

Geriatrik Onkoloji Hastalarında Kötü Prognoz Etkeni: Polifarmasi ve Yönetimi

Factor of Poor Prognosis in Geriatric Oncology Patients: Polypharmacy and Management

Emir Avşar¹, Selda Çelik²

¹Arş. Gör., Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, İstanbul, 0000-0003-0796-6409

²Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, 0000-0003-4328-3189

ÖZET

Geriatrik onkoloji hastaları, yaşlanma ile ilişkili birçok komorbidite ile karşılaşmaktadır. Bu komorbiditeler, çoklu ilaç kullanımı olarak tanımlanan polifarmasiye neden olmaktadır. Polifarmasi; tedavi ve bakım sürecini zorlaştırarak, hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Geriatrik onkolojik bireylerde polifarmasi, mevcut olan diğer hastalıklarda kullanılan ilaçlar ile antineoplastik ajanların etkileşime girmesi ve yan etkilerin yaygın bir şekilde görülerek yaşamı tehdit edici boyuta ulaşması açısından önem arz etmektedir. Aynı zamanda kanserin prognozunu olumsuz etkileyerek mortalite riskini de arttırmaktadır. Polifarmasinin yönetiminde sadece yaşlı bireye değil, ona bakım veren ailesine ya da bakıcısına da eğitim verilmeli, düzenli olarak özellikle böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması gerekir. Bu denli kompleks bir sürecin değerlendirilmesi ve yönetiminde; onkolog, hemşire, eczacı, diyetisyen, fizyoterapist ve gerontologların yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Bu derlemede; geriatrik onkoloji hastalarında prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerden biri olan polifarmasinin yönetiminin sağlık profesyonellerine yol gösterici olması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Geriatri, Onkoloji, Polifarmasi

ABSTRACT

Geriatric oncology patients encounter many comorbidities associated with aging. These comorbidities cause polypharmacy, which is defined as multiple drug use. Polypharmacy; it complicates the treatment and care process and reduces the quality of life of patients. Polypharmacy in geriatric oncological individuals is important in terms of the interaction of drugs used in other existing diseases with antineoplastic agents, and the widespread occurrence of side effects and reaching a life-threatening level. It also increases the risk of mortality by negatively affecting the prognosis of cancer. In the management of polypharmacy, not only the elderly person, but also the family or caregiver who cares for her/him should be educated, and kidney and liver function tests should be done regularly. In the evaluation and management of such a complex process; a multidisciplinary approach involving oncologists, nurses, pharmacists, dietitians, physiotherapists and gerontologists is required. In this review; the aim of this study is to guide healthcare professionals in the management of polypharmacy, which is one of the factors that adversely affect prognosis in geriatric oncology patients.

Keywords: Geriatrics, Oncology, Polypharmacy

Corresponding author/Sorumlu yazar:

Emir Avşar, Arş. Gör., Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, İstanbul, emir.avsar@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 29.03.2022 **Kabul/Accepted:**30.05.2023

Cite this article as: Avşar E, Çelik S. Geriatrik Onkoloji Hastalarında Kötü Prognoz Etkeni: Polifarmasi ve Yönetimi. J TOGU Heal Sci. 2023;3(2):215-227.

GİRİŞ

Polifarmasi; özellikle komorbid durumların eşlik ettiği geriatrik onkoloji hastalarının tedavi ve bakımını zorlaştıran bir faktördür (1). Literatürde polifarmasi çeşitli tanımlarla ele alınmaktadır. 1997 – 2007 yılları arasında çoklu ilaç kullanımına ilişkin yapılan çalışmalar incelendiğinde, polifarmasinin 24 farklı tanımının yapıldığı tespit edilmiştir (2). Bunlardan bazıları; “aşırı ilaç kullanımı”, “gereksiz ilaç kullanımı”, iki veya daha fazla ilacın minimum 240 gün süreyle kullanılması”, “dört veya daha fazla ilaç kullanımı”, “başka bir ilacın yan etkisini tedavi etmek için reçete edilen ilaçlar” şeklinde tanımlanmıştır (2-4). Bazı kaynaklarda beş ve üzeri ilaç kullanımı polifarmasi olarak ele alınırken, on ve üzeri ilaç kullanımı ise hiperpolifarmasi olarak nitelendirilmiştir (5). Literatürde bu denli farklı tanımların yer alması; mevcut problemin olumsuz etkilerini anlamayı, tanılamayı, uygun girişimleri planlamayı ve yönetmeyi güçleştirmektedir (1).

Yaşlanma ile birlikte kardiyak hastalıklar, romatolojik rahatsızlıklar, böbrek hastalıkları ve diyabet gibi birçok kronik hastalığın yanı sıra kanser vakalarının görülme oranı da artmaktadır (6). Bu komorbid tabloda her bir patolojik süreci tedavi etmek için bir ya da daha fazla ilaç birlikte kullanılabilir ve bu durum yaşlı popülasyonda yaygın olarak görülmektedir. Avrupa’da yaşlı yetişkinler arasında polifarmasi prevalansının incelendiği bir çalışmada, Avrupa genelinde yaşlı yetişkinlerin %32,1’inin günde beş veya daha fazla ilaç aldığı tespit edilmiştir. Coğrafi dağılım olarak İsviçre, Hırvatistan ve Slovenya polifarmasi yaygınlığının en düşük olduğu ülkeler arasında yer alırken; en yüksek olduğu ülkeler ise Portekiz, İsrail ve Çek Cumhuriyeti olarak belirlenmiştir (7). 2017 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise 65 yaş üstü hastaların %38’inin beş ve üzerinde ilaç kullandığı tespit edilmiştir (8). Bu doğrultuda Türkiye’de yaşlı bireylerde görülen polifarmasi sıklığının diğer ülkeler ile paralellik gösterdiği görülmektedir (9).

Polifarmasi; kanser tanılı yaşlı bireylerde oldukça yaygın görülmeyle beraber bu konuya ilişkin prevalansı değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (10). 2012 yılında yapılan bir çalışmada yeni kanser tanısı konulmuş yaşlı bireylerin %80’inin kemoterapi ajanları dışında düzenli olarak beş veya daha fazla ilaç aldığı tespit edilmiştir (11). Yaş ortalamalarının yaklaşık 65 olduğu ilerlemiş kanser tanılı geriatrik hastaların çizelgelerinin incelendiği bir başka çalışmada ise ölümden önceki haftada hastaların %95’inde polifarmasi olduğu saptanmıştır (12). Nightingale ve arkadaşları tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada; kanser tanılı yaşlı hastalarda en yaygın kullanılan ilaçların kardiyovasküler ajanlar olduğu (%77) ve oransal

olarak bunları statinler, gastrointestinal ilaçlar, diüretikler ve endokrin sisteme ilişkin ilaçların takip ettiği belirlenmiştir (13).

Yaşlı bireylerde polifarmasinin yönetimine dair yayınlanmış birçok makale bulunmasına karşın, kanser tanısı almış yaşlı bireylerde çoklu ilaç kullanımının yönetimine ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu derlemede; geriatrik kanser hastalarında çoklu ilaç kullanımına bağlı gelişen ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri, onkolojik prognoza etkisi ve polifarmasinin yönetimi ele alınarak, sağlık profesyonellerine rehber olmak ve konuya ilişkin farklı bir bakış açısı sunmak amaçlanmaktadır.

Geriatrik Onkoloji Hastalarında Polifarmasinin Değerlendirilmesi

Onkoloji hastaları çoğunlukla kompleks ilaç kullanımı ile iç içedir. Yalnızca malignitelerini ve eşlik eden mevcut hastalıklarını tedavi etmek için değil, aynı zamanda tedaviye sekonder gelişen yan etkileri kontrol altına almak için de ekstra ilaç ya da farklı tamamlayıcı tıp yöntemlerini kullandıkları görülmektedir (11). Kanser tanılı yaşlı hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirilmesindeki en önemli basamaklardan biri, reçeteli/reçetesiz tüm ilaç ve bitkisel ürünlerin ayrıntılı bir şekilde sorgulanmasıdır (14). Bu doğrultuda onkolojiye özgü ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-besin etkileşimleri, geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemlerinin tümü dikkate alınarak hareket edilmelidir (15). Elde edilen veriler ışığında tedavinin optimizasyonu için hekim-hemşire-eczacı iş birliği çerçevesinde multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır (14).

Polifarmasinin değerlendirilmesi klinisyenler için oldukça karmaşık bir süreç olabilmektedir. Bu süreci kolaylaştırmak için yaşlı popülasyona özgü kullanılabilir araçlar mevcuttur. Geriatrik onkoloji hastalarında polifarmasiyi değerlendirmede kullanılabilen bu araçlar; gereksiz ilaçları azaltarak tıbbi tedaviyi optimize etmeye ve uyumu arttırmaya, maliyeti düşürmeye, toksisiteyi azaltmaya ve bakım kalitesini arttırmaya yardımcı olmaktadır (16). Bu araçlar arasından STOPP/START (Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions, STOPP; Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment, START) Kriterleri ve Beers Kriterleri Avrupa ülkelerinde en sık kullanılanlarıdır (17).

Beers Kriterleri ilk olarak 1991 yılında geriatrik hastalar için potansiyel olarak uygun olmayan ilaçları belirleyip listelemek amacıyla geliştirilmiştir bir araçtır. Yaklaşık 30 yıldır kullanılmakta olan bu kriterler; 1997, 2002, 2003, 2012, 2015 ve en son Ocak 2019 yılında olmak üzere altı kez genişletilip güncellenmiştir. Bu güncellemeler uzman görüş birliğine ve kapsamlı literatür incelemesine dayanmaktadır. En son yayımlanan Beers Kriterleri – 2019,

geriatrik bireyler için sıklıkla kaçınılması gereken ilaçlara yönelik öneriler sunan bir listedir (18). Amerikan Geriatri Derneği tarafından onaylanan Beers Kriteri aracının avantajları; kapsamlı bir ilaç listesini içermesi, her kriter için gerekçe ve önerilerin bulunması ve ulaşılabilir olmasıdır. Dezavantajları ise; ilaç-besin etkileşimlerini ele almaması, yeni ilaçlar piyasaya çıktıkça kriterlerin sürekli güncellenme gereksinimi ve bu kriterlerin tüm ülkeler için aynı derecede geçerli olmamasıdır (19). Aynı zamanda; yapılan son çalışmalarda STOPP/START Kriterleri'nin kullanımının, Beers Kriterleri'nden daha faydalı olabileceği belirtilmiştir (20). Bunun yanı sıra ilaçların istenmeyen yan etkilerini tahmin edebilme konusunda Beers Kriterleri'nin STOPP/START Kriterleri'ne istinaden daha üstün olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (21,22).

STOPP/START Kriterleri ilk kez 2008 yılında geriatri uzmanı, primer bakım uzmanı, eczacı, geriatrik psikiyatrist ve farmakologlardan oluşan interdisipliner bir ekip tarafından İrlanda'da geliştirilmiştir (20). START; ilaçların ilk reçetelenmesinin uygunluğunu belirlemek amacıyla kullanılan bir araçken, STOPP; mevcut kullanılan ilaç rejimlerini değerlendirmede kullanılan kapsamlı bir araçtır. 2008 versiyonu 65 STOPP ve 22 START kriterinden oluşmuştur. Daha sonra 2015 yılında revize edilip, 81 STOPP ve 34 START kriteri şeklinde genişletilerek yeniden yayımlanmıştır (23). STOPP/START aracının avantajları; Amerikan Geriatri Derneği tarafından desteklenmesi, ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimlerinin yanı sıra düşme riskini arttıran tedavileri de değerlendirmesi ve önerilen terapötik alternatifler için de ayrı bir bölüme yer vermesidir (24). Dezavantajları ise; Beers Kriterleri'nde olduğu gibi yeni ilaçlar piyasaya çıktıkça kriterlerin sürekli güncellenme gereksinimi ve tamamlayıcı tıp yöntemlerinin kullanımını değerlendirmemesidir (15).

Polifarmasinin Komplikasyonları ve Onkolojik Prognosa Etkisi

Polifarmasiye sekonder olarak; inkontinans, tedavi rejimine uyumsuzluk, hayatı bulgularda anormal değişimler, düşme riski ve pelvik fraktürler, malnütrisyon, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (25). Bu komplikasyonlar geriatrik sendromlar olarak düşünülüp, hekimler tarafından yeni meydana gelmiş bir sağlık sorunu gibi algılanarak, var olan tedavi planına farklı ilaçlar eklenmesine sebebiyet verebilir (26). Reçeteleme kaskadı olarak tanımlanan bu durumun engellenebilmesi için hastanın kullanmış olduğu tüm ilaçların gözden geçirilmesi gerekir (27). Dolayısıyla geriatrik bireyde meydana gelen semptom/bulgular için hemen yeni bir farmakolojik ajana başlamak yerine, mevcut tedavide kullanılan ajanları göz önünde bulundurmaya ihtimal etmemek gerekir (26). Zayıf ilaç uyumu da polifarmasinin önemli komplikasyonlarından biridir ve kronik hastalıkların

tedavisinde hayati önem arz etmektedir. İlaça uyumdaki azalma, bireyin almış olduğu ilaç sayısı ile doğru orantılıdır. Alınan ilaç sayısı arttıkça, ilaca uyumsuzluk oranı %79'a kadar çıkabilmektedir (31).

Yaşlılarda polifarmasinin bir diğer sonucu ise advers ilaç etkileridir. Bu etkiler toksisite veya istenmeyen/beklenmedik bir yan etki olarak tanımlanır (28). Her yeni bir ilaca başlanıldığında yan etki riski artmaktadır. İki ilaç kullanıldığında yan etki riski %15, beş ilaç alındığında %58, yedi veya daha fazla ilaç kullanıldığında ise yan etki gelişme riski %82'ye çıkmaktadır (29). Bu yan etkilere maruz kalan bireylerin %17'si hastaneye kaldırılırken, 75 yaş ve üstü geriatric bireylerde bu oranın %33'e çıktığı bildirilmiştir (30). Yaşlanma ile birlikte ilacın vücuttaki absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve atılımı da olumsuz etkilenmektedir. Aynı zamanda yaşa bağlı reseptör bölgesindeki değişiklikler, reseptör sayılarının ve bağlanma kapasitelerinin azalmasına bağlı olarak biyokimyasal reaksiyonları etkilemektedir. Dolayısıyla farmakokinetik ve farmakodinamik değişimlerin bir sonucu olarak ilaç – ilaç etkileşimleri ortaya çıkmaktadır (28). Özellikle onkolojik geriatric vakalarda ilaç – ilaç etkileşimleri konusunda oldukça hassas olmak gerekmektedir. Bazı antikanser ajanlar ile etkileşime giren ilaç grupları ve etkileşim sonucunda doğabilecek potansiyel sonuçlar Tablo 1.'de verilmiştir.

Kanser tanısı alan yaşlı bireylerde polifarmasinin yanı sıra; çoklu ilaç kullanımının yan etkilerini azaltmak, immün sistemi desteklemek, yaşam kalitesini arttırmak, semptomları hafifletmek ve prognozu olumlu yönde etkilemek amacıyla geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) yöntemlerinin kullanımı da oldukça yaygındır (47). Geriatric onkoloji hastalarında GETAT yöntemlerinin kullanımının incelendiği bir çalışmada, GETAT yöntemlerinin kullanım sıklığı %26,5 olarak tespit edilmiştir. En sık da ileri yaş grubu olup son evredeki kanser tanılı hastaların bu yöntemleri kullandığı saptanmıştır. Kullandıkları ürünlerin ise; koenzim Q10, melatonin, tarçın, safran, zencefil, kızılıçık, yeşil çay, sarımsak, karahindiba kökü, ginkgo biloba ve keten tohumu yağı olduğu görülmüştür (48). Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser tanılı bireyler ile yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık yarısının vitaminler ve bitkisel ürünler kullandığı bildirilmiştir (49). Bazı bitkisel ürünlerin etkileşime girdiği antikanser ajanlar ve etkileşim mekanizmaları Tablo 2.'de verilmiştir (50).

Tablo 1. Antikanser ajanlarda ilaç-ilaç etkileşimleri ve potansiyel sonuçları

Antikanser ajan	Etkileşime giren ilaç	Potansiyel sonuç
Metotreksat (32)	İbuprofen	Non-steroid antiinflamatuvar olan ibuprofen, metotreksatın toksisitesini arttırabilir.
Metotreksat (33)	Asetilsalisilik asit (aspirin)	Aspirin, metotreksatın plazma konsantrasyonunu ve hepatik toksisite riskini arttırabilir.
Metotreksat (34)	Amoksisilin	Penisilinler metotreksatın klirensini azaltabilir.
Metotreksat (35)	Prednizolon	Metotreksatın toksisitesini arttırabilir.
Vinkristin (36)	Karbamazepin	Vinkristin seviyesini azaltarak tedavide başarısızlığa neden olabilir.
Vinkristin (37)	Fenitoin	Fenitoinin ya da vinkristinin plazma konsantrasyonlarını veya terapötik etkilerini değiştirebilir.
Vinkristin (38)	Itrakonazol	Vinkristin nörotoksitesitesi gelişerek ölümcül tablolar ortaya çıkabilir.
Tamoksifen (39)	Ondansetron	İki ilacın kombine verilmesi QT aralığını uzatabilir.
Tamoksifen (40)	Warfarin	Warfarin'in hipoprotrrombinemik etkileri artarak kanamaya neden olabilir.
Tamoksifen (41)	Sertralin	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri tamoksifenin etkisini inhibe edebilir.
Doksorubisin (39)	Ondansetron	Bu ilaçların doksorubisin ile kombine verilmesi QT aralığını uzatabilir.
	Amiodaron	
	Levofloksasin	
	Sotalol	
	Klaritromisin	
Dasatinib (42)	Omeprazol	Proton pompa inhibitörleri ve bazı antifungaller ile kombine kullanımı toksisite riskini arttırabilir.
	Vorikonazol	
	Ketokonazol	
Bleomisin (43)	Valproik asit	Gastrointestinal emilimi bozabilir.
Bleomisin (44)	Filgrastim	Pulmoner toksisiteye neden olabilir.
Siklofosamid (45)	Warfarin	Kanama riskini daha da yükseltebilir.
Siklofosamid (46)	Hidroklortiyazid	Tiyazidler siklofosamidin etkisini arttırabilir.
	Allopurinol	Toksisiteyi ve kemik iliği depresyonunu arttırabilir.

Tablo 2. Antikanser ajanlarda bitki-ilaç etkileşimleri ve mekanizması

Bitkisel ürün	Etkileşime girdiği antikanser ajanlar	Etkileşim mekanizması
Allium sativum (Sarımsak)	Paklitaksel, irinotekan, abirateron asetat, siklofosamid	CYP3A4 ve 2C9'u inhibe eder. P-glikoprotein sentezini indükler
Aloe barbadensis (Sarısabır bitkisi)	Tamoksifen, kapesitabin, siklofosamid, paklitaksel, irinotekan, abirateron asetat, anastrozol, imatinib, vinkristin, vinorelbin, erlotinib	İntestinal emilimi azaltır ve CYP3A4'ü inhibe eder.
Annona muricata (Graviola-Tarçın elması)	Paklitaksel	P-glikoproteini inhibe eder.
Camellia sinensis (Yeşil çay)	Paklitaksel, abirateron asetat, siklofosamid, irinotekan, tamoksifen	Tamoksifenin biyoyararlanımını artırır ve CYP3A4 ile P-glikoproteini inhibe eder.
Echinacea angustifolia (Ekinezya türü)	Sorafenib, erlotinib	CYP3A4'ü inhibe eder.
Ginkgo biloba (Mabet ağacı)	Anastrozol	CYP2C9 ve 1A2'yi inhibe eder.
Matricaria recutita (Yabani papatya)	Tamoksifen	CYP2D6, 3A4 ve 2C9'u inhibe eder.
Moringa oleifera (Moringa bitkisi)	Siklofosamid, dosetaksel	CYP3A4'ü inhibe eder.
Panax ginseng (Kore ginsengi)	Sorafenib, abirateron asetat, siklofosamid, dosetaksel	CYP3A4'ü indükler.
Spirulina sp. (Mavi-yeşil alg)	Anastrozol	CYP1A2'yi inhibe eder.
Uncaria tomentosa (Kedi pençesi bitkisi)	Paklitaksel, abirateron asetat	CYP3A4'ü inhibe eder.
Valeriana officinalis (Kedi otu bitkisi)	Tamoksifen, paklitaksel	CYP2D6'yı inhibe eder ve CYP3A4'ü indükler.
Vitis vinifera (Üzüm çeşidi)	Paklitaksel, siklofosamid, vinkristin, tamoksifen, anastrozol, abirateron asetat, irinotekan, imatinib, eksemestan	CYP3A4 ve 2C9'u inhibe eder.

Tüm bu ilaç – ilaç ve ilaç – besin etkileşimlerine sebebiyet veren polifarmasi; yaşlı bireylerin sağlık hizmetlerini kullanmasında, hastaneye yatış oranlarında, maliyette, ilaçların yan etkilerinin görülmesinde artışa ve kanser tanılı geriatric bireylerde prognozun kötüleşerek mortalite tablolarına neden olmaktadır (10). Almanya'da yapılan bir çalışmada; kolorektal kanser tanılı yaşlı hastalarda, polifarmasinin onkolojik prognoza olumsuz etkisinin olduğu saptanmıştır (51). Danimarka'da yapılan bir başka çalışmada ise; over kanseri tanılı yaşlı hastalarda, polifarmasinin prognozu olumsuz etkilediği ve ilaç sayısının minimum sayıda

tutulmasının hastalığın seyrini iyileştirebileceği bildirilmiştir (52). Polifarmasinin onkolojik prognozu olumsuz etkilemesinin yanı sıra, prognozun kötüye gidişinin de polifarmasiyi tetiklediği unutulmamalıdır (53).

Geriatrik Onkoloji Hastalarında Polifarmasinin Yönetimi

Geriatrik onkoloji hastaları, genç hastalara istinaden daha yüksek polifarmasi prevelansına sahiptir. Aynı zamanda yaşlanma ile ilişkili fizyolojik değişiklikler de birçok ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlarını değiştirerek, potansiyel olarak ilaçların yan etki geliştirme riskini artırır ve terapötik etkilerini azaltır (54). Bu nedenle yaşlı kanser hastalarında toksisite ile buna bağlı ölümlerin engellenebilmesi ve polifarmasinin yönetilebilmesi için öncelikle kapsamlı bir hasta öyküsü alınarak geriatrik değerlendirmenin yapılması gerekmektedir.

Kanser tanılı yaşlı hastalarda geriatrik değerlendirme; onkolog, hemşire, eczacı, diyetisyen, fizyoterapist ve gerontolog tarafından kapsamlı bir şekilde yapılmalıdır (55). Özellikle yaşlılara özgü polifarmasi değerlendirmesinde STOPP/START ve Beers Kriterleri yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (17). Bunların yanı sıra; tedavi sürecinde verilen ilaçlar, hastanın kullanmaya devam ettiği önceden reçete edilmiş ilaçlar, kendisinin reçetesiz olarak kullandığı ilaçlar, bitkisel preparatlar/çaylar, gıda takviyeleri ve hasta tarafından bildirilen semptomlar/yan etkiler mutlaka sorgulanarak; ilaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimleri, kanser tedavisi ile olan etkileşimler ve reçete yazmadaki engeller değerlendirilmelidir (55). Bu engeller çoğunlukla; onkologların kanser tedavisi dışındaki ilaçlarda değişiklik yapma düşüncesi, diğer ekip üyeleri ile koordinasyon ve iletişim eksikliği, hasta ya da hasta yakınının kemoterapiyi reddetme durumu olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

Hastanın ilaç etiketindeki talimatları okuyabilme ve ilaçları organize bir şekilde yürütme becerisi değerlendirilmelidir. Reçete yazılırken sadece ilaçların farmakolojik özellikleri değil; aynı zamanda hastanın komorbiditeleri, kanser prognozu, bilişsel ve fonksiyonel durumu, sosyokültürel ve ekonomik faktörleri de dikkate alınmalıdır. Kapsamlı bir ilaç incelemesinin yapılması, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) Yaşlı Yetişkin Onkoloji Kılavuzlarına dayalı olarak, geriatrik onkoloji değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilir (1). Reçete yazarken uygunsuz çoklu ilaç kullanımını azaltabilmek için aşağıda belirtilen beş adımın izlenmesi tavsiye edilmektedir:

- i) Tüm ilaçların birbirleri ile geçimi ve endikasyonları dikkate alınmalıdır.

- ii) Reçete edilen tıbbi müdahalenin yoğunluğu göz önünde bulundurularak, ilaçların olası zarar verme riskleri dikkate alınmalıdır.
- iii) Her ilacı belirlerken mevcut ve gelecekte olabilecek fayda ve zararları ilişkilendirilmelidir.
- iv) Faydalarının risklere oranla daha fazla ve yoksunluk belirtilerinin daha az olduğu ilaçlar öncelikle tercih edilmelidir.
- v) Gereksiz olan ilaçların çıkarılması durumunda hastada iyileşme görülmesi ya da yan etkilerin gelişmesi açısından hasta izlenmelidir (56).

Hastadan tam anlamıyla kapsamlı bir ilaç öyküsü alındıktan ve reçeteleme yapıldıktan sonra tüm bu bilgiler ekipteki diğer sağlık profesyonelleri ile paylaşılmalı, her ilacın gerekliliği ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Eğer mevcut problem farmakolojik olmayan bir yöntemle de tedavi edilebiliyorsa, ilacın potansiyel riskleri fazlaysa, endikasyonu yoksa veya tedavide etkisiz ise ilacın kesilmesi gerekir (55). İlacın kesilmesinde ya da dozunun azaltılmasında sadece bu parametreler değil, böbrek ve karaciğer fonksiyonları da dikkate alınmalıdır. Doz ayarlamasında özellikle glomerüler filtrasyon hızı (GFR) göz önünde bulundurulmalıdır ve yaşlı kanser hastalarında kemik iliği işlevi ile GFR düzeyi dikkatle izlenmelidir (57). Yeni bir ilacın başlanması gerektiği durumlarda ise; hastanın tedaviden fayda sağlayıp sağlamayacağını belirlemek için, hastanın tahmini yaşam süresi bağlamında değerlendirme yapılmalıdır. Örneğin; bir ilacın etkili olması 6-8 hafta kadar sürecekse ve yaşam beklentisi 1 aydan az ise, hastaya klinik fayda sağlamaması nedeniyle ilaca başlanmaması olumlu bir karar olacaktır (58).

Geriatrik onkoloji hastalarında polifarmasiye bağlı gelişen ilaç etkileşimlerinin yönetiminde ise; etkileşime neden olduğu tespit edilen ajan derhal kesilmeli, hasta monitörize edilmeli, toksisite durumlarında uygun antidot ile müdahale edilmeli, kan basıncı ve solunumu değerlendirilmeli, kardiyotoksik etkiler açısından elektrokardiyografi (EKG) çekilmeli, özellikle warfarinle kombine edilen tedavilerde kanama riski açısından INR takibi yapılmalı; üre, ürik asit, kreatin, kan üre azotu (BUN), GFR ile aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve gama glutamil transferaz (GGT) değerleri takip edilerek böbrek ve karaciğer fonksiyonları kontrol edilmelidir (50).

Hospitalizasyon sürecindeki tedavi uygulamalarının yanı sıra taburculuk sonrası bakım yönetimi de hastalığın prognozu üzerinde kilit rol oynamaktadır. Bu bakım sürecinde öncelikle hastaya ve hasta yakınına/bakıcısına; reçete edilen ilaçların faydaları, riskleri, kullanım şekilleri ve süreleri konusunda eğitim verilmeli, tedaviye yanıtı gözlenmeli ve gelişebilecek yan etkilere karşı tetikte olmaları sağlanmalıdır (26). Yaşlı bireyin hangi ilacı alacağı konusunda unutmama

problemi yaşaması durumunda; mobil uygulamalar, alarmlar ya da sesli mesajlar gibi çeşitli hatırlatıcı yöntemler kullanılmalıdır (59). Disfaji sorunu olan yaşlı bireylerde tablet formundaki ilaçlara istinaden likit formdaki ilaçların kullanılması sağlanmalıdır. Ancak ilacın likit formu yok ise, farmakolojik açıdan herhangi bir sorun teşkil etmediği takdirde ezilip toz hâline getirilerek verilebilir (60). Bununla birlikte reçete edilen farmakolojik ajanlar dışında yakın çevresindeki kişilerin önerileri doğrultusunda ilaç kullanılmasının neden olabileceği problemler, yaşlı bireye ve yakınlarına anlaşılır bir şekilde anlatılmalıdır. Aksi durumda toksisite ve ölümlerle sonuçlanan tablolar ile karşı karşıya kalılabilmektedir (59).

Sonuç ve Öneriler

Geriatric onkoloji hastalarında polifarmasi ve ilaçların uygunsuz reçetelenmesi oldukça yaygındır. Tıbbi açıdan karmaşık olan bu sürecin değerlendirilmesinde, hastanın reçetesiz kullandığı ilaçları ve bitkisel ürünleri rahatça ifade edebilmesi için cesaretlendirilmelidir. Prognozun iyi bir şekilde yönetilebilmesi için hekim – hemşire, eczacı, diyetisyen ve gerontologlardan oluşan multidisipliner bir ekip gereklidir. Bu ekip yaklaşımı ile birlikte ilaç yan etkileri, ilaç-ilaç ve ilaç-besin/bitki etkileşimleri, tedaviye uyumsuzluk, hastaneye yatış ve hastanede kalış sürelerinde azalma, dolayısıyla morbidite ve mortalite oranlarında da düşüş sağlanabilecektir. Geriatric bireylerde polifarmasiye ilişkin çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, geriatric onkoloji hastalarında polifarmasiye ilişkin sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu nedenle daha fazla sayıda ve kapsamlı örneklem ile çalışmalar yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sharma M, Loh KP, Nightingale G, Mohile SG, Holmes HM. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology. *Journal of geriatric oncology*. 2016;7(5):346-353.
2. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clinical interventions in aging*. 2008;3(2):383.
3. Veehof LJG, Stewart RE, Haaijer-Ruskamp FM, Jong BMD. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Family practice*. 2000;17(3):261-267.
4. Bikowski RM, Ripsin CM, Lorraine VL. Physician-patient congruence regarding medication regimens. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;49(10):1353-1357.
5. Assari S, Helmi H, Bazargan M. Polypharmacy in African American adults: a national epidemiological study. *Pharmacy*. 2019;7(2):33.
6. Kapucu S. Geriatri Hemşireliği. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2019.
7. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2018;78:213-220.
8. Öztürk Z, Uğraş KG. Yaşlı hastalarda ilaç kullanımı ve polifarmasi. *İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*. 2017;27(2):103-108.
9. Erbay Ö. Yaşlılarda Büyüyen"Polifarmasi"Sorunu: Hemşirelerin Rolü. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*. 2018;10(3):222-227.
10. Nightingale G, Skonecki E, Boparai MK. The impact of polypharmacy on patient outcomes in older adults with cancer. *The Cancer Journal*. 2017;23(4):211-218.
11. Prithviraj GK, Koroukian S, Margevicius S, Berger NA, Bagai R, Owusu C. Patient characteristics associated with polypharmacy and inappropriate prescribing of medications among older adults with cancer. *Journal of geriatric oncology*. 2012;3(3):228-237.
12. Kierner KA, Weixler D, Masel EK, Gartner V, Watzke HH. Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(5):2067-2074.
13. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a Pharmacist-Led Medication Assessment Used to Identify Prevalence of and Associations With Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use Among Ambulatory Senior Adults With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(13):1453-1459.
14. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(14):1824-1831.
15. Whitman AM, DeGregory KA, Morris AL, Ramsdale EE. A comprehensive look at polypharmacy and medication screening tools for the older cancer patient. *The oncologist*. 2016;21(6):723-730.
16. Lichtman SM. Polypharmacy: geriatric oncology evaluation should become mainstream. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(13):1422-1423.
17. Kerry Z. Yaşlılarda doğru ilaç kullanımı. *Ege tıp dergisi*. 2015:54.
18. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N et al. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(4):674-694.
19. Steinman MA, Fick DM. Using wisely: a reminder on the proper use of the American Geriatrics Society Beers Criteria®. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(4):644-646.
20. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and ageing*. 2008;37(6):673-679.
21. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortiz M. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria: Enhanced Applicability for Detecting Potentially Inappropriate Medications in European Older Adults? A Comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(7):1217-1223.

22. Oliveira MG, Amorim WW, de Jesus SR, Heine JM, Coqueiro HL, Passos LCS. A comparison of the Beers and STOPP criteria for identifying the use of potentially inappropriate medications among elderly patients in primary care. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2015;21(2):320-325.
23. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and ageing*. 2014;44(2):213-218.
24. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P et al. STOPP & START criteria: a new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *European Geriatric Medicine*. 2010;1(1):45-51.
25. Yeşil Y, Cankurtaran M, Kuyumcu ME. Polifarmasi. *Klinik Gelişim*. 2012;25(3):18-23.
26. Beğen T, Suna Erdinçler D, Altıparmak MR. *Geriatrik Hasta ve Sorunları*. İstanbul: Doğan Matbaası; 2011.
27. Elkin N. Yaşlılarda Polifarmasi ve Akılcı İlaç Kullanımına Aile Hekimliği Yaklaşımı. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;(11):279-290.
28. Fulton MM, Riley Allen E. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2005;17(4):123-132.
29. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014;13(1):57-65.
30. Frazier SC. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: An integrated literature review. *Journal of Gerontological Nursing*. 2005;31(9):4-11.
31. Alpert PT, Gatlin T. Polypharmacy in older adults. *Home healthcare now*. 2015;33(10):524-529.
32. Maroñas-Jiménez L, Castellanos-González M, Sanz Bueno J, Vanaclocha Sebastián F. Erosiones y úlceras acrales: manifestación precoz de toxicidad aguda grave por metotrexato. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(3):322-323.
33. Al-Abdaly YZ, Saeed MG, Al-Hashemi HM. Effect of methotrexate and aspirin interaction and its relationship to oxidative stress in rats. *Iraqi J Vet Sci*. 2021;35(1): 151-156.
34. Kadomura S, Imai S, Momo K, Sato Y, Kashiwagi H, Itoh T, ... & Takekuma Y. Effects of piperacillin/tazobactam or cefepime on folinate dose in patients receiving high-dose methotrexate: A retrospective cohort study using Japanese administrative claims data. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2022;28(7):1534-1542.
35. Mori S, Hidaka M, Kawakita T, Hidaka T, Tsuda H, Yoshitama T, ... & Ueki Y. Factors associated with myelosuppression related to low-dose methotrexate therapy for inflammatory rheumatic diseases. *PLoS One*. 2016;11(4).
36. Wu CY, Li GT, Chu CC, Guo HL, Fang WR, Li T, ... & Chen F. Proactive therapeutic drug monitoring of vincristine in pediatric and adult cancer patients: current supporting evidence and future efforts. *Archives of Toxicology*. 2023;97(2):377-392.
37. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *The Lancet Neurology*. 2003;2(7):404-409.
38. Triarico S, Romano A, Attinà G, Capozza MA, Maurizi P, Mastrangelo S, & Ruggiero A. Vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in pediatric tumors: Mechanisms, risk factors, strategies of prevention and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):4112.
39. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer treatment reviews*. 2004;30(2):181-191.
40. Shah SR, Martin R, Dowell JE, Ussery SMG. Comparison of the 5-Fluorouracil-Warfarin and Capecitabine-Warfarin Drug Interactions. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2010;30(12):1259-1265.
41. Juurlink D. Revisiting the drug interaction between tamoxifen and SSRI antidepressants. *BMJ*. 2016:354.
42. Levêque D, Becker G, Bilger K, Natarajan-Amé S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dasatinib. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59(7):849-856.

43. Ikeda H, Murakami T, Takano M, Usui T, Kihira K. Pharmacokinetic interaction on valproic acid and recurrence of epileptic seizures during chemotherapy in an epileptic patient. *British journal of clinical pharmacology*. 2005;59(5):593-597.
44. Couderc LJ, Stelianides S, Frachon I, Stern M, Epardeau B, Baumelou E et al. Pulmonary toxicity of chemotherapy and G/GM-CSF: a report of five cases. *Respiratory medicine*. 1999;93(1):65-68.
45. Giunta G. Warfarin–5-FU interactions. *Annals of oncology*. 2006;17(1):176.
46. Van Leeuwen RWF, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitenmaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Annals of oncology*. 2001;22(10):2334-2341.
47. de Jonge ME, Huitema A.D, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Significant induction of cyclophosphamide and thiotepa metabolism by phenytoin. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2005;55(5):507-510.
48. Nightingale G, Hajjar E, Guo K, Komura S, Urnoski E, Sendeki J et al. A pharmacist-led medication assessment used to determine a more precise estimation of the prevalence of complementary and alternative medication (CAM) use among ambulatory senior adults with cancer. *Journal of geriatric oncology*. 2015;6(5):411-417.
49. Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management 1. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2007;32(2):169-175.
50. Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel Á, Fernández C. Potential drug-drug and herb-drug interactions in patients with cancer: a prospective study of medication surveillance. *Journal of oncology practice*. 2017;13(7):613-622.
51. Chen LJ, Nguyen TNM, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H, Schöttker B. Association of polypharmacy with colorectal cancer survival among older patients. *The oncologist*. 2021;26(12):2170-2180.
52. Jørgensen TL, Herrstedt J. The influence of polypharmacy, potentially inappropriate medications, and drug interactions on treatment completion and prognosis in older patients with ovarian cancer. *Journal of geriatric oncology*. 2020;11(4):593-602.
53. Loh KP, Soto Pérez de Celis E, Duberstein PR, Culakova E, Epstein RM, Xu H et al. Patient and caregiver agreement on prognosis estimates for older adults with advanced cancer. *Cancer*. 2021;127(1):149-159.
54. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British journal of clinical pharmacology*. 2004;57(1):6-14.
55. Whitman A, DeGregory K, Morris A, Mohile S, Ramsdale E. Pharmacist-led medication assessment and deprescribing intervention for older adults with cancer and polypharmacy: a pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2018;26(12):4105-4113.
56. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA internal medicine*. 2015;175(5):827-834.
57. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients—an analysis of the medical literature. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(14):1832-1843.
58. Puts MT, Costa-Lima B, Monette J, Girre V, Wolfson C, Batist G, Bergman H. Medication problems in older, newly diagnosed cancer patients in Canada: how common are they?. *Drugs & aging*. 2009;26(6):519-536.
59. Kaya H, Turan N, Çulha Y, Aydın GÖ. Yaşlı Bireylerde İlaç Yönetiminde Hemşirenin Rolü. *JAREN/Hemşirelik Akademik Araştırma Dergisi*. 2018;4(2):120-126.
60. Karadakovan A. Yaşlı sağlığı ve bakım. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2014.