



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLİ GERİATRİK
HASTALARDA UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMININ TIME TO STOP
KRİTERLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE KULLANIMININ KLİNİK
SONUÇLARI

Arş. Gör. Dr. Melike ÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2021



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLİ GERİATRİK
HASTALARDA UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMININ TIME TO STOP
KRİTERLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE KULLANIMININ KLİNİK
SONUÇLARI**

Arş. Gör. Dr. Melike ÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi İrfan KARAHAN

KIRIKKALE

2021

TUTANAKTIR

Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr.Melike ÖZKAN'ın, Doktor Öğretim Üyesi İrfan KARAHAN danışmanlığında yürütülmüş olan "Gastrointestinal sistem kanserlerinde uygunsuz ilaç kullanımının TIME to STOP kriterleriyle değerlendirilmesi ve kullanımının sonuçları " isimli tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4.Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak, tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." Hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Melike ÖZKAN tez savunmasını vererek, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı bulunmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 02.04.2021

Üye

Doktor Öğretim Üyesi İrfan KARAHAN

Üye

Prof.Dr.Arif Alper KIRKPANTUR
HALİL

Üye

Prof.Dr. Meltem

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	x
1.GİRİŞ.....	1
1.1. AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİ	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Özefagus Kanseri.....	4
2.1.3. Mide Kanseri	6
2.1.4. İnce Bağırsak Kanseri.....	8
2.1.5. Kolorektal Kanser	9
2.1.6.Hepatosellüler Kanser.....	10
2.1.7. Kolanjiyosellüler Kanser	12
2.1.8. Safra Kesesi Kanseri.....	13
2.1.9. Pankreas Kanseri	15
2.1.10. Gastrointestinal Stromal Tümörler	16
2.2. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİNDE KULLANILAN KEMOTERAPİ İLAÇLARININ YAN ETKİ PROFİLİ	17

2.3. ADVERS İLAÇ ETKİSİ.....	20
2.4. UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMI.....	21
2.4.1. Beers Kriterleri	22
2.4.2. CRIME kriterleri.....	23
2.4.3. TIME Kriterleri.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ.....	25
3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	26
3.3. ÇALIŞMA TASARIMI	26
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
4. BULGULAR	28
4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN ÖZELLİKLERİ.....	28
4.1. KEMOTERAPİ YAN ETKİSİ.....	30
4.2 UYGUNSUZ KULLANILAN İLAÇ PROFİLLERİ.....	31
4.2.1. UygunsuZ İlaç Kullanımına Eşlik Eden Faktörler	33
4.2.2 UygunsuZ İlaç Kullanımı ve Kemoterapi Yan Etki İlişkisi	34
4.3 SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER	35
4.4 PROGRESYONA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN KARŞILAŞTIRIŞMASI	39
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ	54
7.KAYNAKLAR.....	55
8. EKLER	

TEŐEKKÜR

Tez konusu seçiminde ve oluşturulmasında emeği geçen ve hiçbir sıkıntımı paylaŐmaktan çekinmediğim değerli hocam, Dr. İrfan Karahan'a ayrıca uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne, tüm İç Hastalıkları uzman, asistan, hemŐire ve personeline, bugünlere gelmemde maddi ve manevi olarak büyük emeği olan ablam, annem ve babama, uzmanlık eğitimim sırasında ve tez çalıŐmalarım boyunca sürekli destek veren sevgili eŐime, Özkan ailesine ve canım kızlarım Aslı ve Fitnat'a

TeŐekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Melike Özkan

KISALTMALAR

ADR: Advers ilaç reaksiyonları

SCC: Squamöz hücreli kanser

AC: Adenokarsinom

CT: Bilgisayarlı tomografi

CAD: Koroner arter hastalığı

ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group

CRIME: Criteria to Assess Appropriate Medication Use Among Elderly Complex Patients

STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions

START: Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment

OS: Sağkalım

CAPOX: Capesitabine ve oxaliplatin

S-1: Tegafur, gimeracil ve oteracil

5-FU: 5- fluorourasil

DCF: Docetaxel, 5-FU ve cisplatin

ECF: Epirubicin, cisplatin ve fluorouracil.

ECX: Epirubicin, cisplatin ve capecitabine.

FLOT: Fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin ve docetaxel.

LV5FU2-cisplatin: Leucoverin, 5-FU ve cisplatin

HBV: Hepatit B

HCV: Hepatit C

NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

FOLFOX: Oksaliplatin, 5-FU, lökoverin

FOLFİRİNOX: Folinik asit, 5-FU, irinotekan, oxaliplatin

MRCP: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi

PET-CT: Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi

CRC: Kolorektal kanser

HCC: Hepatosellüler kanser

CCC: Kolanjiyosellüler kanser

USG: Ultrason

GBC: Safra kesesi kanseri

GIST: Gastrointestinal stromal tümörler

GIS: Gastrointestinal sistem

PFS: Progresyonsuz sağkalım

UİK: Uygunsuz ilaç kullanımı

ARF: Akut böbrek yetmezliği

NSAID: Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

TABLULAR

Tablo 1. UİK sonuçları

Tablo 2. UİK kriterleri

Tablo 3. Beers kriterleri için uygunsuz ilaç kategoriler

Tablo 4. Çalışma grubunun özellikleri

Tablo 5. Uygunsuz ilaç kullanımı ve laboratuvar parametreleri karşılaştırılması

Tablo 6. TIME to STOP kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı ve kemoterapi yan etkisi ilişkisi

Tablo 7. TIME to STOP kriterlerine göre uygunsuz ilaç gruplarının sınıflarının kemoterapi yan etkisi ile ilişkisi

Tablo 8. Kanser çeşitleri ve sağkalım karşılaştırılması

Tablo 9. ECOG performans ölçeği skalası ile sağkalım karşılaştırması

Tablo 10. Kanser evrelemesine göre sağkalım karşılaştırılması

Tablo 11. Progresyon ve sağkalım karşılaştırması

Tablo 12. “TIME to STOP” kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı ve sağkalım ilişkisi

Tablo 13. “TIME to STOP” kriterlerine göre uygunsuz ilaç gruplarının sağkalım ile olan ilişkisi

Tablo 14. Cox regresyon analizi ile sağkalım ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi.

Tablo 15. “TIME to STOP” kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı ve kanser hastalarındaki progresyon ilişkisi

Tablo 16. Kanser evresi ile progresyon varlığı karşılaştırılması

Tablo 17. Cox regresyon analizi ile progresyonsuz sağkalımla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kemoterapi yan etki sınıflandırılması

Şekil 2. En sık kullanılan uygunsuz ilaçlar

Şekil 3. Tüm hastaların sağkalım süresinin Kaplan-Meier eğrisiyle gösterimi.

Şekil 4. Tüm hastaların progresyonsuz sağkalımı Kaplan-Meier eğrisi ile değerlendirilmesi.

Şekil 5. Uygunsuz ilaç kullanımına göre progresyonsuz sağkalımların karşılaştırılması

ÖZET

ÖZKAN M, Gastrointestinal sistem kanserli geriatric hastalarda uygunsuz ilaç kullanımının TIME to STOP kriterleri ile değerlendirilmesi ve kullanımının klinik sonuçları, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2021

Uygunsuz ilaç kullanımı (UİK) geriatric popülasyonun önemli problemlerinden biridir. Kanser hastalarında karşılaşılan farklı problemler olması nedeniyle kullanılan ilaç miktarı ve uygunsuzluk durumları artmaktadır. Amacımız gastrointestinal sistem kanserli hastalarda uygunsuz ilaç kullanımının etkilerini değerlendirmek kemoterapi yan etkisi, mortalite ve progresyonla ilişkisinin araştırılmasıdır.

Çalışma verileri için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji polikliniğine Haziran 2012 ile Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran toplam 800 hasta dosyası tarandı. Çalışmaya alma ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra seçilen 154 dosya retrospektif olarak incelendi. Olguların dosyalarından başvuru yaşları, cinsiyetleri, Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performans skoru, sigara içme durumu, kanser tanıları, kanser evreleri, ek hastalıkları, tanı tarihi, varsa ölüm tarihi, cerrahi olup olmaması, radyoterapi alıp almaması, kullandığı ilaçlar, nüks ve progresyon durumu, kemoterapi yan etkisi varlığı, yan etki çeşitleri, "TIME to STOP" kriterlerine göre UİK varlığı ve tanı anındaki laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Olguların %66,9'u erkek %33,1'i kadındır. Ortalama başvuru yaşı $71,86 \pm 6,4$ idi. En sık karşılaşılan kemoterapi yan etkileri bulantı, kusma, böbrek toksisitesi ve ağrı olarak sıralanmaktadır. "TIME to STOP" kriterlerine göre 98 uygunsuz kullanım arasında en sık kullanılan ilaçların glüklazid, hyosin N-butil bromür, simetikon, difenoksilat atropin ve tiyokolşikozid olduğu görüldü. Hastaların laboratuvar değerleri UİK'ya göre karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. "TIME to STOP" kriterlerine göre gastrointestinal kanserli 154 hastanın %68,1'inde UİK saptanmıştır. UİK erkeklerin %69'unda kadınların %68,6'sında saptanmış olup istatistiksel fark yoktu. "TIME to STOP" kriterlerine

göre UİK ve kemoterapi yan etkileri arasında pozitif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$, OR=5,6). Çalışmamızda UİK'nın mortaliteye etkisi olmadığı saptanmıştır. Mortalite ile ilişkili faktörlere baktığımızda yaş, kanserin evresi, albümin değeri, kreatinin değeri, operasyon öyküsü ve progresyon varlığı anlamlı bulunmuştur. En yüksek mortalite oranı "TIME to STOP" kriterlerine göre kardiyovasküler sistem ilaçlarını uygunsuz kullanan hastalarda gözlenmiştir. Çalışmamızda tüm kanser evrenimizle karşılaştığımızda en yüksek ölüm oranı kanser mide kanserinde saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım ile yaş, kanser evresi, albümin düzeyi, kreatinin düzeyi, C reaktif protein (CRP) düzeyi, operasyon öyküsü ve UİK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızda kanser tanısı anında tespit edilen UİK ile ilişkili olarak kemoterapi toksisitesinin arttığını tespit ettik. UİK'nın kemoterapi yan etkisini öngörmemizde ve bununla birlikte kemoterapi yan etkilerini en aza düşürmemizde önemli bir etmen olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızın sonuçlarının ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmalar için önemli bir veri özelliğinde olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Uygunsuz ilaç kullanımı, Mortalite, Gastrointestinal sistem kanserleri, Kemoterapi, yan etki, TIME to STOP kriterleri.

SUMMARY

ÖZKAN M, Evaluation of Potentially inappropriate medications in geriatric patients with gastrointestinal system cancer by TIME to STOP criteria and results of clinical use, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialist Thesis, Kırıkkale, 2021

Potentially inappropriate medications (PIM) is one of the important problems of the geriatric population. The amount of prescription and their inadherence are increasing because of the different problems encountered in cancer patients. Our aim is to evaluate the effects of PIM in patients with gastrointestinal system cancer and to investigate the relationship with chemotherapy side effects, mortality and progression.

A total of 800 patient files, who applied to Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Oncology outpatient clinic between June 2012 and June 2020, were investigated. After applying the inclusion and exclusion criteria, the selected 154 files were analyzed retrospectively. Application age, gender, Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance score, smoking status, cancer diagnoses, cancer stages, comorbidities, date of diagnosis, date of death if any, surgery- radiotherapy or not, medications, relapse and progression status, presence of chemotherapy side effects, types of side effects, the presence of PIM according to the "TIME to STOP" criteria and laboratory parameters at the time of diagnosis were recorded.

66.9% of the cases are male and 33.1% are female. The mean age at application was 71.86 ± 6.4 . The most common side effects of chemotherapy are listed as nausea, vomiting, kidney dysfunction and pain. According to the "TIME to STOP" criteria, the most frequently used prescriptions among 98 PIM were gliclazide, hyosin N-butyl bromide, simethicone, diphenoxylate atropine and thiocolchicoside. When the laboratory values of the patients were compared according to the PIM, no significant difference was observed between them. PIM was detected in 68.1% of 154 patients with gastrointestinal cancer according to the criteria of "TIME to

STOP". PIM was detected in 69% of men and 68.6% of women, and there was no statistical difference. There was a positive correlation between PIM and chemotherapy side effects according to the "TIME to STOP" criteria and it was found statistically significant ($p < 0.001$, OR = 5.6). In our study, it was determined that PIM has no effect on mortality. Considering the factors associated with mortality, age, cancer stage, albumin value, creatinine value, operation history and presence of progression were found significant. The highest mortality rate was observed in patients who used cardiovascular system PIM according to the "TIME to STOP" criteria. The cancer with the highest mortality was gastric cancer in our study. A significant relationship was found between progression-free survival and age, cancer stage, albumin level, creatinine level, C reactive protein (CRP) level, operation history and PIM.

In our study, we found that chemotherapy toxicity increased in relation to PIM detected at the time of cancer diagnosis. We suggest that PIM can be an important factor in predicting the side effects of chemotherapy and minimizing the side effects of chemotherapy. We think that the results of our study are important data for more comprehensive studies to be conducted in the future.

Keywords: Potentially inappropriate medications, mortality, gastrointestinal system cancers, chemotherapy side effects, TIME to STOP criteria.

1.GİRİŞ

Dünyada son yıllarda yaşam kalitesinin gelişimi ile yaşam beklentisi artmış ve bu da geriatrik nüfus artışlarına neden olmuştur¹. Bu duruma bağlı olarak hastalık oranlarında ve ilaç kullanımında artış meydana gelmektedir. Artan ilaç kullanımı maliyetlerde artışa, uygunsuz ilaç kullanımına ve polifarmasiye sebep olmaktadır. Geriatrik hasta popülasyonundaki farmakokinetik, farmakodinamik değişimlerin ve organların zamanla ortaya çıkan fonksiyonel bozukluklarının ilaç ilişkili olumsuz sonuçlara yol açabileceği düşünülmektedir. Bu durum nedeniyle geriatrik popülasyonda polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımının azaltılmasının yaşlı sağlığını iyileştirebileceğini düşündürmektedir². Geriatrik hasta bakımındaki en önemli amaçlardan biri kullanılan ilaçların sayısının ve dozunun ideal hale getirilmesidir. Bu amaçla, net bir ilaç listesi hazırlanması çok önemli bir adımdır. Doğru ilaç listesi, teşhisin reçete ile uyumlu olması, en uygun ilaç seçimi, hastanın fizyolojik reaksiyonları (ADR'ler) hakkında hasta ve bakıcı eğitimini içermelidir³. Yaşlı yetişkinler arasında ilaçla ilgili kritik bir diğer sorun, potansiyel olarak uygunsuz ilaçların (UİK) reçetelenmesi ve kullanılmasıdır⁴. Bu durumu kontrol altına almak için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Uygun ilaç kullanımını belirleyen evrensel kriterler geliştirmek bu yöntemlerin başında gelir. Dünya çapında en sık kullanılan kriterlere baktığımızda CRIME, Beers ve TIME kriterleri öne çıkmaktadır. CRIME ve Beers kriterleri yurt dışı kaynaklı kriterler olduğu için Türkiye’de kullanılmayan ilaçları içermesi nedeniyle çeşitli zorluklara sebep olmaktadır. Bu nedenle Akademik Geriatri Derneği Akılcı İlaç Çalışma Grubu önderliğinde Türkiye’de alanında uzman ve yaşlı hasta klinik pratiğinde deneyimli uzmanların geniş katılımı ile TIME to STOP ve TIME to START isimlerinde kılavuzlar hazırlanmıştır⁵.

Kanser dünyadaki ölüm sebeplerinin sıklık sırasına bakıldığında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada gelmektedir. Yaş ilerledikçe kansere yakalanma riski arttığı için kanser, geriatrik popülasyonun önemli bir problemidir¹. Kanser tedavisi, ilaç kullanımında, sağlık hizmeti başvurusunda ve hastalık yükünde artışa

yol açmaktadır⁶. Bu sebeple kanser teşhisi UİK riskini olduğundan daha fazla artırmaktadır. 65 yaş üstü olmak, GIS kanserlerinin sağkalımını azalttığı belirlenmiştir. Bu durumun malnütrisyon, kilo kaybı, kemoterapi toksisitesi, yetersiz beslenme ve ek hastalık ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.⁷ Multimorbiditenin, kanser tedavisi gören yaşlı hastaları etkilediği, hayatta kalanların bakımını ve tıbbi karar vermeyi zorlaştırdığı bulunmuştur. Karmaşık tedavi rejimleri genellikle multimorbiditesi olan hastalarda gereklidir ve bu durum UİK riskini artırmaktadır⁸. Çeşitli çalışmalar, UİK'in olumsuz olaylara veya ciddi komplikasyonlara yol açabileceğini ve bunun da sağlık hizmeti kullanımını ve maliyetlerini artırabileceğini göstermiştir⁸.

1.1. AMAÇ

Dünyada ve ülkemizdeki genel kabul, 65 yaş ve üzerindeki bireylerin 'yaşlı nüfus' olarak tanımlanmasıdır⁹. Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde doğum oranlarının düşmesi ile birlikte doğumda beklenen yaşam sürelerinin uzaması, yaşlı nüfusun ve toplam nüfus içerisindeki payının görece artmasına neden olmaktadır. Bu durum yaşlı nüfusun hayat kalitesini artırmayı gün geçtikçe daha önemli hale getirmektedir¹⁰. Özellikle yaşlanmayla beraber ek hastalıkların artışı ile uygunsuz ilaç kullanımı riski artmaktadır. UİK Türkiye'de sık karşılaşılan sorunlardan biridir. UİK'in ilaç yan etkisini arttırması, hastaların yaşam kalitesinin azaltması ve yüksek sağlık maliyetlerine sebep olması nedeniyle önüne geçilmesi oldukça önemlidir¹¹. Bu noktada UİK ile ilişkili ve UİK riskinin yüksek olduğu durumların tanımlanması büyük önem arz etmektedir. Türkiye'de en sık görülen kanser grubunun gastrointestinal sistem kanserleri olması bu konudaki çalışmaları çekici kılmaktadır⁹. Türkiye popülasyonunda bu grupta UİK ile ilgili pek fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Amacımız GIS kanserli hastalarda uygunsuz ilaç kullanımının etkilerini değerlendirmek kemoterapi yan etkisi, mortalite ve progresyonla ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİ

Gastrointestinal sistem tümörleri özefagus, mide, kolorektal, pankreas, safra kesesi ve kolanjiyosellüler kanseri içerir. Erkekler için en büyük kanser grubunu ve kadınlar için ise ikinci en büyük kanser grubunu oluşturmaktadır. GIS kanserleri yüksek ölüm oranları ile karakterizedir. Tedavi seçenekleri neoadjuvan, adjuvan, palyatif kemoterapiler, radyoterapi ve cerrahidir. Kemoterapinin toksik etkileri nedeniyle, kanser hastaları genellikle yaşam kalitesini bozabilecek farklı şiddette yan etkilerle karşılaşır¹². Bu yan etkiler halsizlik, baş dönmesi, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, anemi ve beslenme bozukluğu gibi genel sağlık durumlarını içermektedir¹³. Yan etkilerin kemoterapiye devam edip etmeme konusundaki bireysel karar sürecinde önemli bir ağırlığı vardır¹².

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2050 yılına kadar dünya nüfusunun %20'den fazlasının 60 yaşın üzerinde olacağı ve yaşlı hastaların prevalansının (80 yaş ve üzeri) önemli ölçüde artacağı tahmin edilmektedir¹.

Doğumda beklenen yaşam süresi, yeni doğmuş bir bireyin yaşaması beklenen ortalama yıldır. Birleşmiş Milletler verilerine göre doğuşta beklenen yaşam süresi dünya ortalaması 2020 tahmini 72,3 yıldır. 2016-2018 verilerine göre, doğuşta beklenen yaşam süresi Türkiye için ortalama 78,3 yıl, erkekler için 75,6 yıl ve kadınlar için 81,0 yıl olmuştur. Genel olarak kadınlar erkeklerden daha uzun süre yaşamakta olup, doğuşta beklenen yaşam süresi farkı 5,4 yıldır. Türkiye'de 65 yaşına ulaşan bir kişinin kalan yaşam süresinin ortalama 17,9 yıl olduğu düşünülmektedir.

Erkekler için bu sürenin 16,2 yıl, kadınlar için 19,4 yıl olduğu belirlenmiştir. Diğer bir ifade ile 65 yaşına ulaşan kadınların erkeklerden ortalama 3,2 yıl daha fazla yaşayacağı tahmin edilmektedir. Beklenen yaşam süresi 75 yaşında 10,9 yıl iken 85 yaşında 5,9 yıl olmuştur¹⁰.

Dünyada erkeklerde görülen en sık 3 kanser çeşidi akciğer, prostat ve kolorektal kanser olarak sıralanmaktadır. Kadınlarda en sık görülen kanserler; meme, serviks kanseri ve kolorektal kanserlerdir¹. Kanser teşhislerinin çoğunluğu 65 yaşın üzerindeki yetişkinlerde meydana gelmektedir. 2030 yılında tüm yeni kanser teşhislerinin yaklaşık %70'inin geriatrik popülasyonda olacağı tahmin edilmektedir⁷. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının yayınladığı verilere göre erkeklerde karşılaşılan en sık kanserler sırasıyla; akciğer, prostat ve kolorektal kanserken kadınlarda ise; meme, tiroid ve kolorektal kanserdir¹⁴.

Dünya sağlık örgütünün 2019 yılı verilerine göre Türkiye'de 60-69 yaş arası 5.969.000 insan yaşamakta iken bu insanların 75.200'ü çeşitli sebeplerden hayatını kaybetmiştir. Bu insanların 33.500'ü malign hastalıklardan ölürken GIS kanserleri bu ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. 2019 yılında Türkiye'de GIS kanserleri tahmini ölüm sayılarına baktığımızda 100.000 kişi içinde özefagus 300, mide 2.800, kolorektal 2.700, karaciğer 1.300, pankreas 2.000, safra kesesi ve biliyer yol kanserleri 300 olarak kayıtlara geçmiştir. 70 yaş ve üstü insan sayısı 4.651.000 iken bu insanların arasından 264.300 tane ölüm gerçekleşmiştir. Ölümlerin 53.600 tanesi malign hastalıklar sonucu gerçekleşirken, tahmini 100.000 kişide özefagus 600, mide 4.700, kolon 5.500, karaciğer 2.200, pankreas 3.300, safra kesesi ve biliyer yol kanserleri nedeniyle 600 tane ölüm gerçekleşmiştir.

2.1.2. Özefagus Kanseri

Özefagus kanseri 2018 yılında dünya çapındaki kansere bağlı ölümlerin 6. en sık sebebi olup prognozu genellikle kötü seyretmektedir. Bunun en önemli sebebi

hastalığın geç semptom göstermesi nedeniyle ileri evrede tanı konmasıdır. Hayatta kalma oranı son 40 yılda üç katına çıkmasına rağmen 10 yıllık sağkalım %12'dir¹⁵.

Özofagus kanserlerinin %80'i yoksul ülkelerde rapor edilmektedir. Bu kanserler başlıca iki histolojik tipten oluşmaktadır; skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom (AC). SCC daha sık görülmekle beraber, son yıllarda batı ülkelerinde AC için hızlı bir yükseliş tablosu gözlemlenmektedir. AC için risk faktörleri: artan yaş, erkek cinsiyet, obezite, gastroözofageal reflü hastalığı, sigara ve diyet alışkanlığıdır. SCC için ise sigara, alkol tüketimi, kötü ağız hijyeni, kostik ajan alımı ve beslenme yetersizlikleri başlıca risk faktörleridir¹⁶. Disfaji, özofagus kanserinin en yaygın belirtisidir, ancak son yıllarda başka sebeplerle yapılan endoskopi oranı arttıkça rastlantısal tanı konulan asemptomatik hastaların sayısı artmaktadır¹⁷.

Baryumlu özofagografi, özofagus kanseri şüphesi olan hastalarda ilk değerlendirme için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak özofagogastroduodenoskopi, özofagus kanserinin tanısını doğrulamak için biyopsi örnekleri elde edilmesi ile en önemli tetkik haline gelmiştir. Bu nedenle, birçok hastada ilk tercih olarak kullanılır. Bu yaklaşım aynı zamanda hekimlerin, distal özofagus adenokarsinomu olan hastalarda kardias ve midenin yer alıp almadığının değerlendirmesine, SCC'li hastalarda tümörün proksimal kısmını ve krikofarengus ile ilişkisini göstermesini sağlar. Şiddetli darlığı olan hastalarda, tümörün boyutunu değerlendirmek için dilatasyon gerekebilir. Orta özofageal tümörlerinde hava yolu tutulumunu dışlamak için bronkoskopi önerilir. Özofagus duvarındaki anormalliklerin tanısında endoskopik ultrasonografi eşliğinde biyopsi en önemli yardımcıdır¹⁸. Özofagogastroduodenoskopi bazı hastalar tarafından iyi tolere edilemeyen ve kanama, perforasyon gibi komplikasyonlar ile ilişkili olan pahalı bir prosedür olması nedeniyle büyük ölçekli popülasyon temelli tarama için ideal olmayan bir araçtır¹⁹.

Tedavi seçenekleri hem SCC hem de AC için büyük ölçüde benzer olmuştur. Genellikle özofagus kanserinin evresine bağlıdır. Submukozal lezyonlar için özofajektomi planlanırken mukozal lezyonlar için endoskopik rezeksiyon, erken evre özofagus kanseri için ana yaklaşımdır²⁰. Hastanın performans durumuna göre lokal olarak ilerlemiş kanserler için, SCC'de kemoterapi ve radyoterapi önerilmektedir.

Lokal olarak ilerlemiş, 2 cm'den küçük, iyi diferansiye tümörlere sahip düşük riskli hastalarda AC için tedavi önerileri; neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi, ameliyatla birlikte adjuvan kemoterapi ve radyoterapi veya tek başına cerrahi içerir. Rezeke edilemeyen tümörler söz konusu olduğunda, kemoterapi ve radyoterapinin, tek başına radyoterapi tedavisine kıyasla daha iyi bir genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir²¹. Metastatik hastalığın yönetimi, palyatif sistemik tedavi, radyoterapi veya destekleyici bakımı içerir. Metastatik hastalığın endoskopik tedavisi palyatif amaçlar için sunulur ve disfajiyi hafifletmek için balonla dilatasyonu, ilerlemiş lezyonların rezeksiyonunu ve endoskopik stentlerin yerleştirilmesini içerir²⁰. Sisplatin + 5-FU ile kombine tedavi, rezeke edilemeyen ileri evre veya tekrarlayan özofagus kanseri olan hastalar için standart tedavi olarak kabul edilir. Sisplatin + 5-FU ile taxanların (dosetaxel, paklitaxel) kombinasyon halinde verilmesinin daha etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunların yanı sıra alternatif tedavide nedaplatin, transtuzumab, ramucirumab, pembrolizumab ve nivolumab da kullanılabilir²². Kemoterapi alan özofagus kanserli hastaların yaşam sürelerine baktığımızda evre I; 4-5 yıl, evre II ve III olanlarda; 2 ile 4 yıl arasında değişmektedir. Rezeke edilemeyen lokal ileri evre ve evre IV tümörlerde 1 ila 3 yıl arasında değişmektedir²³.

2.1.3. Mide Kanseri

Sıklığı giderek azalmasına rağmen, mide kanseri dünyadaki en yaygın ve ölümcül neoplazmalardan biri olmaya devam etmektedir. Dünyada her yıl bir milyondan fazla mide kanseri vakası teşhis edilmektedir. Mide kanseri dünyada en sık teşhis edilen 5. ve en yaygın 7. kanserdir. Doğumdan 74 yaşına kadar mide kanserine yakalanma kümülatif riski tüm dünyada erkeklerde %1,87 ve kadınlarda %0,79'dur. Mide adenokarsinomları, anatomik bölgelerine göre birincil olarak kardial ve non-kardial olarak sınıflandırılır. Histolojik olarak iki ana mide kanseri türü mevcuttur bunlar; diffüz ve intestinal tiptir¹.

Glutathione S-transferases M1(GSTM1) enzim aktivitesinin azalması, E-cadherin genindeki mutasyon, familial adenomatös polipozis, Lynch sendromu, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, sigara, obezite, alkol, gastroözofageal reflü, gastrik ülser, ağır metal maruziyeti, diyet, pernisiyöz anemi, gastrik cerrahi, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, radyasyon maruziyeti, erkek cinsiyet, A kan grubu, düşük sosyoekonomik düzeyi olan insanlarda gastrik kanser açısından risk artışı vardır²⁴.

Baryum enema, gastrointestinal endoskopi, helikobakter pilori antikor testi ve serum pepsinojen testi içeren üst gastrointestinal testler, mide kanseri taraması açısından etkindir fakat altın standart test endoskopik biyopsidir²⁵.

Mide kanseri tedavisinde erken evrelerde endoskopik mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal diseksiyon tekniğinin kullanılması komplikasyon açısından yüz güldürücü etkilere sahiptir. Uzak organ metastazı olmayan ileri evre gastrik kanserlerde neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ile birlikte gastrektomi sağkalımı uzatan bir tedavi şeklidir²⁶.

ECF (epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil) kombinasyonu neoadjuvan kemoterapide öne çıkan ilaçlardandır. Neoadjuvan olarak kullanılan FLOT rejimi (5-florourasil, folinik asit, oksaliplatin ve dosetaksel), randomize kontrollü bir çalışmada ECF veya epirubisin, 5-florourasil ve kapesitabin (ECX) ile karşılaştırıldığında daha iyi patolojik yanıt oranlarına ve daha yüksek rezeksiyon oranlarına sahip olduğu ortaya çıkmıştır²⁷. Adjuvan kullanılan kemoterapi rejimlerinde öne çıkanlar; S-1 (tegafur, gimeracil ve oteracil), CAPOX(Capesitabine, oxaliplatin) ve S-1, docetaxel kombinasyonudur. Terminal dönem gastrik kanserlerde S-1 kombinasyonunun sağkalımı uzattığı yapılan çalışmalarda ortaya konmaktadır²⁶. S-1 monoterapisinin yan etkileri daha az olduğu için geriatric hastalarda evre II mide kanserinde önerilmektedir. SOX / XELOX kombinasyon kemoterapisi, lokal nüks ve uzak metastaz risklerini azaltmak için evre III mide kanserlerinde önerilmektedir²⁸.

Mide kanserinde, midenin üst üçte birlik kısmında bulunan tümörler (gastroözofageal bağlantı ve kardia dahil), tümör biyolojisindeki moleküler ve genetik farklılıklara atfedilen daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir²⁹. Amerika Birleşik Devletleri'nde mide kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı %31'dir. Ortalama hayatta kalma oranlarının düşük olması teşhis edilen çoğu vakanın halihazırda

metastatik olduğu gerçeğini yansıtır. Tanı anında metastazı olmayan hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %67'dir²⁴.

2.1.4. İnce Bağırsak Kanseri

GİS tümörlerinin %3'ünden azını oluşturur. Ulaşılması ve tanı konması zor bir tümör olduğu için çoğu zaman tanısı atlanır. Tümörlerin histolojik özelliklerine göre dağılımı; adenokarsinom(%33), karsinoid tümör(%29), lenfoma(%19) ve sarkomdur(%19). Adenokarsinomlar en sık duodenumda, ardından jejunum ve ileumda yerleşmiştir.(Raghav ve ark, 2012) İnce bağırsak kanserleri en sık karaciğere metastaz yapmaktadır ve karaciğer metastazı kötü prognozün göstergelerindedir³⁰. İnce bağırsakta proksimal adenokarsinomlar, distal tümörlere kıyasla daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir²⁹.

Açıklanamayan tekrarlı karın ağrısı, erişkin hastada intussepsiyon, etiyoloji bulunamayan kronik intestinal kanama ve intermittan intestinal obstriksiyon olan hastalarda ince bağırsak kanserleri akılda tutulması gereken tanıların arasındadır. Tanıda altın standart olarak kapsül endoskopi kullanılır³¹.

Cerrahi, lokal erken evrede ortaya çıkan ince bağırsak tümörlerinin çoğunun birincil tedavisidir ve hastaların sağkalımını önemli ölçüde uzattığı bildirilmiştir. Metastatik ince bağırsak kanserlerinde ise öne çıkan tedavi kemoterapidir³⁰. LV5FU2-cisplatin ile karşılaştırıldığında FOLFOX'un hem sağkalımı hem de progresyon dışı sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. İleri evre ve ampuller adenokarsinomlu hastalarda kapesitabin ve oksaliplatinin yakın tarihli bir prospektif Faz II çalışmada %50'lik bir genel yanıt oranı, 11,3 aylık bir medyan ilerleme süresi ve 20,4 aylık bir medyan sağkalım verdiği gösterilmiştir. Bunların yanı sıra capesitabin artı cisplatin kombinasyonu, FOLFİRİ, 5-FU ve leucoverin kullanılabilen ajanlar arasındadır³².

Bu hastalar için prognoz genellikle kötüdür ve 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranları %14 ile %33 arasında değişmektedir²⁹.

2.1.5. Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser (CRC), Amerika Birleşik Devletleri'nde hem erkeklerde hem de kadınlarda kanser ölümlerinin en yaygın üçüncü nedenidir³³. Kolonoskopinin yaygınlaşmasıyla birlikte, CRC sıklığı artarak, bazen erken, bazen ileri evrelerde teşhis edilmektedir. CRC'nin %71'i kolon kaynaklı iken %29'u rektum kaynaklıdır. CRC'nin yaklaşık %70'i olarak sporadik ortaya çıkmaktadır. Vakaların %25 kadarı ailesinde CRC öyküsü olan hastalarda meydana gelir ve vakaların yaklaşık %10'u kalıtsal CRC sendromlarından oluşmaktadır³⁴.

Düşük sosyoekonomik düzey, 50 yaş üstünde olmak, obezite, hareketsiz yaşam tarzı, tütün kullanımı, yoğun alkol alımı, düşük lifli ve yüksek yağlı beslenme, kırmızı et tüketimi, işlenmiş ve yanmış et tüketimi, diyabet, insülin direnci, akromegali, böbrek nakli için uzun süreli immüsupresyon, uzun süreli androjen yoksunluğu tedavisi, ailede CRC öyküsü, kolorektal adenom öyküsü, uzun süredir devam eden inflamatuvar bağırsak hastalığı, ailesel adenomatöz polipozis sendromu, kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser gibi mutasyona uğramış MMR gen sendromları (HNPCC), Lynch sendromu, Muir-Torre sendromu, Peutz-Jeghers sendromu gibi hamartomatöz polipozis sendromları, Cowden sendromu, Juvenil polipozis sendromu ve Cronkhite-Canada sendromu gibi kalıtsal olmayan polipoz sendromları önemli risk faktörleri arasındadır³⁵.

CRC için kabaca üç tarama kategorisi vardır; dışkıya dayalı, görüntüleme ve endoskopik testler. Dışkıya dayalı testler, asemptomatik kanserli lezyonların erken tespiti yoluyla ölüm oranlarını azaltabilirse de görüntüleme ve endoskopik testler, kanser öncesi lezyonları da saptayarak CRC insidansını azaltabilir. Kolonoskopi görüntüleme, eksize etme ve biyopsi imkânını bir arada vermesi ile diğer testlere göre öne çıkmaktadır. Kolonoskopi kanser ve kanser öncesi lezyonları tespit etmek

için yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle, CRC taramasında "altın standart" olarak kabul edilir³⁴. PET-CT hastalığı evrelemede, uzak organ metastazını belirlemede ve tedavi seçiminde yol göstericidir. Ülkemizde CRC taramaları için 50-70 yaş aralığındaki erkek ve kadınlarda 2 yılda bir gaitada gizli kan testi, 50-70 yaş arasında 10 yılda bir Kolonoskopi yapılması önerilmektedir.

Kolorektal kanser tedavi şemasına baktığımızda; Evre I CRC, tümörün ve lokal lenf düğümlerinin cerrahi rezeksiyonu ile tedavi edilir. Evre II CRC, tek başına ameliyatla tedavi edilir veya ekstra risk faktörlerine sahip olan hastalarda adjuvan kemoterapi ile birlikte kullanılabilir. Kullanılan adjuvan kemoterapi sıklıkla 5-FU ve oxaliplatini içermektedir³⁶. Evre III CRC, tümörün küratif cerrahi rezeksiyonu ve altı kür FOLFOX veya CAPOX içeren adjuvan kemoterapi ile tedavi edilir. ABD'de, evre II ve evre III rektal kanserler, 5 veya 6 haftalık bir süre boyunca neoadjuvan kemoradyasyon (5-FU infüzyonu LV artı 4,500 ila 5,040 cGy radyasyon tedavisi) ve ardından ameliyatla (alt anterior rezeksiyon veya abdominal perineal rezeksiyon) tedavi edilir³⁷. Metastatik kolorektal kanserin birinci basamak tedavisi için oxaliplatin ile kombinasyon halinde 5-FU ve XELOX kullanılır. Son çalışmalarda, kapesitabinin perioperatif kemoradyasyon tedavisinde 5-FU'ya eşdeğer olduğu gösterilmiştir³⁸.

2.1.6.Hepatosellüler Kanser

Hepatosellüler kanser (HCC), dünya çapında en yaygın yedinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir³⁹. Bu hastalık, 2018 yılında tüm yeni kanser vakalarının %4,7'sini ve tüm kanser ölümlerinin %8,2'sini oluşturan küresel bir sağlık sorunudur. ⁴⁰ Ölüm oranlarının yüksek olmasının en önemli sebebi tanı anında hastaların %80'inin ileri evre HCC olmasıdır⁴¹.

Kronik Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, Aflatoksin B, Çin ve Hindistan gibi gelişmekte olan bölgelerde HCC için ana risk faktörleridir. Gelişmiş ülkelerde ise, HCC öncelikle Hepatit C virüsünün (HCV) neden olduğu siroz ve non-alkolik yağlı

karaciğer hastalığından(NAFLD) gelişir⁴². HCC riskini arttıran diğer etkenler: siroz, kronik alkol kullanımı, primer biliyer siroz, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği ve Wilson hastalığıdır³¹.

HCC riski yılda yaklaşık %1,5 olduğundan sirozlu ve kanser risk faktörüne sahip hastalara HCC taraması önerilmelidir. NAFLD ile ilişkili HCC insidansının Amerika Birleşik Devletleri'nde arttığı ve dolayısıyla bu hasta popülasyonunda HCC için taramanın önemli olduğu ortaya konmuştur⁴³. Etiyolojik faktörlerin bilinmesi ve yüksek risk gruplarında erken tanı için 6 aylık aralıklarla ultrasonografi ile tarama yapılması önerilmektedir³¹.

Siroz olmayan erken evre HCC hastalarının tedavisinde cerrahi, kemoterapi, ablatif tedavi ve karaciğer transplantasyonu kullanılır³¹. HCC'de kür olmak için temel tedaviler rezeksiyon ve transplantasyondur. Karaciğer transplantasyonu 5 yıllık sağkalımı %70'e kadar çıkarmaktadır. Ancak hastaların çoğu ileri evrelerde teşhis edildiği için bu tedaviler kullanılamamaktadır. Bu hastaların çoğu multinodüler tümörler veya makrovasküler invazyona sahip olarak tanı konmaktadır. Ayrıca, HCC sıklıkla karaciğer sirozu ile eş zamanlı meydana geldiğinden, hastaların önemli bir kısmında portal hipertansiyon meydana gelir⁴². İleri evre HCC'de radyoterapi ve kemoterapi kullanılır fakat bu tedavi şemasının terapötik etkileri tatmin edici değildir³⁹.

Evre II HCC'nin birinci basamak sistemik tedavisi için tek ajan sorafenib veya lenvatinib önerilmektedir. Regorafenib veya cabozantinib, sorafenibin ilerlemesinden sonra ikinci basamak tedavi olarak verildiğinde sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir. İleri evre HCC'li hastalarda HBV'nin tedavi edilmesi öneriler arasındadır. Evre II HCC için, transarteriyel kemoembolizasyon gibi lokorejyonel tedaviler temel oluşturur. Transarteriyel kemoembolizasyon, HCC hastalarının hayatta kalma süresini etkili bir şekilde uzatan ve 2 yıllık sağkalım oranını iyileştiren, evre II HCC hastaları için etkili bir tedavidir. Transarteriyel radyoembolizasyon, rezeke edilemeyen HCC'nin tedavisinde güvenli ve etkili bir şekilde kullanılır. Ultrason rehberliğinin ve diğer görüntüleme teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte, perkütan ablasyon, küçük boyutlu karaciğer kanseri ve rezeke edilemeyen cerrahi vakalarının tedavisi için önemli bir alternatif tedavi haline gelmiştir. Radyofrekans ablasyon,

perkütan etanol enjeksiyonu, lazer ablasyon, kriyoablasyon, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason ve bunların kombinasyonlarını içeren birçok farklı ablasyon yönteminin etkili olduğu gösterilmiştir⁴⁰.

2012-2014 yılları arasında Meyers ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada karaciğer kanseri için tahmin edilen 5 yıllık sağkalım, erkekler ve kadınlar için %19 olduğu gösterilmiştir⁴⁰.

2.1.7. Kolanjiyosellüler Kanser

Kolanjiyosellüler kanser(CCC) kolanjiyositlerden köken alan, müsin sekrete eden bir adenokarsinomdur³¹. İntrahepatik kolanjiyokarsinom, HCC'den sonra en sık görülen ikinci karaciğer tümörüdür. Çalışmalar, CCC'nin birincil karaciğer kanserlerinin %10 ila %15'ini oluşturduğunu göstermektedir. Son birkaç yılda, dünya çapında CCC insidansında belirgin bir artış ve buna eşlik eden ölüm oranlarında yükseliş meydana gelmiştir⁴⁴. CCC, İntrahepatik, perihilar ve periferik yerleşimli olmak üzere 3'e ayrılır³¹.

Risk faktörlerine baktığımızda, riski 100 kata kadar artıran Kuzey Tayland'daki endemik karaciğer fluke hastalığı veya kalıtsal koledok kistik Caroli hastalığı (yaşam boyu CCC riski %10) gibi hastalıklarla karşılaştık da batı toplumunda bu hastalıklar yaygın değildir. Daha düşük hastalık tehlikesine sahip fakat daha yaygın görülen risk faktörleri arasında obezite, viral hepatit ve kolelitiazis yer alır. Alkol, CCC riskinde orta seviyede bir artışa sahip gibi görünürken, tütün kullanımının katkısı tartışmalıdır⁴⁵.

CCC'nin, sıklıkla anatomik olarak erişilmesi zor olması ve net tanısal görüntüleme kriterlerinin olmaması nedeniyle doğru bir şekilde teşhis edilmesi oldukça zordur⁴⁶. CCC için tipik laboratuvar paterni, yüksek gama-glutamil transferaz ve sıklıkla bilirubin ile normalin iki katından fazla alkalin fosfatazin olduğu kolestatik karaciğer hasarıdır⁴⁵. Tümör markırı CA 19-9, CCC'li hastalarda anlamlı

artış göstermektedir. CA 19-9 değerinin 100U/ml'nin üstünde olması intrahepatik bir lezyonu %86 ve %89 özgüllük ve duyarlılıkla CCC olarak teşhis edebilir⁴⁷. Ne yazık ki, bu testlerin hiçbirinin CCC için yüksek özgüllüğü yoktur ve bu laboratuvar sonuçları için ayırıcı tanı çok genişir⁴⁵.

CCC'ler genellikle asemptomatik oldukları için tesadüfen teşhis edilir. Bununla birlikte, hastalık karın ağrısı, halsizlik, yorgunluk, sarılık ve kolanjit ile ortaya çıkabileceğinden, CCC şüphesi olan hastalar ilk olarak USG ile değerlendirilmelidir. CT, CCC'nin tespiti, teşhisi ve evrelendirilmesi için en yaygın görüntüleme yöntemidir. CCC'li hastalarda PET-CT'nin en yaygın rolü, primer tümörün saptanmasından ziyade, tümörlerin şüpheli uzak metastazını tespit etmektir⁴⁷.

CCC tedavisi için yönetim stratejileri cerrahi rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu, sistemik kemoterapi ve lokorejyonel tedaviyi içerir. Multidisipliner uzman katılımı, potansiyel olarak iyileştirici rezeksiyon veya transplantın mevcut olduğu hastaları hızlı bir şekilde belirlemek için kritiktir⁴⁵. Erken evre CCC'de standart tedavi cerrahi ve adjuvan kemoterapidir. Kemoterapotik ajan olarak capesitabine kullanılır⁴⁶.

Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik kolanjiyokarsinom için standart birinci basamak tedavi gemcitabin artı cisplatindir⁴⁸. İkincil tedavi olarak FOLFOX kullanılır. ⁴⁶ Rezeke edilebilir tümörlerde ortalama sağkalım 51 ay iken relaps oranı %60'dır. Rezeke edilemeyen tümörlerdeyse ortalama sağkalım 11,7 aydır⁴⁶.

2.1.8. Safra Kesesi Kanseri

Safra kesesi kanseri (GBC), safra yollarının en yaygın kanseridir ve dünya çapında genel gastrointestinal sistem kanserlerinde ilk altı sıra içinde yer almaktadır. GBC insidansı değişmekle birlikte, bazı bölgelerde sıklığı artmaktadır. Şili, Hindistan, diğer bazı Asya ülkeleri, Doğu Avrupa ve Latin Amerika ülkeleri her yıl

dünyanın geri kalanından daha fazla vaka bildirirler⁴⁹. CCC'den daha kötü prognoza sahiptir³¹.

Safra kesesi kanserinin etiyojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da *Salmonella Typhi* enfeksiyonu, bazı genetik varyantlara sahip olma, obezite ve yüksek hardal yağı tüketimi ile risk artışı ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, safra taşı öyküsü, GBC riskiyle ilişkili bulunmuştur⁵⁰.

Safra kesesinin birincil malignitelerinin çoğunluğu (%98) epitelden kaynaklanmaktadır. Adenokarsinom vakaların %90'ını oluştururken, bunu adenoskuamöz ve skuamöz hücre tipleri izlemektedir. Küçük hücreli, nöroendokrin hücreli ve anaplastik karsinomlar nadir görülen türlerdir. GBC'de en yaygın uzak metastaz bölgeleri karaciğer ve peritondur⁵¹.

Genellikle safra kesesi lümenini tama yakın kaplayan bir kitle (%40-65), fokal veya yaygın asimetrik duvar kalınlaşması (%20-30) veya lümen içi polipoid lezyon(%15-20) olarak karşımıza çıkar⁵². Abdominal şikayetler veya sarılık ile başvuran hastalarda tercih edilen ilk tetkik USG, safra taşlarını, safra kesesinde herhangi bir kitle veya fokal duvar kalınlaşmasını tespit etmede yüksek hassasiyete sahiptir⁴⁹. CT ve MRI, GBC evrelemede görüntülemenin temel taşıdır. CT'de hepatik tutulum, vasküler invazyon, lenfadenopati için %84 ve uzak metastaz için %85 doğruluk payı bildirilmiştir. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ile kontrastlı MRI'nın safra kanalı ve vasküler invazyon için %100 duyarlı olduğu bildirilmiştir⁵².

Radikal rezeksiyon, GBC'nin kür olmasında en etkili stratejidir. Bu operasyon için hastanın erken evrede tanı konmuş olması gerekir fakat GBC'lilerin %70-90'i ileri evrede tanı konmaktadır. Erken evrede tanı konamamasının sebebi atipik klinik semptomlardan kaynaklanmaktadır⁴⁹. İleri evrelerde standart tedavi rejimi radyoterapi ve kemoterapidir. Kullanılan kemoterapi rejimleri; FOLFOX, CAPOX, gemsitabine artı cisplatin ve GEMOX'dur³¹.

2.1.9. Pankreas Kanseri

Pankreas tümörleri, yaygın ve agresif olan pankreasın endokrin veya ekzokrin bileşenlerinden kaynaklanan kanserleri kapsar. Büyük çoğunluğu ekzokrin kaynaklı adenokarsinomlardır ve %60-70'i pankreas baş bölgesinde ortaya çıkmaktadır. Görülme sıklığı nispeten düşük olmasına rağmen kötü prognozu nedeniyle hem erkeklerde, hem de kadınlarda kansere bağlı ölümün yedinci önde gelen nedenidir³¹. Dünya çapında, pankreas kanseri görülme sıklığı artmaktadır ve son 30 yılda iki katından fazla artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, pankreas kanserinin 2020'de kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni olduğu tahmin edilmektedir⁵³.

Modifiye edilebilir risk faktörleri; obesite, tip 2 diyabet ve sigara kullanımınıdır. Modifiye edilemeyen risk faktörleri ise Peutz-Jeghers sendromu, BRCA1, BRCA2 geni, Lynch sendromu ve kronik pankreatittir⁵⁴.

Güncel uygulamada CT, pankreas kanseri için en iyi başlangıç tanısal görüntüleme yöntemidir⁵⁵. Endoskopik ultrason, MRCP, PET-CT kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir. CA19-9, semptomatik hastalarda hastalığın teşhisi için %79-81'lik bir duyarlılık ve %82-90'lık özgüllüğü olan bir parametredir⁵⁴.

Cerrahi kararı rezeke edilebilir, rezeke edilemez ve borderline tümör olarak 3'e ayrılır. Önemli bir cerrahi tedavi belirleyicisi vasküler tutulumdur. Rezeke edilebilir tümörler, süperior mezenterik arter, çölyak arter, hepatik arter ve etrafının temiz, metastazların olmaması ile karakterize edilir⁵⁶. Cerrahi tedavi 3 çeşit operasyonu içermektedir; pankreatikoduodenektomi, distal pankreatektomi ve total pankreatektomidir⁵⁶. Rezeke edilebilen ve borderline tümörlerde cerrahi öncesi FOLFİRİNOX neoadjuvan olarak kullanılan kemoterapi ajanlarından biridir⁵⁵. Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi olarak gemitabine artı nab-paklitaxel, gemitabine artı erlotinib, gemitabine artı capecitabine ve mFOLFİRİNOX kullanılabilir⁵⁷. FOLFİRİNOX kullanan hastalarda tam doz kemoterapi alanlar ile doz redüksiyonu yapılan hastaların genel sağ kalımı karşılaştırıldığında doz redüksiyonu yapılmayanlarda genel sağ kalım süresi 14 ay bulunurken doz

redüksiyonu yapılan hastaların genel sağ kalım süresi 13 ay olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir⁵⁸. Sistemik kemoterapi, lokal ileri evre ve metastatik pankreas kanserinde, kansere bağlı semptomları hafifletmek ve yaşam süresini uzatmak amacıyla birincil tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir⁵⁴. Palyatif cerrahi sağkalımı uzatan modalitelerden biridir⁵⁶.

Pankreas adenokarsinomlarının lokalizasyonunun rezeksiyon oranlarını, OS'yi etkilediği ve prognostik bir faktör olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir²⁹. Yeni tanı alan hastaların sadece %15-20'si rezeke edilebilir olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle hastalığın ölüm oranı yüksek seyretmektedir⁵⁵. Cerrahi rezeksiyon uygulanabilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %10–25 arasındadır⁵⁴.

2.1.10. Gastrointestinal Stromal Tümörler

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), yılda yaklaşık 1/100.000 ila 1,6/100.000 arasındaki insidansı ile en yaygın gastrointestinal mezenkimal tümördür⁵⁹. Primer olarak gastrointestinal sistem ve abdomende yerleşen, özgün histolojik özellikleri olan tümörlerdir. GIST'lerin Cajal hücrelerinin öncüllerinden kaynaklandığı düşünülmektedir⁶⁰. GIST'lerin çoğu midede(%60) geri kalanı jejunum ve ileum(%30) dahil ince bağırsakta ortaya çıkar. Nadir görülen yerleşim yerleri; duodenumdan, kolon, apendiksten, özofagustan ve bazen de gastrointestinal sistemin dışından kaynaklanmaktadır⁶¹.

GIST'ler günümüzde CT, MRI ve endoskopik ultrason gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle giderek daha sık tespit edilmektedir. Küçük GIST'ler sıklıkla herhangi bir belirti vermezler. Ancak boyut olarak büyüdüklerinde, mukozal ülserasyon, karın ağrısı veya kitle etkisine bağlı tıkanma nedeniyle GIS kanaması ile klinik gösterebilirler. Vakaların yaklaşık %50'sinde GIST'in lümen yüzeyinde mukozal ülser görülür. Semptom ve belirtiler tümörün konumuna bağlıdır. Gastrik GIST'ler hematemez, melena, dispepsi, bulantı, kusma veya erken tokluk hissi ile

kendini gösterebilir⁶². GIST'lerde PET-CT, moleküler hedefli ilaçların etkinliğini değerlendirmenin yanı sıra tanı için en hassas yöntem olarak kabul edilir⁵⁹.

GIST'lerin farklı tedavi modaliteleri arasında cerrahi, endoskopik rezeksiyon, medikal tedavi, radyoterapi, kemoterapi, hepatik arter embolizasyonu, kemoembolizasyon ve radyofrekans ablasyonu yer alır⁶². Lokal olarak ilerlemiş tümörler için, bir değerlendirme yapıldıktan sonra tümör rezeksiyonu ve adjuvan tedavi yapılmalıdır. İmatinib, adjuvan ve neoadjuvan tedavi olarak kullanılan birinci basamak tedavidir. Sunitinib, ikinci basamak ve üçüncü basamak olarak da Regorafenib kullanılır⁶². İmatinib aynı zamanda, rezekte edilemeyen tümörleri olan veya cerrahi için bariz kontrendikasyonları olan hastalar için önerilen ilk basamak tedavidir⁵⁹.

İnce bağırsak, özofagus ve rektal yerleşimli GIST'ler mide yerleşimli GIST'lere göre daha agresiftir. Aynı büyüklükteki mide GIST'leri diğerlerine nazaran, mitotik indekse ve tümör rüptürüne göre daha kötü prognoz ve daha yüksek nüks oranı ile ilişkilidir. GIST'lerin nüksetme riski boyutun 10 santimin üzerinde olması, mitotik hız, gastrik olmayan GIST ve tümör rüptürünün yeri ile artmaktadır⁶².

Kolorektal GIST'in 5 yıllık OS'si %46-63 iken, özofagus GIST'in 5 yıllık OS'si %60'dır. Ekstra gastrointestinal GIST'lere gelince, bunların çoğu GIS'den giden metastazlar olduğu için prognozu değerlendirmek nispeten zordur⁶¹.

2.2. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİNDE KULLANILAN KEMOTERAPİ İLAÇLARININ YAN ETKİ PROFİLİ

Gastrointestinal kanser geçiren hastaların önemli bir kısmı tedaviye bağlı toksisiteden şikayetçi olmaktadır. Ameliyatların özellikle yemek borusu, mide ve pankreas kanserinde büyük etkisi vardır. Tedaviye radyoterapi veya kemoterapi ilavesi genellikle tedaviye bağlı yan etkilerin genel olarak kötüleşmesine katkıda bulunur⁶³.

Kemoterapiye bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasının iki temel nedeni vardır:

- Vücuttaki biyokimyasal reaksiyonları harekete geçiren farmakolojik (maddeye bağlı) nedenler.
- Esas olarak hastanın önceki deneyimlerini ve beklentilerini içeren psikolojik (maddeye bağlı olmayan) nedenlerdir¹².

Gastrointestinal sistem kanserli hastaların tedavi rejimlerinde kullanılan ilaçlar ve yan etkileri aşağıda sıralanmaktadır;

DCF: Doksetel 75 mg/m², Sisplatin 75 mg/m² ve 5-FU 750 mg/m² /gün 3 haftada 1 kullanılır. Bu tedavi rejiminin en sık yan etkileri sırasıyla lenfopeni, nötropeni, hemoglobin düşüklüğü, ARF, bulantı, kusma, anoreksi, ishal, kabızlık, baş ağrısıdır.

FLOT: Oksaliplatin 85 mg/m², Doksetel 50 mg/m², Folinik asit (Lökovorin) 200 mg/m² ve Fluorasil idamesi 2600 mg/m² şeklinde kullanılır. En sık görülen yan etkiler; anemi, ishal, bulantı, periferik nöropati, ağrı, nötropeni, alopesi, trombositopeni, karaciğer toksitesi, alopesi şeklindedir²⁷.

ECF/ECX: ECF epirubicin, cisplatin ve 5-fluorouracilden oluşmaktayken ECX tedavi rejimi epirubisin, 5-florourasil ve kapesitabinden oluşmaktadır. En sık görülen yan etkiler sırasıyla; anemi, nötropeni, bulantı, ağrı, lökopeni, periferik nöropatidir²⁷.

FOLFİRİNOX: Oxaliplatin 85mg/m², irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² ve fluorouracil 400 mg/m² İV puşeyi takiben 2400 mg/ m² 46 saat sürekli İV infüzyon kemoterapisi her 14 günde bir 6 ay kullanılır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada FOLFİRİNOX için yan etki profili; nötropeni %45, trombositopeni %13,6, anemi %14,6, hematolojik dışı yan etkilerden grade 1-2 ishal %68 olmasına rağmen grade 3-4 ishal %4,5, periferik duysal nöropati grade 1-2 %72,7 oranında görülmüřtür⁵⁸.

Gemcitabine ve capecitabine: En sık görülen yan etkiler nötropeni, anemi, trombositopeni, yorgunluk ishal ve el ayak sendromudur⁵⁷.

mFOLFİRİNOX(modifiye FOLFİRİNOX): En sık görülen yan etkiler mukozit, ishal, yorgunluk, kusma ve nöropati ile iliřkilendirilmiřtir⁵⁷.

Gemcitabine ve erlotinib: Nötropeni, trombositopeni, ishal ve yorgunluk en sık görülen yan etkiler arasındadır⁵⁷.

Gemcitabine ve nab-paclitaxel: Nötropeni, anemi, febril nötropeni, yorgunluk, ishal ve periferel nöropati tedavi rejiminin en önemli yan etkiler arasındadır⁵⁷.

S-1: tegafur, gimeracil ve oteracil potasyum kapsül 40mg/m² günde 2 tablet şeklinde her 3 haftada bir 14 gün boyunca alınır. En sık yan etkiler bulantı, kusma, hemoglobin düşüklüğü, yorgunluk, lökosit düşüklüğü, nötrofil düşüklüğü, platelet düşüklüğü, karaciğer toksisitesi ve oral mukozit olarak listelenmektedir²⁸.

5-FU: Yaygın klinik yan etkileri miyelosupresyon, diyare, mukozittir. Kardiyotoksikite daha az sıklıktadır ve prevalansı özellikle daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan hastalarda %1,6 ile %8,5 arasında değişir⁶⁴.

CAPOX: 3 haftada bir kez capecitabine 2000mg/m² oral 14 günlük kullanım ve oxaliplatin 130mg/m² intravasküler verilmesini içerir. CAPOX tedavi rejimi 8 kür halinde verilir. En sık karşılaşılan yan etki tablosu myelosupresyon, diyare, ve nörotoksiteden oluşmaktadır²⁷.

Kapesitabin: En sık yan etkiler bulantı, kusma ve el, ayak sendromunu içerir⁶⁴.

XELOX: oxaliplatin ve xelodanın kombinasyonu ile oluşturulmuş bir tedavi rejimidir. En sık karşılaşılan yan etkiler bulantı, kusma ve ishaldir⁶⁴.

Kanser hastalarının ek ilaçlara ihtiyaç duymalarının en önemli sebeplerinden biri kemoterapi yan etkisidir. Bu noktada yan etki ve advers ilaç olaylarını birbirinden ayırmak gerekmektedir. İlaç yan etkisi öngörülebilir, ilacın hastada gösterdiği etkiye ve hastalığa bağlı olan istenmeyen durumlar bütünüdür.

2.3. ADVERS İLAÇ ETKİSİ

Fazla miktarda komorbiditeye sahip olan hastaların farmakolojik tedavisi, reçeteyi yazan hekim için ciddi bir zorluk içermektedir. Bu durum popülasyonda gözlenen yüksek oranda advers ilaç reaksiyonu ile doğrulanmaktadır. Advers ilaç etkisi bir ilaç doğru bir şekilde uygulandığında ortaya çıkan beklenmeyen farmakolojik etkilerdir. Batı ülkelerinde, ilaçla ilişkili hastalıklar tüm hastane başvurularının %3-5'ine neden olurken, hastane içi maliyetlerin %5-10'unu oluşturur. Bu durum morbidite ve mortalitede önemli bir artışla da ilişkilendirilir⁶⁵.

ADR riskinin artmasıyla ilişkili faktörler arasında 8'den fazla ilaç kullanımı, ADR öyküsü, böbrek fonksiyon bozukluğu, kronik hastalık (konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi), düşük vücut ağırlığı, >85 yaş ve sık dozlarda ilaç kullanma(günde ≥ 12) bulunmaktadır⁶⁶. Geriatrik hastalara reçete yazmak birçok sorunu beraberinde ortaya çıkarabilir. Birincisi, yaşlanmayla birlikte ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik etkisinde değişiklikler ortaya çıkar. Çoklu ilaç kullanımına gerçekten ihtiyaç duyan geriatrik hastalar, genellikle bir "reçete yazma kademesinin" kurbanlarıdır. Bu fenomen, bir advers ilaç reaksiyonunun yeni bir tıbbi durum olarak yanlış yorumlanmasıyla başlar. Kronik ve akut durumları tedavi etmek için birden fazla ilacın kullanılması, yaşlı yetişkinleri artan ilaç-ilaç, ilaç-hastalık ve ilaç-gıda etkileşim riskine maruz bırakabilir, ilaçların olumsuz etkilerine karşı duyarlılıklarını artırabilir⁶⁷.

Geriatrik popülasyon advers ilaç etkisine en duyarlı olan hasta grubudur çünkü yüksek bir kronik hastalık prevalansının yanı sıra fonksiyonel ve bilişsel bozukluklardan muzdariptir. Geriatrik hastalar için yapılan ilaç harcamaları toplam ilaç harcamalarının %70'ini oluşturur³.

Kanser hastalarında advers ilaç olayları riskindeki artış mevcuttur. Bunun en önemli sebebi kanserli yaşlı hastalar genellikle ilaç yükünü artıran kemoterapi ve immünoterapi dahil yüksek toksisite riski taşıyan karmaşık ve sık değişen rejimler kullanmaktadır. Bu rejimlerle ilişkili toksisiteler hastaneye yatışlara, polifarmasi ve UİK kullanımı riskini daha da artıran reçeteleme basamaklarına yol açabilir⁹.

2.4. UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMI

Bir ilacın faydadan çok zarar verme potansiyeli yüksekse, aynı kullanım için daha güvenli veya daha etkili bir alternatif varsa, ilacın potansiyel olarak uygunsuz bir ilaç olduğu kabul edilir. UİK'ler, yaşlı insanlarda olumsuz klinik ve ekonomik sonuçların önlenilebilir bir nedenidir. Farklı çalışmalar, yaşlı kişilerde %15.50 ile %67 arasında değişen yaygın UİK prevalansı bildirmiştir³. 2009-2010 yılları arasında Amerika'da 65 yaş ve üstü bireylerde yapılan bir çalışmada geriatri polikliniğine başvuran hastaların %41'inin en az bir UİK reçetesi bulunduğu gözlemlenmiştir⁴.

En yaygın karşılaşılan uygunsuz ilaç sınıfları gastrointestinal, merkezi sinir sistemi ilaçları, destekleyici besinler ve minerallerdir. En yaygın kullanılan gereksiz ilaçlar H2 reseptör blokerleri, laksatifler, genitoüriner antispazmolitikler ve trisiklik antidepresanlardır⁶⁶.

UİK parametreleri tarafından tanımlanmayan bazı ilaçlar için risk faydadan daha ağır basabilir. Bu, polifarmasi mevcut olduğunda daha yaygındır ve yan etkiler tek başına tek bir ilacın uygunsuzluğundan ziyade ilaç kombinasyonunun bir sonucu olabilir⁹.

Kanserli hastalarda, özellikle sınırlı yaşam beklentisiyle palyatif tedavi görenlerde UİK insidansı yüksektir. Yapılan çalışmaların birinde bu popülasyonun yaklaşık %20'sini oluşturur⁹. UİK sonucunda çeşitli problemlerle karşılaşmaktayız. Bu problemler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. UİK sonuçları ⁴

Uygunsuz ilaç kullanımının sonuçları:
<ul style="list-style-type: none">• İlaça bağlı yan etkiler• Düşmeler• Bilişsel bozukluklar• Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi endişeleri• Hastaneye yatma• Ölüm oranında artış

Uygunsuz ilaç kullanımını objektif bir şekilde değerlendirmek için çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterler arasından sık kullanılanlar Tablo 2’de listelenmiştir.

Tablo 2. UİK kriterleri

UİK kriterleri;
1. CRIME kriterleri
2. Beers kriterleri
3. TIME kriterleri

Bunların arasında Beers kriterleri, yaşlı yetişkinler için en son güncellenen ve en yaygın kullanılan araçtır ve Amerikan Geriatri Derneği tarafından onaylanmıştır⁴.

2.4.1. Beers Kriterleri

2011'den beri Amerikan geriatri birliği uygunsuz ilaç kullanımını standardize etmek için her 3 yılda bir güncellenen kriterler listesi yayınlamaktadır. Beers kriterleri olarak adlandırılan bu liste geriatrik popülasyonda belli koşullarda ve hastalıklarda kullanılan uygunsuz ilaçları listelemektedir.

Tablo 3. Beers kriterleri için uygunsuz ilaç kategorileri ⁶⁸

Beers kriterleri için 5 ayrı uygunsuz ilaç kategorisi belirlenmiştir;
1. Geriatrik popülasyon için potansiyel olarak uygunsuz olan ilaçlar.
2. Belirli rahatsızlıkları olan yaşlı yetişkinlerde tipik olarak kaçınılması gereken ilaçlar.
3. Dikkatli kullanılacak ilaçlar.
4. İlaç-ilaç etkileşimleri.
5. Böbrek fonksiyonuna göre ilaç dozunun ayarlanması.

Bu kriterlere göre, kanserli geriatrik hastalarda UİK’in %24.8 ile %48.1 arasında değiştiği bildirilmiştir²³. TIME kriterlerinde her ilaç için klinik endikasyonun sorgulanması, TIME kriterlerini Beers kriterlerinden öne çıkarmaktadır⁶⁹. Ayrıca Beers kriterlerinin Amerika’da ruhsat alan ilaçları içermesi ülkemiz için revize edilmiş kriterlerin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Dünya literatüründe uygunsuz ilaç kullanımı ile ilişkili en fazla yayınlanmış veri, en erken oluşturulmuş kriterler olan Beers kriterleri ile ilgilidir. Ancak Beers kriterleri Amerika menşeli kriterler topluluğu olması nedeniyle, Avrupa'da kullanılmayan çok sayıda ilacı içermesi ve Avrupa'daki reçeteleme pratiğine yeterince yer vermemesiyle ilgili eleştirilere uğramaktadır. Bu nedenle söz konusu kriterler 2012 yılında Amerikan Geriatri Derneği öncülüğünde revize edilmiştir. Bu son revizyonda Avrupa'da uygulanan reçete pratiğinin de daha fazla göz önünde bulundurulduğu, bu nedenle Avrupa'da daha geçerli ve yaygın kullanılabilirliğe sahip olabileceği öne sürülmüştür¹¹.

2.4.2. CRIME kriterleri

CRIME kriterlerinin (*CR*iteria to assess appropriate Medication use among *Elderly complex patients*) amacı, geriatrik hastalarda farmakolojik reçetenin uygunluğunu değerlendirmek, geriatrik sendromlardan uzak tutmak, klinik kılavuzların önerilerini sınırlı yaşam beklentisi, işlevsel ve bilişsel bozukluğu olan hastalara uygun hale getirmek için öneriler yayınlamaktır⁶⁵. Yaşlılarda daha sık görülen hastalıkların tedavisi için farmakolojik reçete ile ilgili mevcut hastalığa özgü kılavuzlar, karmaşık hastalar için spesifik endikasyonları içerip içermediği analiz edilmiştir. Bu çalışmada sınırlı yaşam beklentisi, fonksiyonel ve bilişsel bozukluğu olan karmaşık hastalarda beş yaygın kronik durumun (diyabet, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve koroner kalp hastalığı) farmakolojik tedavisini değerlendiren ilgili makaleleri belirlemek için literatür taramaları yapılmıştır. Literatür taraması ve uzlaşından elde edilen verilere dayalı olarak yeni öneriler geliştirilmiştir⁶⁷.

2.4.3. TIME Kriterleri

Geriatrik popülasyonda uygun koşullarda ve kanıta dayalı olarak kullanımı önerilen ilaçların gözden kaçmaması için 2007-2008 yılında START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) kriterleri geliştirilmiştir.

STOPP kriterleri (Screening Tool of Older People's Prescriptions) ise ilk kez 2008 yılında yayınlanmıştır. Adından anlaşılacağı üzere STOPP kriterleri uygunsuz ilaç kullanımını azaltmak için kullanılır. Multidisipliner takım tarafından ilaç-ilaç, ilaç-hastalık etkileşimi, yaşlıda düşmeye neden olma ve aynı grup ilaçların kullanımı gibi kriterler dikkate alınarak hazırlanmıştır.

2020 yılında Akademik Geriatri Derneği Akılcı İlaç Çalışma Grubu önderliğinde Türkiye Yaşlıda Uygunsuz İlaç Kullanım Kriterleri (Turkish Inappropriate Medication Use in the Elderly)- (TIME Kriterleri) oluşturulmuştur. Bu çalışma Türkiye'de alanında uzman ve yaşlı hasta klinik pratiğinde deneyimli öğretim üyelerinin katılımı ile gerçekleşmiştir. TIME to START kriterlerinde yaşlılarda sıklıkla kullanılması gerekirken kullanılmayan ilaçlarla ilgili 41 madde bulunurken TIME to STOP kriterlerinde yaşlıda en sık görülen ve tehlikeli uygunsuz reçete örnekleri içeren 112 madde bulunmaktadır. Bu çalışma ile güncellenen kılavuzlar, ülkemizdeki ilaç reçeteleme pratiği farklılıkları ve ülkemiz ilaç pazarındaki farklılıklar nedeniyle Türkiye'ye özgü yaşlıda ilaç kullanım kriterleri oluşturulması hedeflenmiştir. Ek 1'de TIME to STOP kriterler bulunmaktadır⁵.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2013-Haziran 2020 tarihleri arasında, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi onkoloji polikliniğinde yeni teşhis edilen gastrointestinal sistem kanserli 65 yaş ve üstü hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik olmayan Araştırmaları Etik Kurulu (Tarih: 04.02.2021 Karar No: 2021.01.22) onayı alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu. Bu çalışmada Türkiye'deki geriatric popülasyonda UİK sıklığını değerlendirmeye yardımcı olmak üzere, fakültemiz Tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran gastrointestinal sistem kanserli hastaların dosyalarını retrospektif olarak inceledik. Hastaların yeni tanı aşamasında kullanmakta oldukları ilaçlarını, Türkiye'de uygunsuz ilaç kullanımını saptamaya yönelik en sık kullanılan ve en güncel kriterler listesi olan TIME to STOP kriterleri ile değerlendirdik.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- Histopatolojik olarak konfirme edilmiş gastrointestinal kanser tanısı almış olmak.
- Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takipli olmak.
- 65 yaş ve üzerinde olmak.
- Tanı anında kullandığı ilaçların bilgisine erişilebilir olmak.
- Kemoterapi almış olmak.

3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 65 yaşın altında olmak.
- Hastanın arşiv bilgisine ulaşamaması.
- Hastanın takipten çıkması.
- Kemoterapi tedavisi almamak.

3.3. ÇALIŞMA TASARIMI

Haziran 2013 ve Haziran 2020 tarihleri arasında, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi onkoloji polikliniğinde yeni teşhis edilen gastrointestinal sistem kanserli 65 yaş ve üstü 154 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların genel özelliklerini ortaya koymak amacıyla dosyalarından başvuru yaşları, cinsiyetleri, Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performans skoru, sigara içme durumu, kanser tanıları, kanser evreleri, ek hastalıkları, tanı tarihi, varsa ölüm tarihi, ölüm hali, cerrahi olup olmaması, radyoterapi alıp almaması, kullandığı ilaçlar, nüks ve progresyon durumu, kemoterapi yan etkisi varlığı, yan etki çeşitleri, “TIME to STOP” kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanım varlığı ve tanı anındaki laboratuvar parametreleri kaydedildi. Bu laboratuvar parametreleri; Hemogram parametreleri (hemoglobin, platelet, lökosit), kreatinin düzeyi, alanin aminotransferaz düzeyi, albümin düzeyi, C-reaktif protein(CRP) ve bilürubin düzeyini içermektedir. Kronik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar hastane bilgi yönetim sisteminde bulunan hasta verilerinden ayrıca kontrol edilmiştir. Çeşitli hastalıklara sahip popülasyon için hastanın durumunu tanımlayacak bir ölçeğe gereksinime ihtiyaç duyulmaktadır. ECOG performans ölçeği, sentezlenmiş bir semptom ve hareketlilik ölçeğidir. 40 yıl önce, 70 yaşındaki Karnofsky performans skorunun bir uyarlaması olarak geliştirilmiştir. Kısadır, kolay anlaşılır ve küresel onkoloji dilinin bir parçasıdır. ECOG performans skorunun geniş yaygınlığı, kanıtlanmış faydasını ve hasta tedavisinin yönetilmesine yardımcı olmaya değer olduğunu kanıtlamaktadır.

Beş puanlık bir ölçekte basitleştirilmiştir⁷⁰. Çalışmamızda hastaların performans durumu ECOG performans skorlaması ile değerlendirilmiştir. Hastaların uygunsuz ilaç kullanıp kullanmadığını tespit etmek için “TIME to STOP” kriterleri kullanıldı. İlgili kritere göre en az 1 ilaç kullanımını uygunsuz olan hastalar, söz konusu kriter için uygunsuz ilaç kullanan hasta olarak değerlendirildi. İlaç sayıları hesaplanırken doktor tarafından reçete edilmiş ve aktif olarak kullanılmakta olan ilaçlar değerlendirmeye alındı.

Çalışmamızda en sık karşılaşılan yan etki profilleri, en sık karşılaşılan uygunsuz ilaçlar ve ilaç grupları listelenmiştir. TIME to STOP kriterlerine göre UİK ile laboratuvar parametreleri, sağkalım ve kemoterapi yan etkisi ilişkisi karşılaştırılmıştır. Sağkalım ile ilişkili faktörlerde ECOG, kanser evresi, CRP, albümin, kreatinin, yaş ve progresyon varlığı karşılaştırılmıştır. Uygunsuz kullanılan ilaç grupları ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kanser evresi, CRP, albümin, kreatinin düzeyi ve hastanın yaşının progresyonsuz sağkalımla ilişkisi karşılaştırılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bütün analizler için IBM SPSS 25 kullanıldı. Normal dağılımın varlığı, Shapiro wilk testi ve histogram yardımıyla değerlendirildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenler, ortanca (minimum- maksimum) ile, normal dağılan değişkenler ortalama±standart sapma ile verildi. Kategorik değişkenler için n (%) verildi. Kategorik grup karşılaştırmaları için Fisher kesinlik testi veya ki-kare testi; sayısal değişkenlerin grup kıyaslamaları için Mann-Whitney U testi veya Student t testi kullanıldı. Sağkalım analizi için Kaplan Meier sağ kalım eğrileri kullanıldı ve Cox regresyon analizi uygulandı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN ÖZELLİKLERİ

Çalışma verileri Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Ana Bilim Dalı polikliniğine Haziran 2012 ile Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran toplam 800 hasta dosyasına çalışmaya alma ve çalışmadan çıkarma kriterleri uyguladıktan sonra seçilen 154 dosyanın ayrıntılı olarak incelenmesi ile elde edilmiştir. Olguların ortalama hastalık sayısı 3,1 idi. Olguların %66,9'u erkek %33,1'i kadındır. Ortalama başvuru yaşı 71,86±6,4 idi. Hastaların hepsine ECOG performans risk skorlaması uygulanmıştır. ECOG 0-I oranı %79,8, ECOG II %18,8, ECOG III %1,2, iken ECOG IV olan hasta çalışmamızda bulunmamıştır. Sigara kullanım öyküsü olan 80 kişi (%52) saptanmıştır. GIS kanserlerinin dağılımına baktığımızda kolon 72 (%46,7), mide 43 (%27,9), pankreas 18 (%11,7), HCC 10 (%6,5), GIST 4 (%2,6), KSK 3 (%2), safra kesesi 2 (%1,2) ve Özefagus kanseri 2 (%1,2) olarak karşımıza çıkar. Kanser evrelerinin dağılımına bakıldığında evre I 2 (%1,2), evre II 30 (%19,5), evre III 54 (%35), evre IV 68 (%44,1) olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 4. Çalışma grubunun özellikleri

Yaş	71 (65-90)	
Cinsiyet	Erkek	103 (%66,9)
	Kadın	51 (%33,1)
Ek hastalık	Hipertansiyon	66 %42,8
	Koroner arter hastalığı	38 %24,6
	Diabetes mellitus	32 %20,7
	Gastroözefageal reflü hastalığı	28 %18,1
	Benign prostat	18 %11,6

	hiperplazisi	
Tanı anında ECOG** performans skoru	ECOG 0-I	123 (%79,8)
	ECOG II	29(%18,8)
	ECOG III	2(%1,2)
	ECOG IV	0
Tanı	Kolon kanseri: 72 (%46,7)	
	Mide kanseri: 43 %27,9	
	Pankreas: 18 %11,7	
	Hepatosellüler kanser: 10 %6,5	
	GIST: 4 %2,6	
	Kolanjiyosellüler kanser: 3 %2	
	Safra kesesi tümörü: 2 %1,2	
	Özefagus kanseri: 2 %1,2	
Operasyon öyküsü	124(%80)	
Radyoterapi öyküsü	15(%10)	
Sigara kullanımı	80(%52)	
Sağkalım	80(%52)	
Takip süresi	716 gün(14-3161gün)	
Kanser evresi	Evre I	2 (%1,2)
	Evre II	30 (%19,5)
	Evre III	54 (%35)
	Evre IV	68 (%44,1)
Uygunsuz ilaç	106 (%68,1)	

kullanımı sıklığı	
Kemoterapi yan etki sıklığı	89 (%57,8)
Progresyon sıklığı	78 (%50,5)

*ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group

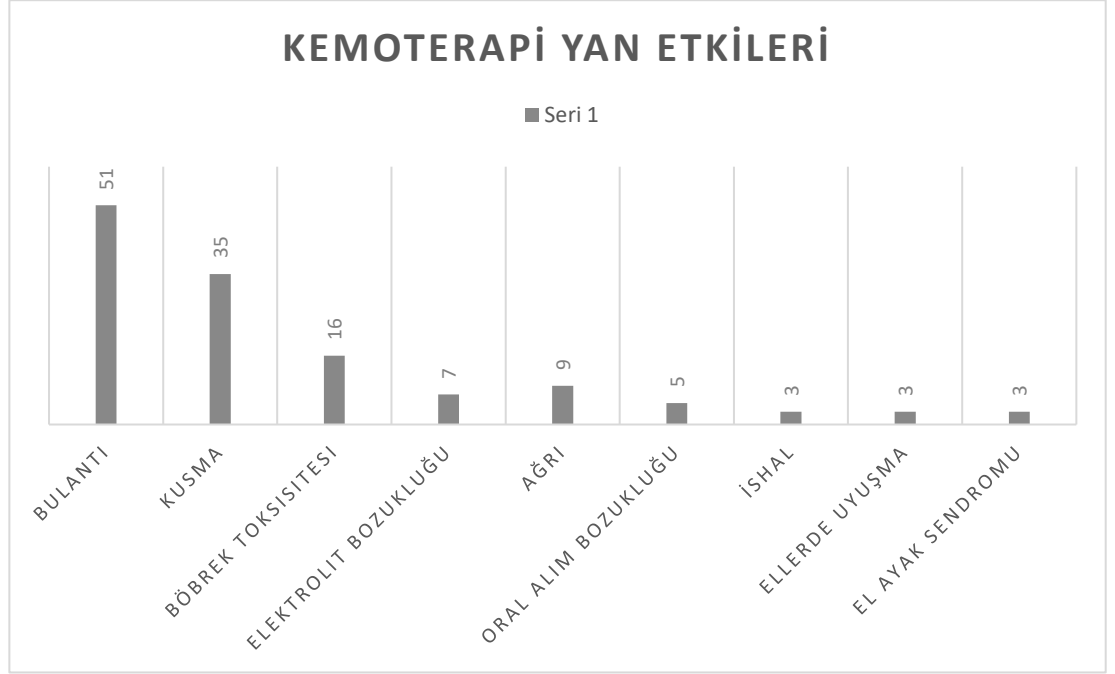
Olgularda en sık görülen kronik hastalıkların sırasıyla dağılımı hipertansiyon 66 (%42,8), koroner arter hastalığı 38 (%24,6), diyabet 32 (%20,7), depresyon 12 (%7,7), gastrit 28 (%18,1), benign prostat hiperplazisi 18 (%11,6), kronik obstruktif akciğer hastalığı 15 (%10), astım 8 (%5) hastalığıdır. Vertigo (5), alerjik rinit (3), gut (3), fibromiyalji (7), Parkinsonizm (3), epilepsi (4), demans (2) az sayıda hastada görülen komorbiditelerdendir. GIS kanserli hastalardan %80'i cerrahi operasyon geçirirken %10'u radyoterapi tedavisi almıştır. Hastaların 7 yıllık takip süresince %48'i ölmüştür. Ortalama takip süresi 716 gündür. Hastalarımızın %57,8'inde kemoterapi yan etkisi görülürken progresyon sıklığının %50,5 olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan hastalar arasında %68,1 oranında UİK olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların tanı anındaki ortanca laboratuvar değerleri hemoglobin 11,9 (8,2-18), lökosit 7.700 (2200-20.000), platelet 294.532 (75.000-738.000), bilirubin 0,7 (0,2-11), CRP 35 (0,2-214), albümin 3,8 (2,3-5), alanin aminotransferaz 24 (4-392), kreatinin 0,89 (0,35-2,3) olduğu görülmüştür.

4.1. KEMOTERAPİ YAN ETKİSİ

Kemoterapi yan etkisi 89 hastada gözlemlenirken bu grup evrenimizin %57,8'ini oluşturmaktadır. Yan etki sıralamasına bakıldığında bulantı 51(%33), kusma 35 (%22,7), böbrek toksisitesi 16 (%10,3), ağrı 9 (%6), elektrolit bozukluğu 7 (%4,5), oral alım bozukluğu 5 (%3), platelet düşüklüğü 9 (%6), hemoglobin düşüşü 4 (%2,5) ve nötropeni 4 (%2,5) hastada görüldü. (Şekil 1) Nadir karşılaşılan yan etkilerde

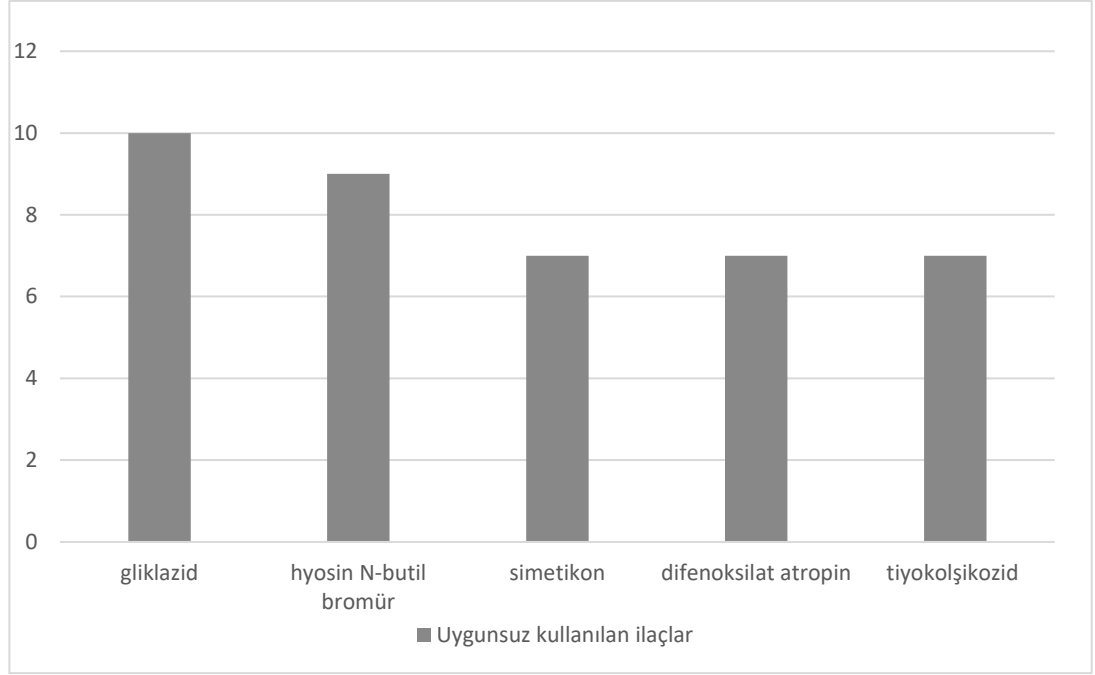
ishal 3, ellerde uyuşma 3, el ayak sendromu 3, kolon perforasyonu 2, Ayakta uyuşma 1, Zona 1, hipotansif atak 1 ve dermatit 1 hastada karşılaşılmıştır.



Şekil 1. Kemoterapi yan etki sınıflandırılması

4.2 UYGUNSUZ KULLANILAN İLAÇ PROFİLLERİ

“TIME to STOP” kriterlerine göre 98 uygunsuz kullanım arasında en sık kullanılan ilaçların gliklazid (10), hyosin N-butil bromür (9), simetikon (7), difenoksilat atropin (7), tiyokolşikozid (7) olduğu görüldü. (Şekil 2) Kullanılan ilaç gruplarına bakıldığında en sık anti kolinerjik antispazmolitik (35), anti agregan (9), NSAİİ (9), betablokör (6) ve diüretiklerle (5) karşılaşıldı.



Şekil 2. En sık kullanılan uygunsuz ilaçlar

En sık uygunsuzluk tespit edilen kriterler “Antikolinergik etkili GİS antispazmotiklerinin (örn. hiyosiyamin) kullanımı uygun değildir.”35 (%22,7) hasta ile en sık karşılaşılan kriter iken “Tip 2 DM hastalarında glibenklamid ve klorpropamid gibi uzun etkili sulfanilürelerin kullanımı uygun değildir” 10 (%6,5) hastada karşılaşılan en sık 2. Kriter olmuştur. “Aspirin ve klopidogrel birlikte kullanımı için spesifik bir endikasyon yoksa, sekonder inme profilaksisinde aspirin ve klopidogrel birlikte kullanımı uygun değildir” kriteri 9 (%6) hasta ile en sık karşılaşılan 3. Kriter olmuştur. “TIME to STOP” kriterlerine göre 154 uygunsuz kullanım arasında en sık uygunsuz kullanılan ilaçlar grupları “kardiyovasküler sistem kriterleri” 27 (%25), “santral sinir sistemi kriterleri” 11 (%10), “gastrointestinal sistem kriterleri” 36(%33,3), “solunum sistemi kriterleri” 4 (%3,7), “kas iskelet sistemi kriterleri ve analjezik ilaçlar” 12 (%11), “ürogenital sistem kriterleri” 4 (%3,7) ve “endokrin sistem kriterleri” 14 (%13) olarak tespit edildi.

4.2.1. Uygunsuz İlaç Kullanımına Eşlik Eden Faktörler

Erkeklerin %69'unda UİK varken kadınların %68,6'sında UİK olduğu gözlenmiştir. Aralarında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Laboratuvar parametrelerinin UİK ile karşılaştırılmasında kullanılan parametreler hemoglobin, lökosit, platelet, kreatinin, bilirubin, CRP, albümin ve alanin aminotransferazdır. (Tablo 5) TIME to STOP kriterlerine göre UİK olan hastalarla UİK olmayan hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 5. Uygunsuz ilaç kullanımı ve laboratuvar parametreleri karşılaştırılması

	UİK** yok	UİK var	Anlamlılık düzeyi
Hemoglobin(g/dl)	11,80(8,20-14,80)	11,80(9,00-18,00)	p=0,944
Lökosit(g/dl)	7500,00(3.100-20.900)	7000,00(2.200-15.000)	p=0,825
Platelet(µl)	270.000(81.000-674.000)	287.000(75.000-738.000)	p=0,771
Kreatinin(mg/dl)	0,78(0,40-1,95)	0,80(0,35-4,00)	p=0,116
Bilirubin(mg/dl)	0,50(0,16-4,00)	0,5(0,2-11,00)	p=0,958
CRP*(mg/l)	11(0,45-158)	16(0,3-214,00)	p=0,063
Albümin(g/dl)	3,90(2,70-5,00)	3,88(2,30-5,00)	p=0,231
Alanin aminotransferaz(U/l)	15,00(4,00-92,00)	16,00(5,00-392,00)	p=0,312

*C reaktif protein ** Uygunsuz ilaç kullanımı

4.2.2 Uygunsuz İlaç Kullanımı ve Kemoterapi Yan Etki İlişkisi

“TIME to STOP” kriterlerine göre onkoloji polikliniğimize başvuran gastrointestinal kanserli 154 hastanın %68,1’inde UİK saptanmıştır. Erkeklerin %69’unda UİK varken kadınların %68,6’sında UİK olduğu gözlenmiştir. Aralarında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. TIME to STOP kriterlerine göre UİK ve kemoterapi karşılaştırılmasında anlamlılık düzeyi 0,001’in altında bulunmuştur. UİK kemoterapi karşılaştırılmasında OR=5,6 bulunmuştur. (Tablo 6)

Tablo 6. TIME to STOP kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı ve kemoterapi yan etkisi ilişkisi

	Kemoterapi yan etkisi yok n=64	Kemoterapi yan etkisi var n=90	Anlamlılık düzeyi
UİK** yok	34 (%51,6)	15 (%16,7)	p<0,001
UİK var	30 (%48,4)	75 (%83,3)	

*uygunsuz ilaç kullanımı

TIME to STOP kriterlerine göre kullanılan uygunsuz ilaç gruplarının kemoterapi yan etkisi ile ilişkisinde en anlamlı ilişki “Gastrointestinal Sistem kriterleri”nde tespit edilmiştir. Sırasıyla “Kardiyovasküler sistem kriterleri”, “Kas İskelet Sistemi kriterleri ve Analjezik İlaçlar”, “Endokrin Sistem kriterleri”, “Santral Sinir Sistemi kriterleri”, “Ürogenital Sistem kriterleri” ve “Solunum Sistemi kriterleri” yer almaktadır. Genellikle her hasta 1 uygunsuz ilaç kullanıyorken 2 ilaç kullanan 2 hasta mevcuttur. (Tablo 7) Bunlar “Santral Sinir Sistemi kriterleri” ve “Gastrointestinal Sistem kriterlerini” içeren ilaç kullanan 1 hasta, “Santral Sinir Sistemi kriterleri” ve “Endokrin Sistem kriterlerini” içeren ilaç kullanan 1 hasta mevcuttur.

Tablo 7. TIME to STOP kriterlerine göre uygunsuz ilaç gruplarının sınıflarının kemoterapi yan etkisi ile ilişkisi

	Kemoterapi yan etki yok n=65	Kemoterapi yan etki var n=91	Anlamlılık düzeyi
Kardiyovasküler sistem kriterleri	9 (%14,1)	18 (%20)	p<0,001
Santral Sinir Sistemi kriterleri	4 (%6,3)	7 (%7,8)	
Gastrointestinal Sistem kriterleri	8 (%12,5)	28 (%31,1)	
Solunum Sistemi kriterleri	3 (%4,7)	1 (%1,1)	
Kas İskelet Sistemi kriterleri ve Analjezik İlaçlar	1 (%1,6)	11 (%12,2)	
Ürogenital Sistem kriterleri	2 (%3,1)	2 (%2,2)	
Endokrin Sistem kriterleri	5 (%7,8)	9 (%10)	

*UİK: uygunsuz ilaç kullanımı

4.3 SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

Kanser çeşitlerinin sağkalım üzerine etkisine bakıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptandı. 7 yıllık ölüm oranları; kolorektal %31,1, mide %32,4 pankreas %17,6, HCC %12,2, özefagus %0, safra kesesi %2,7, GIST %2,7 ve kolanjiyosellüler kanser %1,4'tür.(Tablo 8)

Tablo 8. Kanser çeşitleri ve sağkalım karşılaştırılması

	Ölen hastalar n=74	Sağ kalan hastalar n=80	Anlamlılık düzeyi
Kolorektal kanser	23 (%31,1)	49 (%61,3)	P<0,001
Mide kanseri	24 (%32,4)	19 (%23,8)	
Pankreas kanseri	13 (%17,6)	5 (%6,3)	
HCC*	9 (%12,2)	1 (%1,3)	
GIST**	2 (%2,7)	2 (%2,5)	
Kolanjiyosellüler kanser	1 (%1,4)	2 (%2,5)	
Özefagus kanseri	0 (%0)	2 (%2,5)	
Safra kesesi kanseri	2 (%2,7)	0 (%0)	

*Hepatosellüler kanser **Gastrointestinal stromal tümör

ECOG performans ölçeğine göre sıralanan hastaların ki kare testine göre sağkalım karşılaştırılmasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. (Tablo 9)

Tablo 9. ECOG performans ölçeği skalası ile sağkalım karşılaştırması

	Ölen	Sağkalan	Anlamlılık düzeyi
ECOG* 0-1	55 (%35,7)	68 (%44,1)	p=0,135
ECOG 2	17 (%11)	12 (%7,8)	
ECOG 3	2 (%1,3)	0 (%0)	
ECOG 4	0	0	

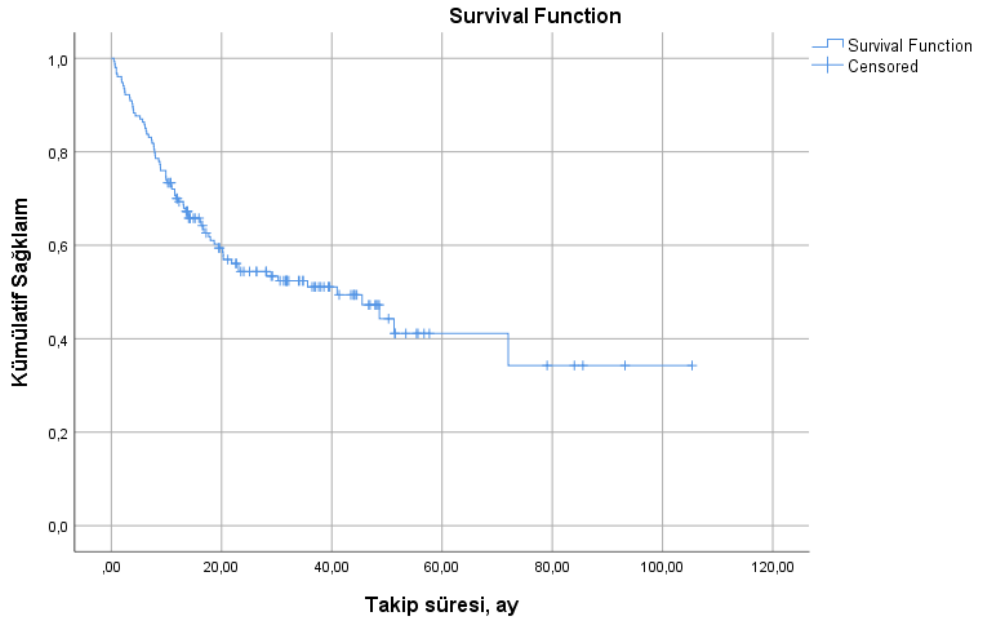
*ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group

Gastrointestinal sistem kanserlerinin evresiyle sağkalım karşılaştırmasında ki kare testi ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Evre I %0, evre II %12,2, evre III %21,6 ve evre IV %66,2 oranında ölüm oranları izlenmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10. Kanser evrelemesine göre sağkalım karşılaştırılması

	Ölen n=74	Sağkalan n=80	Anlamlılık düzeyi
Evre 1	0 (%0)	2 (%2,5)	p<0,001
Evre 2	9 (%12,2)	21 (%26,3)	
Evre 3	16 (%21,6)	38 (%47,5)	
Evre 4	49 (%66,2)	19 (%23,8)	

Uygunsuz ilaç kullanan hastalar arasındaki mortalite oranı %49 iken tüm örneklerdeki mortalite oranı %48'dir. En uzun takip süresi 3161 iken en kısa takip süresi 14 gün olduğu gözlemlenmiştir. Ortalama takip süresinin 716 gün olduğu görülmüş olup bu süre kanser çeşitlerine, ek hastalıklara, kanserin evresine ve uygunsuz ilaç kullanımına göre değişiklik göstermektedir. Şekil 3'de sağ kalım takip süresi karşılaştırması mevcuttur.



Şekil 3. Tüm hastaların sağkalım süresinin Kaplan-Meier eğrisiyle gösterimi.

Gastrointestinal sistem kanserlerinde progresyon varlığının sağkalımla ilişkisi ki-kare testine göre anlamlı bulunmuştur. Odds oranı 4,9 bulunmuştur. Progresyon varlığı ölen hastalar arasında %66,7 iken sağkalanlarda %33,3'dür. (Tablo 11)

Tablo 11. Progresyon ve sağkalım karşılaştırması

	Ölen n=74	Sağkalan n=80	Anlamlılık düzeyi
Progresyon yok	22 (%28,9)	54 (%71,1)	p<0,001
Progresyon var	52 (%66,7)	26 (%33,3)	

Tablo 12. UİK sağkalım ilişkisi

	Ölen n=74	Sağ kalan n=80	Anlamlılık düzeyi
UİK* yok	23 (%31,1)	25 (%31,3)	P=0,85
UİK var	51 (%68,9)	55 (%68,8)	

*UİK: uygunsuz ilaç kullanımı

TIME to STOP kriterlerine göre uygunsuz kullanılan ilaç grupları ile sağkalım arasında ki-kare testine göre anlamlı bir ilişki vardır. (Tablo 12) En yüksek ölüm riski sırasıyla “Kardiyovasküler sistem kriterleri”, “Gastrointestinal Sistem kriterleri”, “Santral Sinir Sistemi kriterleri”, “Endokrin Sistem kriterleri”, “Kas İskelet Sistemi kriterleri ve Analjezik İlaçlar” ve “Solunum Sistemi kriterleri” şeklindedir. (Tablo 12)

Tablo 13. “TIME to STOP” kriterlerine göre uygunsuz ilaç gruplarının sağkalım ile olan ilişkisi

	Ölen n=74	Sağkalan n=80	Anlamlılık düzeyi
Kardiyovasküler sistem kriterleri	19 (%31,1)	8 (%10)	p<0,001
Santral Sinir Sistemi kriterleri	5 (%7,9)	6 (%7,5)	
Gastrointestinal Sistem kriterleri	15 (%20,3)	21 (%26,3)	
Solunum Sistemi kriterleri	4 (%5,3)	0 (%0)	

Kas İskelet Sistemi kriterleri ve Analjezik İlaçlar	4 (%5,4)	8 (%10)
Ürogenital Sistem kriterleri	1 (%1,4)	3 (%3,8)
Endokrin Sistem kriterleri	5 (%6,8)	9 (%11,3)

Sağkalımla ilişkili faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde yaş, operasyon öyküsü, serum kreatinin seviyesi, albümin düzeyi, CRP düzeyi, ileri evre ve progresyon varlığı ile anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur. (Tablo 13)

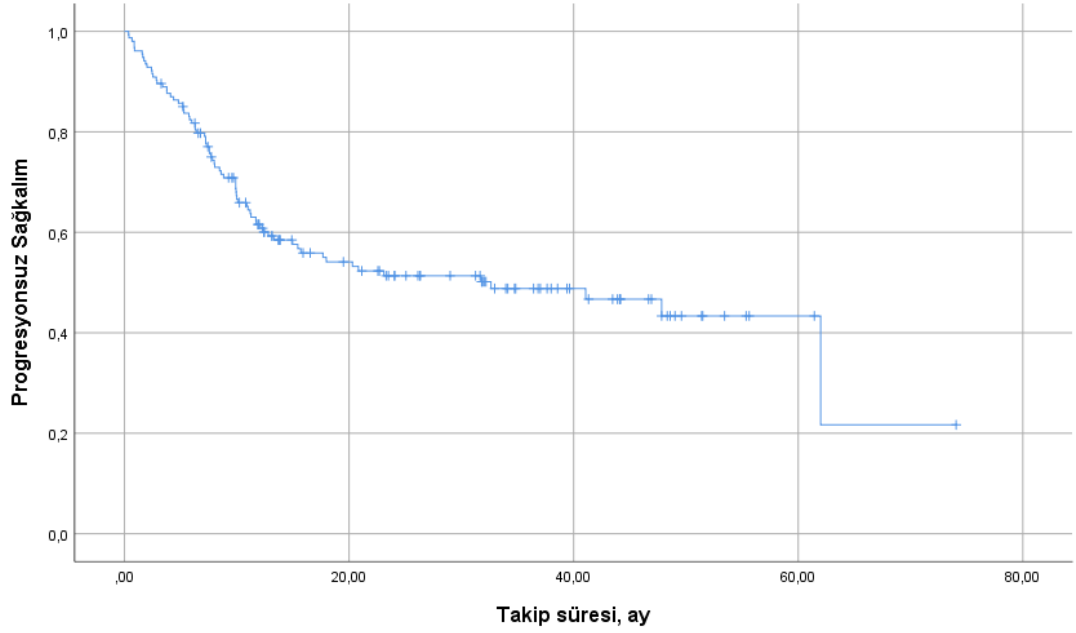
Tablo.14. Cox regresyon analizi ile sağkalım ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi.

	Hazard oranı (%95 CI alt-üst değerler)	Anlamlılık düzeyi
Yaş	1,04 (0,99-1,01)	P=0,058
Operasyon öyküsü	0,51 (0,29-0,87)	P=0,015
Kreatinin düzeyi, mg/dl	1,01 (1,001-1,010)	p=0,007
Albumin düzeyi, g/dl	0,53 (0,36-0,71)	P=0,001
CRP* düzeyi, mg/dl	1,005 (0,999-1,077)	P=0,095
İleri evre	2,21 (1,47-3,33)	P<0,001
Progresyon varlığı	1,73 (1,04-2,90)	p=0,035

*C reaktif protein

4.4 PROGRESYONA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN KARŞILAŞTIRIŞMASI

Tüm gastrointestinal sistem kanserli hastaların Kaplan-Meier eğrisine göre progresyon takip süresi karşılaştırması Şekil 4'de belirtilmiştir.



Şekil 4. Tüm hastaların progresyonsuz sağkalımı Kaplan Meier eğrisi ile değerlendirilmesi.

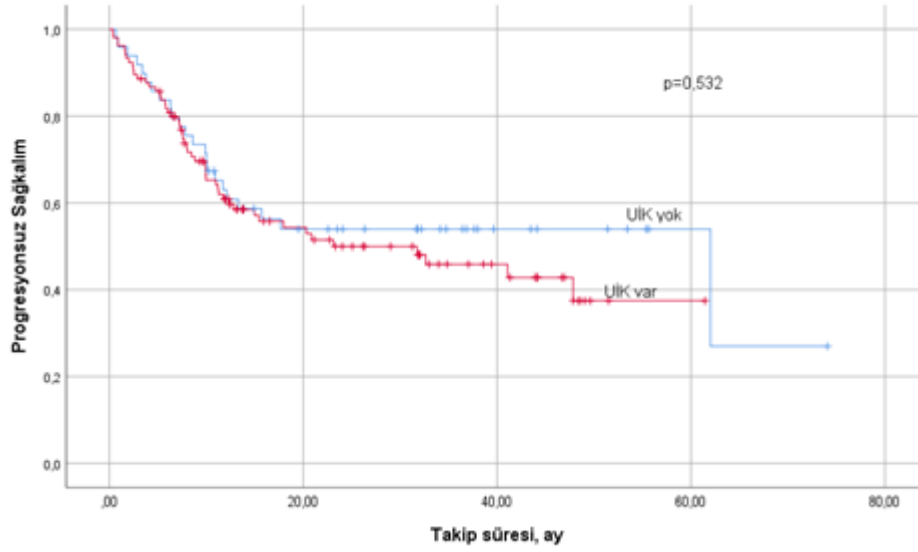
“TIME to STOP” kriterlerine göre UİK ve kanser hastalarındaki progresyon ilişkisi ki-kare testine göre anlamlı bulunmuştur. (Tablo 14)

Tablo 15. “TIME to STOP” kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı ve kanser hastalarındaki progresyon ilişkisi

	UİK* yok n=48	UİK* var n=106	Anlamlılık düzeyi
Progresyon yok	39 (%51,3)	37 (%48,7)	p<0,001
Progresyon var	9 (%11,5)	69 (%88,5)	

*UİK: uygunsuz ilaç kullanımı

Uygunsuz ilaç kullanımına göre progresyonsuz sağkalımların karşılaştırılması Kaplan-Meier eğrisine göre şekil 5’de verilmiştir.



Şekil 5 Uygunsuz ilaç kullanımına göre progresyonsuz sağkalımların karşılaştırılması

Gastrointestinal sistem kanserlerinin evresi ile progresyon varlığı ki kare testine göre karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Evre I %1,3, evre II %12,8, evre III %26,9 ve evre IV %59,1 progresyon oranına sahiptir. (Tablo 16)

Tablo 16. Kanser evresi ile progresyon varlığı karşılaştırılması

	Progresyon yok n=76	Progresyon var n=78	Anlamlılık düzeyi
Evre I	1 (%1,3)	1 (%1,3)	p=0,002
Evre II	20 (%26,3)	10 (%12,8)	
Evre III	33 (%43,4)	21 (%26,9)	
Evre IV	22 (%28,9)	46 (%59,1)	

Kemoterapi yan etkisi görülen hastalarla mortalite karşılaştırılmasında yan etki görülen hastalarda mortalite %62,2 iken yan etki görülmeyen hastalarda mortalite oranı %37,8 olduğu gözlenmiştir.

Progresyonsuz sağkalımla ilişkili faktörlerin Cox regresyon analizi ile yaş, operasyon öyküsü, hastalık evresi, kreatinin düzeyi, albümin seviyesi, CRP düzeyi ve progresyon varlığı anlamlı ilişki içinde bulunmuştur. (Tablo 16)

Tablo 17. Cox regresyon analizi ile progresyonsuz sağkalımla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi.

	Hazard oranı (%95 CI alt-üst değerler)	Anlamlılık düzeyi
Yaş, yıl	1,04 (1,006-1,09)	P=0,025
Operasyon öyküsü	0,46 (0,26-0,79)	P=0,005
Hastalık evresi	2,26 (1,51-4,20)	P<0,001
Kreatinin düzeyi, mg/dl	1,001 (1,001-1,010)	p=0,01
CRP düzeyi, mg/dl	1,005 (1,001-1,010)	P=0,028
Albumin düzeyi, g/dl	0,58 (0,38-0,87)	p=0,01

5. TARTIŞMA

Çalışma örnekleminizde gastrointestinal sistem kanserleri kullanıldı. Karşılaştığımız en sık kanserler sıklık sırasına göre kolorektal, mide, pankreas, hepatosellüler kanser, GIST, kolanjiyosellüler kanser, safra kesesi tümörü ve özefagus kanseri şeklinde sıralandığı görülmüştür. Bu sıralamanın dünya çapında yapılan çalışmalarla benzer olduğu belirlenmiştir.⁷ Kanser evrelemede hastalarımızın dağılımının evre III ve IV’de yoğunlaştığı görülmüştür. Bu durum kemoterapi alan hastaları çalışmamıza dahil ettiğimiz için GIS kanserlerinin erken evrelerinde hastaların kemoterapisiz takip edilmesi ve ileri evrede tanı konması ile açıklanabilir. Dünyadaki örneklere baktığımızda da çalışmamızı destekler nitelikte 65 yaş üstü gastrointestinal kanserli hastalarda ileri evrede tanı alma ihtimalinin yüksek olduğunu gördük.⁷ Çalışmamıza katılan hastaların çoğunluğunu 65-75 yaş arası hastalar oluşturmaktadır bu durum Türkiye yaş ortalaması ile uyumlu olduğu görülmüştür.¹⁰ Örnekleminizdeki katılımcıların çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktadır. Hasta grubumuzda erkeklerin çoğunlukta olması çalışmanın yapıldığı dönemde polikliniğe ayaktan başvuran erkek hasta sayısının daha fazla olması ile açıklanabilir. Çalışmaya alınan hastalarımızın ECOG performans skorlarına baktığımızda 0-I hastaların çoğunluğunu oluşturduğu gözlemlendi. Yapılan çalışmalarda 70 yaş üstü kanserli hastaların ECOG performans skorlarının dağılımının örnekleminizle uyumlu olduğu görülmüştür.²³ ECOG performans skoru II, III, IV olan hastaların çalışmada düşük oranda bulunmasının sebebi performansı düşük hastaların kemoterapi tedavisi alamaması ve çalışmamıza kemoterapi almayan hastaların dahil edilmemesidir. Çalışmaya katılan hastaların komorbiditelerine bakıldığında sıklık sırasına göre hipertansiyon, CAD, diyabet, depresyon, gastroözefageal reflü, benign prostat hiperplazisi, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve astımın şeklinde olduğu görülmüştür. Özellikle hipertansiyon ve diyabetin çalışmamızda en sık görülen komorbiditeler olması Türkiye’de 65 yaş ve üstünde en sık karşılaşılan hastalıklar olmaları nedeniyle beklediğimiz bir sonuçtu.⁷¹ Çalışmamıza benzer olarak Kanada’da 65 yaş ve üstü hastada yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların en sık komorbiditelerinin hipertansiyon, diyabet, CAD, artrit ve demans hastalıkları olduğu görülmüştür.⁷²

“TIME to STOP” kriterlerine göre Tıbbi onkoloji polikliniğimize başvuran gastrointestinal kanserli hastaların %68,1’inde UİK saptanmıştır. Erkeklerin %69’unda UİK varken kadınların %68,6’sında UİK olduğu gözlenmiştir. Aralarında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Lund ve arkadaşları tarafından⁷³ Amerika’da 66 yaş ve üstü hastalarda 2012 Beers kriterleri kullanarak 5-FU/Capesitabine tedavisi alan kolon kanserlilerde yapılan çalışmada UİK %40 saptanmıştır. Bu çalışmada UİK oranının daha düşük saptanması Beers kriterlerinin kapsama alanının dar olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda “TIME to STOP” kriterlerini kullanmamızın sebebi en güncel, Türkiye’deki ilaç çeşitliliğine en hakim ve en kapsamlı kriter listesi olması ile diğer kriterlerden öne çıkmasıdır. Amerika’da Karuturi⁷⁴ ve arkadaşları tarafından yapılan 66 yaş ve üstü evre II-III kolorektal kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada UİK %30,9 saptanmıştır. Bunun sebebi çalışmanın, örneklemdaki hastaların ilaç ilişkili yan etkilerini baz alması ve bunları uygunsuz ilaç olarak kabul etmesi olabilir. Çalışmamızla benzer olarak Japonya’da Feng ve arkadaşları⁸ tarafından 70 yaş ve üstü kolon kanserli hastalarda 2015 Beers kriterleri kullanılarak yapılan çalışmada UİK %68,4 saptanmıştır. Cinsiyet dağılımında çalışmamıza benzer olarak UİK kadın %70 erkek %66,1 olduğu tespit edilmiştir. İsveç’te 2007-2010 yılları arasında 75 yaş ve üstü 7279 kolorektal kanserli hastada National Board of Health and Welfare kriterlerine göre yapılan çalışmada UİK %22,5 bulunmuştur⁷⁵. National Board of Health and Welfare kriterleri İsveç’te doktorların farmakolojik yükünü azaltmak, doğru endikasyonda ilaç yazmak ve uygunsuz bir ilacın reçetelenmesini engellemek için yayınlanan bir kılavuzdur. Bu kriterler 75 yaşın üzerindeki hastalar için kullanılmaktadır. Bu çalışma cerrahi sonrası dönemde karşılaşılan geriatrik semptomların uygunsuz ilaç tedavisi ile ilişkili olması nedeniyle preoperatif değerlendirmede ilaçların gözden geçirilmesinin önemini altını çizmektedir.⁷⁶ Bu çalışmada UİK’in bizim sonucumuzdan daha düşük bulunmasının sebebi uygulanan kriterlerin kısıtlı olması ve doğrudan mortalite üzerine etkili ilaçların uygunsuz kabul edilmesi olabilir. Literatürde GİS kanserlerinin genelini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan bizim çalışmamız bildiğimiz kadarıyla ilk sayılabilir. GİS kanserlerinin ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamıza benzer olarak İspanya’da Sierra ve arkadaşları³ tarafından 80 yaş ve üstünde yapılan çalışmada STOPP kriterleri ile değerlendirilen

UİK hastaların %65,2'sinde tespit edilmiştir. Van Loveren ve arkadaşları⁶ tarafından 2019 yılında Hollanda'da 65 yaş ve üstü kanser tanılı 150 hastada yapılan çalışmada STOPP kriterleri kullanılarak %49 hastada UİK tespit edilmiştir. UİK'i değerlendiren ölçüm metotlarının farklı olması veya çalışmalara alınan hasta gruplarının birbirine benzer nitelikte olmaması, UİK prevalansı sonuçları arasındaki değişkenliği açıklayabilir.

Sunduğumuz çalışmada kemoterapiye bağlı yan etkilere bakıldığında sıklık sırasının ilk dördünün bulantı, kusma, böbrek toksisitesi ve ağrıdan oluşmakta olduğu gözlenmiştir. Hematolojik toksisite sıklığı daha az olmakla beraber sırasıyla platelet düşüklüğü, hemoglobin düşüşü ve nötropeni şeklinde olduğu görülmüştür. Çin'de yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada gastrointestinal sistem kanserli hastalarda kemoterapi sonrası yan etkilere ağrı, ishal ve halsizliğin en sık bulantı ve kusmanın daha az sıklıkta olduğu görülmüştür.¹³ Bizim çalışmamızla yapılan çalışmanın yan etki profilinin benzer olmaması tedavi seçimlerinin farklılığı ve popülasyon özellikleri ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda UİK ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir.

“TIME to STOP” kriterlerine göre uygunsuz kullanımlar arasında en sık kullanılan beş ilaç sıklık sırasına göre gliklazid, hyosin N-butil bromür, simetikon, difenoksilat atropin, tiyokolşikozid şeklinde sıralanmaktadır. En sık kullanılan ilaçların antihiperglisemik ve antikolinergik etkili antispazmolitik ilaçlar olması popülasyonumuzda diyabet ve gastroözefageal reflü hastalığının yüksekliğiyle açıklanabilir. Lund ve ark.⁷³ tarafından 5-FU/Capesitabine tedavisi alan kolon kanserli hastaların 2012 Beers kriterleri kullanarak yapılan çalışmada en sık kullanılan uygunsuz ilaçların metoklopramid ve prometazin olduğu görüldü. Bizim çalışmamızla ayrılan yönleri, bu çalışma kanser hastalarında tanıdan sonra herhangi bir anda kanser ilişkili uygunsuz ilaç kullanım sıklığını araştırırken bizim çalışmamızda yeni tanı kanser hastaları araştırmaya dahil edilmiş olmasıdır. Bu sebeple diğer çalışmalarda kanser tedavisine bağlı yan etkilere göre kullanılan ilaçlar uygunsuz kullanımların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Yayla ve ark.⁷⁷ Türkiye'de 65 yaş ve üstü 325 hastada yapılan çalışmada STOPP versiyon 1 kriterlerine göre UİK %14,8 olarak belirlenmiştir. En sık kullanılan ilaçlar NSAİİ ve ikinci sıklıkta

asetilsalisilik asit olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın kısıtlı yönü STOPP versiyon 1 kriterlerinin yetersiz olması ve çalışmaya alınan hasta popülasyonunun dağınık olması olabilir. Bu sebeple NSAİİ kullanım sıklığının toplumda yüzdesinin arttığı düşünülebilir. İspanya’da 80 yaş ve üstünde STOPP kriterleri kullanılarak ölçülen UİK’te en sık kullanılan 5 ilaç lorazepam, furosemid, risperidone, lormetazepam ve bromazepam olduğu belirlenmiştir³. Benzodiazepin grubunun sık kullanımı 80 yaş üstü popülasyonda uyku bozukluğunun ve nöropatik ağrı şikayetinin artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmaya benzer olarak Hakozaki ve arkadaşları⁷⁸ tarafından Japonya’da akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmada en sık kullanılan ilacın benzodiazepin olduğu görülmüştür. Bu durumun kanser tedavisi sırasında artan ağrı, uyku bozukluğu ve Japon halkında benzodiazepin kullanım sıklığının fazla olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmalar arasında STOPP veya Beers kriterleri lehine olan farklı sonuçların sebebi muhtemelen ülkeler arasındaki reçeteleme pratiği özellikleri ve piyasada mevcut olan ilaç içerik formlarının olduğu düşünülmektedir.¹¹

Çalışmamızda “TIME to STOP” kriterlerine göre kullanılan uygunsuz ilaç gruplarına bakıldığında en sık beş ilaç grubu antikolinergik antispazmotik, antiagregan, NSAİD, betablokör ve diüretikler olduğu tespit edilmiştir. STOPP kriterleri kullanılarak Hollanda’da yapılan bir çalışmada en sık kullanılan uygunsuz ilaç grubu proton pompa inhibitörleri olduğu gözlenmiştir.⁶ Çalışmamızla benzer yönleri olmakla beraber proton pompa inhibitörlerinin kullanım sıklığının fazlalığı ile farklılık göstermektedir. Bu durum “TIME to STOP” kriterlerinin kapsamının daha geniş olması ile ve hasta popülasyonunun tüm kanserleri kapsaması ile açıklanabilir. Damoiseaux-Volman ve arkadaşları⁷⁹ Hollanda’da 70 yaş ve üstü hastalarda yapılan çalışmada en sık kullanılan UİK’lerin benzodiazepin, loop diüretik ve nöroleptiklerin olduğu gözlenmiştir. Görüldüğü üzere ülkeler ve çalışmalar arasında STOPP veya Beers kriterleri ile tespit edilen UİK ilaçlarından en sık sorumlu olan ilaçlar arasında anlamlı farklılıklar vardır. Bu durum muhtemelen ülkeler arasındaki reçeteleme pratiği farklılıklarını ve piyasada mevcut olan ilaç içerik-formlarının farklılıkları ile ilişkilidir. Çalışmamızda en sık uygunsuzluk tespit edilen kriterler sırasıyla “Antikolinergik etkili GİS antispazmotiklerinin (örn. hiyosiyamin) kullanımı uygun değildir”, “Tip 2 diyabet hastalarında glibenklamid ve

klorpropamid gibi uzun etkili sulfanilürelerin kullanımı uygun değildir” ve “Aspirin ve klopidogrel in birlikte kullanımı için spesifik bir endikasyon yoksa, sekonder inme profilaksisinde aspirin ve klopidogrel in birlikte kullanımı uygun değildir” olarak tespit edilmiştir. Anti kolinerjik etkili anti spazmolitiklerin sık kullanımı gastrointestinal kanserlerin ishal, kabızlık, karın ağrısı, reflü ve şişkinlik gibi şikayetleri artırması sebebiyle olabileceği düşünülmektedir. Lund ve arkadaşları⁷³ tarafından kolon kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmada “tiyazidlerle artan myelosupresyon”, “warfarinle artan antikoagülan etki” ve “artmış fenitoin etkisi” olarak saptanmıştır.⁷³ Bu çalışmanın farklılıkları ilaç-ilaç etkisini öne çıkarması ve eski bir çalışma olduğu için kısıtlı bir kriter listesini kapsamamasıdır. Japonya’da Feng ve arkadaşları⁸ tarafından 70 yaş ve üstü kolon kanserli hastalarda 2015 Beers kriterleri kullanılarak yapılan çalışmada sıklık sırasına göre kontrendike ilaç kullanımı, ilaç-hastalık etkileşimi ve son olarak da ilaç-ilaç etkileşimi görülmüştür. Kriter sınıflama yöntemlerinin farklılıkları uygunsuz ilaç gruplarının dağılımının farklı olmasına sebep olmaktadır. Kullandığımız TIME to STOP kriterleri yeni bir ölçek olduğu için çalışmamızdaki uygunsuz ilaç gruplarına benzer bir gruplama listesi bulunmamaktadır. Bu sebeple çalışmamızın yeni yapılacak daha kapsamlı çalışmalara yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Yaşlı yetişkinlerin farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklere bağlı olarak advers ilaç reaksiyonları açısından yüksek risk altında olması UİK riskini arttırmaktadır.⁸ Çalışmamızda hastaların yarısından fazlasında kemoterapi toksisitesi tespit edilmiştir. Uygunsuz ilaç kullanan hastalar arasında kemoterapi yan etkisinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Kore’de Hong ve arkadaşları tarafından 2014-2015 yılları arasında 70 yaş ve üstü kanserli 301 hastada yapılan çalışmada %53,8’inde kemoterapi yan etkisi görülmüş. Beers kriterlerine göre %45,5 oranında UİK görülmüştür. Kemoterapi ilişkili toksisite ve UİK’in karşılaştırıldığı bu çalışmada anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.²³ Bu durumun sebebi çalışmaya alınan hastaların son dönem kanserler olup türünün belirtilmemesi, daha kısıtlı olan Beers kriterlerinin kullanılması ve kemoterapi ilişkili toksisiteyi etkileyen başka risk faktörleri olması olabilir. Amerika’da Karuturi ve arkadaşları⁷⁴ tarafından yapılan 2007-2009 yılları arasında 66 yaş ve üstü 1528 evre II-III kolorektal kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada UİK ve kemoterapi toksisitesi arasında anlamlı ilişki bulunamamış. Bu

çalışmanın kısıtlı yönleri UİK tespiti için kapsamı dar bir kriter listesi kullanmasıdır. Amerika'da Maggiore ve arkadaşları⁸⁰ tarafından 65 yaş ve üstü kanser hastalarında 2012 Beers kriterlerinin kullanıldığı çalışmada UİK'in kemoterapi toksisitesini predikte edebilme ihtimalini değerlendiren çalışmada bu iki değişkeni ilişkisiz bulmuştur. Kore'de 2014-2015 yılları arasında 70 yaş ve üstü kanserli 301 hastada yapılan çalışmada %53,8 inde kemoterapi yan etkisi görülmüş. %45,5 oranında Beers kriterlerine göre UİK görülmüş. Kemoterapi ilişkili toksisite ve UİK'in karşılaştırıldığı bu çalışmada anlamlı bir ilişki bulunamamıştır²³. Bu durum çalışmaya alınan hastaların kanser tanılarının heterojen bir grup olması ile açıklanabilir. Kore'de Park ve arkadaşlarının⁸¹ 65 yaş ve üstü baş, boyun kanserlerinde 2012 Beers kriterlerini kullanarak yaptıkları çalışmada UİK ve kemoterapi toksisitesinin ilişkisini anlamsız bulmuşlardır.

Çalışmamızda UİK'in kanser progresyonunu öngörmeye yardımcı bir etmen olabileceği saptanmıştır. UİK ve kanser progresyonu ilişkisini inceleyen çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Yapılan farklı çalışmalarda UİK'in hastaların toplam sağlık bakım maliyetlerini yükselttiği ve hastaneye yatışlarda anlamlı yüksekliğe sebep olduğu saptanmıştır^{8 74}. UİK'in yaş, komorbidite ve kadın cinsiyet ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁷⁴.

2017-2018 yılları arasında Brezilya'da 84 gastrointestinal sistem kanserli hastada yapılan çalışmada hastaların %75'inde kemoterapi toksisitesi gözlenmiştir. Çalışmada ECOG ve kaşeksinin kemoterapi yan etkisi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Hastalık evresi ile kemoterapi toksisitesi ilişkisiz bulunmuş. Sigara kullanımı ile kemoterapi yan etkisi ilişkisiz bulunmuştur⁸².

Çalışmamızda mortalite üzerine etki eden faktörlerden en önemli parametre olarak öne çıkan progresyon varlığının mortaliteyi 2,39 kat arttırdığı gözlenmiştir. Çalışmamıza benzer olarak özefagus kanserli hastalarda yapılan çalışmada rekürrens ve sağkalım arasında ilişki anlamlı bulunmuştur⁸³. Çalışmaya alınan hastaların %48'i 7 yıl içinde ölmüştür. Karuturi ve arkadaşları⁷⁴ tarafından yapılan 66 yaş ve üstü 1528 evre II-III kolorektal kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada 1 yıllık mortalite oranı %5 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızın mortalite oranının yüksek olmasının sebebi çalışmaya alınan hastalar arasında hastalık evrelerinin yüksek

olması ve takip süresinin uzun olması olabilir. Gastrointestinal sistem kanserlerinin evrelemesine göre mortalite oranlarına baktığımızda evre IV en yüksekken evre I en düşük orana sahiptir. Çalışmamıza benzer olarak Matsuda ve arkadaşlarının⁸³ Japonya'da özefagus kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada mortalite ve evreleme arasından anlamlı bir ilişki saptanmış olup evre arttıkça mortalite riskinin arttığı gözlenmiştir. Popülasyonda yaş ilerledikçe vücut fizyolojik olarak yıpranmaya ve ölümlerle sonuçlanacak hastalıklara yakalanma riskinde artışa yol açmaktadır. Çalışmamızda hastaların yaşı ve mortalite arasındaki ilişki düşük güvenilirlikte anlamlı bulunmuştur. Bu durum mortalite üzerine etkili olan çok fazla faktör olması ve hasta sayımızın azlığı ile açıklanabilir. Çalışmamıza benzer olarak Karen ve arkadaşları⁸⁴ tarafından 2007-2012 yılları arasında yapılan üst gastrointestinal sistem kanserli 548 hastada yapılan çalışmada hastaların yaşı, evresi ile mortalite arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. İsveç'te 75 yaş ve üstü kolorektal kanserli hastalarda yapılan çalışmada 81 yaş ve üstü olmak mortaliteyi anlamlı artıran kriterler arasında yer almıştır⁷⁵.

Gastrointestinal sistem kanserlerinde türlere göre mortalite oranları mide kanseri, kolorektal kanser, pankreas kanseri, HCC, GIST, safra kesesi kanseri, kolanjiyosellüler kanser ve özefagus kanseri şeklinde sıralandığı gözlenmiştir. Hasta sayımızın az olması nedeniyle ölüm oranları hastalık bazında bakıldığında genel evreni yansıtmamaktadır. 200 ülkenin verilerinin paylaşıldığı uluslararası bir çalışmada 5 yıllık mortalite oranları pankreas %7, mide %13,1, karaciğer %11,9, kolon %7,8, rektum %5,2 ve Özefagus kanserinin %7,7 olduğu gözlenmiştir⁸⁵. Mide ve kolorektal kanserin mortalite oranlarının beklenenden yüksek olması tanı anında ileri evre hastaların oranının yüksek olması ve izlem süremizin uzun olması ile açıklanabilir. ECOG performans skorunun mortaliteye etkisi anlamsız bulunmuştur. Bunun sebebi ECOG II, III ve IV hastaların çalışmada az sayıda bulunması ve evrenimizin ECOG performans skoru konusunda genel popülasyonu yansıtmaması olabilir. Sistemik inflamatuvar yanıtın kanser hastalarının mortalitesi üzerindeki etkisini ölçmek için farklı biyokimyasal ve hematolojik belirteçler kullanılabilir. Yüksek C-reaktif protein konsantrasyonu, artmış beyaz küre, nötrofil, trombosit sayıları ve hipalbumineminin çeşitli çalışmalarla kullanımı desteklenmektedir. Çalışmamızda kreatinin yüksekliği ve albümin düşüklüğü

mortalite üzerine anlamlı ilişkili bulunmuştur. Albüminin mortalite ile yakın ilişkisi dünya çapında yapılan bir çok çalışma ile desteklenmektedir.⁸³. Japonya’da 65 yaş ve üstü hastalarda Sunaga ve arkadaşları⁸⁶ tarafından kreatinin yüksekliği ile mortalite arasında ilişki anlamsız bulunmuştur. Bu durum hasta popülasyonunun dağılım genişliğinin yaygın olması ve izlem süresinin kısıtlı olması ile açıklanabilir. CRP, konak-tümör ilişkisinde önemli rol oynayan akut sistemik inflamatuvar bir belirteçtir. CRP’nin mortalite ile ilişkisi anlamsız bulunmuştur. Bu durumun nedeni hasta sayımızın az oluşu ve serum CRP değerinin enfeksiyon gibi birçok faktörden etkileniyor olması olabilir. Japonya’da yapılan bir çalışmada CRP, evre IV mide kanseri hastaları için bağımsız prognostik faktörlerden biri olarak saptanmıştır ve özellikle kısa vadeli sağkalım için prognostik bilgi sağladığı görülmüştür ⁸⁷. Çalışmaya alınan hastaların %80’i cerrahi operasyon geçirmiştir. Hastanın cerrahi operasyon geçirmesi sağkalımı artırıcı yönde ilişkili bulunmuştur. Cerrahi operasyon geçiren hastaların mortalitesinin daha düşük olmasının sebebi erken evrede tanı konan hastaların cerrahi operasyon olması ve hastaların cerrahi ile kür olma şansının artması olabilir. Çalışmamıza benzer olarak dünya literatürü de bu durumu desteklemektedir⁸⁷. Kanser tedavisinde kemoterapi, kür sağlayan, sağkalımı artıran ve hastalığın komplikasyonlarından koruyan önemli bir parametredir. Kemoterapinin kanser hastaları için oluşturduğu en büyük problem yan etkileridir. Kemoterapi yan etkileri hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan parametrelerden biridir. Çalışmamızda kemoterapi yan etkisinin mortalite üzerine etkisi anlamsız bulunmuştur. Bu durumun sebebi yan etkilerin çok çeşitli, geçici olup uzun süreli anlamlı etki yaratmaması ve mortaliteyi etkileyecek çok fazla parametre olması olabilir.

Çeşitli çalışmalar bir UİK reçetesinin izole edilmiş bir tıbbi sorun olmadığını, ancak hastanın diğer tıbbi problemlerinin yanı sıra diğer tedavileri de etkileyebileceğini veya bunlardan etkilenebileceğini göstermektedir.⁹ Çalışmalar, UİK’in olumsuz olaylara veya ciddi komplikasyonlara yol açabileceğini ve bunun daha sonra sağlık hizmeti kullanımını ve maliyetlerini artırabileceğini bulmuştur⁸. 2013-2018 yılları arasında Thomas ve arkadaşları⁷² tarafından Kanada’da 65 yaş ve üstü geriatri polikliniğine başvuran 82.935 hastada STOPP kriterlerine göre yapılan çalışmada UİK ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ve kullanılan

uygunsuz ilaç sayısı arttıkça mortalitede artış olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda uygunsuz ilaç kullanan hastalar arasında mortalite oranı %31,1 saptanmıştır. UİK ve mortalite arasındaki ilişki anlamsız tespit edilmiştir. UİK ve mortalite ilişkisi beklediğimiz sonucu vermemiştir. Bunun sebebi kanser hastalarında mortaliteyi etkileyen çok fazla kriter olması ve dağılım genişliğinin yaygın olması olabilir. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi tüm gastrointestinal kanserli hasta grubunda uygunsuz ilaç kullanımı ve mortaliteyi karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. GIS kanserlerinden olan kolorektal kanserli 75 yaş ve üstü hastalarda yapılan çalışmada UİK mortaliteyi arttırıcı şekilde etkili bulunmuştur.⁷⁵ Bu durum operasyon sonrası ilk 30 günlük mortaliteye bakılması ve uygunsuz kullanılan ilaçların deliryuma, düşmeye sebep olup mortaliteyi etkilemesi olabilir. Çalışmamıza benzer olarak Hakozaki ve arkadaşları⁷⁸ tarafından Japonya’da akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmada UİK ve mortalite karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bu durum kanser hastalarındaki mortaliteyi etkileyen başka kriterler olduğu tezimizi kuvvetlendirmektedir. İtalya’da 2010-2016 yılları arasında 65 yaş ve üstü geriatri polikliniğine başvuran 817 hastanın katılımı ile yapılan çalışmada STOPP kriterlerine göre %25,6’sında UİK tespit edilmiştir. Bu çalışmada mortalite ve uygunsuz ilaç kullanımı arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı ilişki saptanmamıştır.²

TIME to STOP kriterlerine göre uygunsuz kullanılan ilaç grupları ve mortalite karşılaştırılmasında en yüksek mortalite oranları sırasıyla kardiyovasküler sistem kriterleri, gastrointestinal sistem kriterleri ve santral sinir sistemi kriterlerinde tespit edilmiştir. Bu duruma ilaç yan etki sıklığının bu ilaçlarda artmasının yol açabileceği gibi kardiyak hastalıkların en sık ölüme sebep olan hastalıklar grubunu oluşturması da neden olabilir. TIME to STOP kriterleri yeni bir kriter listesi olduğu için ilaç grupları ve mortalite arasındaki ilişkiyi gösterebilecek bir çalışma yoktur. Bu sebeple çalışmamızın uygunsuz ilaç grupları ilişkili mortalite araştırmasında yol gösterici bir çalışma olacağını düşünmekteyiz. Uygunsuz kullanılan ilaçların tek tek ayrımı ile mortalite ilişkisini araştıran çalışmalar literatürde az sayıda mevcuttur. Örneğin Japonya’da 65 yaş ve üstü hastalarda Sunaga ve arkadaşları⁸⁶ tarafından yapılan çalışmada en yüksek mortalite oranı steroid, NSAID ve H2 reseptör antagonistlerini uygunsuz kullananlarda olduğu ortaya çıkmıştır. Bu durum Japon toplumunda H2

reseptör antagonistlerinin ve NSAID'lerin sık kullanımı ile açıklanabilir. Steroid kullanımında mortalitenin yüksek olmasının sebebi popülasyonda KOAH hastalığının sık olması ve son dönem KOAH hastalarında steroid kullanım sıklığının artması olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların yarısında progresyonsuz sağkalım tespit edilmiştir. Çalışmamıza benzer olarak Amerikada Karuturi ve arkadaşları tarafından 66 yaş ve üstü 1528 evre II-III kolorektal kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada 1 yıllık progresyonsuz sağkalım %45 tespit edilmiştir⁷⁴. Gastrointestinal sistem kanserli hastalarda evrelemeye göre progresyon sıklığı en yüksek evre IV ve evre III'de tespit edilmiştir. Tanı anında kanserin evresinin ileri olmasıyla hastalığın progrese olma riski artmaktadır. Matsuda ve arkadaşlarının⁸³ Japonya'da özefagus kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada %90 oranında rekürrens saptanmıştır. Rekürrens oranının yüksek olmasının sebebi tanı anında hastaların ileri evrede olması ve özefagus kanserinin rekürrens oranının yüksek olması olabilir. Çalışmamıza benzer olarak progresyonsuz sağkalım ve evreleme arasından anlamlı bir ilişki saptanmış olup evre arttıkça progrese olma riskinin arttığı gözlenmiştir⁸³.

UİK ve progresyonsuz sağkalım ilişkisi Cox regresyon analizi ile anlamsız bulunmuştur. Cox regresyon analizinde UİK ve progresyonsuz sağkalım ilişkisinin anlamsız bulunmasının sebebi progresyonu etkileyen çok fazla değişken olması olabilir. Bizim çalışmamıza benzer olarak Japonya'da akciğer kanserlerinde STOPP versiyon 2 kriterleri kullanılarak yapılan çalışmada uygunsuz ilaç kullanan hastaların progresyonsuz sağkalımı 10,1 ayken UİK olmayan hastaların progresyonsuz sağkalımı 14,3 ay bulunmuş olup anlamlılık düzeyi düşük saptanmıştır.⁷⁸

Progresyonsuz sağkalım ilişkili durumların analizine göre hastanın yaşı ve operasyon öyküsü anlamlı bulunmuştur. Operasyon olan hastaların genellikle erken evrelerde olması progresyonsuz sağkalım üzerine etkili olmasında önemli bir etmendir. Ayrıca operasyon ve kemoterapi ile hastalar kür olma şansı yakalamaktadırlar. Yaş ilerledikçe bozulan fizyoloji ve metabolizma dengesi araya kanser gibi önemli bir komorbiditenin girmesi ile hastayı ölüme götüren etmenlerin artmasına yol açmaktadır. Hastaların laboratuvar parametreleri ve progresyonsuz sağkalım ilişkisi karşılaştırmasında kreatinin, CRP ve albüminin ilişkili olduğu

bulunmuştur. Matsuda ve arkadaşlarının⁸³ Japonya’da özefagus kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalım ve albümin arasından anlamlı bir ilişki saptanmış. Bu çalışma albüminin sağkalımı predikte etmede önemli bir etmen olduğu görüşümüzü destekler niteliktedir. Willegger ve arkadaşları⁸⁸ tarafından sarkom hastalarında yapılan çalışmada progresyonsuz sağkalım albümin azalmasıyla ilişkili bulunmuşken kreatinin ilişkisi anlamsız bulunmuştur. Bu durumun çalışma örnekleminizin farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmanın kısıtlı yanları bulunmaktadır. Bunlar;

- Çalışmamıza yalnızca ayaktan polikliniğe başvuran hastaların dahil edilmesi sonucu hasta grubumuzun çoğunluğunu genç yaşlılar oluşturmaktadır ve ileri yaşlıların sayısı azınlıkta kalmıştır.
- Polikliniğe başvuran hastaların genellikle daha iyi fiziksel performansa sahip olması nedeniyle UİK oranı olduğundan daha düşük saptanmış olabilir. Bu nedenle hastanede yatan ve bakım merkezlerinde kalan hastaların da dahil edildiği geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Tek bir kurumda nispeten az sayıda hasta ile yürütülen retrospektif bir çalışma olduğu için geniş kapsamlı çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Reçetesiz satılan, tamamlayıcı, alternatif tıp ilaçları ve ihtiyaç duyulduğunda kullanılan ilaçlar düşünülmemiştir.
- UİK'in sosyoekonomik yönlerinin ilaç uyumu, çalışmanın geriye dönük doğası nedeniyle değerlendirilmemiştir. İlaç uyumu, özellikle oral antikanser ajanlar için kritik olabilir ve bu nedenle önemlidir.
- Kemoterapi ajanlarının isim doz kullanım sıklığı çalışmada yer almamaktadır.
- TIME to START kriterleri retrospektif bir çalışma yaptığımız için çalışma kriterlerinde yer almamaktadır.

6. SONUÇ

Görüldüğü üzere ülkeler ve çalışmalar arasında STOPP, CRİME veya Beers kriterleri ile tespit edilen uygunsuz ilaçlardan sık kullanılanlar arasında anlamlı farklılıklar vardır. Bu durum muhtemelen ülkeler arasındaki reçeteleme pratiği farklılıklarını ve piyasada mevcut olan ilaç içerik-formlarının farklılıkları ile ilişkilidir. Çalışmamızın ülkemiz yaşlılarındaki UİK profili hakkında fikir vermesi nedeniyle önemli veriler içerdiğini ve gelecekte yapılacak çok merkezli, geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz. UİK kullanımını değerlendirmek için bulunan mevcut kriterler genel yaşlı yetişkinler için geliştirilmiştir ve geriatrik onkoloji popülasyonunda UİK'i dikkate almamaktadır. Bu çalışma onkoloji hastalarına özel ortamlarda optimum kullanım için bu önlemlerin iyileştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda kanser tanısı anında tespit edilen UİK ile ilişkili olarak kemoterapi toksisitesinin arttığını tespit ettik. Bu durum UİK'in kemoterapi yan etkisini predikte etmede UİK'in yardımcı olabileceğini bize göstermektedir. UİK'in azaltılmasının kemoterapi yan etkilerine en aza düşürmek açısından bir yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

7.KAYNAKLAR

- [1] J. Woo, P. Jong, L. Roh, L. Sung, and B. Kim, “Effect of polypharmacy and potentially inappropriate medications on treatment and posttreatment courses in elderly patients with head and neck cancer,” *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 142, no. 5, pp. 1031–1040, 2016, doi: 10.1007/s00432-015-2108-x.
- [2] L. Morin, J. Fastbom, M. L. Aroche, and K. Johnell, “Potentially inappropriate drug use in older people: A nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 80, no. 2, pp. 315–324, 2015, doi: 10.1111/bcp.12615.
- [3] A. Hurria *et al.*, “Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 25, pp. 3457–3465, 2011, doi: 10.1200/JCO.2011.34.7625.
- [4] A. M. L. S. M. Christopher, “乳鼠心肌提取 HHS Public Access,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 1, pp. 100–106, 2016, doi: 10.1111/jgs.13884.Predictive.
- [5] and K. C. M. Mhatre V. Ho, Ji-Ann Lee, “基因的改变 NIH Public Access,” *Bone*, vol. 23, no. 1, pp. 1–7, 2012, doi: 10.1038/jid.2014.371.
- [6] M. Willegger *et al.*, “Serum Creatinine and Albumin Predict Sarcoma-Specific Survival in Patients With Myofibroblastic and Fibroblastic Sarcomas,” no. December, 2017, doi: 10.1002/jor.23598.
- [7] H. Baba *et al.*, “C-reactive protein as a significant prognostic factor for stage IV gastric cancer patients,” *Anticancer Res.*, vol. 33, no. 12, pp. 5591–5596, 2013.
- [8] R. Simcock and J. Wright, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,” no. January, 2020.

[9] E. C. Smyth *et al.*, “Exclusion of gastrointestinal cancer patients with prior cancer from clinical trials: Is this justified?,” *Clin. Colorectal Cancer*, vol. 15, no. 2, pp. e53–e59, 2016, doi: 10.1016/j.clcc.2015.11.003.

[10] M. Yamasaki *et al.*, “Development of a Geriatric Prognostic Scoring System for Predicting Survival After Surgery for Elderly Patients With Gastrointestinal Cancer,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 26, no. 11, pp. 3644–3651, 2019, doi: 10.1245/s10434-019-07687-z.

[11] “Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP),” vol. 25, no. 9, pp. 1551–1556, 2002.

[12] K. Y. Jaramillo-Reta, M. E. Velázquez-Dohorn, and H. Medina-Franco, “Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor of surgical mortality and survival in complex surgery of the upper gastrointestinal tract,” *Rev. Invest. Clin.*, vol. 67, no. 2, pp. 117–121, 2015.

[13] J. L. Lund *et al.*, “HHS Public Access,” no. 919, pp. 1–19, 2019, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0523.Potential.

[14] X. Feng, G. M. Higa, F. Safarudin, U. Sambamoorthi, and X. Tan, “Journal of Geriatric Oncology Potentially inappropriate medication use and associated healthcare utilization and costs among older adults with colorectal , breast , and prostate cancers,” *J. Geriatr. Oncol.*, vol. 10, no. 5, pp. 698–704, 2019, doi: 10.1016/j.jgo.2019.01.012.

[15] G. Numico, V. Longo, G. Courthod, and N. Silvestris, “Cancer survivorship: Long-term side-effects of anticancer treatments of gastrointestinal cancer,” *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 27, no. 4, pp. 351–357, 2015, doi: 10.1097/CCO.0000000000000203.

[16] T. Hakozaiki, T. Matsuo, A. Shimizu, Y. Ishihara, and Y. Hosomi, “Polypharmacy among older advanced lung cancer patients taking EGFR tyrosine kinase inhibitors,” *J. Geriatr. Oncol.*, vol. 12, no. 1, pp. 64–71, 2021, doi: 10.1016/j.jgo.2020.09.011.

[17]S. Matsuda, H. Takeuchi, H. Kawakubo, and K. Fukuda, “Cumulative Prognostic Scores Based on Plasma Fibrinogen and Serum Albumin Levels in Esophageal Cancer Patients Treated with Transthoracic Esophagectomy : Comparison with the Glasgow Prognostic Score,” pp. 302–310, 2015, doi: 10.1245/s10434-014-3857-5.

[18]I. Marques *et al.*, “Is cachexia associated with chemotherapy toxicities in gastrointestinal cancer patients ? A prospective study,” vol. 55, no. 3000, pp. 445–454, 2019, doi: 10.1002/jcsm.12391.

[19]T. De, “Ya şlı Nüfusun Demografik Değişimi (2020),” pp. 1–26, 2020.

[20]J. Quidde *et al.*, “Preventing adverse events of chemotherapy by educating patients about the nocebo effect (RENNO study) - Study protocol of a randomized controlled trial with gastrointestinal cancer patients,” *BMC Cancer*, vol. 18, no. 1, pp. 1–8, 2018, doi: 10.1186/s12885-018-4814-7.

[21]J. Xie, T. Zhu, Q. Lu, X. Xu, Y. Cai, and Z. Xu, “The effects of add-on self-care education on quality of life and fatigue in gastrointestinal cancer patients undergoing chemotherapy,” *BMC Complement. Med. Ther.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1186/s12906-019-2800-5.

[22]S. Sandler, J. C. Figueiredo, D. J. Ahnen, R. S. Bresalier, and J. Douglas, “HHS Public Access,” vol. 56, no. 8, pp. 1977–1983, 2018, doi: 10.1002/mc.22629.Plasma.

[23]S. Zheng, Y. Zhou, Y. Sun, Z. Wang, and Y. Lu, “A two centers study of postoperative adjuvant chemotherapy with S - 1 versus SOX / XELOX regimens for gastric cancer after D2 resection : a cohort study,” *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 84, no. 4, pp. 819–827, 2019, doi: 10.1007/s00280-019-03911-5.

[24]“Türkiye kanser istatistikleri 2016,” 2019.

[25]A. Visvikis *et al.*, “Cardiotoxic Profile and Arterial Stiffness of Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer,” pp. 1175–1185, 2020.

[26] Y. Miyamoto, Y. Hiyoshi, H. Sawayama, and R. Tokunaga, "Precision medicine for adjuvant chemotherapy of resected colorectal cancer," no. August, pp. 635–645, 2020, doi: 10.1002/ags3.12397.

[27] X. H. Qian, Y. C. Yan, B. Q. Gao, and W. L. Wang, "Prevalence, diagnosis, and treatment of primary hepatic gastrointestinal stromal tumors," *World J. Gastroenterol.*, vol. 26, no. 40, pp. 6195–6206, 2020, doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6195.

[28] M. Ahmed, "Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor," *World J. Clin. Cases*, vol. 8, no. 15, pp. 3142–3155, 2020, doi: 10.12998/WJCC.V8.I15.3142.

[29] J. M. Baruth, M. T. Gentry, T. A. Rummans, D. M. Miller, and M. C. Burton, "Polypharmacy in older adults: the role of the multidisciplinary team," *Hosp. Pract. (1995)*, vol. 48, no. 1, pp. 56–62, 2020, doi: 10.1080/21548331.2019.1706995.

[30] C. Investigations, "American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria ®," pp. 674–694, 2019, doi: 10.1111/jgs.15767.

[31] C. Aydin and C. Kayaalp, "Gastrointestinal Stromal Tümörler," no. 7, pp. 33–40.

[32] H. Zhang and Q. Liu, "Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a review," *Transl. Oncol.*, vol. 13, no. 10, p. 100812, 2020, doi: 10.1016/j.tranon.2020.100812.

[33] Ç. Geredeli *et al.*, "Effectiveness and tolerability of FOLFIRINOX regime in metastatic pancreas cancer disease," *Med. J. Okmeydani Train. Res. Hosp.*, vol. 34, no. 2, pp. 76–81, 2018, doi: 10.5222/otd.2018.71224.

[34] J. C. Mejia and J. Pasko, "Primary Liver Cancers: Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma," *Surg. Clin. North Am.*, vol. 100, no. 3, pp. 535–549, 2020, doi: 10.1016/j.suc.2020.02.013.

[35] J. M. Banales *et al.*, "Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management," *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 17, no. 9, pp. 557–588, 2020, doi: 10.1038/s41575-020-0310-z.

[36]P. Gupta *et al.*, “Locally advanced gallbladder cancer: a review of the criteria and role of imaging,” *Abdom. Radiol.*, 2020, doi: 10.1007/s00261-020-02756-4.

[37]M. Wang, Z. Chen, P. Guo, Y. Wang, and G. Chen, “Therapy for advanced cholangiocarcinoma: Current knowledge and future potential,” *J. Cell. Mol. Med.*, no. July, pp. 1–11, 2020, doi: 10.1111/jcmm.16151.

[38]A. Ramachandran, D. N. Srivastava, and K. S. Madhusudhan, “Gallbladder cancer revisited: the evolving role of a radiologist,” *Br. J. Radiol.*, vol. 94, no. 1117, p. 20200726, 2021, doi: 10.1259/bjr.20200726.

[39]A. P. Buckholz and R. S. Brown, “Cholangiocarcinoma: Diagnosis and Management,” *Clin. Liver Dis.*, vol. 24, no. 3, pp. 421–436, 2020, doi: 10.1016/j.cld.2020.04.005.

[40]M. Saleh *et al.*, “Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis, current staging, and radiological findings,” *Abdom. Radiol.*, vol. 45, no. 11, pp. 3662–3680, 2020, doi: 10.1007/s00261-020-02559-7.

[41]G. K. Abou-Alfa *et al.*, “Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study,” *Lancet Oncol.*, vol. 21, no. 5, pp. 671–684, 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.

[42]S. Mhatre *et al.*, “The role of gallstones in gallbladder cancer in India: a Mendelian randomization study,” *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, p. cebp.0919.2020, 2020, doi: 10.1158/1055-9965.epi-20-0919.

[43]X. Song, Y. Hu, Y. Li, R. Shao, F. Liu, and Y. Liu, “Overview of current targeted therapy in gallbladder cancer,” *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 5, no. 1, 2020, doi: 10.1038/s41392-020-00324-2.

[44]C. Mosconi, M. Calandri, M. Javle, and B. C. Odisio, “Interventional radiology approaches for intra-hepatic cholangiocarcinoma,” *Chinese Clin. Oncol.*, vol. 9, no. 1, pp. 4–11, 2020, doi: 10.21037/cco.2019.12.15.

[45]R. Loomba, J. K. Lim, H. Patton, and H. B. El-serag, “CLINICAL PRACTICE UPDATE AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease :

Expert Review,” *Gastroenterology*, vol. 158, no. 6, pp. 1822–1830, 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.053.

[46] B. M. Meyers, J. Knox, R. Cosby, J. R. Beecroft, and K. K. W. Chan, “Nonsurgical management of advanced hepatocellular carcinoma : a clinical practice guideline,” vol. 27, no. 2, pp. 106–114, 2020.

[47] H. Xu, W. Wei, and Y. Mu, “Efficacy and safety of Chinese patent medicine (Jinlong capsule) in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma : a meta-analysis,” vol. 0, no. December 2019, pp. 1–13, 2020.

[48] Z. Chen *et al.*, “Recent progress in treatment of hepatocellular carcinoma,” vol. 10, no. 9, pp. 2993–3036, 2020.

[49] Y. S. Lee *et al.*, “Coloproctology Oncologic Outcomes of Stage IIIA Colon Cancer for Different Chemotherapeutic Regimens Coloproctology,” vol. 28, no. 5, pp. 259–264, 2012.

[50] S. Approach, “Surgical Treatments of Hepatobiliary,” vol. 0, no. 0, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1002/hep.31325.

[51] A. Sciarra, Y. N. Park, and C. Sempoux, “Updates in the diagnosis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma,” *Hum. Pathol.*, vol. 96, pp. 48–55, 2020, doi: 10.1016/j.humpath.2019.11.001.

[52] B. Kye and H. Cho, “Coloproctology Overview of Radiation Therapy for Treating Rectal Cancer,” vol. 30, no. 4, pp. 165–174, 2014.

[53] G. Bregni *et al.*, “Adjuvant chemotherapy for rectal cancer: Current evidence and recommendations for clinical practice,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 83, no. November 2019, p. 101948, 2020, doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101948.

[54] T. P. Hanna *et al.*, “Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis,” *BMJ*, vol. 371, p. m4087, 2020, doi: 10.1136/bmj.m4087.

[55] G. Curigliano and G. Pravettoni, “Duration of adjuvant treatment for patients with stage III colon cancer,” pp. 1545–1547, 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30618-5.

[56]K. D. Miller, A. G. Sauer, and S. A. Fedewa, “Colorectal Cancer Statistics , 2020,” vol. 70, no. 3, pp. 145–164, 2020, doi: 10.3322/caac.21601.

[57]V. C. Willis *et al.*, “Clinical Decision Support for High-Risk Stage II Colon Cancer: A Real-World Study of Treatment Concordance and Survival,” vol. 10, pp. 1383–1392, 2020, doi: 10.1097/DCR.0000000000001690.

[58]L. Schwarz and J. Bachet, “Adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer : state of the art and future perspectives,” vol. 32, no. 4, pp. 356–363, 2020, doi: 10.1097/CCO.0000000000000639.

[59]M. Ahmed, “Colon Cancer : A Clinician ’ s Perspective in 2019,” vol. 13, no. 1, pp. 1–10, 2020.

[60]Z. J. Ward *et al.*, “Estimating the impact of treatment and imaging modalities on 5-year net survival of 11 cancers in 200 countries : a simulation-based analysis,” *Lancet Oncol.*, vol. 21, no. 8, pp. 1077–1088, 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30317-X.

[61]J. D. Mizrahi, R. Surana, J. W. Valle, and R. T. Shroff, “Seminar Pancreatic cancer,” *Lancet*, vol. 395, no. 10242, pp. 2008–2020, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.

[62]A. Hadjipetrou, D. Anyfantakis, C. G. Galanakis, M. Kastanakis, and S. Kastanakis, “Colorectal cancer , screening and primary care : a mini literature review,” vol. 23, no. 33, pp. 6049–6058, 2017, doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6049.

[63]C. J. Cardiol and I. E. Med, “Defining colon cancer biomarkers by using deep learning,” vol. 395, pp. 314–316, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30034-9.

[64]R. J. Torphy, Y. Fujiwara, and R. D. Schulick, “Pancreatic cancer treatment : better , but a long way to go,” *Surg. Today*, vol. 50, no. 10, pp. 1117–1125, 2020, doi: 10.1007/s00595-020-02028-0.

[65]J. F. Griffin, K. E. Poruk, C. L. Wolfgang, and C. L. Wolfgang, “Pancreatic cancer surgery : past , present , and future,” vol. 27, no. 4, pp. 332–348, 2015, doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07.

[66]E. Values, O. F. The, and M. Profession, “Chapter 1 : The Practice of Medicine.”

[67]D. H. Koo *et al.*, “Systemic chemotherapy for treatment of advanced small bowel adenocarcinoma with prognostic factor analysis: Retrospective study,” *BMC Cancer*, vol. 11, pp. 2–7, 2011, doi: 10.1186/1471-2407-11-205.

[68]G. Marchegiani *et al.*, “Surgery after FOLFIRINOX treatment for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer : increase in tumour attenuation on CT correlates with R0 resection American Joint Committee on Cancer,” pp. 4265–4273, 2018.

[69]T. C. Lee *et al.*, “Small Bowel Adenocarcinomas: Impact of Location on Survival,” *J. Surg. Res.*, vol. 252, no. M1 0558, pp. 116–124, 2020, doi: 10.1016/j.jss.2020.03.017.

[70]X. Ye, L. Wang, Y. Xing, and C. Song, “Frequency, prognosis and treatment modalities of newly diagnosed small bowel cancer with liver metastases,” *BMC Gastroenterol.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–14, 2020, doi: 10.1186/s12876-020-01487-6.

[71]L. L. Meijer *et al.*, “Outcomes and Treatment Options for Duodenal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 25, no. 9, pp. 2681–2692, 2018, doi: 10.1245/s10434-018-6567-6.

[72]C. Cahill, P. H. Gordon, A. Petrucci, and M. Boutros, “Small bowel adenocarcinoma and Crohn’s disease: Any further ahead than 50 years ago?,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 33, pp. 11486–11495, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11486.

[73]K. Raghav, M. H. G. Katz, and M. J. Overman, “Cancers of the Small Bowel,” *Textb. Uncommon Cancer*, pp. 441–451, 2012, doi: 10.1002/9781118464557.ch31.

[74]E. C. Smyth, M. Nilsson, H. I. Grabsch, N. C. van Grieken, and F. Lordick, “Gastric cancer,” *Lancet*, vol. 396, no. 10251, pp. 635–648, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.

[75]C. Hamashima *et al.*, “Update version of the Japanese guidelines for gastric cancer screening,” *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 48, no. 7, pp. 673–683, 2018, doi: 10.1093/jjco/hyy077.

[76]S. E. Al-Batran *et al.*, “Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a ra,” *Lancet*, vol. 393, no. 10184, pp. 1948–1957, 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

[77]S. Hironaka *et al.*, “Phase I / II trial of 2-weekly docetaxel combined with cisplatin plus fluorouracil in metastatic esophageal,” vol. 105, no. 9, 2014, doi: 10.1111/cas.12486.

[78]A. Fatehi Hassanabad, R. Chehade, D. Breadner, and J. Raphael, “Esophageal carcinoma: Towards targeted therapies,” *Cell. Oncol.*, vol. 43, no. 2, pp. 195–209, 2020, doi: 10.1007/s13402-019-00488-2.

[79]E. Bozkurt, A. Parlar, and S. O. Arslan, “Yaşlılarda Uygunuz İlaç Kullanımının 2012 Beers Kriterleri ve Stopp Versiyon 2 Kriterleri ile Değerlendirilmesi,” *AU Sağlık Bilim. Derg.*, vol. 5, no. 1, pp. 1254–1366, 2019.

[80]F. Bray, J. Ferlay, and I. Soerjomataram, “Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” pp. 394–424, 2018, doi: 10.3322/caac.21492.

[81]P. Rawla and A. Barsouk, “Epidemiology of gastric cancer : global trends , risk factors and prevention,” vol. 14, no. 1, 2019.

[82]Y. Kitagawa *et al.*, “Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2,” *Esophagus*, vol. 16, no. 1, pp. 25–43, 2019, doi: 10.1007/s10388-018-0642-8.

[83]N. Saxena and J. M. Inadomi, “Effectiveness and Cost-Effectiveness of Endoscopic Screening and Surveillance,” *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, vol. 27, no. 3, pp. 397–421, 2017, doi: 10.1016/j.giec.2017.02.005.

[84]M. S. Levine, P. Chu, E. E. Furth, S. E. Rubesin, I. Laufer, and H. Herlinger, “Diagnosis,” no. June, pp. 1423–1426, 1997.

[85]M. C. S. Wong *et al.*, “Global Incidence and mortality of oesophageal cancer and their correlation with socioeconomic indicators temporal patterns and trends in 41 countries,” no. July 2017, pp. 1–13, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-19819-8.

[86]A. Pennathur, M. K. Gibson, B. A. Jobe, and J. D. Luketich, “Oesophageal carcinoma,” *Lancet*, vol. 381, no. 9864, pp. 400–412, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6.

[87]J. Jankowski and J. Franklin, “Recent advances in understanding and preventing oesophageal cancer,” *F1000Research*, vol. 9. F1000 Research Ltd, 2020, doi: 10.12688/f1000research.21971.1.

[88]M. G. Miller, T. G. Kneuss, J. N. Patel, A. G. Parala-Metz, and D. E. Haggstrom, “Identifying potentially inappropriate medication (PIM) use in geriatric oncology,” *Journal of Geriatric Oncology*. Elsevier Ltd, Jan. 01, 2020, doi: 10.1016/j.jgo.2020.06.013.

[89]G. R. Williams *et al.*, “Association of malnutrition with geriatric assessment impairments and health-related quality of life among older adults with gastrointestinal malignancies,” *Cancer*, vol. 126, no. 23, pp. 5147–5155, Dec. 2020, doi: 10.1002/cncr.33122.

[90]S. Hong *et al.*, “Polypharmacy, Inappropriate Medication Use, and Drug Interactions in Older Korean Patients with Cancer Receiving First-Line Palliative Chemotherapy,” *Oncologist*, vol. 25, no. 3, Mar. 2020, doi: 10.1634/theoncologist.2019-0085.

[91]L. G. M. Mulder-Wildemors, M. Heringa, A. Floor-Schreudering, P. A. F. Jansen, and M. L. Bouvy, “Reducing Inappropriate Drug Use in Older Patients by Use of Clinical Decision Support in Community Pharmacy: A Mixed-Methods Evaluation,” *Drugs and Aging*, vol. 37, no. 2, pp. 115–123, Feb. 2020, doi: 10.1007/s40266-019-00728-y.

[92]K. S. Samuelsson, M. Egenvall, I. Klarin, J. Lökk, and U. Gunnarsson, “Inappropriate drug use in elderly patients is associated with prolonged hospital stay and increased postoperative mortality after colorectal cancer surgery: A population-based study,” *Color. Dis.*, vol. 18, no. 2, pp. 155–162, 2016, doi: 10.1111/codi.13077.

[93]P. Kucukdagli *et al.*, “The relationship between common geriatric syndromes and potentially inappropriate medication use among older adults,” *Aging Clin. Exp. Res.*, vol. 32, no. 4, pp. 681–687, 2020, doi: 10.1007/s40520-019-01239-x.

[94]T. Sunaga *et al.*, “Association of Potentially Inappropriate Medications With All-Cause Mortality in the Elderly Acute Decompensated Heart Failure Patients: Importance of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescription,” *Cardiol. Res.*, vol. 11, no. 4, pp. 239–246, 2020, doi: 10.14740/cr1078.

[95]A. De Vincentis *et al.*, “Potentially Inappropriate Medications, Drug–Drug Interactions, and Anticholinergic Burden in Elderly Hospitalized Patients: Does an Association Exist with Post-Discharge Health Outcomes?,” *Drugs and Aging*, vol. 37, no. 8, pp. 585–593, 2020, doi: 10.1007/s40266-020-00767-w.

[96]C. Roux-Marson *et al.*, “Medication burden and inappropriate prescription risk among elderly with advanced chronic kidney disease,” *BMC Geriatr.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–12, 2020, doi: 10.1186/s12877-020-1485-4.

[97]R. E. Thomas, L. T. Nguyen, D. Jackson, and C. Naugler, “Potentially inappropriate prescribing and potential prescribing omissions in 82,935 older hospitalised adults: Association with hospital readmission and mortality within six months,” *Geriatr.*, vol. 5, no. 2, 2020, doi: 10.3390/GERIATRICS5020037.

[98]B. A. Damoiseaux-Volman *et al.*, “Potentially inappropriate prescribing in older hospitalized Dutch patients according to the STOPP/START criteria v2: a longitudinal study,” *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2020, doi: 10.1007/s00228-020-03052-2.

[99]F. D. E. M. ReI, “AN INTERDISCIPLINARY OVERVIEW OF START / STOPP CRITERIA IN ELDERLY PATIENTS ’,” vol. 19, no. 3, pp. 146–153, 2016.

[100] G. Bahat *et al.*, “Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults : TIME - to - STOP / TIME - to - START ,” *Eur. Geriatr. Med.*, vol. 11, no. 3, pp. 491–498, 2020, doi: 10.1007/s41999-020-00297-z.

[101] M. E. Yayla, U. Bilge, E. Binen, and A. Keskin, “The Use of START/STOPP criteria for elderly patients in primary care,” *Sci. World J.*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/165873.

[102] D. Fusco *et al.*, “Development of CRIteria to Assess Appropriate Medication Use among Elderly Complex Patients (CRIME) Project Rationale and Methodology,” pp. 3–13, 2009.

[103] G. Onder, F. Landi, D. Fusco, and A. Corsonello, “Recommendations to Prescribe in Complex Older Adults : Results of the CRIteria to Assess Appropriate Medication Use Among Elderly Complex Patients (CRIME) Project,” pp. 33–45, 2014, doi: 10.1007/s40266-013-0134-4.

[104] F. M. A. M. van Loveren, I. R. F. van Berlo - van de Laar, A. L. T. Imholz, E. van ’t Riet, K. Taxis, and F. G. A. Jansman, “Prevalence and follow-up of potentially inappropriate medication and potentially omitted medication in older patients with cancer – The PIM POM study,” *J. Geriatr. Oncol.*, vol. 12, no. 1, pp. 80–84, 2021, doi: 10.1016/j.jgo.2020.06.014.

[105] L. D. A. Sierra *et al.*, “Potentially inappropriate medication in acute hospitalized elderly patients with polypharmacy : an observational study comparing PRISCUS , STOPP , and Beers criteria,” 2020.

[106] X. Feng, G. M. Higa, F. Safarudin, U. Sambamoorthi, and J. Chang, “Prevalence and factors associated with potentially inappropriate medication use in older medicare beneficiaries with cancer,” *Res. Soc. Adm. Pharm.*, vol. 16, no. 10, pp. 1459–1471, 2020, doi: 10.1016/j.sapharm.2019.12.018.

[107] H. B. Levy, “Polypharmacy Reduction Strategies: Tips on Incorporating American Geriatrics Society Beers and Screening Tool of Older People’s Prescriptions Criteria,” *Clin. Geriatr. Med.*, vol. 33, no. 2, pp. 177–187, 2017, doi: 10.1016/j.cger.2017.01.007.

[108] M. G. Miller, T. G. Kneuss, J. N. Patel, A. G. Parala-Metz, and D. E. Haggstrom, "Identifying potentially inappropriate medication (PIM) use in geriatric oncology," *Journal of Geriatric Oncology*. Elsevier Ltd, Jan. 01, 2020, doi: 10.1016/j.jgo.2020.06.013.

[109] C. H. Barcenas, S. B. Cantor, and G. E. Gallick, "STOPP CRITERIA IN OLDER PATIENTS WITH BREAST AND," vol. 10, no. 5, pp. 705–708, 2019, doi: 10.1016/j.jgo.2019.01.024.POTENTIALLY.

[110] M. R. Mohamed *et al.*, "Associations of Polypharmacy and Inappropriate Medications with Adverse Outcomes in Older Adults with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Oncologist*, vol. 25, no. 1, pp. 94–108, 2020, doi: 10.1634/theoncologist.2019-0406.

EK1

TIME-to-STOP ve TIME-to-START kriterlerinin Türkçe versiyonları Appendiks 1T ve 2T’de; TIME-to-STOP ve TIME-to-START kriterlerinin referanslar ve açıklamalı Türkçe versiyonları Appendiks 3T ve 4T’de verilmiştir.

TIME to STOP- YAŞLIDA KULLANIMI ÖNERİLMİYEN İLAÇLAR

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

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

Apendiks 1T: TIME-to-STOP Kriterleri

A: Kardiyovasküler Sistem kriterleri.

A1. AF tedavisinde 1.basamakta digoksin kullanımı uygun değildir

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

A3. Korunmuş (normal) EF’li kalp yetersizliği endikasyonu ile digoksin kullanımı uygun değildir A4. Düşük EF’li kalp yetersizliğinde diltiazem veya verapamil kullanımı uygun değildir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B: Santral Sinir Sistemi kriterleri.

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

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

B3. Yakın geçmişte veya hâlihazırda anlamlı hiponatremi (serum Na< 130 mEq/L) hikayesi olanlarda

SSRI kullanımı uygun değildir (SSRI kullanımı ile artan hiponatremi riski)

B4. Kontrolsüz HT varlığında SNRI kullanımı uygun değildir

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

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

B7. Deliryum veya demansı olanlarda yüksek antikolinerjik etkili ilaçların (amitriptilin, paroksetin, disiklomin, L-hiyosiyamin, tioridazin, klorpromazin, klozapin, olanzapin, üriner antimuskarinikler, H1 reseptör blokerleri-özellikle 1.

jenerasyon H1 reseptör blokerleri (difenhidramin, siproheptadin, feniramin), H2 reseptör blokerlerinin kullanımı uygun değildir (kognitif kötüleşme riski)

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

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

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

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

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

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

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

B15. Benzodiazepinlerin akut ve kronik solunum yetersizliğinde ($PO_2 < 60$ mmHg ve/veya $PCO_2 > 50$ mmHg) kullanımı uygun değildir (solunum yetersizliğinde artış riski)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

C: Gastrointestinal Sistem kriterleri.

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

C2. Aspirin, klopidogrel, NSAİİ veya steroidlerin; ülser öyküsü olan hastalarda, ek antiplatelet tedavi alan hastalarda, eş zamanlı antikoagülan alan hastalarda, steroid

kullanan hastalarda, dispepsi-GÖR semptomları olan hastalarda PPI verilmeden kullanımı uygun değildir.

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

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

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

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

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

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

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

D: Solunum Sistemi kriterleri.

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

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

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

E: Kas İskelet Sistemi kriterleri ve Analjezik İlaçlar.

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

E2. NSAİİ'lerin $GFR < 50 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olan hastalarda kullanımı uygun değildir (renal fonksiyonlarda kötüleşme riski).

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

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

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

E6. Kolşisin'in $GFR < 10 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olan hastalarda kullanımı uygun değildir (kolşisin toksisitesi riski).

E7. Metotreksat'ın $GFR < 30 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olan hastalarda kullanımı uygun değildir.

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

E9. Uzamış salınlı tramadol'ün $GFR < 30 \text{ ml/dk/1,7 m}^2$ olan hastalarda kullanımı uygun değildir.

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

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

E12. Osteomalazi tanısı dışlanmadan osteoporoz tedavisi başlanması uygun değildir.

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

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

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

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

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

F: Ürogenital Sistem kriterleri.

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

F2. Kronik dar açılı glokom hastalarında mesaneye yönelik antikolinergik ilaç kullanımını uygun değildir.

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

F4. Kan basıncı < 90/50 mmHg veya > 170/100 mmHg olan/ unstabil anjinası olan/ cinsel ilişki sırasında anjinası olan/ NYHA sınıf 4 kalp yetersizliği olan/ anjina için nitrat tedavisi alan/alfa-1 bloker tedavisi alan/geçirilmiş Mİ (< 3 ay) öyküsü olan/geçirilmiş inme (< 6 ay) öyküsü olan hastalarda fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin (örn. sildenafil, tadalafil, vardenafil) kullanımını uygun değildir.

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

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

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

G: Endokrin Sistem kriterleri.

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

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

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

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

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

G6. Kalp yetersizliği olan olgularda saksagliptin kullanımı uygun değildir.

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

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

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

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

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

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

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

H: Antimuskarinik-Antikolinergik Yük

H1. Yüksek antikolinergik etkili ilaçların □ trisiklik antidepresanlar, klorpromazin, tioridazin, klozapin, olanzapin, hiyosin, oral oksibutinin, 1. jenerasyon antihistaminikler (feniramin, klorfeniramin, hidrosizin, siproheptadin,

dimenhidrinat, difenhidramin, meklizin ...vb.), paroksetin□ kullanımı aşağıdaki durumlarda uygun değildir.

Duşme/konstipasyon/dar açılı glokom/demans/deliryum/idrar retansiyonu/erkeklerde obstruktif LUTS semptomları/eş zamanlı yuğsek antikolinergic etkili ilaē kullanımı

J: Suplemanlar.

J1. Kanama riski olan olgularda (antikoagulan kullanımı, NSAİİ kullanımı, anlamlı kanama oğkusu) ginkgo biloba ekstraktı kullanımı uygun değildir.

J2. Sarı kantaron'un antidepresan kullanan hastalarda (oğzellikle SSRI ile serotonergic sendrom riski) ve sitokrom p450 ile metabolize olan ilaē (oğrn. digoksin, teofilin, varfarin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) kullanan hastalarda sistemik kullanımı uygun değildir (sarı kantaron sitokrom p450 aktivasyonu yapar).

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



KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi: 04/02/2021

Toplantı Sayısı: 2021/03

Karar No: 2021.01.22

Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu 04/02/2021 tarihinde Perşembe günü saat 10:00'da Prof. Dr. Sema ZERGEROĞLU' nun başkanlığında toplanmıştır.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr. Öğr. Üyesi İrfan KARAHAN'ın danışmanlığında yürütülecek olan Arş. Gör. Melike ÖZKAN'ın uzmanlık tezi "Gastrointestinal Sistem Kanserli Geriatrik Hastalarda Uygunsuz İlaç Kullanımının TİME to STOP Kriterleri ile Değerlendirilmesi ve Kullanımının Klinik Sonuçları" isimli araştırma konusu yardımcı araştırmacılar, Dr. Öğr. Üyesi Selim YALÇIN ve Dr. Öğr. Üyesi Gözde ŞENGÜL AYÇİÇEK'in, katılımıyla yürütülecek olan uzmanlık tezi başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkeleri gereğince değerlendirilmiştir.

KARAR: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr. Öğr. Üyesi İrfan KARAHAN'ın danışmanlığında yürütülecek olan Arş. Gör. Melike ÖZKAN'ın uzmanlık tezi "Gastrointestinal Sistem Kanserli Geriatrik Hastalarda Uygunsuz İlaç Kullanımının TİME to STOP Kriterleri ile Değerlendirilmesi ve Kullanımının Klinik Sonuçları" isimli araştırma konusu yardımcı araştırmacılar, Dr. Öğr. Üyesi Selim YALÇIN ve Dr. Öğr. Üyesi Gözde ŞENGÜL AYÇİÇEK'in, katılımıyla yürütülecek olan uzmanlık tezi başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelerine uygun bulunmuştur.