054	0,48	93,07	38,71	74,76
Ketaprofen - Varfarin	13.387	6,16	93,22	42,47	77,96
Meloksikam - Varfarin	1.567	0,72	93,17	39,95	75,05
Naproksen - Varfarin	4.958	2,28	93,04	42,46	78,04
Amiadoron - Varfarin	6.326	2,91	92,32	49,87	82,22
Periferik Alfa Blok - Kıvrım Diüretikleri	25.214	11,60	92,21	62,56	67,96

Son grup olarak kabul ettiğimiz “**Dikkatli Kullanılması Gereken İlaçlar**” grubunda aspirin, digoksin ve amiodaron yer almakta idi (**Tablo 16**). Bu grupta toplam 7.162.328 adet reçete yazılmıştır. Bu sayının %93,81’ini aspirin, %4,47’sini digoksin ve %1,72’sini ise amiodaron oluşturmaktadır. Toplam yazılan 65.249.804 reçetenin ise %10,3’ü aspirin, %0,49’u digoksin, %0,19’u amiodarondur. Aspirinin 65-79 yaş aralığında yazılma oranı %76,21 iken, özellikle uygunsuz olduğu yaş grubu olan 80 ve üzerinde %23,79 olarak bulunmuştur. Digoksinin erkeklerde yazılma oranı % 37,58 iken kadınlarda %62,42’dir (**Tablo 16**).

Tablo 16: Dikkatli kullanılması gereken ilaçlardan en çok reçete edilenlerin dağılımı.

		Dikkatli Kullanılması Gereken İlaçlar					
		Aspirin	Digoksin	Amiodaron	Toplam	Toplam Reçete Dağılımı	Nüfus Dağılımı
Reçete Sayısı		6.718.967	320.018	123.343	7.162.328	65.249.804	-
Toplam 7.162.328 Reçetenin Yüzdesi		93,81	4,47	1,72	100	-	-
Toplam 65.249.804 Reçetenin Yüzdesi		10,30	0,49	0,19	10,98	-	-
Aile Hekimi (%)	Pratisyen	92,58*	93,80*	92,57*	92,64	93,19	93,37
	Uzman	7,42*	6,20*	7,43*	7,36	6,81	6,63
	p<0.001					-	-
Cinsiyet (%)	Kadın	54,65*	62,42*	48,32*	54,89	58,48	56,17
	Erkek	45,35*	37,58*	51,68*	45,11	41,51	43,83
	p<0.001					-	-
Yaş (%)	65-79	76,21*	64,89*	74,88*	76,94	77,83	79,57
	>80	23,79*	35,11*	25,12*	23,06	22,17	20,43
	p<0.001					-	-

(*p<0.001 “Toplam Reçete Dağılımı” grubundan farklı)

5. TARTIŞMA:

Çalışmamız verileri, S.B.TİTCK tarafından yönetilen RBS aracılığıyla elde edilmiştir. Elektronik ortamda oluşturulan ve hekimler tarafından Sağlık Bakanlığı veri tabanına gönderilen reçete verilerini içeren RBS, çeşitli analiz ve değerlendirmeler yapılmasına ve hekimlere kendi reçeteleri ile ilgili geri bildirim verilmesine olanak sağlayan bir sistemdir. “Reçete Değerlendirme Projesi” 26 Ekim 2010 tarihinde Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü’nde, aile hekimlerinin reçeteleme davranışlarının izlenmesi, değerlendirilmesi ve kendilerine bilgilendirme yapılması amacıyla 32 ilde pilot proje olarak başlatılmıştır. 1 Ağustos 2012 tarihinden itibaren ülkemizde E-Reçete uygulamasına geçilmesi ve Reçete Değerlendirme Projesinin pilot uygulamasının başarılı olması sonucunda, ülkemizdeki tüm hekimlerin reçetelerinin izlenmesi, değerlendirilmesi ve hekimlere bilgilendirme yapılması amacıyla projenin yaygınlaştırılmasına ve projenin adının RBS olmasına karar verilmiştir (109). RBS, akılcı ilaç kullanımının ülkemizde yaygınlaştırılmasının sağlanması, ülkemize ait ilaç tüketim verilerinin güvenilir şekilde hesaplanmasının sağlanması, kaynakların izlenmesi ile ihtiyaçların daha çabuk tespit edilmesi, planlamaya yönelik istatistiksel bilgi ve raporların süratli ve doğru bir şekilde alınması, mevcut yazılımlar ve gelecekte geliştirilecek yazılım uygulamaları için yeterli bir bilgi altyapısının ve veri alışveriş mekanizmasının hazırlanması, yönetime ve diğer karar mekanizmalarına tam, doğru ve sürekli veri akışı sağlayarak söz konusu süreçlerin daha etkin hale getirilmesine katkı sağlamaktadır.

2015-2016 yıllarında, elektronik reçete verilerinin büyük kısmının alınabildiği sağlık basamağı olan aile hekimleri verileri tez çalışmasına dahil edilmiş, kardiyoloji ve diğer uzmanlık dallarındaki hekimler tarafından yazılan reçeteler bu kapsamda değerlendirmeye alınmamıştır.

Bu tez kapsamında, Türkiye çapında 2015-2016 yıllarında 65 yaş ve üstündeki bireylere tüm aile hekimleri (pratisyen ve uzman) tarafından toplam 65.249.804 adet reçete yazıldığı görülmektedir. Bu da her yıl ortalama 32,624,902 adet reçete anlamına gelmektedir. TÜİK verilerine göre 2015-2016 yıllarında 65 yaş ve üstü erkek ve kadın bireylerin toplam nüfusu 6.573.371’dir. Bu hesaba göre yılda ortalama 5 reçete (4,9) yazıldığı öngörülebilir. Ülkemizde birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında benzer sonuçlar bildirmiştir. Bir

makalede, 2014 yılında Aile Sağlığı Merkezleri'nde (ASM) 138.146.054 adet reçetenin 32.071.218'inin (%23,2) 65 yaş ve üstü bireylere yazıldığı ve hasta başına 6 reçete düştüğü bildirilmektedir (113). Bu veriler tez sonuçlarımız ile uyumludur.

Tüm Reçetelerin Bölgelere Göre Dağılımının Değerlendirilmesi

Türkiye çapında 2015-2016 yıllarında 65 yaş ve üstündeki bireylere aile hekimleri tarafından yazılan toplam 65.249.804 adet reçete değerlendirildiğinde, İstanbul bölgesinde nüfus ile orantılı bir reçete dağılımı varken, Marmara, Ege, Akdeniz ve Batı Anadolu'da (Ankara, Konya ve Karaman) beklenenden daha fazla (gerçek nüfus oranından daha fazla) reçete yazıldığı izlenmektedir. Doğu Karadeniz dışında kalan, Anadolu'nun doğu bölgelerinde reçete oranı, genellikle nüfusa göre azalmaktadır. Ortadoğu Anadolu bölgesinde toplam reçete oranı, nüfusun yarısı oranına kadar gerilemektedir (**Şekil 2, Tablo 8**).

1.YORUM: Bu duruma neden olan faktörler arasında ilgili bölgelerde, iklim ve bölgenin tabiyatı gereği aile hekimine ulaşımın farklı olabileceği, bölge koşulları, sağlıkta farkındalığın değişebileceği, bölgelere göre hekim sayısının farklılığı etkili olabilir. Hekim sayılarının ve 65 yaş ve üzeri birey sayılarının IBBS bölgelerine göre dağılımının değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Potansiyel Uygunsuz İlaç İçeren Reçetelerin Aile Hekimlerine Göre Dağılımının Değerlendirilmesi

Tüm tez verileri değerlendirildiğinde, 65 yaş ve üzeri bireylere yazılan reçetelerin %90'dan fazlasının pratisyen aile hekimleri tarafından yazıldığı görülmektedir. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistiklerinden elde edilen bilgiye göre, aile hekimlerinin büyük kısmını, %85,5 oranı ile pratisyen aile hekimleri oluşturmaktadır (114). Bu bilgi tez verileri ile uyumludur. Bu bilgi ile paralel olacak şekilde tüm potansiyel uygunsuz ilaç kullanımlarının da (TPUİ, PUI, hastalık-ilaç, ilaç-ilaç) yine pratisyen aile hekimlerinde yüksek olduğu görülmektedir. Ancak dikkat çekici bir nokta, toplam reçete oranları ile kıyaslandığında, tüm gruplarda potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı kapsamına girecek reçeteler, uzmanlar tarafından daha fazla yazılmıştır (**Şekil 6**).

2.YORUM: Bu durum birkaç şekilde yorumlanabilir. Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kapsamında uzman doktorların, varfarin gibi bazı özellikli reçeteleri yazma hakları ya da ilgili ilaçlara ait raporları yazabilme hakları bulunmaktadır. Ancak bu noktada kişinin ilgili ilaçlara ait raporunun olup olmadığı bilgisi eksiktir. Bu bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Bir diğer görüş olarak, uzman aile hekimlerinin potansiyel uygunsuz reçeteleri daha fazla risk alarak yazabildiği de düşünülebilir.

Olası Uygunsuz İlaç İçeren Reçetelerin Cinsiyetlere Göre Dağılımının Değerlendirilmesi

65 yaş ve üzeri nüfusun %56,17'sini kadınlar oluşturmakta iken, kadınlara yazılan reçete oranı %58,48'e çıkmıştır. Diğer yandan, reçetelerin yarıdan fazlası kadınlara yazılıyor olmasına karşın, PUİ grubu dışında kalan tüm potansiyel uygunsuz ilaçlar erkeklere daha fazla yazılmıştır (**Şekil 7**). Literatüre göz atıldığında biyolojik nedenlere bağlı olarak kadınlar erkeklerden daha uzun süre yaşıyor gibi görünmektedir (115, 116, 117). Türkiye için yaşam süresi beklentileri 2014-2016 yıllarında ortalama olarak erkeklerde 75,3 kadınlarda 80,7 yıl olarak bildirilmiştir (116). Nüfus verilerine göre de 2016 yılında ülkemizde yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı %7,3 olup, kadınların oranı ise % 8,3 olarak bildirilmiştir (117).

3.YORUM: Literatüre bakıldığında kadınlara daha fazla reçete yazılıyor olması, bizim sonuçlarımız ile uyumlu görünmektedir. Erkeklerde potansiyel uygunsuz ilaç kullanım oranının daha yüksek çıkması ise (PUİ grubu hariç), hastalıkların şiddeti, potansiyel uygunsuz ilaç ile alınan riskin yüksek olması ve yaşam süresinin daha kısa olması ile ilişkilendirilebilir. Buna karşın, "PUİ" başlığı altında yer alan ilaçların ise 2 kattan daha fazla bir oranda kadınlara yazıldığı görülmektedir (**Şekil 7**, %67'ye karşın %32). Bu grupta sadece çok az oranda nifedipin (hızlı salınım), daha yüksek oranlarda ise metildopa ve rezerpinin yazıldığı izlenmiştir. Bu ilaçların ilgili hastalarda hangi endikasyonda kullanıldığı bilgisi tez verilerinde mevcut değildir. Metildopa gebelik hipertansiyonunda kadınlara öneriliyor olmakla birlikte yaş aralığımız buna uygun olmadığından, bu konu araştırmaya değerdir.

Olası Uygunsuz İlaç İçeren Reçetelerin Yaşlara Göre Dağılımının Değerlendirilmesi

Yazılan reçeteler yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, en çok reçetenin %77,83 oranı ile 65-79 yaş grubuna yazıldığı görülmektedir (**Tablo 8**). Bu veri TÜİK verileri ile uyumludur çünkü TÜİK verilerine göre 65-79 yaş arası nüfus %79,57 iken, 80 yaş ve üzerinde %20,43'dür. Burada esas dikkat çekici nokta, toplamda yazılan 65.249.804 reçetenin %22,17'sinin 80 yaş ve üzerine yazılmış olmasıdır çünkü bu oran, nüfustaki payları olan %20,43'den büyüktür. Bir diğer önemli nokta, tüm potansiyel uygunsuz ilaç kullanımlarının 80 yaş ve üzerinde daha fazla olduğudur (**Şekil 8**).

4.YORUM: 80 yaş ve üzeri bireylerde eliminasyon organlarında yetersizlik, diğer hastalıklar ve çok sayıda ilaç kullanımı sık görülmektedir. Bu durum, bu yaş grubunda kullanılan ilaçların uygunsuz olmasına daha fazla yol açıyor olabilir. Mobilizasyon sorunu daha sık görülebilen 80 yaş üzerinde reçeteler bir aile yakını tarafından alınıyor olabileceğinden, hastayı bütüncül olarak değerlendiremeden veya farmakokinetik parametreler hakkında yeterli bilgi oluşmadan yazılabilen reçeteler uygunsuz olarak karşımıza çıkıyor olabilir.

Toplam Potansiyel Uygunsuz İlaç İçeren Reçetelerin Bölgelere Dağılımının Değerlendirilmesi

TPUİ içeren reçetelerin en çok yazıldığı bölgeler, toplam reçete oranlarının da yüksek olduğu bölgelere benzerlik göstermekle birlikte, dikkat çekici olan nokta, potansiyel uygunsuz reçete oranlarının hem nüfusa hem de yazılan toplam reçeteye göre belirgin olarak daha yüksek olduğu bölgelerin tespit edilmiş olmasıdır. TPUİ oranlarının, toplam reçete oranından daha fazla olduğu bölgeler, özellikle TR1 (İstanbul), TR5 (Batı Anadolu - Ankara ve çevresi) ve TR9'dur (Doğu Karadeniz) (**Şekil 5**). Örneğin 65.249.804 toplam reçetenin %14'ü İstanbul'da yazılmışken, TPUİ içeren reçetenin %19'u bu bölgede yazılmıştır. Bu durum, İstanbul bölgesinde uygunsuz ilaç kullanımının beklenenden fazla olduğunu göstermektedir. Buna karşın Ege ve Akdeniz bölgesinde uygunsuz reçeteleme oranı azalmakta ve özellikle Doğu Anadolu (TRA, TRB ve TRC) bölgelerinde TPUİ değerleri toplamda yazılan reçetelerin yarısı oranına düşmektedir.

5.YORUM: Ege, Akdeniz ve Doğu Anadolu bölgelerinde TPUİ değerleri azalmışken, İstanbul ile Ankara ve çevresindeki artış araştırmaya değer bir konudur. Burada yapılabilecek yorumlardan biri, takibi ileri tetkik gerektirebilecek ilaçların İstanbul ve Ankara gibi büyük illerde yazılmalarının daha güvenilir olmasıdır. Örneğin varfarin INR ile takip gerektiren bir ilaçtır ve bizim çalışmamızda TPUİ oranında en yüksek paya sahip olan ilaç varfarindir. Ayrıca bu bölgelerde 3. basamak hastanelere ulaşımın daha kolay olması, hekimlerin bu ilaçları daha rahat yazabilmesine olanak sağlıyor olabilir.

“PUİ” Kapsamındaki Bulguların Değerlendirilmesi

Sonuçlarımıza göre, KVS ilaçları yönünden aile hekimlerinin toplam potansiyel uygunsuz ilaç reçete etme yüzdesi (TPUİ), 65 milyon küsur reçete içinde %0,33 gibi oldukça düşük bir orandır ve bu oranın içine “PUİ, hastalık-ilaç ve ilaç-ilaç” olarak adlandırılan tüm gruplar dâhildir (**Şekil 3A**). Eğer dikkatli kullanılması gereken ilaçlar da bu orana eklenecek olursa rakam %11,56’ya çıkmaktadır. PUİ grubunu oluşturan nifedipin (hızlı salınım), metildopa ve rezerpin içeren reçetelerin yazılma oranı da, TPUİ içinde sadece %3.5’luk bir bölümü kapsamaktadır (**Şekil 3B**).

Literatür gözden geçirildiği zaman, sadece KVS ilaçlarının potansiyel uygunsuz kullanımını konu alan az sayıda araştırma vardır. Ivanova ve arkadaşlarının 2019 yılında İsveç’den yayınlanan bir veri tabanı çalışmasında, yaşlı evlerinde kalan 65 yaş üstü 315.120 bireyde kardiyovasküler ilaçların uygunsuz kullanımı araştırılmış ve en az bir adet potansiyel uygunsuz ilaç kullanım oranı %8,3 olarak bulunmuştur (118). Bu çalışmada, 111 kardiyovasküler uygunsuz ilaç kriteri mevcut olmakla birlikte; bazı ilaçların reçete edilmemesi, ülkelerinde bulunmaması veya hasta bilgisinin eksik olması gibi nedenler ile sadece 24 kriter kullanılmıştır. Bu çalışmada potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı, mortalite ve hastaneye yatış üzerinden değerlendirilmiş ve %2,8 oranında ilacın gereğinden az kullanıldığı, %5,3 oranında ise yanlış kullanım olduğu bildirilmiştir. Aynı araştırmacıların, EU (7)-PIM (2015), STOPP/START (2014) ve Beers (2015) kriterlerinden harmanlanan ve elektronik değerlendirmeye uygun açık kriterler içeren bir Avrupa bilgi havuzu geliştirdikleri bir çalışması da mevcuttur (119).

Güney Kore’den 2015 ve 2016 yıllarında yayınlanmış iki araştırmada Beers kriterleri ile uygunsuz ilaç kullanımı değerlendirilmiş ve sonuçlar gruplandırılmıştır (120, 121). Hwang ve arkadaşları 529 hastayı Beers 2012 güncellemesi ile değerlendirmeye almışlardır ve 34 adet seçilmiş potansiyel uygunsuz ilaç üzerinden araştırma yapılmıştır. Genel olarak uygunsuz ilaç kullanımı %58,2 bulunurken, kardiyovasküler ilaçlar için bu oranın %10,8 olduğu bildirilmiştir (120). Nam ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları diğer çalışmada ise 523.811 hastaya ait sağlık sigorta verileri retrospektif olarak incelenmiştir (121). Bu çalışmada genel uygunsuz ilaç kullanım oranı, benzodiyazepinler, antikolinerjikler ve ağrı kesiciler başta olmak üzere %80,96 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Kardiyovasküler ilaç grubuna bakıldığında ise tanıdan bağımsız olarak %9,21 olduğu bildirilmiştir. Bu oranın içinde rezerpin, alfa-1 blokerler ile disopiramid, dronaderon gibi antiartimik ilaçlar ve digoksin vardır. Kalp yetmezliğinde uygunsuz ilaç kullanım oranı kendi içinde %55,4 iken, senkop hastalarında %22,21 olarak bulunmuştur. Kore’den bildirilen çalışmaların sonuçları ile tezimizde bulduğumuz sonuçlar arasında benzerlikler vardır çünkü araştırmamızda, dikkatli kullanılması gereken ilaçlar da dahil edildiğinde oran %11,56 olarak izlenmiştir.

Harrison ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Avustralya’da huzur evlerinde kalan bireylerde uygunsuz ilaç kullanımı oranı oldukça yüksek bir değerde %81,4 olarak bulunmuştur. Alt grup analizlerinde KVS ilaçların uygunsuz kullanımı ise %7,5 olarak bildirilmiştir (122).

Fialova ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları bir çalışmada, Çek Cumhuriyeti, İspanya, Portekiz, Sırbistan, Macaristan ve Türkiye’nin içinde bulunduğu 6 Avrupa ülkesinde, Beers 2015 güncellemesinde ve Renom-Guiteras’ın 2015 yılında yayınladıkları EU(7) PIM (*Potential Inappropriate Medication*) listesinde bulunan ilaçların, bu ülkelerin sağlık otoriteleri tarafından onaylanma oranları araştırılmıştır (87,123). EU (7) PIM listesindeki ilaçların Beers kriterlerindeki ilaçlara oranla daha fazla onay gördüğü anlaşılmaktadır. EU (7) PIM listesindeki ilaçların onaylanma oranının en düşük olduğu ülke %42,8 ile Sırbistan olurken, en yüksek olduğu ülke %71,4 ile İspanya olarak görülmektedir. Ülkemiz %67,5 ile yüksek onaylanma oranına sahip ülkeler arasındadır. Beers kriterlerinde ise bu oranların daha düşük olduğu ve sırası ile Sırbistan için %36,4, İspanya için %65,1 olarak bildirilmiştir (87). Buna karşılık onaylanan ilaçların pazarda bulunmama oranları ülkemizde %19,8-21,7’ye ulaşmaktadır. Onaylanan ilaçların ilgili ülkelerde %20’sinin

reçetesiz olarak satılmasına karşın bu oran ülkemizde maalesef %46,4-48,1'e çıkmaktadır (87, 123).

Muhlack ve arkadaşlarının Almanya'da bakım evlerinde yaptığı bir çalışmada "Potansiyel Uygunsuz İlaç" kullanım oranları, EU (7) kriterleri ile %37,4 iken Beers (2015) kriterine göre %26,4 olarak bulunmuştur. Altı yıl içinde bu oranların %36,5 ve %23,1'e düştüğünü bildirmişlerdir (124). Grina ve arkadaşları ise Litvanya'da yaptıkları çalışmada benzer bulgular elde etmişlerdir. Bu çalışmada oranlar EU (7) ile %57,2 ve Beers kriterlerine göre de %25,9 olarak bildirilmiştir (125). Ülkemizden de bunu destekleyen sonuçlar yayınlanmıştır (126,127). Beers (2015) kriterleri kullanarak huzur evinde kalan bireylerde yapılan bir çalışmada genel olarak PUI kullanım oranları %30 olarak bulunmuştur (126). Öztürk ve arkadaşlarının EU (7) kullanarak, ayaktan takip hastalarında buldukları oran ise % 65 olarak bildirilmiştir (127). Her iki çalışma da KVS ilaçlarına özel olmayıp seçilmiş bazı grupların değerlendirildiği araştırmalardır.

Vatcharavongvan ve arkadaşlarının 400 yaşlı bireyde yaptığı bir çalışmada Tayland (Winit-Watjana) kriterleri yanı sıra Beers (2015) ve STOPP2 kriterleri kullanılmış ve yaşlı bireylerin %53,3' ünün 5 veya daha fazla ilaç kullandığı bulunmuştur (83). Olası uygunsuz ilaç kullanım oranları ise Winit-Watjana kriterine, Beers (2015) kriterine ve STOPP2 kriterine göre sırasıyla %66, %59 ve %40,3 olarak bildirilmiştir Bu çalışmada Beers'a göre en sık kullanılan uygunsuz ilaçlar orfenadrin ve dimenhidrinattır. Yine aynı çalışmada potansiyel ilaç-ilaç etkileşiminin %16 olduğunu bulmuşlardır. Bu grupta en sık görülen ilaçlar bizim tezimizde bulduğumuz ilaçlar ile uyumlu görülmektedir. Bunlar, %8,3 ile varfarin-NSAID etkileşimi ve %3,7 ile varfarin-aspirin etkileşimidir.

Yakın tarihli 17 Avrupa ülkesi ve İsrail'in içinde bulunduğu kesitsel bir çalışmada, yaşlılarda polifarmasi oranı %26,3-39,9 olarak bulunmuş olup, en yüksek oranların Portekiz, Çek Cumhuriyeti ve İsrail'de bulunduğu, en düşük oranların ise Slovenya, İsviçre ve Hırvatistan'da bulunduğu bildirilmiştir (128).

Thomas ve Thomas 2019 yılına kadar olan çalışmaları derlemiş ve kapsamlı bir makale yayınlanmışlardır (129). Bu değerlendirmede 1.854.698 bireyi kapsayan güncel STOPP/START ve Beers kriterleri (2015) ile yapılan yayınlar incelenmiş olup 62 çalışma

değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmalar altı kıtadan 31 ülkeyi içermektedir. Beers kriterleri ile yapılan çalışmalarda; ayaktan olan hastalarda ortalama 8 ilaç kullanıldığı ve ortalama uygunsuz ilaç kullanım oranının %58 olduğu, buna karşın yatan hastaların 11 ilaç kullandıkları ve buna rağmen ortalama uygunsuz ilaç kullanım oranının %55 olduğu bulunmuştur.

Renom-Guiteras ve arkadaşlarının 8 Avrupa ülkesini kapsayan ve demans hastalarında potansiyel uygunsuz ilaç kullanımını inceleyen çalışmasında EU (7) kriterleri kullanılmıştır. En sık uygunsuz ilaçlar psikiyatri ilaçları ve asid-ilişkili ilaçlardır. Kardiyak ilaçlarda bu oran genel olarak %7,9 olarak bildirilmiştir (130).

A.B.D’lerinde bakım evlerinde yapılan bir çalışmada 87.780 hasta için, guanabenz, guanfasin, metildopa, disopiramid, digoksin ve nifedipin açısından potansiyel uygunsuz kullanım oranı, Beers (2012) kriterlerine göre %4,2 olarak bildirilmiştir (131). Bizim araştırmamızda nifedipin (hızlı salınım), metildopa ve rezerpin içeren reçetelerin oranı, toplam 65.249.804 reçetenin %0,01’idir. Guanabenz, guanfasin ve disopiramid hiç yazılmamıştır. Dikkatli kullanılması gerekenler içinde yer alan digoksin ise %4,47 oranında yazılmıştır (**Tablo 16**). Tüm bu oranlar birlikte değerlendirildiğinde elde edilen yüzdeler ilgili literatür ile uyumlu görünmektedir. Ancak bizim araştırmamızın eksikliği digoksin dozlarının bilinmiyor olmasıdır. Çünkü digoksin için günde 0,125 mg’ın üstündeki dozlar önerilmemektedir.

6.YORUM: Yukarıda verilen çok sayıdaki “yaşlılarda potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı” çalışmasını toparlar ve bu tez çalışmasındaki veriler açısından değerlendirirsek şöyle bir sonuç çıkmaktadır: 1. Araştırmalarda sadece Beers değil farklı değerlendirme kriterleri kullanılmıştır; 2. Beers kriterleri ile yapılan çalışmaların nerede ise tamamına yakını belli bir sisteme odaklı olmayıp, reçetede en az 1 uygunsuz ilaç bulunup bulunmadığı özelinde olup, en çok hangi ilacın uygunsuz yazıldığına odaklanmaktadır, bu nedenle de yüzdeler bizim çalışmamıza göre yüksek görünmektedir. Oysa bizim tezimiz sadece KVS ilaçlarına odaklanmıştır ve KVS ilaçları özelinde çok az araştırma vardır; 3. Ülkeler arasında bazı ilaçların varlığı değişmektedir; 4. Ülkeler arasında ilaç kullanım alışkanlıkları değişmektedir; 5. Reçete sayımızın ülkemizin tamamını içeriyor olması, literatürdeki belli hastanelerin deneyimleri ile kıyaslanabilir değildir.

“Hastalık-İlaç” Kapsamındaki Bulguların Değerlendirilmesi

Tezde, ilaç-hastalık veya ilaç-sendrom ilişkisine göre potansiyel uygunsuz ilaçlar “**Hastalık-İlaç**” başlığı altında yer alan, hipertansiyonda, kalp yetmezliğinde ve senkopta yazılması uygun olmayan ilaçlardı. Bu grubun tamamı TPUI’nin %53,5’i gibi bir oranla yarısını oluşturmuştur. Senkopta sadece 5 hasta olduğu için değerlendirmeye alınmamıştır.

7.YORUM: Hipertansiyon ve kalp yetmezliği yaşlı hastalarda en sık görülen KVS hastalıkları olduğu için, tüm potansiyel uygunsuz ilaç kullanımlarının yarısından fazlasını “Hastalık-İlaç” grubunun oluşturması şaşırtıcı değildir. Bu gruptaki ilaçların toplamda %61,87’sinin erkeklere yazıldığı da dikkati çekmiştir.

“Hastalık-İlaç” grubunun alt başlıklarına bakıldığında, hipertansiyonda erkekte PUI kullanım oranı %64,18 iken, kalp yetmezliğinde kadında PUI kullanım oranı yüksek olarak (%63,72) izlenmiştir. Hipertansiyonda reçete sayısı 106.553, kalp yetmezliğinde ise 9606 olarak bulunmuştur. Bu nedenle toplamda “Hastalık-İlaç” grubunda PUI oranı erkeklerde yüksek (%61,87) olarak izlenmektedir.

Hipertansiyonda en çok uygunsuz yazılan doksazosin olmuştur. Beers kriterlerine göre, orta düzeyde kanıt ancak kuvvetli öneri ile doksazosin ortostatik hipotansiyon riskinden dolayı hipertansiyonda önerilmemektedir.

8.YORUM: İlgili ilaçlar, tansiyonu düşürmek dışında benign prostat hipertrofisi (BPH) ve üriner inkontinans endikasyonunda da kullanılabilmektedir (132,133). Bu nedenle aile hekimleri tarafından BPH’ı olan erkek hastalara veya üriner inkontinasi olanlara reçete edilmiş olabilir. Farmakolojik açıdan değerlendirilecek olursa hipertansiyon ile birlikte BPH varlığı durumunda, tamsulosin gibi alfa-1A adrenerejik reseptör alt tipine yönelik ve prostata spesifik bir ilaç öncelikli düşünülmesi gereken bir seçenek olmalıdır ancak, uzun süredir doksazosin ile kontrol altında olan bir hastada ilaç değiştirilmesi tercih edilmemiş de olabilir. Bu tez kapsamında hastaların ne kadar süredir bu ilacı kullandığının bilinmemesi bir kısıtlılık olarak ifade edilebilir.

Kalp yetmezliğinde potansiyel uygunsuz olan ilaçlardan en çok yazılanlar sırası ile diltiazem, diklofenak, verapamil ve ketoprofen olmuştur. Beers kriterlerine göre, orta düzeyde kanıt ancak kuvvetli öneri ile NSAI ilaçlar sıvı tutulumu etkisinden dolayı, dihidroprimidin türevi olmayan kalsiyum kanal blokörü ilaçlar (verapamil, diltiazem) da kalp yetmezliğini artırma olasılığı nedeni ile önerilmemektedir. Ejeksiyon fraksiyonunun özellikle düşük olduğu hastalarda verapamil ve diltiazem uygun değildir.

9.YORUM: Bu tez kapsamında kalp yetmezliğinin evrelendirmesi yapılamamıştır. Bu nedenle ejeksiyon fraksiyonunun yüksek olduğu hastalarda verapamil ve diltiazem için tam olarak uygunsuzluktan söz edilemeyebilir. Diklofenak ve ketoprofen kullanımı ise, diğer ağrı kesicilerden yeterli yanıt görememiş hastaları kapsıyor olabileceği gibi, NSAI'ların advers etkilerinin iyi bilinmemesi, ilgili ilaçların yaşlılarda çok sık reçete ediliyor olması gibi nedenlere de bağlı olabilir.

“İlaç-ilaç Etkileşimleri” Kapsamındaki Bulguların Değerlendirilmesi

TPUİ içeren reçetelerin %43'ünü “ilaç-ilaç” etkileşimleri oluşturmaktadır. En çok birlikteliğin, %14,07 ile diklofenak–varfarin, %11,60 ile periferik alfa bloker-kıvrım diüretikleri etkileşimi olduğu bulunmuştur. “İlaç-ilaç” etkileşimlerinin de %72'sinin varfarin olduğu anlaşılmaktadır. NSAI/varfarin birlikteliği kanama riskini artıracığı için, Beers kriterlerine göre, yüksek düzeyde kanıt ve kuvvetli öneri ile uygunsuz bulunmaktadır. Başka bir alternatifin olmadığı durumlarda ise yakın izlem önerilmektedir.

10.YORUM: Bu tez çalışmasında tüm etkileşimlerin %72'sinin varfarin olması şaşırtıcı değildir ve literatür ile de uyumludur. Atrial fibrilasyon (AF) klinikte karşılaşılan en yaygın aritmilerden biridir. Atrial fibrilasyon prevalansı genel nüfusta %0.4-1 arasında değişmektedir ve yaşla birlikte artmaktadır (134, 135). Atrial fibrilasyonun en ciddi komplikasyonu arteriyel tromboembolidir ve yaş artışı ile birlikte AF kaynaklı inme insidansı yükselme eğilimindedir (136). Atrial fibrilasyon ilişkili inmeler daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Atrial fibrilasyonun tipinden (paroksizmal, persistan, kronik) bağımsız olarak varfarin ile antikoagülasyon tüm hastalarda klinik tromboemboli riskini azaltmaktadır (137). Varfarin kullanılmadığı durumda inme için en yüksek riske sahip hasta grubu yaşlılardır. Bununla birlikte varfarin kullanılması halinde de kanama için en yüksek riske sahip hasta grubu yine yaşlılardır. Varfarin kullanımı ile inme riskinde

%68, mortalitede %33 azalma sağlanmaktadır (138). Varfarin tedavisi sırasında kullanılan başka ilaçlar veya gıdalar bu ilacın etkisini azaltabilir veya arttırabilirler (139). NSAİ ilaçlar varfarin ile hem FD hem de FK olarak etkileşebilirler. Diklofenak gibi tüm NSAİ ilaçlar prostoglandin sentez inhibisyonu ile trombosit fonksiyonlarını bozdukları için kanamaya eğilim oluşturarak varfarin ile FD etkileşir. Diğer yandan NSAİ ilaçlar plasma proteinlerine yüksek oranda bağlanarak varfarinin plasma konsantrasyonunu artırır ve FK olarak da etkileşirler (140).

AF’de varfarinin ilk veya ikinci tercih olarak kullanımı konusunda ülkeler arasında farklar vardır. Ülkemizde SUT kurallarına göre AF’da önerilen uygulama şu şekildedir : *“Faktör X inhibitörleri için en az 2 ay süre ile varfarin kullanıldıktan sonra en az birer hafta ara ile yapılan son 5 ölçümün en az üçünde varfarin ile hedeflenen INR değerinin 2-3 arasında tutulmadığı durumlarda varfarin kesilerek diğerlerine geçilebilir”*. SUT gereğince varfarinin AF’de önceliklenmesi, bu tez çalışmasında “ilaç-ilaç” grubunda en çok varfarin etkileşiminin görülmesini açıklayabilir.

Beers kriterlerine göre, orta düzeyde kanıt ancak kuvvetli öneri ile periferik alfa bloker ve kıvrım diüretiklerinin birlikte kullanımının özellikle kadınlarda üriner inkontinansı arttırabileceği için önerilmediği bilinmektedir. Bu oran tezdeki tüm ilaç-ilaç etkileşimleri içinde %11,60 olarak bulunmuştur.

“Dikkatli Kullanılması Gereken İlaçlar” Kapsamındaki Bulguların Değerlendirilmesi

Bu tez kapsamında son olarak değerlendirilen grup **“Dikkatli Kullanılması Gereken”** ilaçlar grubuydu ve bu grupta aspirin, digoksin ve amiodaron yer almakta idi. Dikkatli kullanılması gereken bu 3 ilacın yaşlı popülasyonda %11,56 oranında yazıldığı izlendi. Bu grupta en çok yazılan ilaç % 93,81 oranı ile aspirin olmuştur. Beers kriterlerine göre zayıf düzeyde kanıt ancak kuvvetli öneri ile **aspirinin** 80 yaş ve üzerinde kardiyak olayları önlemede riske karşın yararının net olmadığı, bu nedenle de dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca Beers kriterlerine göre günlük 325 mg’ın üzerindeki dozlar da gastrointestinal kanama riskini artırmaktadır. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmadan 36 milyon Amerikan vatandaşının aspirin kullandığına dair yayınlar vardır (141). Yeni bir gözden geçirme çalışmasında aspirinin kardiyovasküler olayları önlemedeki, yaşam süresini

uzatmadaki yararı tartışılmış; hemorajiyi artırdığı, beklenmedik ve tüm nedenlere bağlı ölümleri de artırabildiği bildirilmiştir (142).

11.YORUM: Araştırmamızda aspirin reçete edilenlerin %23,79'unun 80 yaş ve üzerinde olduğu anlaşılmıştır. Her ne kadar aspirin yazılanların büyük kısmı 80 yaş altında olsa da Beers kriterlerine göre potansiyel uygunsuz kullanılmış olabileceği izlenmektedir.

Digoksin, atrial fibrilasyon ve kalp yetmezliğinde kullanılmaktadır. Digoksin Beers kriterlerine göre orta düzeyde kanıt ancak kuvvetli öneri ile atrial fibrilasyonda (AF) ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Daha güvenli alternatifleri olabileceği ve mortaliteyi artırabileceği düşünülmektedir. AF olgularında, beta bloker ve kalsiyum kanal blokerlerinin tolere edilemediği olgularda (örn. hipotansiyon) veya bu tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda kombinasyon tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Kalp yetmezliğinde ise digoksinin hastaneye yatışlarda ek bir yarar sağlamadığı, yüksek dozlarının toksisite riskini artırabileceği, böbrek fonksiyonları bozulmuş yaşlılarda düşük renal klerense bağlı olarak da toksik etki riskini artırabileceği ön görülmüştür. Bu nedenlerle kalp yetmezliğinde, düşük kanıt ancak kuvvetli öneri ile yine ilk sıra ilaç olarak önerilmemiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda kalp yetmezliğinde digoksin kullanımının hastaneye yatış sayısını ve klinik kötüleşmeyi azalttığı fakat yaşam süresine katkısı olmadığı, bunun yanı sıra egzersiz toleransını artırarak yaşam kalitesini artırdığı vurgulanmıştır (143). Eğer AF veya kalp yetmezliğinde kullanılacak ise günlük dozlarının 0.125 mg'ı geçmemesi gerektiği belirtilmiştir.

12.YORUM: Bu tez çalışmasında hastalara ait klinik veri elimizde olmadığından digoksinin hangi şartlardaki atrial fibrilasyonlu ve kalp yetmezliği olan hastalarda reçete edilmiş olduğu, ilk tercih olup olmadığı veya dozlarının ne olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle de digoksin dikkatli kullanılması gereken bir ilaç olarak ele alınmış ve en azından Türkiye'de yaşlı popülasyonda hangi oranda kullanıldığına dair ilk veri elde edilmiştir. Türkiye'de 2015-2016 yıllarında yazılan toplam 65.249.804 reçetenin yalnızca %0,49'u digoksin içermektedir ve dikkatli kullanılması gereken ilaçların da %4,47'sini digoksin oluşturmaktadır. Dikkat çekici bir nokta ise digoksinin erkeklerde yazılma oranı % 37,58 iken kadınlarda %62,42 olmasıdır (**Tablo 16**). Bu durum hastalıkların cinsiyete göre dağılımındaki farktan kaynaklanıyor olabilir ancak burada tanı eşleştirmesi mevcut olmadığından yorumlanamamıştır.

Amiodaron, kalp yetmezliği ve sol ventrikül hipertrofisinin olmadığı atriyal fibrilasyonda Beers kriterlerine göre yüksek düzeyde kanıt ve kuvvetli öneri ile ilk sıra ilaç olarak önerilmemektedir. Ayrıca amiodaron, tiroid hastalıkları, pulmoner bozukluklar ve elektrokardiyografide QT aralığında uzama dâhil çoklu toksisite ile ilişkilidir. Bu durum da yaşlı bireylerde ciddi risk oluşturabilir. Ayrıca varfarin ile birlikte kullanımında da kanama riskinde artış oluşturabilmektedir (144).

13.YORUM: Bu tez çalışmasında amiodaron dikkatli kullanılması gereken ilaçlar arasında en az paya sahip olandır. Toplam yazılan 65.249.804 reçetenin sadece %0,19'u amiodaron içermektedir (**Tablo 16**). Reçete edilen amiodaronun kalp yetmezliği ve sol ventrikül hipertrofisinin olmadığı AF'da ilk sıra ilaç olup olmadığı reçete bilgisinden elde edilememiştir. Yaşlılardaki ventriküler aritmilerin tedavisinde amiodaron kullanımı Türkiye'de de tartışılmış ve proaritmik etkiyi de içeren ciddi olumsuz olaylara yol açabildiği belirtilmiştir (145).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Bu tez çalışmasından elde edilen temel bulgular, çalışmanın kısıtlılıkları ve öneriler sonuç olarak değerlendirilirse aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Bu tez çalışması 65 yaş ve üzerinde Beers kriterlerine göre Türkiye’de aile hekimleri tarafından olası uygunsuz yazılan KVS ilaçlarının değerlendirildiği en büyük ölçekli ilk ve tek çalışmadır.

Kısıtlılık ve öneriler: RBS aracılığıyla elde edilen hastalara ait bilgiler anonimleştirilerek paylaşıldığından, Beers kriterleri içinde yer alan bazı bilgilere ulaşılamamıştır. Hasta isimleri kodlanarak yapılabilecek bilgi paylaşımları Beers kriterleri içinde yer alan bazı bilgilere ulaşımı kolaylaştırabilir.

2. Reçete verileri 1.basamak sağlık hizmetinde yer alan tüm aile hekimlerini kapsamaktadır.

Kısıtlılık ve öneriler: KVS ilaçlarını yazan diğer uzmanlık alanları, üniversite ya da devlet hastaneleri tezde yer almamıştır. Bunun nedeni, 2015-2016 yıllarında RBS arka planında yer alan veri tabanının aile hekimlerince kullanılan sistemler ile uyumlu olmasıdır. Ancak içinde bulunduğumuz yılda artık akademi ve devlet hastanelerinde de RBS kullanımı artmış olup, ileriye dönük çalışmalar uzmanlık alanlarını kapsayacak şekilde de yapılabilir.

3. KVS ilaçları özelinde bakıldığında aile hekimleri tarafından olası uygunsuz ilaç reçete edilme oranları ülkemizde oldukça düşük görülmektedir. Bu oran, dikkatli kullanılması gereken ilaçlar dahil edilmediğinde %0,33’dür ancak, dikkatli kullanılması gerekenlerle (aspirin, digoksin, amiodaron) beraber %11,56’ya çıkmaktadır.

Kısıtlılık ve öneriler: Dikkatli kullanılması gerekli ilaçlar bazı durumlarda uygun olabileceği için, ilgili durumların değerlendirilebilmesi gerekirdi. Ancak söz konusu ilaçların tedavi algoritmasında ilk sıra ilaç olup olmadığı veya dozları gibi bilgilere ulaşılmadığı için olası yorumlar yapılamamıştır. Bu araştırma, daha kısıtlı bir evrende yapıldığında ilaçların tedavi algoritmasında ilk sıra ilaç olup olmadığı veya dozları gibi bilgilere ulaşılabilir.

4. Hipertansiyon ve kalp yetmezliği yaşlı hastalarda en sık görülen KVS hastalıklarından olduğu için, tüm potansiyel uygunsuz ilaç kullanımlarının yarısından fazlasını “Hastalık-

İlaç” grubu oluşturmıştır. Hipertansiyonda en çok olası uygunsuz ilaç olarak doksazosin yazılmıştır. Kalp yetmezliğinde ise en çok olası uygunsuz yazılanlar sırası ile diltiazem, diklofenak, verapamil ve ketoprofen olmuştur.

Kısıtlılık ve öneriler: Hipertansiyon ile birlikte diğer tanı kodları ve ilk sıra ilaç olarak yazılıp yazılmadığı çalışılmamıştır. Kalp yetmezliğinde kullanılan verapamil ve diltiazem açısından yetmezliğin derecesi bilinmemektedir. Doksazosinin yazılan reçetelerde hipertansiyon ile birlikte diğer tanı kodları istenebilir. Bu araştırma, daha kısıtlı bir evrende yapıldığında hastalara ait bazı detay bilgilere ulaşılabilir.

5. Tez kapsamında KVS ilaç-ilaç etkileşimleri 65 milyon küsur reçetede sadece %0,14 gibi düşük bir oranda gözlenmiştir. Bu grupta en fazla izlenen etkileşim %72 ile varfarinin içinde yer aldığı tüm gruplar için tespit edilmiştir. Varfarin dışında ikinci önemli etkileşim grubu ise periferik alfa bloker ve kıvrım diüretikleri ile olan etkileşimdir.

Kısıtlılık ve öneriler: Beers kriterlerinde ilaç-ilaç etkileşimleri grubunda antikolinerjik ilaçlar da yer almaktadır. KVS hastalıklarında kullanılan ve antikolinerjik advers etkileri olan bazı ilaçlar da yaşlılarda uygun olmayacaktır, ancak bu tez kapsamında antikolinerjik ilaçlar adı altında genel bir değerlendirme yapılmamıştır. İleride yapılacak araştırma konularından biri antikolinerjik ilaçların olası uygunsuz kullanımı olabilir.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasının bulguları, 65 yaş ve üzeri bireylerde aile hekimleri tarafından reçetelenen olası uygunsuz KVS ilaçları hakkında, ülkenin tamamına ait bir veri sunmakta ve hem ülkemiz hem de tüm dünyada yaşlanan toplumlar için bir farkındalık yaratmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Kutsal Y. (2003). Yaşlanan insan ve yaşlanan toplum. Hacettepe Toplum Hekimliği Bülteni; 3-4:1-6.
2. Hajime Orimo. (2006) Reviewing the definition of “elderly” Geriatric Gerontology Int; 6: 149–15
3. Orimo, Hajime. Ito, Hideki., Suzuki, Takao., Araki, Atsushi., Hosoi, Takayuki., Sawabe, Motoji. (2006). Reviewing the definition of “elderly”. Geriatrics and Gerontology International. 6. 10..1447-
4. T.C. Aile ve Sosyal Araştırmalar Genel Müdürlüğü. Yaşlı ve Aile İlişkileri: (2005). Ankara Örneği, 59.
5. Matthews D.A. (1984) Dr. Marjory Warren and the origin of British Geriatrics. Journal American Geriatric Society; 32(4):253-258
6. https://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf. 8.8.2019 tarihinde ziyaret edilmiştir.
7. Türkiye İstatistik Kurumu (2018). İstatistiklerle Yaşlılar. Sayı no: 4443 <http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist> . En son 8.8.2019 günü ziyaret edilmiştir.
8. Gokce Kutsal Y, Barak A, Atalay A, Baydar T, Kucukoglu S, Tuncer T, Hizmetli S, Dursun N, Eyigor S, Saridogan M, Bodur H, Canturk F, Turhanoglu A, Arslan S, Basaran (2009). A. Polypharmacy in the elderly: a multicenter study. J Am Med Dir Assoc;10:486-90.
9. Uluoğlu C. (2015). İlaç Etkileşmelerine Akılcı Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics;3(1)
10. Yazdanyar A, Newman AB. (2009) The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. Clin Geriatr Med;25:563–77.
11. Zoghi M, Özyüncü N, Özal E, Cakmak H.A, Yayla Ç, İçli A, Özyıldız A.G, Öncel C. R, Akboğa M.K, Köse N, Küçük M, Tokgözoğlu L. (2017) Frequency of Cardiovascular Diseases and Drug Use in Turkish Elderly Population Followed Up at Cardiology Clinics: The Elderturk. TURKISH JOURNAL OF GERIATRICS-TURK GERIATRI DERGISI, cilt.20, ss.73-81cilt.20, ss.73-81
12. Aydos T.R. (2012). Yaşlılık Döneminde Akılcı İlaç Kullanım İlkeleri. Birinci Basamak İçin Temel Geriatri. Ankara.: ss 57-65.
13. Bahat G, Akpınar T.S, Tufan F (2012) Yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı. J Gerontol Geriatrik Arş; 1 (1):104.
14. Onat A. ve arkadaşları. (2017) TEKHARF. Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.
15. Gökçe-Kutsal Y. Yaşlılarda Çoklu İlaç Kullanımı. Turkish J Geriatr. 2006;Özel Sayı(312):37–44.
16. McLean AJ, Le Counter DG. (2004). Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev;56:163-84. 104587.

17. Bressler R, Bahl J.J (2003). Principles of drug therapy for the elderly patients. Mayo Clin Proc; 78: 1564-1577.
18. Akıcı A. (2006). Akılcı ilaç kullanımı ilkeleri doğrultusunda yaşlılarda reçete yazma ve Türkiye’de yaşlılarda ilaç kullanımının boyutları. Geriatr Özel Sayı.;19–27.
19. Debra Carroll: (2006). Principles of pharmacotherapy in elderly patients. In: Virginia Poole Arcangelo and Andrew M.Peterson (Eds): Pharmacotherapeutics for advanced practice. A practical approach, Second edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, , pp:55-65
20. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr.;17(1):230.
21. Fulton MM, Riley Allen E. (2005). Polypharmacy in the elderly: a literature review. J Am Acad Nurse Pract. 17(4):123–132.
22. T.C. Sağlık Bakanlığı, Yaşlılarda İlaç Kullanımında Güncel Sorunlar ve Çözüm Önerileri Çalıştayı, 2015 Çalıştay Raporu . Ankara
23. Turnheim K. (2004). Drug therapy in the elderly. Exp Gerontol; 39: 1731-1738.
24. Gelal A. (2006) Yaşlılarda ilaç kullanımını etkileyen farmakodinamik değişiklikler. Turkish Journal of Geriatrics, Özel Sayı, 33-36.
25. Uluoğlu C. (2010). Geriatrik Psikofarmakoloji: Farmakokinetik ve Farmakodinamik Faktörler Açısından İlaç Yanıtı Türkiye Klinikleri J Psychiatry-SpecialTopics; 3(1):47-59
26. Ferner R.E, Aronson J.K (2006) Communicating information about drug safety. BMJ 333:143. <https://doi.org/10.1136/bmj.333.7559.143>
27. Jylhä V, Saranto K, Bates D.W (2011) Preventable adverse drug events and their causes and contributing factors: the analysis of register data. Int J Qual Health Care 23:187–197
28. Beers M.H, Ouslander J.G, Rollingher I, Reuben D.B, Brooks J, Beck J.C. (1991) Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med; 151(9): 1825-32.
29. Beers M.H, Ouslander J.G, Fingold S.F, Morgenstern H, Reuben D.B, Rogers W, Zeffren M.J, Beck J.C (1992) Inappropriate medication prescribing in skilled nursing facilities. Ann Intern Med. 117:684-689.
30. Beers MH, Fingold S.F, Ouslander J.G, Reuben D.B, Morgenstern H, Beck J.C. (1993) Characteristics and quality of prescribing by doctors practicing in nursing homes. J Am Geriatr Soc.; 41:802–807.
31. Stuck A.E, Beers M.H, Steiner A, Aronow H.U, Rubenstein L.Z, Beck J.C (1994) Inappropriate medication use in community residing older persons. Arch Intern Med 154(19):2195–2200
32. Beers M.H (1997) Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med 157(14):1531–1536
33. Fick D.M, Cooper J.W, Wade W.E, Waller J.L, Maclean J.R, Beers M.H. (2003) Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 163(22):2716–2724.

34. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel (2012) American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 60(4):616–631.
35. American Geriatrics Society Beers Criteria Update ExpertP (2015) American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 63(11): 2227–2246.
36. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc*.2019 Apr;67(4):674-694
37. Barry P.J, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. (2007) START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and ageing*; 36(6): 632-8.
38. Gallagher P, O'Mahony D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and ageing*; 37(6): 673-9.
39. 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 and ageing* 2015; 44(2): 213-8.
40. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. (2011). Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*; 171(11): 1013-9.
41. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. (2008) STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 46(2): 72-83.
42. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann P.A. (2015). 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*; 71: 861–875
43. Pugh MJ1, Hanlon JT, Zeber JE, Bierman A, Cornell J, Berlowitz DR. (2006). Assessing potentially inappropriate prescribing in the elderly Veterans Affairs population using the HEDIS 2006 quality measure. *J Manag Care Pharm*. Sep;12(7):537-45.
44. Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, Roller-Wirnsberger R.E, Dovjak P, Dückelmann-Hofer C, Fischer P, Rabady S, Iglseider B. (2012). Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list *Wiener klinische Wochenschrift*. March, Volume 124, Issue 5–6, pp 160–169
45. Holt S, Schmiedl S, Thurmman P.A (2010) Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Potentiell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS Liste Dtsch Arztebl Int* 107 (31–32):543–551.
46. Tosato M, Landi F, Martone A.M, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, Bernabei R, Onder G; Investigators of the CRIME Study. (2014). Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing*; 43: 767–773

47. Laroche M.L, Charmes J.P, Merle L (2007) Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 63(8):725–7
48. Kuhn-Thiel A.M, Weiss C, Wehling M, Faep M (2014) Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 31(2):131–14017
49. Castillo-Paramo A, Pardo-Lopo R, Gomez-Serranillos I.R, Verdejo A, Figueiras A, Claveria A (2013) Assessment of the appropriateness of STOPP/START criteria in primary health care in Spain by the RAND method. *SEMERGEN* 39(8):413–420.
50. Nyborg G, Straand J, Klovning A, Brekke M (2015) The Norwegian general practice—nursing home criteria (NORGEPNH) for potentially inappropriate medication use: a web-based Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 33(2):134–141.
51. Clyne B, Bradley M.C, Hughes C.M, Clear D, McDonnell R, Williams D, Fahey T, Smith S.M. (2013) Addressing potentially inappropriate prescribing in older patients: development and pilot study of an intervention in primary care (the OPTI-SCRIPT study). *BMC Health Serv Res* 13:307.
52. Mimica Matanović S, Vlahovic-Palcevski V. (2012). Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *European Journal of Clinical Pharmacology* 68(8):1123-38
53. Jo V. Pugh M., Marcum Z.A, Copeland L.A., Mortensen E.M., Zeber J.E., Noël P.E., Berlowitz D.R., Downs J.R., Good C.B., Alvarez C., Amuan M.E., Hanlon J.T. (2013). The Quality of Quality Measures: HEDIS® Quality Measures for Medication Management in the Elderly and Outcomes Associated with New Exposure. *Drugs Aging*. Aug; 30(8): 645–654.
54. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller T.B, Straand J (2009) The Norwegian General Practice (NORGEPR) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 27 (3):153–159.
55. Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R. (2003). Investigators of the GIFA Study. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. Jun;59(2):157-62.
56. Onder G, Landi F, Fusco D, et al. (2014). Recommendations to prescribe in complex older adults: results of the CRITERIA to Assess Appropriate Medication Use Among Elderly Complex Patients (CRIME) Project, *Drugs Aging* , , vol. 31 (pg. 33-45)
57. Pazan F, Weiss C, Wehling M. (2016). The FORTA (Fit fOR The Aged) list 2015: update of a validated clinical tool for improved pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 33: 447–449.
58. Maio V, Del Canale S, Abouzaid S, Investigators GAP (2010) Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *J Clin Pharm Ther* 35(2): 219–22
59. Haider S.I, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. (2007) Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992–2002. *Int J Clin Pharmacol Ther* 45:643–653

60. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. (2018) Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr.* 60:213–220.
61. Lindblad C. I, Artz M.B, Pieper C. F, Sloane R.J, Hajjar E.R, Ruby C.M, Schmade K.E, Hanlon J.T (2005) Potential drug-disease interactions in frail, hospitalized elderly veterans. *Ann Pharmacother* 39(3):412–417
62. Lindblad C.I, Hanlon J.T, Gross C.R, Sloane R.J, Pieper C.F, Hajjar E.R, Ruby C.M, Schmader K.E. (2006). Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clin Ther.* Aug;28(8):1133-1143
63. Sloane PD1, Zimmerman S, Brown LC, Ives TJ, Walsh JF. (2002). Inappropriate medication prescribing in residential care/assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc.* Jun;50(6):1001-11.
64. Raebel MA1, Charles J, Dugan J, Carroll NM, Korner EJ, Brand DW, Magid DJ. (2007). Randomized trial to improve prescribing safety in ambulatory elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* Jul;55(7):977-85.
65. McLeod P.J, Huang A.R, Tamblyn R.M, Gayton D.C (1997). Defining inappropriate practice in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 156 (3): 385–391
66. Bermingham M1, Ryder M, Travers B, Edwards N, Lalor L, Kelly D, Gallagher J, O'Hanlon R, McDonald K, Ledwidge M. (2014). The St Vincent's potentially inappropriate medicines study: development of a disease-specific consensus list and its evaluation in ambulatory heart failure care. *Eur J Heart Fail.* Aug;16(8):915-22.
67. Raebel M.A, Charles J, Dugan J, Carroll NM, Korner EJ, Brand DW, Magid DJ. (2007). Randomized trial to improve prescribing safety in ambulatory elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* Jul;55(7):977-85.
68. Basger B.J, Chen T.F, Moles R.J. (2008). Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians: development of a prescribing indicators tool. *Drugs Aging.*; 25 (9): 777-93.
69. Basger B.J, Chen T.F, Moles R.J (2012) Validation of prescribing appropriateness criteria for older Australians using the RAND/ UCLA appropriateness method. *BMJ Open* 2 (5): e001431
70. Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J. (2008). Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Arch Gerontol Geriatr.* Jul-Aug;47(1):35-51.
71. Brown J.D, Hutchison L.C, Li C, et al (2016). Predictive validity of the Beers and Screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions (STOPP) criteria to detect adverse drug events, hospitalizations, and emergency department visits in the United States. *J Am Geriatr Soc;* 64: 22–30
72. Chang C.B,Yang S.Y, Lai H.Y, Wu R.S, Liu H.C, Hsu H.Y, Hwang S.J, Chan D.C. (2012). Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21(12):1269–1279.

73. Khodyakov D, Ochoa A, Olivieri-Mui B.L, Bouwmeester C, Zarowitz B.J, Patel M, Ching D, Briesacher B (2017) Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tools to Alert Doctors to Right Treatment medication criteria modified for U.S. nursinghome setting. *J. Am. Geriatr. Soc* 65 (3):586–591.
74. Kim D.S, Heo S.I, Lee S.H (2010) Development of a list of potentially inappropriate drugs for the korean elderly using the Delphi method. *Healthc Inf Res* 16(4):231–252.
75. KimS-O, JangS, KimC-M, KimY-R, Sohn H.S (2015) Consensus validated list of potentially inappropriate medicationfor the elderly and their prevalence in South Korea. *Int J Gerontol* 9 (3): 136–141.
76. Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, Verreault R, Laurin D, Gregoire J.P (2004) Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatr* 4:9
77. Imai H.B. (2008) Development of Japanese Beers criteria fo rinappropriate medication use in elderly patients. *Jpn Med Assoc J* 137:1348–1358
78. Bachyrycz A, Dodd MA, Priloutska G (2012) Development and dissemination of a statewide system to minimize use of potentially inappropriate medications (PIMs). *Med Care* 50(11):993–996
79. Passi A, Margozzini P, Valenzuela E, Hoyl T, Marin P.P, Carrasco M, Olea R, Gac H (2016) Inappropriate medication use among Chilean older people. *Rev Med Chil* 144(4):417–425
80. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Van Damme C, Pattyn E, Mattelin K, Boussery K (2016) Potentially inappropriate prescribing in nursing home residents detected with the community pharmacist specific GheOP(3)S-tool. *Int J Clin Pharm* 38(5):1063– 106
81. Mazhar F, Akram S, Malhi S.M, Haider N (2017) A prevalence study of potentially inappropriate medications use in hospitalized Pakistani elderly. *AgingClinExpRes*30:53–60
82. Craftman Å.G, Johnell K, Fastbom J et al (2016) Time trends in 20 years of medication use in older adults: findings from three elderly cohorts in Stockholm, Sweden. *Arch Gerontol Geriatr* 63:28–35. <https://doi.org/10.1016/j.archg>
83. Vatcharavongvan P, Puttawanchai V. (2019). Potentially inappropriate medications among the elderly in primary care in Thailand from three different sets of criteria. *Pharmacy Practice* Jul-Sep;17(3):1494
84. Medication Safety in Polypharmacy. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11).
85. Wastesson J.W, Morin L, Laroche M.L, Johnell K. (2019). How Chronic Is Polypharmacy in Old Age? A Longitudinal Nationwide Cohort Study. *J Am Geriatr Soc. Mar*;67(3):455-462. doi: 10.1111/jgs.15717.
86. Motter, F.R., Fritzen, J.S., Hilmer, S.N. VieiraPaniz, E. VieiraPaniz V.M. (2018) Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteri. *European Journal of Clinical Pharmacology* 74: 679–700

87. Fialová, D., Brkić, J., Laffon, B., Reissigová, J., Grešáková, S., Doğan, S., Doró, P., Tasic, L., Marinković, V., Valdiglesias, V., Costa, S., Kostřiba, J. (2019). Applicability of EU(7)-PIM criteria in cross-national studies in European countries. *Therapeutic advances in drug safety*. 2019, Vol. 10: 1–22
88. Midão L, Giardini A, Menditto E3, Kardas P, Costa E. (2018). Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr*. Sep - Oct;78:213-220.
89. Hilmer S.N, Mager D.E, Simonsick E.M, Cao Y, Ling S.M, Windham B.G, Harris T.B, Hanlon J.T, Rubin S.M, Shorr R.I, Bauer D.C, Abernethy D.R. (2007). A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*; 167(8): 781-7.
90. Wenger N.S, Shekelle P.G, (2001). the ACOVE Investigators*. Assessing Care of Vulnerable Elders: ACOVE Project Overview. *Ann Intern Med*.;135:642–646. doi: https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-8_Part_2-200110161-00002
91. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/who_international_working_group/
92. Hanlon J.T, Schmader K.E. (2013). The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging*.;30(11):893–900. doi:10.1007/s40266-013-0118-4
93. Narayan SW, Nishtala PS (2015) Prevalence of potentially inappropriate medicine use in older New Zealanders: a populationlevel study using the updated 2012 Beers criteria. *J Eval Clin Pract* 21: 633–641.
94. Bay İ. Yaşlılarda Uygunuz İlaç Kullanımının 2012 Beers Kriterleri ve Stopp Versiyon2 Kriterleri ile Değerlendirilmesi (2015) tez çalışması. İstanbul Üniversitesi İç hastalıkları
95. Bahat G, Bay I, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Karan M.A. 2017 Prevalence of potentially inappropriate prescribing among older adults: A comparison of the Beers 2012 and Screening Tool of Older Person's Prescriptions criteria version 2. *Geriatr Gerontol Int*. Sep;17(9):1245-1251.
96. Kerry Z. Yaşlılarda doğru ilaç kullanımı. *Ege Journal of Medicine* 2015; 54: Ek Sayı / Supplement 62-73
97. Kutsal Y.G. Rationale Pharmacotherapy in Elderly Yaşlılarda Rasyonel Farmakoterapi Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi - Özel Konular » 2016 - Cilt 2 »
98. Özlek E, Çekiç EG, Özlek B, Çil C, Çelik O, Doğan V, Başaran Ö, Tanık VO, Özdemir Hİ, Çelik Y, Kaçmaz C, Şimşek Z, Güneş HM, Şafak Ö, Özkan B, Tasar O, Önal Ç, Bekar L, Biteker M. Rationale, design, and methodology of the EPIC (Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions in Elderly Cardiac Outpatients) study. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019 Jul;47(5):391-398. doi: 10.5543/tkda.2019.27724.
99. Bahat G, İlhan B, Erdogan T, Halil M, Savas S, Ulger Z, Akyuz F, Bilge A.K., Cakir S, Demirkan K, Erelel M, Guler K, Hanagasi H2, İzgi B, Kadioglu A, Karan A, Kulaksizoglu I.B., Mert A, Ozturk S, Satman İ, Sever M.Ş., Tupek T, Uresin Y, Yalcin O, Yesilot N, Oren M.M., Karan M.A. Turkish Inappropriate Medication Use in the Elderly (TIME) Criteria to Improve Prescribing in Older Adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. *Eur Geriatr Med*2020 Jun;11(3):491-498 doi: 10.1007/s41999-020-00297

100. Çıbık B, Şahin E.M, Kılınçarslan M.G. Toplum Tabanlı Bir Çalışma: Yaşlılarda İlaç Kullanımının Beers Kriterlerine Uygunluk Durumu Turkish Journal of Geriatrics 2018;21 (1):1-15 DOI : 10.31086/tjgeri.2018137962
101. Ertem Ö, Kasım İ, Özkara A, Koç E.M, Kahveci R, Şencan İ. Inappropriate Drug Use in Hospitalized Elderly Patients. Euras J Fam Med 2015;4(3):117-25
102. Bozkurt E., Parlar A, Arslan SO. Yaşlı Hastalarda Uygunsuz İlaç Kullanımının İncelenmesi ve Polifarmasi Varlığı. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Arşiv Cilt 5. Sayı1, 2019, Cilt5, Sayı1, 1254 – 1266
<https://doi.org/10.30569/adiyamansaglik.513045>
103. Yilmaz F, Colak MY. Evaluation of Inappropriate Medication Use and Compliance in Elderly People. Curr Drug Saf. 2018;13 (2) :122-127.
doi: 10.2174/1574886313666180321120036.
104. Paksoy C, Özkan Ö, Ustaalioglu BB, Sancar M, Demirtunç R, Izzettin FV, Okuyan B. Evaluation of potentially inappropriate medication utilization in elderly patients with cancer at outpatient oncology unit. J Oncol Pharm Pract. 2019 Sep;25(6):1321-1327.
105. Umit EG, Baysal M, Bas V, Asker I, Kırkırlar O, Demir AM. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older patients with multiple myeloma, related to fall risk and autonomous neuropathy J Oncol Pharm Pract. 2020 Jan;26(1):43-50. doi: 10.1177/1078155219835303. Epub 2019 Mar 19.
106. Kucukdagli P, Bahat G, Bay I, Kilic C, Oren MM, Turkmen BO, Karan MA. The relationship between common geriatric syndromes and potentially inappropriate medication use among older adults. Aging Clin Exp Res. 2019 Jun 12. doi: 10.1007/s40520-019-01239-x. [Epub ahead of print]
107. Gören Z, J Demirkapu M, Akpınar Acet G, Çali S, Gülçebi Idriz Oğlu M. Potential drug-drug interactions among prescriptions for elderly patients in primary health care. Turk J Med Sci. 2017 Feb 27;47(1):47-54. doi: 10.3906/sag-1509-89.
108. Ay P, Akici A, Harmanç H. Drug utilization and potentially inappropriate drug use in elderly residents of a community in Istanbul. Int J Clin Pharmacol Ther. 2005 Apr;43(4):195-202
109. Aksoy M, Alkan A, İşli F. Sağlık Bakanlığı'nın Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırma Faaliyetleri. Rational Drug Use Promotional Activities of Ministry of Health. Türkiye Klinikleri. J. Pharmacol-Special Topics. 2015;3(1):19-26
110. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
111. Bölgesel istatistiklerin toplanması, geliştirilmesi, bölgelerin sosyo-ekonomik analizlerinin yapılması, bölgesel politikaların çerçevesinin belirlenmesi ve Avrupa Birliği Bölgesel İstatistik Sistemine uygun karşılaştırılabilir istatistiki veri tabanı oluşturulması amacıyla ülke çapında İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırmasının tanımlanmasına ilişkin ekli Kararın yürürlüğe konulması; Devlet Bakanlığı'nın 12/8/2002 tarihli ve 1400 sayılı yazısı üzerine, Bakanlar Kurulu'nca 28/8/2002 tarihinde kararlaştırılmıştır. Resmi Gazete. 22Eylül2002PazarSayı:24884
<https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2002/09/20020922.htm#3>
112. <https://ailevecalisma.gov.tr/media/5199/2018-bolge-yerlesim-yerleri.pdf>

113. Benli A.R. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı Ankara Med J, 2015, 15(4):258-259
114. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11588/istatistik-yilliklari.html>.
115. Barford A, Dorling D, Smith G.D. Life expectancy: women now on top everywhere
During 2006, even in the poorest countries, women can expect to outlive men BMJ. 2006 Apr 8; 332(7545): 808.
116. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/31096,turkcesiydijiv1pdf.pdf?0>
117. <https://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30709>
118. Ivanova I., Elseviers M., Wettermark B, Mendel K.S., Vander Stichele R., Christiaens T (2019). Electronic assessment of cardiovascular potentially inappropriate medications in an administrative population database. Basic Clin Pharmacol Toxicol.;124:62–73
119. Ivanova I, Elseviers M, Wauters M, Christiaens T, Vander Stichele R. (2018) European repository of explicit criteria of potentially inappropriate medications in old age. Geriatr. Gerontol. Int.;1–5. <https://doi.org/10.1111/ggi.13331>
120. Hwang H.J., Kim S.H., Lee K.S. Poentially inappropriate Medications in Elderly in Korean Long-Term Care Facilities. Drugs-Real World Outcomes (2015) 2:355-361
121. Nam Y.S., Han J.S., Kim J.Y., Bae W.K., Lee K. Prescription of potentially inappropriate medication in Korean older adults based on 2012 Beers Criteria: a cross-sectional population based study. BioMed Cetral Geriatrics (2016) 16:118
122. Harrison L. Kouladjian O'Donnell, R. Milte S. M. Dyer E. S. Gnanamanickam C. Bradley E. Liu S. N. Hilmer and M. Crott. Costs of potentially inappropriate medication use in residential aged care facilities. BMC Geriatrics (2018) 18:9S. L.
123. Fialová D, Laffon B, Marinković V, Tasić L, Doro P, Sóos G, Mota J, Dogan S, Brkić J, Teixeira J.P., Valdiglesias V, Costa S, for the EUROAGEISM H2020 project and WG1b group B Healthy clinical strategies for healthy aging of the EU COST Action IS 1402. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). European Journal of Clinical Pharmacology (2019) 75:451–466 <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2603-5>
124. Muhlack, D.C., Hoppe, L.K., Stock, C. et al. Eur J Clin Pharmacol (2018) 74: 1633. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2534-1>
125. Grina D and Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list – a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. J Clin Pharm Ther 2017; 42: 195–200.
126. Çibik B, Şahin E.M and Kiliñarslan M.G. A population-based study: the appropriateness of drug use in the elderly according to Beers criteria. Turk Geriatri Dergisi 2018; 21: 1–15.
127. Öztürk G.Z, Ardiç C and Toprak D. (2017) Frequency of polypharmacy and use of potentially inappropriate medications in the elderly. Turk Geriatri Dergisi; 20: 296–305.

128. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Sep - Oct;78:213-220. doi: 10.1016/j.archger.2018.06.018.
129. Thomas R. E. and Thomas B.C. A Systematic Review of Studies of the STOPP/START 2015 and American Geriatric Society Beers 2015 Criteria in Patients ≥ 65 Years. *Current Aging Science*, 2019, Vol. 12, No:3
130. Renom-Guiteras A, Thürmann PA, Miralles R, Klaaßen-Mielke R, Thiem U, Stephan A, Bleijlevens MHC, Jolley D, Leino-Kilpi H, Rahm Hallberg I, Saks K, Soto-Martin M, Zabalegui A1, Meyer G; RightTimePlaceCare Consortium. Potentially inappropriate medication among people with dementia in eight European countries. *Age Ageing*. 2018 Jan 1;47(1):68-74. doi: 10.1093/ageing/afx147.
131. Lohman MC, Cotton BP, Zagaria AB, Bao Y, Greenberg RL, Fortuna KL3, Bruce ML. Hospitalization Risk and Potentially Inappropriate Medications among Medicare Home Health Nursing Patients. *J Gen Intern Med*. 2017 Dec;32(12):1301-1308. doi: 10.1007/s11606-017-4157-0
132. Varlı M, Aras S.D, Atlı T. Yaşlılarda Üriner inkontinans ve Tedavisi-Urinary Incontinence and Treatment in the Elderly. *Akad Geriatri* 2009; 1: 45-58
133. Theodore M. Johnson and Camille P. Vaughan, Urological function and dysfunction in aging: Diagnosis and treatment, *Geriatric Neurology*, 10.1016/B978-0-12-804766-8.00027-3, (495-509), (2019).
134. Krahn, AD, Manfreda, J, Tate, RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. *Am J Med* 1995; 98:476.
135. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler (Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults) *Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36(4):214-222.
136. Frost L, Engholm G, Johnsen S, et al. Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Med* 2000; 108:36.
137. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019-1026.
138. Özer N. Atriyal fibrilasyonda yeni oral antikoagülanlarla yapılan klinik çalışmalar; Klinik çalışmalar ışığında hangi durumda hangi oral antikoagülanı tercih edelim? *Türk Kardiyol Dern Ars* 2016;44 Suppl 2: 33-40
139. 2019 Türk Hematoloji Derneği Kumadin Kullanım Rehberi
http://www.thd.org.tr/thd_halk/?sayfa=kkkr.
140. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, Kitzmiller JP, Pepi M, Tremoli E, Baldassarre D. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017 Jul;31(4):193-203.
141. Bibbins-Domingo K, and U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016; 164: 836–45. <https://doi.org/10.7326/M16-0577> PMID:27064677
142. Patrono C, Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Nov;16(11):675-686.

143. Currie G.M, Wheat J.M, and Hosen Kiat H. Pharmacokinetic Considerations for Digoxin in Older People Open Cardiovasc Med J. 2011; 5: 130–135. doi: 10.2174/1874192401105010130
144. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. Am Fam Physician. 2019 May 1;99(9):558-564.
145. Dural M, Görenek B. Yaşlılarda ventriküler aritmilerin tedavisinde fark var mı?-The management of ventricular arrhythmias in the elderly - are there differences? Turk Kardiyol Dern Ars 2017;45 Suppl 5: 66–70 doi: 10.5543/tkda.2017.03584

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

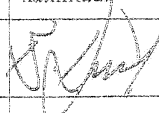
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

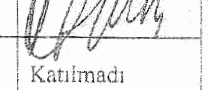
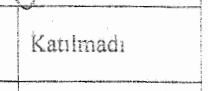
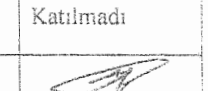
BASVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geriatrik yaş grubunda kardiyovasküler ilaçların uygunsuz kullanımının Türkiye ölçeğinde değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Canan ULUOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Tıbbi Farmakoloji AD. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Diğer: Reçete değerlendirme çalışması - Doktora Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.09.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☐			
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐			
	DİĞER		☐			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 432	Toplantı tarihi: 25.09.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik 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. Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐	Oylamaya katılmadı.
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAGA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ashi KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD	Ank. Numune Eğt. ve Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N.Arda DEMIRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Ç. Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

CURRICULUM VITAE

Dr. MEHMET T KİTAPÇI

Adres: İNTEGRA Tıbbi Görüntüleme Merkezi
Tarhan caddesi No: 38 ANKARA 06540 TURKEY
Telefon: (536) 447 6838
(312) 466 5961
E-Mail: mkitapci@yahoo.com

EĞİTİM

Tıp Doktoru (M.D.) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp Uzmanı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

GÖREVLERİ

2000-2015 Profesör Nükleer Tıp A.D. İnönü Üniversitesi
1995-2000 Doçent, Nükleer Tıp A.D. Gazi Üniversitesi
1993-1995 Yardımcı Doçent, Nükleer Tıp A.D. İnönü Üniversitesi

YURTDIŞI GÖREVLERİ

2002-2004 Visiting Professor, Duke University Medical Center Durham USA
1992-1993 Visiting Fellow, Medical College of Wisconsin, Milwaukee USA

ÖDÜLLER

2003 GE Medial System PET image contest
2002 Suphi Artunkal Research Award-Turkish Society of Nuclear Medicine
2001 Research Award-Turkish Thorax Association

ÜYELİKLER

Society of Nuclear Medicine
European Society of Nuclear Medicine
Turkish Society of Nuclear Medicine
Turkish Medical Informatics Association- Founder
Turkish Medical Association

ARAŞTIRMALAR

DENEYSEL:

1. The development and evaluation of F-18 labeled fatty acids (18F-Palmitate and 18F-Oleate) in the diagnosis coronary artery disease. NIH grants. Presented at AHA meeting in 2002. Still being investigated.
2. The Lis-1 gene expressions and ontogeny in hypothyroid mice. NIH grants. Will be presented at Endo meeting
3. NMDAreseptör antagonistlerinin Ketamin ve Dexametazon, Morfin etkileşiminin zaman bağımlı incelenmesi-Tez Çalışması

KLİNİK:

1. The comparison of visual and semi-quantitative analysis of FDG-PET in the evaluations of small lung nodule. Presented at SNM meeting in 2003.
2. Prediction of Atherosclerosis and coronary artery disease by whole-body FDG-PET
3. Stress FDG imaging in the direct assessment of myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease.
4. Does coronary artery calcification predict clinically significant myocardial perfusion abnormalities? : A Correlation with myocardial perfusion scintigraphy.
5. Normal FDG distributions and factors influencing FDG uptake
6. The effect of Trimetazidine on the Tc-99m-MIBI uptake by myocardium in patients with CAD.
7. FDG-PET in the evaluation of Soft tissue and bone tumors.

YAYINLAR

KİTAP:

1. Mehmet T Kitapçı Editör Atlas of sectional anatomy for PET/CT-2014 Springer International
2. Erdal Musoglu, Mehmet T Kitapci and Tamer Calikoglu.
Türkiye'nin ikibinli yıllar için Tıp Bilişim Stratejileri

KİTAP BÖLÜMLERİ

1. Mehmet T Kitapci and R. Edward Coleman.
Colorectal Cancer in PET and PET-CT Eds: Oehr P, Biersack HJ, and Coleman RE, 2004 Springer
2. Mehmet T Kitapci.
Nuclear Nephrology in Handbook of Transplantation. Ed Sert S, 2001, Bilimsel Tıp (In Turkish)

SEÇİLMİŞ YAYINLAR:

1. Oztas MO, Calikoglu E, Baz K, Birol A, Onder M, Calikoglu T, **Kitapci MT**.
Reliability of Web-based teledermatology consultations.
J Telemed Telecare. 2004;10(1):25-8.
2. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, and **Kitapci MT**.
Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Jan 1;58(1):213-9.
3. Ozkaya O, Derici U, Buyan N, Dalgic A, Dalgic B, Cingi E, **Kitapci M**, Sindel S, Hasanoglu E.
Gastric emptying time in renal transplant recipients treated with cyclosporine.
Transplant Proc. 2003 Dec;35(8):2927-30.
4. Turgut B, Unlu M, Temiz NH, **Kitapci MT**, Alkan ML.
Dobutamine Tc-99m furifosmin SPECT in detection of coronary artery disease: evaluation of same day, rest-stress protocol.
Ann Nucl Med. 2003 Oct;17(7):531-9.
5. Turgut B, **Kitapci MT**, Temiz NH, Unlu M, Erselcan T.
Thallium-201 myocardial SPECT in a patient with mirror-image dextrocardia and left bundle branch block.
Ann Nucl Med. 2003 Sep;17(6):503-
6. **Kitapci MT**, Coleman RE.
Incidental detection of pigmented villonodular synovitis on FDG-PET.
Clin Nucl Med. 2003 Aug;28(8):668-9.
7. Yagci M, Yamac K, Acar K, Cingi E, **Kitapci M**, Haznedar R.
Gastric emptying in patients with vitamin B(12) deficiency.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29:1125-7.
8. Oguzulgen IK, Ekim NN, Akar N, Demirel K, **Kitapci M**.
The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism.
Eur Respir J. 2002 Apr;19(4):709-11.
9. Abamor E, **Kitapci MT**, Cila E, Gokcora N, Uluoglu O.
Increased accumulation of Tl-201 in monostotic Paget's disease of the patella: evaluation with quantitative analysis.
Clin Nucl Med. 2001 Jul;26(7):615-8.
10. Smart S, Stoiber T, Hellman R, Duchak J, Wynsen J, **Kitapci M**, Isitman A, Krasnow A, Collier BD, Sagar K.
Low dose dobutamine echocardiography is more predictive of reversible dysfunction after acute myocardial infarction than resting single photon emission computed tomographic thallium-201 scintigraphy.
Am Heart J. 1997 Nov;134(5 Pt 1):822-34.
11. Akansel G, Liu Y, Chitambar CR, **Kitapci MT**, Akansel S, Krasnow AZ, Isitman AT, Collier BD.
Effect of gallium nitrate therapy on Ga-67 scintigraphic detection of lymphoma: case report.
Clin Nucl Med. 1997 Jan;22(1):21-4.
12. Bernay I, Akinci M, **Kitapci M**, Tokgozoglu N, Erben G.
The value of Tc-99m Nanocolloid scintigraphy in the evaluation of infected total hip arthroplasties.
Ann Nucl Med. 1993 Nov;7(4):215-22.

13. Kanmaz B, Weissman DE, Akansel G, **Kitapci M**, Collier BD. Intraosseous meningioma: appearance on bone scintigraphy over five years.
J Nucl Med. 1993 Jun;34(6):961-2.
14. **Kitapci MT**, Tastekin G, Turgut M, Caner B, Kars A, Barista I, Bekdik C. Preoperative localization of parathyroid carcinoma using Tc-99m MIBI.
Clin Nucl Med. 1993 Mar;18(3):217-9.
15. **Kitapci MT**.
Evaluating penile blood flow during tumescence.
J Nucl Med. 1993 Mar;34(3):523.
16. Caner B, Kitapci M, Unlu M, Erben G, Calikoglu T, Gogus T, Bekdik C. Increased accumulation of Tc-99m MIBI in undifferentiated mesenchymal tumor and its metastatic lung lesions.
Clin Nucl Med. 1992 Feb;17(2):144-5.
17. Caner B, Kitapci M, Erben G, Gogus T, Bekdik C. Technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant bone lesions: a comparative study with technetium-99m-MDP.
J Nucl Med. 1992 Mar;33(3):319-24.
18. Esen A, Kitapci M, Ergen A, Erbas B, Remzi D, Bekdik C. Dual radioisotopic study: a technique for the evaluation of vasculogenic impotence.
J Urol. 1992 Jan; 147(1):42-6.
19. **Kitapci MT**.
Diagnostic value of the radioisotope erection penogram for vasculogenic impotence.
J Urol. 1992 Jan; 147(1):172-3.
20. Caner B, Kitapci M, Erben G, Gogus T, Bekdik C. Increased accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile)technetium(I) in osteosarcoma and its metastatic lymph nodes.
J Nucl Med. 1991 Oct;32(10):1977-8.
21. Ercan MT, Durak HS, Kitapci M, Caner BE, Senekowitsch R. Evaluation of 99mTc-labelled vitamin K4 as an agent for testicular imaging.
Nuklearmedizin. 1991 Feb; 30(1):35-9.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..