



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE
BAŞVURAN HASTALARDA QT ARALIĞI
UZATMA RİSKİ OLAN İLAÇ
KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Ecz. Hanife Ebru BAL ÇELİK

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

İzmir
2023

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE
BAŞVURAN HASTALARDA QT ARALIĞI
UZATMA RİSKİ OLAN İLAÇ
KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Hanife Ebru BAL ÇELİK

Danışman
Doç. Dr. Mehmet Zuhuri ARUN

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
Tezli Yüksek Lisans Programı

İzmir
2023

Tez Değerlendirme Kurulu Üyeleri

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan : Doç. Dr. Mehmet Zuhuri Arun

(Danışman)

Üye : Doç. Dr. Elif Ertuna

Üye : Doç. Dr. Mehmet Evren Okur

Yüksek Lisans Tezinin kabul edildiği tarih: 10.07.2023

Önsöz

Klinik Eczacılık Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladıktan sonra özellikle yataklı servislerde ve dahili polikliniklerde düzenlenen medikal tedavilerdeki polifarmasi ilgimi çekti. İlaçların hastalara şifa vermek üzere planlanmasının yanında birbirleriyle girdikleri etkileşimlerin hastanın tedavisini nasıl ve ne yönde etkilediğini merak ettim. Danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Zuhuri ARUN ile bu konuyu araştırmak istedim ve özellikle tüm dünyayı etkisine alan Covid-19 pandemisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak gündeme gelen “QT aralığının uzaması” yan etkisini ele almaya karar verdik. “İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA QT ARALIĞI UZATMA RİSKİ OLAN İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tez konumuzu 23.12.2020 tarihinde Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bildirdik ve çalışmaya başladık. Geriatrik hasta popülasyonunu yakından tanımamı sağlayan bu çalışmamda; bilgisayar, yazı dili, ofis programları, slayt poster vb. gibi görsel hazırlama konularında bilişimsel ve teknolojik birçok araç kullanarak akademik kariyerimde ilerleme kaydedebileceğim donanımlara alışkanlık sağladım. TÜKED 2022 8. Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi'nde hazırladığım ‘QT Aralığı Uzama Riskinin Hızlı Değerlendirilmesi İçin Yazılım Geliştirilmesi’ poster bildiri sunumu ile dereceye girmem, ikincilik ödülü almam çalışmalarımın karşılığını görmemi sağladı ve beni motive etti. Uzun bir süre emek vererek yaptığımız çalışmanın sonunda oluşturduğumuz yüksek lisans tezimin hiçbir aşamasında benden desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Zuhuri ARUN hocama teşekkürlerimi arz ederim.

İzmir, 09.06.2023

Ecz. Hanife Ebru BAL ÇELİK

Özet

İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA QT ARALIĞI UZATMA RİSKİ OLAN İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı nüfus hızla artış göstermektedir. 65 yaş ve üzeri geriatric hasta kabul edilen popülasyonda yaşa bağlı olarak; çoklu medikal komorbiditeler, polifarmasi ve ileri yaşla birlikte görülen değişikliklerin sonucunda ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiğinin değişmesi; yaşlılarda uzamış QT sendromu görülme riskini arttırmaktadır. QT aralığının uzama riskinin değerlendirilmesinde kullanılan belli başlı risk skorlama sistemleri vardır. Çalışmamızda geriatric hastalarda QT aralığı uzama riskinin değerlendirilmesi için pratikte yaygın olarak kullanılan Tisdale risk skoru ve daha yakın zamanda geliştirilen RISQ-PATH skorlamaları kullanılmıştır. Çalışmaya dahil olan hastaların dosyalarında yer alan tıbbi öyküleri değerlendirilerek sahip oldukları ko-morbiditeler incelenip kullanılan QT uzatıcı ilaçların risk skorları retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Geriatri polikliniğine 01.01.2015 – 01.01.2021 tarihleri arasında başvurusu olan 65 yaş ve üzeri, gönüllü, en az bir reçeteli ilaç kullanıyor olan, QT aralığı hesaplaması mümkün olan 192 hasta uzman hekim tarafından rastgele seçildi. Çalışma tek merkezli, kesitsel retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, öğrenim durumu, yaşam koşulları), sigara ve alkol kullanımı, aktif şikayetleri, kronik hastalıkları, hastanın dosyasında mevcutsa laboratuvar verileri (kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), kalsiyum, sodyum, potasyum, magnezyum, CRP, total protein ve albümin değerleri) kaydedildi.

Hastanın kullandığı reçeteli ve reçetesiz ilaçları, ilaç dozları, doz sıklığı kaydedildi. Veriler toplandıktan sonra hastaların varsa başvuru sırasında alınan EKG'leri uzman doktor tarafından incelendi. Eğer hasta dosyasında mevcutsa geriatric değerlendirme ölçekleri (Mini mental durum değerlendirme (MMDD) testi, Geriatric Depresyon Ölçeği (Yesavege Skoru), Katz Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri) skorları kaydedildi. QT aralığı uzama riskinin değerlendirilmesi için Tisdale risk skoru ve RISQ-PATH'den yararlanıldı. Tisdale ve RISQ-PATH hesaplamaları için Doç. Dr. Mehmet

Zuhuri Arun tarafından geliştirilen QT Aralığı Risk Hesaplayıcı yazılımından yararlanıldı.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmaya dahil edilen hastaların büyük bir çoğunluğunu kadın hastaların oluşturduğu görüldü. Hastalarda en yaygın ko-morbiditelerin sırasıyla hipertansiyon, üriner inkontinans, diabetes mellitus, hipotiroidizm, osteoporoz, depresyon, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve demans olduğu görüldü. Ayrıca hastaların büyük bir yüzdesinde polifarmasi olduğu görüldü. Hastaların kullandıkları ilaçlar CredibleMeds veritabanında yer alan kategorilere göre sınıflandırıldı. Çalışmaya katılan hastalarda en sık antidepresanlar, anti-demans ilaçları, hidroklorotiyazit ve antipsikotiklerin kullanıldığı gözlemlendi ve QT uzatıcı ilaç kullanan hastalarda polifarmasi görülme oranının çok daha yüksek olduğu saptandı. Tisdale risk skoruna göre 4 hasta düşük riskli, RISQ-PATH skoruna göre de hastaların yaklaşık %40'ı orta-yüksek riskli olarak belirlendi. Tespit edilen hastalarda kategori 1 veya kategori 2 QT aralığını uzatıcı ilaç kullanımı mevcuttu. QT aralığı uzatıcı ilaç kullanan hastaların ortalama QTc değeri, QT aralığını uzatıcı ilaç kullanmayan hastalardan elde edilen ortalama QTc değeri ile karşılaştırıldığında QTc değerinin hafif ama istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada QT uzatıcı ilaç kullanan hastalarda ortalama ilaç sayısı ve polifarmasi sıklığı belirgin derecede yüksek bulundu. Elde ettiğimiz sonuçlar , polifarmasinin Uzamış QT Sendromu riskini arttırdığını ve QT aralığını uzatıcı ilaç kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre QTc değerlerini arttırdığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Geriatrik hasta, QT aralığı uzatan ilaç, Tisdale Risk Skoru, Akılcı ilaç kullanımı, Klinik eczacılık

Abstract

Evaluation of QT-Interval Prolonging Drug Use in Internal Medicine Outpatient Clinic

Introduction and Aim: The elderly population is rapidly growing not only in our country but also across the globe. Within the population classified as geriatric patients aged 65 and above, the alteration in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs due to multiple medical comorbidities, polypharmacy, and age-related changes results in changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of medications. These changes increase the risk of prolonged QT interval syndrome in the elderly population. Several risk scoring systems are available to evaluate the risk of QT interval prolongation. In our study, we used Tisdale risk score and the recently developed RISQ-PATH scoring systems to assess the risk of QT interval prolongation risk in geriatric patients. The aim of our study was to retrospectively investigate the risk scores of QT-prolonging medications based on the medical histories of the geriatric patients included in the study.

Material and Methods: In this study, 192 patients aged 65 and above who voluntarily visited the Geriatrics Clinic of Ege University Hospital between January 1, 2015, and January 1, 2021, were randomly selected by a specialist physician. The study was designed as a single-center, cross-sectional retrospective study. The patients' demographic information (age, gender, height, weight, education status, living conditions), smoking and alcohol use, active complaints, chronic illnesses, and laboratory data (creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), calcium, sodium, potassium, magnesium, CRP, total protein, and albumin values) were recorded if available in the patient's file.

The prescribed and over-the-counter medications used by the patients, medication dosages, and frequency of administration were recorded. After data collection, the electrocardiograms (ECGs) obtained during the patients' visits, if available in the patient's file, were reviewed by a specialist physician. If available, geriatric assessment scales (Mini-Mental State Examination (MMSE) test, Geriatric Depression Scale (Yesavage Score), Katz Index of Independence in Activities of Daily Living) scores were recorded. The Tisdale risk score and RISQ-PATH were utilized to assess the risk of QT interval prolongation. The QT Interval Risk Calculator software developed by

Assoc. Prof. Mehmet Zuhuri Arun was used for the Tisdale and RISQ-PATH calculations.

Results: Majority of the patients included in the study were female. The most common comorbidities among the patients were hypertension, urinary incontinence, diabetes mellitus, hypothyroidism, osteoporosis, depression, coronary artery disease, myocardial infarction, and dementia, respectively. Furthermore, a significant percentage of patients had polypharmacy. The medications used by the patients were classified according to the categories in the CredibleMeds database. It was observed that the most frequently used QT prolonging medications among the patients were antidepressants, anti-dementia drugs, hydrochlorothiazide, and antipsychotics, and the rate of polypharmacy was much higher in patients using QT-prolonging drugs. According to the Tisdale risk score, 4 patients were classified as moderate risk, and according to the RISQ-PATH score, approximately 40% of the patients were determined to be at moderate to high risk. The identified patients were using Category 1 or Category 2 QT-prolonging medications. When the mean QTc value of patients using QT-prolonging medications was compared with the mean QTc value obtained from patients not using these medications, it was observed that the mean QTc value was slightly but statistically significantly higher in the group using QT-prolonging medications.

Conclusion: In this study, the average number of medications and the frequency of polypharmacy were found to be significantly higher in patients using QT-prolonging drugs. The results obtained indicate that polypharmacy increases the risk of prolonged QT syndrome and that patients using QT-prolonging medications have increased QTc values compared to those who do not use such medications.

Keywords: Geriatric patient, QT-prolonging medication, Tisdale Risk Score, Rational drug use, Clinical pharmacy

İçindekiler

Önsöz	II
Özet.....	III
Abstract.....	V
İçindekiler	VII
Tablolar Dizini.....	IX
Şekiller Dizini	XI
Kısaltma Listesi	XII
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Geriatrik Hasta	3
2.2. İleri yaşla beraber gelen değişiklikler	3
2.3. Elektrokardiyografi (EKG)	3
2.4. Uzamış QT Sendromu (UQTS).....	4
2.5. Torsades de Pointes.....	4
2.6. QT Aralığının Uzamasına Yol Açan Faktörler Diğer Faktörler	5
2.6.1. Konjenital Nedenler	5
2.6.2. Edinsel Nedenler	5
2.7. İlaça Bağlı QT Aralığında Uzama	6
2.7.1. İlaça bağlı QT aralığı uzamasının mekanizmaları	6
2.7.2. İlaça Bağlı QT Uzamasında Rol Oynayan Risk Faktörleri	6
2.8. QT Aralığını Uzatan İlaçlar	7
2.8.1. Antiaritmikler	7
2.8.2. Antidepresanlar.....	7
2.8.3. Antihistaminikler	8
2.8.4. Antipsikotikler	8
2.8.5. Antibiyotikler.....	8
3. Gereç ve Yöntem	9
3.1 Çalışmanın tasarımı.....	9
3.2 Çalışmaya katılan gönüllülerin dahil edilme ve edilmeme kriterleri	9
3.3 Örneklem büyüklüğü ve gönüllülerin seçimi	9
3.4 Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	10
3.5 EKG verilerinin değerlendirilmesi.....	11
3.5.1 Geriatrik Değerlendirme Ölçekleri.....	11
3.6 QT Uzatıcı İlaçların Belirlenmesi	12
3.7 QT Aralığı Uzama Risk Skorunun Hesaplanması	12

3.8	QT Risk Hesaplamasında Bilgisayar Destekli Yaklaşım.....	14
3.9	İstatistiksel Analizler.....	15
4.	Bulgular.....	16
4.1.	Hastaların Demografik Özellikleri.....	16
4.2.	Hastaların Ko-morbiditeleri	17
4.3.	İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi.....	18
4.3.1.	<i>Kıvrım diüretik kullanım sıklığı</i>	<i>18</i>
4.4.	QT Aralığını Uzatıcı İlaç Kullanım Sıklığı.....	19
4.4.1.	<i>ATC 3. Düzey'e göre QT Aralığını Uzatıcı İlaçların Dağılımı.....</i>	<i>19</i>
4.5.	QT Aralığını Uzatıcı İlaçların Kullanım Sıklığının ve Polifarmasi Değerlendirilmesi	22
4.6.	Tisdale Risk Skoru	24
4.7.	RISQ-PATH Skoru	24
4.8.	Mini Mental Durum Değerlendirmesi ve QT Uzatıcı İlaç Kullanımı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	25
4.9.	Geriatrik Depresyon Ölçeği Skor Puanı ve QT Uzatıcı İlaç Kullanımı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	26
4.10.	Katz Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ve QT Uzatıcı İlaç Kullanımı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	27
4.11.	QT Aralığını Uzatıcı İlaç Kullanımının Ortalama QTc değeri üzerine etkisi 27	
4.12.	QT Aralığı Uzaması Olan Hastaların Değerlendirilmesi	28
5.	Tartışma	30
6.	Sonuç ve Öneriler	36
7.	Kaynaklar	37
8.	Ekler	46
	Ek-1: Etik Kurul Onay Belgesi	46
	Ek-2 : Olgu Rapor Formu	48
	Ek-3: Gönüllü Onam Formu	50
9.	Teşekkür	52
10.	Özgeçmiş	53

Tablolar Dizini

Tablo 1: QTc değerlerinin kategorilendirilmesi.....	5
Tablo 4: Mini mental durum değerlendirme testi puanına göre sınıflandırma (Folstein vd., 1975)	11
Tablo 5: Tisdale risk skoru hesaplamasında kullanılan kriterler ve karşılık gelen puanları.....	13
Tablo 6: Tisdale risk skorunda hesaplanan puana göre risk sınıflaması.....	13
Tablo 7: RISQ-PATH risk skorunda hesaplanan puana göre risk sınıflaması.....	13
Tablo 8: RISQ-PATH risk skoru hesaplamasında kullanılan kriterler ve karşılık gelen puanları.....	14
Tablo 9: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları.	16
Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri	17
Tablo 11: Tüm hastalarda ko-morbidite varlığı (n=187) ve dağılımları	18
Tablo 12: Kıvrım diüretik kullanımının dağılımı.....	19
Tablo 13: Hastalarda QT Aralığını Uzatici İlaç Kullanımın Dağılımı	19
Tablo 14: QT aralığını uzatan ilaçların ATC 3. Düzey dağılımları	20
Tablo 15: Hastalarda kategori 1 sınıfına giren QT aralığını uzatici ilaçların dağılımı	20
Tablo 16: Hastalarda kategori 2 sınıfına giren QT aralığını uzatici ilaçların dağılımı	21
Tablo 17: Hastalarda kategori 3 sınıfına giren QT aralığını uzatici ilaçların dağılımı	22
Tablo 18: Hiçbir QT aralığı uzatma riski olan ilaç kullanmayan hastalar ile en az bir adet QT aralığı uzatma riski olan ilaç kullanan hastaların ortalama ilaç sayılarının karşılaştırılması.	23
Tablo 19: Herhangi QT uzatma riski olan ilaç kullanan hastalar ile kullanmayan hastalarda polifarmasi görülme sıklığının karşılaştırılması.	23
Tablo 20: Hastaların hesaplanan Tisdale risk skoru değerlerinin dağılımı.....	24
Tablo 21: Hastaların hesaplanan RISQ-PATH skoru değerlerinin dağılımı.....	24
Tablo 22: Hastaların hesaplanan RISQ-PATH skoru değerlerinin dağılımı.....	24
Tablo 23: Mini mental durum değerlendirmesi puanlarına göre sınıflandırıldığında QT ilaç kullanımının dağılımı.	26

Tablo 24: Geriatrik depresyon ölçeği kesme noktalarına göre QT ilaç kullanımının dağılımı	27
Tablo 25: QT aralığını uzatabilen ilaç kullanmayan ve kullanan hastaların ortalama QTc değerlerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 26: Minör QT aralığı uzaması tespit edilen hastaların özellikleri	29



Şekiller Dizini

Şekil 1: Çalışma için geliştirilen yazılıma ait ekran görüntüsü. Hasta gizliliğini ihlal edebilecek bazı kısımlar karartılmıştır.	10
Şekil 2: QT Aralığı Uzama Riski Hesaplayıcı Yazılımı örnek ekran görüntüleri	15
Şekil 3: Herhangi QT uzatma riski olan ilaç kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların ortalama ilaç sayılarının karşılaştırılması.	23
Şekil 4: QT aralığı uzatıcı ilaç kullanmayan ve kullanan hastalarda mini mental durum değerlendirmesi (MMDD) puanlarının karşılaştırılması.	25
Şekil 5: QT uzatıcı ilaç kullanmayan ve kullanan hastalarda geriatrik depresyon ölçeği skor puanı (Yesavage) puanlarının karşılaştırılması.	26
Şekil 6: İlaç öykülerinde hiç QT aralığını uzatma riski olan ilaç kullanımı olmayan (QTU Yok) ile en az bir QT aralığı uzatıcı ilaç kullanan (QTU Var) hastaların ortalama Katz Temel Günlük Yaşam Aktivite Ölçeği Skorlarının karşılaştırılması.	27
Şekil 7: İlaç öykülerinde hiç QT aralığını uzatma riski olan ilaç kullanımı olmayan (QTU Yok) ile QTc değerlerinin en az bir QT aralığı uzatıcı ilaç kullanan (QTU Var) hastaların ortalama QTc değerlerinin karşılaştırılması.	28

Kısaltma Listesi

CRP	: C reaktif protein
EKG	: Elektrokardiyografi
IKr	: Hızlı Potasyum Kanalı
IKs	: Yavaş Potasyum Kanalı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Kv	: Voltaja Duyarlı Potasyum Kanalı
ms	: Milisaniye
QTc	: Düzeltilmiş QT değeri
QTU	: QT uzatıcı ilaç
S.S.	: Standart sapma
TdP	: Torsades de Pointes
UQTS	: Uzun QT Sendromu

1. Giriş

Günümüzde gelişmiş ülkelerde daha yüksek oranlarda olmak üzere tüm ülkelerin yaşlı nüfusu hızla artmakta olup, Avrupa kıtasındaki tüm nüfusun %30 'unun yaklaşık 2050 yılında 65 yaş ve üstü kişilerden oluşacağı öngörülmektedir (Donger vd., 1997). Yaşlı hastalar, genellikle birkaç komorbiditeyi birden tedavi etmek için birden fazla ilaca ihtiyaç duyduklarından, QT' yi uzatan ilaçlara yaygın olarak maruz kalmaktadırlar (Schächtele vd., 2016a). 65 yaş ve üzeri geriatrik hasta kabul edilen popülasyonda yaşa bağlı olarak; çoklu medikal komorbiditeler, polifarmasi ve ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiğinin değişiklikleri sebebiyle yan etki sıklığı artmaktadır. Tüm bunlara bağlı olarak QTUS (Uzun QT Sendromu) oluşma riski yaşlı hastalarda artış gösterir. QT aralığı, elektrokardiyografide (EKG) Q dalga başlangıcından T dalga sonuna kadar geçen süredir ve ventriküler depolarizasyon ile repolarizasyonu temsil eder. Uzun QT sendromu, QT aralığının erkeklerde 450 milisaniye, kadınlarda 470 milisaniye' den daha fazla olmasıyla karakterize kardiyak bir bozukluktur. UQTS ciddi ventriküler aritmiler (Torsade de Pointes gibi) ve ani kardiyak ölümler gibi ciddi kardiyovasküler hastalıklara sebep olabilir. Bu nedenle hastalarda kardiyak riski en aza indirmek amacıyla ile QT aralığında uzama riskinden kaçınılmalıdır. UQTS, konjenital nedenlerle oluşabileceği gibi daha sık olarak ilaca bağlı gelişmektedir (Aktürk & Kalkan, 2019). Bu ilaçlar arasında antidepresanlar [selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) (sitalopram, essitalopram), olanzapin, ketiyapin, maprotilin], antihistaminikler (terfenadin, difenhidramin, oksimetazolin), antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin, klindamisin, moksifloksasin, siprofloksasin), antipsikotikler (aripiprazol, asenapin, lityum, lurasidon), santral sinir sistemi ilaçları (amantadin, amfetamin, atomoksetin, deksamfetamin) ve diğer ilaçlar (klorokin, kinin, indapamid, isradipin vb.) yer almaktadır (Aktürk & Kalkan, 2019; Isbister, 2015) Pek çok farklı ilaç QT aralığında uzamaya neden olabilir. İleri yaş, genetik, cinsiyet gibi faktörler de bu riskin gelişmesine katkı vermekte ve QT aralığı uzatıcı ilaçların birlikte kullanılmasının ilave ne kadar risk oluşturabileceği günümüzde kesin olarak bilinmemektedir.

İlaç kaynaklı uzamış QT ve TdP' nin tedavisi genellikle kısa süreli tedavilerdir. Uzun süreli tedaviye genelde ihtiyaç duyulmadan tedavi sağlanabilir. İlk yapılması gereken QT aralığının uzamasına sebep olan ilaçların kullanımını hızlıca durdurmak ve hasta hipokalemik veya hipomagnezemik ise serum potasyum ve/veya magnezyum değerlerini düzeltmektir (I. A. Khan, 2002). İntravenöz (i.v.) magnezyum sülfat, geçici

kalp pili, izoproterenol ve sodyum bikarbonat UQTS ve TdP tedavisinde kullanılacak etkili kısa süreli tedavi seçenekleridir (Nachimuthu vd., 2012). İlaç tedavisinde sonuç alınamayan hastalarda geçici pacemaker düşünülmelidir. ICD (İmplant Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör); β -Blokler tedavisine yanıt vermeyen hastalarda tercih edilebilir(El-Sherif vd., 2017).

Eczacılar bilinen veya olası bir TdP riski ile ilişkili ilaçlar hakkında bilgi sahibi olarak, ilaca bağlı QTc aralığı uzaması riskinin bireysel olarak değerlendirilmesi, ilaç etkileşimlerinin farkındalığı yoluyla ilaca bağlı QTc aralığı uzaması ve TdP riskini en aza indirmede önemli bir rol oynarlar. Eczacı, QT aralığı uzatıcı ilaçların dozunun ayarlanmasında ya da birden fazla QT uzatıcı ilaç kullanımı olan geriyatrik hastanın mümkünse QTc aralığını uzatmayan bir ilaçla ikame edilmesi yönünde hekimle iş birliği içerisinde çalışır(Maison vd., 2017). Eczacının bu sürece müdahil olması ilaç hatalarını, istenmeyen etkileri, morbidite ve mortaliteyi anlamlı derecede azaltır. Aynı zamanda klinik hizmetlere dahil olan eczacı farmakoekonomik açıdan da sürece büyük katkı sağlar. Çalışmamızda Doç. Dr. Mehmet Zuhuri Arun tarafından geliştirilen Tisdale Risk Skoru ve RISQ-PATH risk skoru hesaplamalarını yapan QT Aralığı Risk Hesaplayıcı yazılımından faydalanılarak Ege Üniversitesi Hastanesi Geriatri polikliniğine başvuran 192 hastada kullanılan ilaçların QT aralığını uzatma riski değerlendirilerek; QT aralığını ve TdP' yi tanımlamak, QT aralığının uzamasına ve TdP' ye neden olabilecek yaygın olarak kullanılan ilaçları belirlemek, QT aralığı uzaması ve TdP için risk faktörlerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Geriatrik Hasta

Günümüzde yaşlı nüfus, 65 yaş ve üzeri olarak kabul görmektedir. Yaşlı nüfus hızla artmakta olup, Avrupa kıtasındaki tüm nüfusun %30 'unun yaklaşık 2050 yılında 65 yaş ve üstü kişilerden oluşacağı ve 2050'den önce gençlerin sayısını geçeceği varsayılmaktadır(Donger vd., 1997). Yanlış ilaç kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimi ve ilaç yan etkileri yaşlı nüfusta hastane yatışlarına yol açabilmektedir. Geriatrik hastalarda sıkça kullanılan kardiyovasküler ilaçlar ilaç yan etkileri açısından büyük bir risk oluşturmaktadır(García-Fuertes vd., 2015).

2.2. İleri yaşla beraber gelen değişiklikler

İleri yaşla birlikte ilacın farmakokinetik ve farmakodinamiğinin değişmesi; geriatrik hastaların kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik ek rahatsızlıklarının artmasına ve ilacın yan etkilerine karşı daha duyarlı hale gelmesine sebebiyet verir(Johnell & Klarin, 2007).

Yaşlanmayla birlikte glomerüler filtrasyon hızı azalır ve böbrekten atılan ilaçların itirahı azaldığı için vücutta birikerek toksik etki oluşturur. Lipofilik ilaçların, vücut yağ kitlesindeki artışla orantılı dağılım hacmi artar ve yarılanma ömürleri uzar. Yine yaşla birlikte peristaltik hareketlerdeki yavaşlama ilaç emiliminin azalmasına yol açar. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmalar, karaciğerde metabolize edilip atılan ilaçların plazma miktarlarının değişmesine neden olur. Bu yüzden karaciğerde metabolize edilen ve terapötik indeksi dar olan ilaçları kullanırken oldukça dikkatli davranılmalıdır. İleri yaşla birlikte kalpte de morfolojik ve fizyolojik değişimler gözlenir. Bu değişimler yaşlıların EKG'sinde de farklılıklar oluşturur. P dalgasında düzleşme, QRS genişlemesi ve bu değişimlere bağlı olarak QT uzaması oluşur (Vrdoljak & Borovac, 2015).

2.3. Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi, kalbin çalışması esnasında oluşan elektrik sinyallerinin grafiksel olarak kaydedilmesi işlemidir. Kaydedilen grafiğe elektrokardiyogram, kayıt cihazına da elektrokardiyograf denir. Genellikle ısıya duyarlı olan bir kâğıt üzerine akım yükseltici ile yükseltilen gerilimler kaydedilir. EKG'nin aksiyon akımlarını, kalbin depolarizasyon ve repolarizasyonu gerçekleşirken meydana gelen iyon değişiklikleri

oluşturur(Detweiler & Patterson, 2006). Normal EKG’de kalp hızı 60-100/dakika olup ritmi de düzenlidir. Kalp çevresinde bulunan doku ve kan yardımıyla elektrik ile meydana getirilen potansiyel değişiklikler bütün vücuda aynı anda iletilir. Vücutta farklı yerlere konan elektrotlarla ortaya çıkan elektrik değişiklikleri yükseltilerek kaydedilir. EKG kalpteki ritm bozuklukları, göğüs içerisindeki durumu, kalbin boyutu, uyarı iletiminde yaşanan aksaklıkların belirlenmesi, kalp kası hastalıklarının tanısı ve incelenmesinde kullanılır(Shah & Hajjar, 2012).

2.4. Uzamış QT Sendromu (UQTS)

Uzamış QT sendromu, elektrokardiyografi (EKG)’de ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonu gösteren QT aralığının uzamasıyla karakterize bir kardiyovasküler bozukluktur. EKG de uzamış QT mesafesi, ventriküler aritmiler, torsade de pointes (TDP) ve ventriküler fibrilasyona eğilim sebebiyle oluşan senkop ve ani ölümle karakterize klinik ve genetik olarak heterojen bir sendromdur(Antzelevitch & Shimizu, 2002). UQTS’ nin konjenital formu potasyum kanallarının oluşumundan sorumlu genlerdeki mutasyon nedeniyle oluşurken, edinsel formu daha çok ilaçlara ve elektrolit dengesizliğine bağlı olarak şekillenir (I. A. Khan, 2002).

Normal QT aralığı değerleri yaş, cinsiyet ve kalp hızıyla değişiklik gösterdiği için klinikte düzeltilmiş QT aralığı değeri (QTc) hesaplanmaktadır. QTc hesaplanmasında kullanılan birçok formül olmakla beraber en sık Bazett formülü kullanılır.

2.5. Torsades de Pointes

EKG’de QT süresi uzaması ile ayırt edilen bir polimorfik ventriküler taşikardidir. Geniş multifokal QRS kompleksleri vardır ve kalp hızı kişiden kişiye ve etyolojiye bağlı olarak genelde 150-250 atım/dakika arasındadır. TdP semptomları öncelikle hızlanmış kalp atışı sonucunda kan basıncı ve kalp debisi üzerindeki etkilerle ilişkili olarak çarpıntı, baş dönmesi, nefes darlığı ve senkopla karakterizedir. Genellikle TDP kısa süreli gerçekleşir ve kendiliğinden sonlanması beklenir. Sonlanmadığı takdirde müdahale edilmezse ventriküler fibrilasyona dönüşerek ani kardiyak ölüme sebebiyet verebilir (Abildiskov & Lux, 1997).

2.6. QT Aralığının Uzamasına Yol Açan Faktörler Diğer Faktörler

2.6.1. Konjenital Nedenler

İnsanlarda Konjenital UQTS' ye kardiyak iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlar etkili olmaktadır(Towbin & Vatta, 2001). Konjenital uzun QT sendromlarının 12 farklı alt tipi tanımlanmıştır. Bu genler keşfedilme sıralarına göre numaralandırılmıştır; LQTS1, LQTS2 vb.(RODEN, 2000). QTc süresi ani kardiyak ölüm için bir risk faktörüdür. QTc aralığı 500 msn' yi aştığında TdP riski artar. Bildirilen TdP vakalarının çoğu QTc aralığı> 500 msn olan hastalarda meydana gelmiştir(Moss vd., 1991). Konjenital kaynaklı UQTS' nin tanısında en önemli husus hasta ve ailesinin klinik durumunun ve EKG sonucunun değerlendirilmesidir.

Tablo 1: QTc değerlerinin kategorilendirilmesi

Kategori	Değer
Anormal kısa	< 350 ms
Normal	350 – 440 ms
Uzamış	
Erkekler	> 440 ms
Kadınlar	> 460 – 480*
Torsade de Pointes (TdP)	> 500 ms

* Genel kabul 480 ms olmakla birlikte bazı otoriteler 460 ms'i kabul etmektedir.

2.6.2. Edinsel Nedenler

Edinsel QT sendromu konjenital kaynaklı UQTS' ye oranla daha fazla görülür. Edinsel QT sendromuna sebep olan çevresel faktörler içinde de ilaç kullanımı ve elektrolit bozuklukları diğer nedenlere göre daha yaygındır(RODEN, 1998). Risk faktörleri arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, akut miyokard enfarktüsü, azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, bradikardi, diüretik tedavisi, birden fazla QTc aralığı uzatan ilaç kullanımı sıralanabilir.

2.7. İlaça Bağlı QT Aralığında Uzama

2.7.1. İlaça bağlı QT aralığı uzamasının mekanizmaları

Kalbin repolarizasyon fazında, sodyum ve kalsiyumun hücre içine girişi ve potasyumun hücre dışına çıkışı iyon kanalları aracılığı ile sağlanır. Bu iyon değişiminde sodyum, potasyum ve kalsiyum iyon kanalları görev almaktadır. Ventriküler repolarizasyonda iki önemli potasyum kanalı; IKr (hızlı) ve IKs (yavaş) görev alır. IKr farmakolojik etkiden en kolay etkilenen potasyum kanalıdır. QT aralığının uzunluğu, ventriküler IKr tarafından kontrol edilmektedir. Bu akımın bazı ilaçlar tarafından blokajı, hayatı tehdit eden TdP tipi aritmilerin (polimorfik ventriküler taşikardiler) en önemli nedeni olarak gösterilmektedir(Y. Zhang vd., 2003). Hücre içi pozitiflik, aksiyon potansiyelinin süresi uzadıkça artar ve tekrarlayan depolarizasyonlara neden olarak ventriküler taşiaritmiler meydana getirir(Calò vd., 2003). Hücre içine sodyum veya kalsiyum girişinde gözlenen artış QT aralığını uzatmaktadır. Kardiyoloji alanı dışında kullanılmakta olan hatrı sayılır miktarda ilaç Torsade de pointes (TdP) olarak isimlendirilen, polimorfik ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölüme zemin hazırlayan kardiyak repolarizasyonu uzatmaktadır. Bütün mekanizma tamamıyla anlaşılamamasına rağmen, bu ilaçların çoğunluğu elektrofizyolojik etkiler göstererek gecikmiş düzenleyici potasyum akımını aktif hale getirirler(Roden, 2008).

2.7.2. İlaça Bağlı QT Uzamasında Rol Oynayan Risk Faktörleri

İlaça bağlı QT aralığı uzamasının duyarlılığı kişiler arasında büyük ölçüde değişiklik gösterir. Azaltılmış kardiyak repolarizasyon, bazı hastalarda ilaçların QT uzatıcı etkilerine daha duyarlı hale gelmesindeki asıl mekanizmadır (Kannankeril & Roden, 2007).Kardiyak iyon kanallarının gen kodlarındaki sessiz mutasyonlar ve/veya polimorfizmlerle azalmış kardiyak repolarizasyon rezervine sahip olan bireyler ek hastalıklardan dolayı ilaç alırken UQTS' ye maruz kalabilirler(Priori vd., 1999). Örneğin; IKr akımını bloke eden bir ajanın, sessiz mutasyon taşıyıcılarında kullanılması QT aralığını önemli ölçüde uzatarak TdP' ye ve ani kardiyak ölüme sebebiyet verebilir. Bu yüzden rutin klinik uygulamalarda ilaca bağlı UQTS olasılığını belirlemek zordur. Fakat klinik öykü sayesinde; güvenli kabul edilen bir ilacı TdP açısından tehlikeli hale sokabilecek risk faktörleri ortaya çıkarılabilir. İlaça bağlı TdP hastalarının büyük çoğunluğu bu etki arttırıcı risk faktörlerinden en az birine sahiptir.

2.8. QT Aralığını Uzatan İlaçlar

2.8.1. Antiaritmikler

Kinidin, disopiramid, prokainamid gibi sınıf IA antiaritmiklerin çoğu düşük terapötik veya terapötik dozun altında TdP oluşturlar(Cook, 1988). Bu antiaritmikler kardiyak aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazını uzatarak etki gösterirler (Mortensen vd., 1993). İstenilen bu etki aynı zamanda QT aralığının uzamasına neden olur. Bunun sonucunda hastalarda başlıca uzamış QT sendromu ve TdP olmak üzere ventriküler taşikardi riski artar. Sınıf III antiaritmik ajanlarından olan Amiodaronun uzun dönem kullanımı sonucu Uzamış QT Sendromu ve hatta TdP epizodlarına da hastalarda rastlanabilir. Sınıf IA, Sınıf III ve sınıf IV (Bepridil) antiaritmik ajanların, QT aralığını uzatabilen diğer ilaçlarla birlikte kullanılması, beklenen yararın alınan riskten daha fazla olacağı beklenmedikçe tercih edilmemelidir (Beitland vd., 2014)

2.8.2. Antidepresanlar

2.8.2.1. Trisiklik antidepresanlar

Trisiklik antidepresanların QT uzatıcı etkisinin en önemli sebebi de; geniş QRS aralığına sahip olması ve kardiyak kontraktilite depresyonu ile yavaş iletme neden olan sodyum kanallarında kinidin benzeri kardiyak depresan etkilere sahip olmalarıdır. Bu kardiyak toksisite ventriküler taşikardi gibi ciddi aritmilere ve UQTS'e yol açabilir(Jha vd., 2018).

2.8.2.2. Selektif Serotonin Geri-alım İnhibitörleri (SSRI)

SSRI grubu ilaçlar trisiklik antidepresanlara kıyasla daha güvenilirdirler. Bu grup ilaçlardan olan Sitalopram ve Essitalopram doza bağımlı olarak QT aralığını uzatabilirler ve CYP450 2C19'u inhibe eden ilaçlarla birlikte alındığında, doz ayarlaması gerektirirler (Barbey & Roose, 1998). QT aralığını uzatabilecek diğer ajanlarla birlikte uygulanması, TdP ve ani ölüm dahil olmak üzere ventriküler aritmilerin artmasına neden olabilir. Konjenital uzun QT sendromu, hipomagnezemi, hipokalemi, bradikardi, yakın zamanda kalp krizi geçirmiş veya kalp yetmezliği olan hastalarda sitalopram, essitalopram gibi QT uzatıcı SSRI grubu antidepresanlar önerilmemektedir (Jha vd., 2018).

2.8.3. Antihistaminikler

İkinci kuşak non- sedatif antihistaminik olarak kabul edilen terfenadine ve astemizol'ün QT uzamasına neden olup, nadiren de olsa TdP oluşturdıkları günümüzde bilinmektedir (R. L. Woosley vd., t.y.). Terfenadine ve astemizolün, sınıf III antiaritmikler gibi erken depolarizasyon gelişmesine sebep olarak monofazik aksiyon potansiyelini ve QT aralığını uzattıkları tespit edilmiştir. IKr kanallarının inhibisyonu ile da TdP oluşmasına sebebiyet verebilirler(Pratt vd., 1996). 1997 yılında terfenadin ülkemizde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde üretici firma tarafından piyasadan çekilmiş ve QT üzerine belirgin etkisi olmayan metaboliti feksofenadin kullanılmaya başlanmıştır(Q. Y. Zhang vd., 1999).

2.8.4. Antipsikotikler

Özellikle bu gruptan tioridazin ile anormal EKG'ler kaydedilmiş olup QT intervalinde uzama gözlenmiştir. Antipsikotik ilaçlarda QT uzatıcı etkilerin tehlikeli aritmilere sebebiyet vermesinden dolayı yeni çıkan antipsikotiklerden, sertindolün onaylanması da gecikmiş olup, ziprasidon ve ketiapin kullanımında da uyarılar yapılmıştır. Atipik ajanlar arasında ziprasidon en büyük QT uzaması riskine sahip antipsikotiktir ve bu nedenle QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (Waleekhachonloet vd., 2019).

2.8.5. Antibiyotikler

Makrolidler; antihistaminikler ve sınıf III antiaritmiklere benzer şekilde; erken depolarizasyon gelişmesine sebep olarak TdP' i indükleyip, monofazik aksiyon potansiyelini ve QT aralığını uzattıkları tespit edilmiştir. Antimalaryal ilaçlardan kinin, kinidin ve halofantrin QT aralığını uzatırlar. Kinin, standart dozlarda QT aralığını uzatırken meflokin QT aralığını etkilemediği için aritmisi bulunan, riskli hastalarda tercih edilebilir. Antifungal ilaçlardan; ketakanazol ve itrakanazol, IKr kanallarını bloke ederek QT aralığını uzatırlar. Bu antifungal ilaçlar, karaciğer sitokrom P450 CYP3A4 enzimini inhibe ederek proaritmik etkiyi indüklerler(Oesterheld, 1996).

3. Gereç ve Yöntem

3.1 Çalışmanın tasarımı

Bu çalışma Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Geriatri polikliniğine 01.01.2015 – 01.01.2021 tarihleri arasında başvurusu olan geriatrik hastaların hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) verilerinin ve poliklinik kayıt dosyalarında yer alan verilerin değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma tek merkezli, kesitsel retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

İlgili çalışma Ege Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 10.03.2022 tarih, 22-3T-6 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmanın etik kurul başvurusu için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan çalışmanın gerçekleştirilmesi ve arşiv kayıtlarının kullanılabilmesi için gerekli izinler alınmıştır (Ek-1).

3.2 Çalışmaya katılan gönüllülerin dahil edilme ve edilmeme kriterleri

Hastaların çalışmaya dahil edilmeleri için ilgili etik kurul başvurusunda da belirtilen şu kriterler kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 65 yaş ve üzeri olmak,
- Gönüllü olmak,
- 01.01.2015 – 01.02.2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Geriatri Polikliniğine başvurarak tedavi görmüş olmak,
- En az 1 reçeteli ilaç kullanıyor olmak,

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 65 yaşın altında olmak,
- Gönüllü olmamak,
- İlaç kullanmıyor olmak
- QT aralığı hesaplaması mümkün olmayan hastalar (Yeterli T-amplitüdüne sahip olmamak, Pacemaker kullanıyor olmak, AF varlığı)
- Hasta dosyasındaki bilgilerin eksik olması veya bilgilerin çelişkili olması

3.3 Örneklem büyüklüğü ve gönüllülerin seçimi

01.01.2015 – 01.01.2021 tarihleri arasında başvurusu olan geriatrik hastaların listesi uzman hekim tarafından incelendi ve bu hastalar arasında 230 hasta kaydı uzman

Sonuç olarak çalışmada 192 hastanın verisi analiz edilerek yorumlandı.

Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, öğrenim durumu, yaşam koşulları), sigara ve alkol kullanımı, aktif şikayetleri, kronik hastalıkları kaydedildi. Dosyasında hastanın mevcutsa laboratuvar verilerinden kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), kalsiyum, sodyum, potasyum, magnezyum, CRP, total protein ve albümin değerleri kaydedildi.

[illegible]

10

3.5 EKG verilerinin değerlendirilmesi

Hastaların poliklinikte yer alan dosyalarında mevcut ise bu yazılı EKG kayıtları iç hastalıkları ve Geriatri yan dalı uzman hekimi Uzman Doktor Fatma Özge Kayhan Koçak tarafından değerlendirildi ve hesaplamaları yapıldı.

QT aralığının değerlendirilmesi için poliklinik başvurusu sırasında çekilen standart 12 derivasyonlu EKG kayıtları çalışmada dikkate alındı. QT aralığı hesaplanırken; V5 derivasyonu kullanılarak, Q dalga başlangıcından, T dalga sonuna kadar geçen süreye bakıldı. Bu süre tanjant yöntemi ile hesaplanarak ve üç ardışık ventriküler kompleksin ortalama QT'si olarak alındı (Postema vd., 2008).

Düzeltilmiş QT aralığı (QTc) Bazett'in formülüne göre hesaplandı (BAZETT, 1997). Minör QTc uzaması erkeklerde 450 ms ve kadınlarda 480 ms üzerinde QTc olarak ve ciddi QTc uzaması QTc aralığı ≥ 500 ms olarak kabul edildi (Drew vd., 2010).

3.5.1 Geriatrik Değerlendirme Ölçekleri

Eğer hasta dosyasında mevcutsa aşağıda bulunan geriatrik değerlendirmelere ait skorlar kaydedilecektir. Kaydedilen geriatrik değerlendirme ölçekleri şunlardır:

1. **Mini mental durum değerlendirme (MMDD) testi:** Geriatrik hastalarda bilişsel bozuklukların derecesi ile bilgi veren toplam 8 bölümden oluşan bir testtir (Folstein vd., 1975). Test maksimum 30 puan üzerinden değerlendirilir. Elde edilen puana göre aşağıdaki şekilde sınıflandırma da yapılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Mini mental durum değerlendirme testi puanına göre sınıflandırma (Folstein vd., 1975)

MMDD Puanı	Kategori
> 26	Normal
21 – 26	Hafif
< 20	Orta - Şiddetli

2. **Geriatrik Depresyon Ölçeği (Yesavage Skoru):** Her bir soruya göre evet veya hayır yanıtının bir puan olarak değerlendirildiği toplam 15 sorudan oluşan testtir. Ölçekten toplam 7 ve üzerinde puan alınması depresyon tanısı için anlamlı kabul edilir (Yesavage & Sheikh, 2015).

3. **Katz Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği:** Yaşlılarda otonomi değerlendirilmesi için kullanılan Katz Temel günlük yaşam aktiviteleri ölçeği skorları toplam 0-6 puan arasında olup; 6 tam bağımsız, 0 tam bağımlı olarak değerlendirilir (Katz vd., 1963).

3.6 QT Uzatici İlaçların Belirlenmesi

QT uzatici ilaçların ve kategorilerinin belirlenmesinde CredibleMeds veritabanından yararlanıldı (R. Woosley vd., 2023). Crediblemeds veritabanında yer alan kategoriler kolaylık olması açısından kategori 1, 2 ve 3 olarak isimlendirildi. Buna göre:

1. **Kategori 1 (Bilinen TdP riski - Known risk of TdP):** Bu ilaçlar QT aralığını uzatır ve mutlak dozlarda TdP riski ile açıkça ilişkilidir.
2. **Kategori 2 (Olası TdP Riski Olan İlaçlar - drugs with possible risk of TdP):** Bu ilaçlar QT uzamasına neden olabilir, ancak önerildiği şekilde alındığında TdP riski olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.
3. **Kategori 3 (Koşullu TdP riski olan ilaçlar - drugs with conditional risk of TdP):** Bu ilaçlar ancak belirli kullanım koşullarında (örneğin aşırı doz, hipokalemi gibi durumları olan hastalarda veya etkileşimli ilaçlarla birlikte alındığında) VEYA TdP'yi kolaylaştıran veya indükleyen koşullar yaratarak (örneğin QT-uzatan bir ilacın metabolizmasını inhibe ederek veya TdP'yi indükleyen bir elektrolit bozukluğuna neden olarak) TdP ile ilişkilidir.

3.7 QT Aralığı Uzama Risk Skorunun Hesaplanması

QT aralığı uzama riskinin değerlendirilmesi için Tisdale risk skoru ve RISQ-PATH'den yararlanıldı.

Tisdale risk skoru 9 farklı parametreye karşılık puanların toplanması ile hesaplanır. Elde edilen puan düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılır (Tisdale vd., 2013) (Tablo 3; Tablo 4).

RISQ-PATH skorlaması hasta ile ilgili 16 parametreye karşılık gelen puanlar yanında CredibleMeds'de geçen QT uzatici her bir ilacın kategorisine göre puan verir. Bu puanların toplanması ile düşük, orta-yüksek riskli olarak sınıflandırılır (Vandael vd., 2017) (Tablo 5;Tablo 6).

Tablo 3: Tisdale risk skoru hesaplamasında kullanılan kriterler ve karşılık gelen puanları (Tisdale vd., 2013)

Risk Faktörü	Kriter	Puan
Yaş	< 68 yaş	0
	≥ 68 yaş	1
Cinsiyet	Kadın	1
	Erkek	0
Kıvrım diüretik kullanımı	Var	1
	Yok	0
QTc aralığı	< 450 ms	0
	≥ 450 ms	2
Akut MI	Yok	0
	Var	2
Serum Potasyum Düzeyi	≤ 3.5 mEq/L	2
	> 3.5 mEq/L	0
QT aralığı uzatan ilaç kullanımı	Yok	0
	1	3
	2 veya daha fazla	+ 2
Sepsis	Var	3
	Yok	0
Kalp yetmezliği	Var	3
	Yok	0
Toplam Maksimum Puan		21

Tablo 4: Tisdale risk skorunda hesaplanan puana göre risk sınıflaması

Risk Kategorisi	Puan
Düşük	< 7
Orta	7 – 10
Yüksek	≥ 11

Tablo 5: RISQ-PATH risk skorunda hesaplanan puana göre risk sınıflaması

Risk Kategorisi	RISQ-PATH Puanı
Düşük	< 10
Orta - Yüksek	> 10

Tablo 6: RISQ-PATH risk skoru hesaplamasında kullanılan kriterler ve karşılık gelen puanları (Vandael vd., 2017)

Risk Faktörü	Kriter	Puan
Yaş	< 65 yaş	0
	≥ 65 yaş	3
Cinsiyet	Kadın	3
	Erkek	0
Sigara kullanımı	Var	1
	Yok	0
Vücut kitle indeksi	≥ 30	1
	< 30	0
Kardiyomiyopati	Var	3
	Yok	0
Hipertansiyon	Var	3
	Yok	0
Aritmi	Var	3
	Yok	0
Bazal EKG’de uzama (erkeklerde 450 ms üzeri, kadınlarda 470 ms)	Var	6
	Yok	0
Tiroid bozukluğu	Var	3
	Yok	0
Karaciğer yetmezliği	Var	1
	Yok	0
Nörolojik hastalık	Var	0.5
	Yok	0
Diyabet	Var	0.5
	Yok	0
Serum Potasyum Düzeyi	≤ 3.5 mEq/L	6
	> 3.5 mEq/L	0
Serum Kalsiyum Düzeyi	≤ 2.15 mmol/L	3
	> 2.15 mmol/L	0
CRP	> 5 mg/L	1
	< 5 mg/L	0
eGFR	≤ 30 ml/dk	0.5
	> 30 ml/dk	0
Her bir kategori 1 QTc aralığında uzamaya neden olan ilaç		3
Her bir kategori 2 QTc aralığında uzamaya neden olan ilaç		0.5
Her bir kategori 3 QTc aralığında uzamaya neden olan ilaç		0.25

3.8 QT Risk Hesaplamasında Bilgisayar Destekli Yaklaşım

Tisdale ve RISQ-PATH hesaplamaları için Doç. Dr. Mehmet Zuhuri Arun tarafından geliştirilen QT Aralığı Risk Hesaplayıcı yazılımından yararlanıldı (Bal vd., 2022). İlgili yazılıma Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından yayınlanan güncel ilaç fiyat listelerinden yararlanılarak PostgreSQL

4. Bulgular

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların cinsiyet, yaş bilgileri yanında eğitim durumu, medeni hali ve yaşadığı ortam demografik özellikleri hakkında kategorik veriler kaydedildi. Bu veriler kullanılarak çalışmaya dahil edilen popülasyonun demografik özelliklerini belirlemek amacı ile tanımlayıcı istatistikler gerçekleştirildi (Tablo 7; Tablo 8). Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmaya dahil edilen hastaların büyük bir çoğunluğunu kadın hastaların oluşturduğu görüldü. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 75.72 ± 7.56 olarak bulundu. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında fark yoktu (Tablo 7).

Hastaların eğitim durumları değerlendirildiğinde kadın hastaların yaklaşık %65'inin ilkokul ve altı eğitim düzeyine sahip iken erkeklerde eğitim durumunun kadın hastalara göre göreceli olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 8).

Çalışmaya dahil edilen hastalar medeni hallerine göre gruplandırılarak değerlendirildiğinde erkek hastaların büyük bir bölümünün evli iken kadın hastaların yarısından fazlasının dul ve yine yaklaşık %40'nın evli olduğu belirlendi. Her iki cinsiyet arasında medeni hal dağılımı farklı bulundu. Hastaların yaşadığı ortam sorgulandığında ise erkek hastaların büyük bir bölümünün eşleri ile birlikte yaşarken kadın hastaların yaklaşık %30'unun yalnız yaşadığı belirlendi (Tablo 8).

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

	Ortalama $\pm$ S.S.	Sayı (%)
Cinsiyet		
<i>Kadın</i>	-	130 (% 69.5)
<i>Erkek</i>	-	57 (% 30.5)
Yaş		
	75.72 ± 7.56 (65-96)	
<i>Erkek</i>	75.76 ± 7.62	
<i>Kadın</i>	75.61 ± 7.47	

Tablo 8: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Eğitim Durumu			
	Kadın	Erkek	$P \leq 0.05$ $X^2 = 15.054$
Okur yazar değil	20 (% 15.5)	0 (% 0)	
Okur yazar	12 (% 9.3)	5 (% 8.9)	
İlk okul	53 (% 41.1)	22 (% 39.3)	
Orta okul	8 (% 6.2)	7 (% 12.5)	
Lise	19 (% 14.7)	10 (% 17.9)	
Üniversite	16 (% 12.4)	9 (% 16.1)	
Yüksek lisans ve doktora	1 (% 0.8)	3 (% 5.4)	
Medeni Hali			
	Kadın	Erkek	$P \leq 0.001$ $X^2 = 36.496$
Evli	52 (% 40.3)	48 (% 85.7)	
Dul	71 (% 55)	5 (% 8.9)	
Bekar	2 (% 1.6)	0 (% 0)	
Boşanmış – ayrı yaşıyor	4 (% 3.1)	3 (% 5.4)	
Yaşadığı ortam			
	Kadın	Erkek	$P \leq 0.001$ $X^2 = 34.011$
Yalnız Yaşıyor	41 (% 31.8)	3 (% 5.4)	
Eşi ile	48 (% 37.2)	45 (% 80.4)	
Akraba ile	38 (% 29.7)	6 (% 13.6)	
Bakıcı	2 (% 1.6)	1 (% 1.8)	
Huzurevi	0 (% 0)	1 (% 0.5)	

4.2. Hastaların Ko-morbiditeleri

Çalışmaya dahil olan hastaların dosyalarında yer alan tıbbi öyküleri değerlendirilerek sahip oldukları ko-morbiditeler incelendi. Hastalarda en yaygın ko-morbiditelerin sırasıyla hipertansiyon, üriner inkontinans, diabetes mellitus, hipotiroidizm, osteoporoz, depresyon, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve demans olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9: Tüm hastalarda ko-morbidite varlığı (n=187) ve dağılımları

Kormorbidite	Sayı	Yüzde (%)
Hipertansiyon	136	72.7
Diabetes mellitus	77	41.2
Hipotiroidizm	42	22.5
Osteoporoz	41	21.9
Depresyon	38	23.3
Koroner arter hastalığı	33	17.6
Miyokard infarktüsü	30	16
Demans	29	15.5
Böbrek hastalığı	21	11.2
Hiperlipidemi	16	8.6
Serebrovasküler olay	14	7.5
Kanser	13	7.0
KOAH	11	5.9
Konjestif Kalp Yetmezliği	10	5.3
Peptik ülser	10	5.3
Parkinson	9	4.8
Fekal inkontinans	8	4.3
Periferik vasküler hastalık	7	3.7
Astım	4	2.1
Romatolojik hastalık	4	2.1
Karaciğer hastalığı	2	1.1
Lenfoma	1	0.5
Şizofreni	1	0.5

4.3. İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi

Hastaların kullandıkları ilaç sayıları belirlendi. Çalışmaya katılan hastaların 5.81 ± 3.017 ilaç kullandığı belirlendi. Ayrıca hastaların % 58.3'ünde polifarmasi olduğu görüldü.

4.3.1. Kıvrım diüretik kullanım sıklığı

Hastaların kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde kıvrım diüretik kullanım sıklığı belirlendi. 13 hastanın (% 5.9) kıvrım diüretiği kullandığı belirlendi. Hastalarda kıvrım diüretik olarak sadece furosemid'in kullanıldığı belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10: Kıvrım diüretik kullanımının dağılımı

	QTU Yok	QTU Var
Furosemid	7 (% 53.85)	6 (% 46.15)

4.4. QT Aralığını Uzatıcı İlaç Kullanım Sıklığı

Hastaların kullandıkları ilaçlar değerlendirildi ve CredibleMeds veritabanında yer alan kategorilere göre sınıflandırıldı. Buna göre en sık kategori 3 QT aralığını uzatıcı ilaç kullanımı olduğu görüldü. (Tablo 14). Ayrıca kategori 1 ve kategori 2 ‘de olan en az 1 ilaç kullanan hasta sayısının 59 (% 31.5) olduğu belirlendi.

Tablo 11: Hastalarda QT Aralığını Uzatıcı İlaç Kullanımının Dağılımı

Kategori	Yok	1 ilaç	2 ilaç	2 ilaçtan fazla	Toplam QTU
Kategori 1	144 (% 77)	37 (% 19.8)	6 (% 3.2)	-	43 (% 23)
Kategori 2	166 (% 88.8)	19 (% 10.2)	2 (% 1.1)	-	21 (% 12.2)
Kategori 3	60 (% 32.1)	67 (% 35.8)	45 (% 24.1)	15 (% 6.9)	127 (% 67.9)

43 hastada kategori 1 sınıfına giren 49 ilaç tespit edildi (Tablo 15). En sık donepezil, essitalopram ve sitalopram kullanımının olduğu belirlendi (Tablo 11; Tablo 12).

4.4.1. ATC 3. Düzey’e göre QT Aralığını Uzatıcı İlaçların Dağılımı

İlaçlar 3. Düzey ATC kodlarına göre sınıflandırıldı. Buna göre çalışmaya katılan hastalarda en sık antidepresanlar, anti-demans ilaçları, hidroklorotiyazit ve antipsikotiklerin yaygın olarak yer aldığı belirlendi (Tablo 13).

Tablo 12: QT aralığını uzatan ilaçların ATC 3. Düzey dağılımları

ATC Kodu	Açıklama	Sayı (%)
N06	Psikoanaleptikler (Antidepresanlar, Anti demans ilaçlar)	89 (% 30.78)
C09	Renin anjiyotensin sistemine etkili ilaçlar (Hidroklorotiyazit kombinasyonları)	59 (% 20.42)
A02	Asit ile ilişkili bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçlar	57 (% 19.72)
N05	Psikoleptikler (Fenotiyazinler)	31 (% 10.73)
C03	Diüretikler	20 (% 6.92)
C01	Kalp Tedavisi (Propafenon, Ranolazin)	6 (% 2.07)
G04	Ürolojikler	5 (% 1.73)
P01	Antiprotozoal İlaçlar	5 (% 1.73)
	Diğerleri	17 (% 5.88)

Tablo 13: Hastalarda kategori 1 sınıfına giren QT aralığını uzatıcı ilaçların dağılımı

Etkin Madde	Sayı	Yüzde (%)
Donepezil	19	% 38.78
Essitalopram	15	% 30.61
Sitalopram	5	% 10.20
Hidroksiklorokin	4	% 8,16
Haloperidol	3	% 6,12
Domperidon	1	% 2.04
Klorpromazin	1	% 2.04
Levofloksasin	1	% 2.04

Kategori 2 sınıfına giren ilaç kullanımının kategori 1 kullanımına göre daha az olduğu ve en sık mirtazapin kullanımı olduğu görüldü (Tablo 14).

Tablo 14: Hastalarda kategori 2 sınıfına giren QT aralğını uzatıcı ilaçların dağılımı

Etkin Madde	Sayı	Yüzde (%)
Mirtazapin	4	% 17.39
Alfuzosin	2	% 8.70
Imipramin	2	% 8.70
Klozapin	2	% 8.70
Levetirasetam	2	% 8.70
Tamoksifen	2	% 8.70
Tramadol	2	% 8.70
Venlafaksin	2	% 8.70
Aripiprazol	1	% 4.35
Mianserin	1	% 4.35
Mirabegron	1	% 4,35%
Sunitinib	1	% 4,35%
Tizanidin	1	% 4,35%

Kategori 3 sınıfına giren ilaç kullanımının en fazla olduğu ve en sık hidroklorotiyazit, pantoprazol ve sertralin ve ketiapin kullanımı olduğu görüldü (Tablo 15).

Tablo 15: Hastalarda kategori 3 sınıfına giren QT aralığını uzatıcı ilaçların dağılımı

Etkin Madde	Sayı	Yüzde (%)
Hidroklorotiyazit	62	28,57%
Pantoprazol	33	15,21%
Sertralin	28	12,90%
Ketiapin	17	7,83%
Esomeprazol	14	6,45%
Furosemid	13	5,99%
Lansoprazol	7	3,23%
Trazodon	6	2,76%
Indapamid	5	2,30%
Fluoksetin	4	1,84%
Olanzapin	4	1,84%
Propafenon	4	1,84%
Diltiazem	3	1,38%
Amantadin	2	0,92%
Famotidin	2	0,92%
Hidroksizin	2	0,92%
Metoklopramid	2	0,92%
Paroksetin	2	0,92%
Ranolazin	2	0,92%
Solifenasin	2	0,92%
Amitriptilin	1	0,46%
Metronidazol	1	0,46%
Risperidon	1	0,46%

4.5. QT Aralığını Uzatıcı İlaçların Kullanım Sıklığının ve Polifarmasi

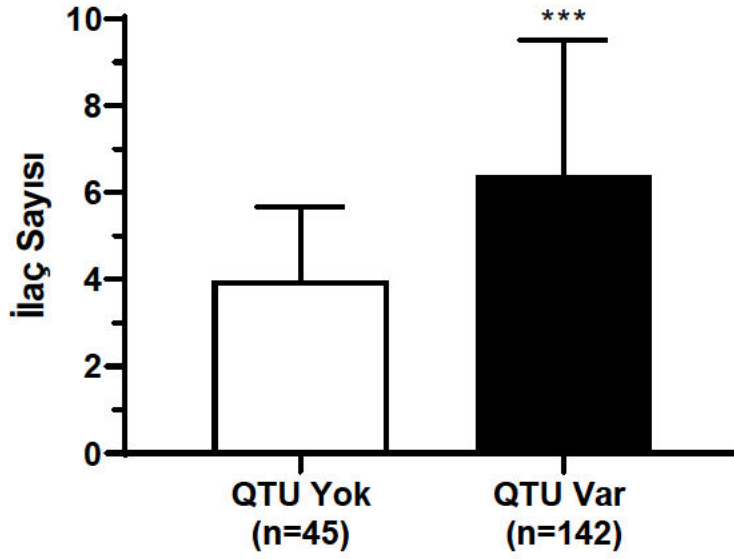
Değerlendirilmesi

En az bir adet QT aralığı uzatıcı ilaç kullanan hastaların ortalama ilaç sayısının hiç QT aralığı uzatıcı ilaç kullanmayan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 16; Şekil 3).

Benzer şekilde QTU ilaç kullanan hastalarda polifarmasi görülme oranı çok daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 17).

Tablo 16: Hiçbir QT aralığı uzatma riski olan ilaç kullanmayan hastalar ile en az bir adet QT aralığı uzatma riski olan ilaç kullanan hastaların ortalama ilaç sayılarının karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. * $P \leq 0.05$; eşleştirilmemiş Student t-testi.

	İlaç Sayısı (Ortalama $\pm$ S.S.)
QT Uzatma Riski İlaç Kullanımı Yok (n=45)	3.98 $\pm$ 1.69
QT Uzatma Riski İlaç Kullanımı Var (n=142)	6.39 $\pm$ 3.11 ***



Şekil 3: Herhangi QT uzatma riski olan ilaç kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların ortalama ilaç sayılarının karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. * $P \leq 0.05$; eşleştirilmemiş Student t-testi.

Tablo 17: Herhangi QT uzatma riski olan ilaç kullanan hastalar ile kullanmayan hastalarda polifarmasi görülme sıklığının karşılaştırılması. Ki-kare testi.

	Polifarmasi Yok	Polifarmasi Var	$P \leq 0.001$ $X^2 = 18.003$
QTUR Kullanımı Yok	31 (% 68.9)	14 (% 31.1)	
QTUR Kullanımı Var	47 (% 33.1)	95 (% 87.2)	

4.6. Tisdale Risk Skoru

EKG verisi olan ve Tisdale risk skoru için gerekli parametreleri eksiksiz tamamlanabilen hastaların Tisdale risk skoru hesaplandı. Bu hesaplama göre tüm hastalardan sadece 4 hasta orta riskli olarak tespit edildi. Tespit edilen bu dört hastada da kategori 1 veya kategori 2 QT aralığını uzatıcı ilaç kullanımı mevcuttu (Tablo 18).

Tablo 18: Hastaların hesaplanan Tisdale risk skoru değerlerinin dağılımı

Risk kategorisi	Sayı (%)
Düşük Risk	142 (% 97.26)
Orta Risk	4 (% 2.74)
Yüksek Risk	-

4.7. RISQ-PATH Skoru

EKG verisi olan ve RISQ-PATH skoru için gerekli parametreleri eksiksiz tamamlanabilen hastalarda hesaplama yapıldı. Bu hesaplama göre hastaların yaklaşık %40'ı orta-yüksek riskli olarak tespit edildi. (Tablo 19).

Tablo 19: Hastaların hesaplanan RISQ-PATH skoru değerlerinin dağılımı

Risk kategorisi	Sayı (%)
Düşük Risk	84 (% 59.15)
Orta - Yüksek Risk	58 (% 40.85)

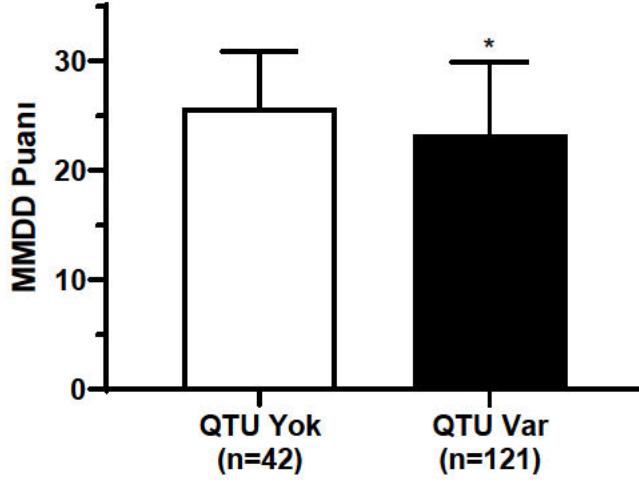
QT uzama riski ilaç kullanımı ve RISQ-PATH skoru sınıflandırılması arasındaki ilişki değerlendirildi. QT uzama riski ilaç kullanımı olmayan hastaların önemli bir bölümünün düşük risk kategorisinde olduğu görüldü (Tablo 20).

Tablo 20: Hastaların hesaplanan RISQ-PATH skoru değerlerinin dağılımı

	Düşük Risk	Orta-Yüksek Risk	$P \leq 0.05$ $X^2 = 6.286$
QTUR Kullanımı Yok	31 (% 79.49)	8 (% 20.51)	
QTUR Kullanımı Var	62 (% 56.88)	47 (% 43.12)	

4.8. Mini Mental Durum Değerlendirmesi ve QT Uzatici İlaç Kullanımı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Hasta kayıtlarından hastalara uygulanan mini mental durum değerlendirme testine ait puanlar toplandı. En az bir QT uzatici ilaç kullanan hastalarda ortalama anlamlı ölçüde daha düşüktü (Şekil 4).



Şekil 4: QT aralığı uzatici ilaç kullanmayan ve kullanan hastalarda mini mental durum değerlendirme (MMDD) puanlarının karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ S.S. olarak verilmiştir. * $P \leq 0.05$; eşleştirilmemiş Student t-testi.

Mini mental durum değerlendirme puanları kategorize edilerek değerlendirildiğinde QT aralığını uzatici ilaç kullanmayan hastaların önemli bir bölümünün normal kategorisinde yer aldığı görülürken, orta-şiddetli demansı olan hastaların yaklaşık %90'ında en az bir QT uzatici ilaç kullanımı olduğu gözlemlendi (Tablo 21).

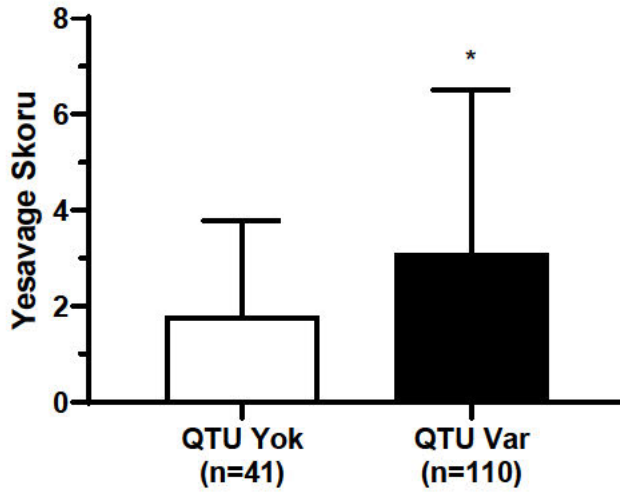
Tablo 21: Mini mental durum değerlendirmesi puanlarına göre sınıflandırıldığında QTU ilaç kullanımının dağılımı. Ki-kare testi.

	QTU Yok	QTU var	Toplam	$P \leq 0.05$ $X^2 = 6.131$
Normal	32 (% 76.2)	65 (% 57)	97 (% 62.2)	
Hafif	6 (% 14.3)	18 (% 15.8)	24 (% 15.4)	
Orta – Şiddetli	4 (% 9.5)	31 (% 27.2)	35 % 22.4)	

4.9. Geriatrik Depresyon Ölçeği Skor Puanı ve QT Uzatıcı İlaç Kullanımı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Hasta kayıtlarından hastalara uygulanan geriatrik depresyon ölçeği testine ait skor puanları kaydedildi. En az bir QT uzatıcı ilaç kullanan hastalarda Yesavage ortalama puanı anlamlı ölçüde daha yüksekti (Şekil 5).

19 hastada geriatrik depresyon ölçeği skor puanı 7'nin üzerinde idi. 7' nin üzerinde puan alan hastalarda sayısal olarak QT ilaç kullanan hastalarda sayısal olarak daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 22).



Şekil 5: QT uzatıcı ilaç kullanmayan ve kullanan hastalarda geriatrik depresyon ölçeği skor puanı (Yesavage) puanlarının karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ S.S. olarak verilmiştir. * $P \leq 0.05$; eşleştirilmemiş Student t-testi.

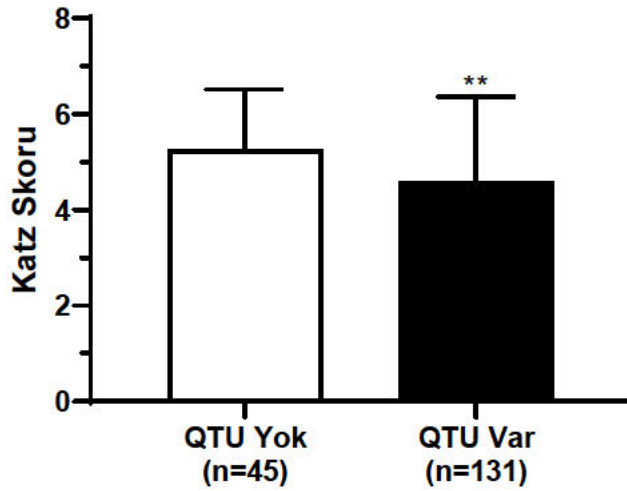
Tablo 22: Geriatrik depresyon ölçeği kesme noktalarına göre QT ilaç kullanımının dağılımı

	QTU Yok	QTU var	Toplam	$P = 0.234$ $\chi^2 = 1.419$
0 – 6	38 (% 92.7)	94 (% 85.5)	132 (% 87.4)	
≥ 7	3 (% 7.3)	16 (%14.5)	19 (% 12.4)	

4.10. Katz Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ve QT Uzatıcı İlaç Kullanımı

Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Hasta kayıtlarından hastaların Katz Temel Günlük Yaşam Aktivite Ölçeği değerlendirmeleri kaydedildi. En az bir QT uzatıcı ilaç kullanan hastalarda ölçek puanı anlamlı ölçüde daha düşük olduğu saptandı (Şekil 6).

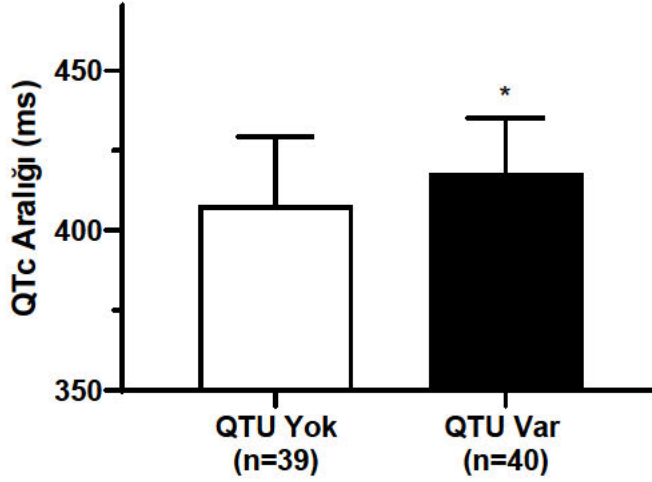


Şekil 6: İlaç öykülerinde hiç QT aralığını uzatma riski olan ilaç kullanımı olmayan (QTU Yok) ile en az bir QT aralığı uzatıcı ilaç kullanan (QTU Var) hastaların ortalama Katz Temel Günlük Yaşam Aktivite Ölçeği Skorlarının karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. ** $P \leq 0.01$; eşleştirilmemiş Student t-testi.

4.11. QT Aralığını Uzatıcı İlaç Kullanımının Ortalama QTc değeri üzerine etkisi

En az bir adet kategori 1 veya kategori 2 QT aralığı uzatıcı ilaç kullanan hastalar (n=40) ortalama QTc değeri, koşullu uzatma riski dahil herhangi bir QT aralığını uzatıcı ilaç kullanmayan hastalardan elde edilen ortalama QTc değeri ile

karşılaştırıldığında QT aralığı uzatma riski olan ilaç kullanan hastaların ortalama QTc değerinin hafif ama istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Şekil 7; Tablo 23).



Şekil 7: İlaç öykülerinde hiç QT aralığını uzatma riski olan ilaç kullanımı olmayan (QTU Yok) ile QTc değerlerinin en az bir QT aralığı uzatıcı ilaç kullanan (QTU Var) hastaların ortalama QTc değerlerinin karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. * $P \leq 0.05$; eşleştirilmemiş Student t-testi.

Tablo 23: QT aralığını uzatabilen ilaç kullanmayan ve kullanan hastaların ortalama QTc değerlerinin karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. * $P \leq 0.05$; eşleştirilmemiş Student t-testi. * $P \leq 0.05$; eşleştirilmemiş Student t-testi.

	Ortalama QTc (ms) $\pm$ S.S.
QTc Aralığını Uzatıcı İlaç Kullanımı Yok (n=39)	407.80 $\pm$ 21.55
QTc Aralığını Uzatıcı İlaç Kullanımı Var (n=40)	417.28 $\pm$ 16.08 *

4.12. QT Aralığı Uzaması Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Erkek ve kadın hastalarda hesaplanan QTc değerleri incelendiğinde 1 kadın hastada ve 3 erkek hastada minör QT aralığı uzaması tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada ciddi QT aralığı uzaması yoktu. Minör QT aralığı uzaması tespit edilen 4 hastada da QT uzamasına neden olabilen en az 1 ilaç mevcuttu (Tablo 24).

Tablo 24: Minör QT aralığı uzaması tespit edilen hastaların özellikleri

Hasta ID	Cinsiyet	Yaş	QTc Değeri (ms)	Tisdale Risk Skoru	RISQ-PATH Skoru	Kullandığı QT Uzatici İlaçlar
44E8B5F0-BFDB-438F-AE87-67D20617C28F	Erkek	78	465	6 (Düşük risk)	15 (Orta-Yüksek)	Haloperidol (Kategori 1) Sitalopram (Kategori 1)
88800C40-6E81-4852-9258-22E89C174063	Erkek	71	453	3 (Düşük risk)	10.25 (Orta-Yüksek)	Sertralin (Kategori 3)
F4F7B1E1-137A-416A-96DA-5AAE1377FC49	Erkek	70	465	3 (Düşük risk)	10.25 (Orta-Yüksek)	Pantoprazol (Kategori 3)
AE1FB23D-95E5-4146-A5CC-D6E4D99B275B	Kadın	88	484	4 (Düşük risk)	15.25 (Orta-Yüksek)	Paroksetin (Kategori 3)

5. Tartışma

Çalışmanın ana değerlendirme noktasında her ne kadar eğitim düzeyini ve sağlık okur yazarlığını değerlendirmek hedeflenmemiş olsa da kadın hastaların okur yazarlık düzeylerinin göreceli olarak düşük olması dikkat çekicidir. Düşük eğitim düzeyi ve sağlık okur yazarlığı ayakta tedavi edilen yaşlı hastalarda ilaç hataları ve advers etkiler için önemli nedenlerden biridir (Caleres vd., 2020). Düşük eğitim düzeyine sahip hastalarda QT aralığını uzatma riski olan ilaçların kullanma talimatlarını doğru şekilde anladığından özellikle emin olmak gerekir. Iyer ve arkadaşlarının bildirdikleri bir olgu sunumunda dofetilid kullanan düşük eğitim düzeyine sahip hastanın kaza ile mutad dozun 20 katını aldığını bildirmişlerdir (Iyer vd., 2012). Elde ettiğimiz veri bu çerçevede değerlendirildiğinde özellikle yaşlı kadın hastalarda QT aralığı uzatma riski olan ilaç kullanımında hastaların eğitim düzeyinin sorgulanmasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Demografik verilerde elde ettiğimiz diğer bir fark ise erkek hastaların büyük çoğunluğunun evli iken kadın hastaların yaklaşık %55'inin dul olduğu belirlendi. Çalışmamızda medeni durumun QT aralığını uzatma riskini değerlendirmek açısından anlamlı olmamakla birlikte bu fark yukarıda eğitim durumunda dikkat çektiğimiz gibi kadın hastalarda ilaç kullanımının daha dikkatli düzenlenmesine yönündeki bulgumuzu güçlendirmektedir. Kalp yetmezliği olan hastalarda medeni durum ve hastaların tedaviye uyumunun değerlendirildiği bir çalışmada evli olmayan hastaların diğer tüm faktörler dışlandığında bile kardiyak olay gelişme riskinin evli hastalara göre iki kat yüksek olduğu bulunmuştur (Wu vd., 2012). Yaşanılan ortam değerlendirildiğinde elde ettiğimiz sonuçlarda bu yöndeki bulgularımızı desteklemektedir.

Ülkemizde yaşlı popülasyon yapısının özellikleri düşünüldüğünde kardiyovasküler olaylara yol açabilen ilaçların kullanımının demografik özellikler ile ilişkisini araştırarak prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin büyük bir kısmı kadın hastalardan oluşmaktadır. Kadınlarda QT aralığı özellikle ilerleyen yaşla birlikte arttığı göz önüne alındığında QT aralığı uzatan ilaçların bu popülasyonda daha dikkatli izlenmesini gerektirmektedir (Heemskerk vd., 2018).

Yapılan çalışmalar QT aralığını uzatan ilaçların yaygın olarak reçetelendiğini göstermektedir. A.B.D.'de yapılan bir çalışmada ayakta tedavi gören hastalara yönelik

hazırlanan 5 milyon reçetenin incelendiği bir kohort çalışmada reçetelerin %23'ünde en az bir QT uzatıcı ilaç olduğu bildirilmiştir (Zenziper Straichman vd., 2017). Ayrıca araştırmacılar QT uzatıcı ilaç reçete edilen hastaların yaklaşık % 9.5'inde birden fazla QT uzatıcı ilaç olduğunu da belirtmişlerdir (Zenziper Straichman vd., 2017).

Diğer yandan, özel hasta gruplarında QT aralığını uzatıcı ilaç kullanım sıklığı değişkenlik gösterebilir. QT aralığı uzaması nedeni ile kardiyoloji yoğun bakımına alınan hastaların önemli bir bölümünde en az bir adet QT uzatıcı ilaç kullanımı söz konusudur (Tisdale vd., 2012). Kanseri hastalarında yapılan bir çok merkezli bir çalışmada hastaların % 92.6'sında en az bir QT aralığı uzatıcı ilaç tespit edilmiştir (Q. Khan vd., 2017).

Yapılan çalışmalarda hastane yatışı yapılan geriyatrik hastalarda QT aralığı uzatıcı ilaç kullanımının oranları yüksek olduğu bildirilmekle birlikte farklı sonuçlar elde edilmektedir (Franchi vd., 2016; Rossi vd., 2021). İtalya'da yapılan bir çalışmada yatış esnasında hastaların yarısında QT aralığı uzatıcı ilaç kullanımı söz konusudur (Franchi vd., 2016). Diğer yandan yine İtalya'da yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise hastaların büyük bir bölümünde (% 89.7'sinde) QT aralığını uzatıcı ilaç kullanımı ve hastaların % 11.9'unda yatış esnasında QT aralığında uzama tespit edilmiştir (Rossi vd., 2021). Araştırmacılar bu çalışmada en yaygın olarak proton pompası inhibitörü, amiodaron, sitalopram ve furosemid kullanıldığını belirlemişlerdir (Rossi vd., 2021).

Ayaktan tedavi gören geriyatrik hastalarda QT aralığı uzatıcı ilaç kullanım sıklığının incelendiği çalışmalar yatan hastalara göre nispeten daha düşüktür. Almanya'da yapılan kohort bir çalışmada ise geriyatrik hastalara ait 130000'in üzerinde reçete incelenmiş ve bu reçetelerin %58.7'sinde reçete de en az bir adet QT uzatıcı ilaç tespit edilmiştir (Schächtele vd., 2016b). İsviçre'de demansı olan geriyatrik hastalarda retrospektif bir çalışma hastaların % 41.6'sının en az bir QT aralığı uzatıcı ilaç kullandığını göstermektedir (Gustafsson vd., 2023). Çok merkezli farklı polikliniklere başvuran 65 yaş üstü hastaların reçetelerinin değerlendirildiği bir çalışmada yine hastaların % 58.5'inin en az bir QT uzatıcı ilaç kullanıldığı bildirilmiştir (Al-Azayzih vd., 2018). Diğer yandan Brezilya'da üçüncü basamak bir hastanenin geriyatri polikliniğinde yapılan bir çalışmada hastaların % 33.1'inin en az bir QT aralığını uzatıcı ilaç kullandığı bildirilmiştir (Prado vd., 2017).

Çalışmamız geriatrik popülasyonu dikkate almaktadır ve bildirilen hastaların % 31.5’inde en az bir QT uzatıcı ilaç kullanımı mevcuttur. İsviçre ve Almanya’da yapılan çalışmalara göre ilaç kullanım sıklığı yine yüksek olmakla birlikte daha düşüktür. Öncelikle Almanya ve İsviçre’de yapılan çalışmalarda çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması daha yüksekti (Gustafsson vd., 2023; Schächtele vd., 2016b). Ayrıca bu çalışmaların hiç biri tek merkezli değildi ve geriatri kliniğinde gerçekleştirilmemişti. Demans ko-morbidite oranı daha düşüktü. Çalışmamız üçüncü basamak sağlık kuruluşunda geriatri uzmanlarının hizmet verdiği bir poliklinikte gerçekleştirilmiştir. Hastaların poliklinikte önceki başvurularında bu uzman hekimler tarafından riskten kaçınmak için ilaç tedavileri düzenlenmiş olabilir. Prado ve arkadaşlarının Brezilya’da bizim çalışmamıza benzer koşullarda gerçekleştirdikleri prospektif çalışmanın sonuçları ile elde ettiğimiz sonuçların benzer olması farklılığın bundan kaynaklandığına işaret etmektedir. Tek merkezli kesitsel olması bu farka katkı sağlamış olabilir. Ülkemizde geriatrik hastalarda ayakta tedavide QT ilaç kullanım sıklığını belirlemek özellikle birinci basamağı kapsayan ileri prospektif çalışmalar ülkemizde QT aralığı uzatıcı ilaç kullanım sıklığı ve QT uzama risk faktörlerinin net olarak belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada QT uzatıcı ilaç kullanan hastalarda ortalama ilaç sayısı ve polifarmasi sıklığı belirgin derecede yüksek bulundu. Elde ettiğimiz bu bulgu diğer çalışmalarda bildirilen sonuçlar ile de uyumludur (Das vd., 2021; Saqlain vd., 2020; Stuhlec vd., 2021). Bu sonuca göre polifarmasi varlığı bilinen hastalarda QT ilaç kullanımının sorgulanması, hastaların bu yönden değerlendirmesinin faydalı olacağını göstermektedir.

QT aralığını uzatabilen ilaç kullanımı beklenildiği gibi QT aralığında her zaman klinik sonuçları olmasa da değişmeye neden olabildiği bildirilmektedir. Toplumdan kazanılmış pnömoni enfeksiyonu olan ve moksifloksasin kullanan yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada 72. Saatte hastaların ortalama QTc değerlerinin 6.4 ± 23.2 uzadığı bulunmuştur (Morganroth vd., 2005). Ciddi QT aralığı uzaması meydana gelen ve hastaneye yatan hastalarda risk faktörlerinin açıklanmaya çalışıldığı bir çalışmada hastaların % 69’unda QT aralığını uzatan ilaç kullandığı bulunmuştur (Laksman vd., 2014). Hastane başvurusu takiben rutin EKG kayıtları alınanan 100,000’in üzerinde hastanın aldığı ilaçlar ve laboratuvar verilerinin analiz edildiği bir çalışmada en az bir QT aralığı uzatıcı ilaç kullanımının ortalama QTc değerini 11.03 ms artırdığı

bulunmuştur (Heemserk vd., 2018). Heemserk ve arkadaşlarının bu kapsamlı çalışmasında ayrıca eş zamanlı kıvrım diüretik kullanımı ve kadın olmak ilave risk faktörleri olarak belirlenmiştir (Heemserk vd., 2018). Elde ettiğimiz sonuçlar da bu çalışmalarla uyumludur. Çalışmaya dahil edilen popülasyonda en az bir kategori 1 veya 2 ilaç kullanımının olması QTc aralığının yaklaşık istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaklaşık 10 ms artırmıştır.

Erkeklerde 450 ms'nin altında kadınlarda ise 460-480 ms'nin altında QT aralığı değerleri normal kabul edilir (Rautaharju vd., 2009). Kardiyak iyon kanallarının aktivitesi yaş, seks hormonu düzeyleri, hızlı değişen elektrolit dengesi, böbrek fonksiyonlarında azalma gibi faktörler nedeni ile değişiklik gösterebilir (Khatib vd., 2021; Naserallallah vd., 2023; Prado vd., 2017; Sedlak vd., 2012). Bu gibi değişkenlikler nedeni ile geriatrik hastalarda QT uzaması için kesim noktası belirlemek güç olabilir. Ayrıca, QT aralığında her 10 ms'lik uzama TdP gelişme riskini % 5 ila 7 oranında arttırabilir (Das vd., 2021; Tomaselli Muensterman & Tisdale, 2018; Trinkley vd., 2013). QT aralığında 10 ila 20 ms uzamanın TdP'yi indüklemesi ile ilgili risk göz önüne alınması önerilmekle birlikte yüksek risk kabul edilmemektedir (Trinkley vd., 2013). Geriatrik hastalarda riskin ne kadar uzamada meydana geldiğine yönelik özgül çalışmalar olmadığından ve yukarıda bahsettiğimiz gibi normal QT aralığı sınırı belirlemesi net olmadığından elde ettiğimiz QT aralığındaki yaklaşık 10 ms'lik uzama hastalarda dikkat edilmesi gereklidir.

QT uzaması TdP riski dışında ko-morbiditelerle ilişkili olarak başka klinik sonuçlara da yol açabilir. Geriatrik hastalarda multi morbidite sıklıkla görülür. Çalışmamızda beklendiği gibi hipertansiyon ko-morbiditesi oldukça yaygındır. Hipertansif ve/veya obezite sol ventrikül hipertrofisi ve diğer kardiyovasküler risklerin artmasının yanı sıra uzamış QT aralığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle özellikle yeni hipertansiyon tanısı almış ve QT aralığı uzamış hastalarda kardiyovasküler riskin arttığı da bildirilmiştir (Akintunde vd., 2012).

Çalışmamızda 4 hastada genel kabul sınırlarının üzerinde QT aralığında uzama tespit edilmiştir. Bu hastaların hepsinde QT aralığında uzatıcı ilaç kullanıyor olması QT aralığı uzatan ilaçların klinik sonuçlarını göstermesi bakımından önemlidir. İlginç olarak çalışmamızda QT aralığı uzaması meydana gelen hastaların 3'ü erkektir. Belli durumlarda erkeklerde ilaca bağlı QT aralığında uzamanın daha yaygın olduğu

bildirilmekle birlikte gerçek durumun belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Choi vd., 2018).

Ciddi mortalite morbiditeye sahip tıbbi durumlarda riskin boyutunu tahmin etmek ve risk azaltma stratejilerini belirlemek için geliştirilen çeşitli risk skorlama sistemleri pratikte klinisyenlere büyük kolaylık sağlar. Günümüzde veri madenciliği, makine öğrenmesi gibi kavramlar bu alanda ön plana çıkmaktadır (Cuocolo vd., 2019; Flaks-Manov vd., 2022). QT aralığının uzama riskinin değerlendirilmesinde kullanılan belli başlı risk skorlama sistemleri vardır. Çalışmamızda geriatrik hastalarda QT aralığı riskinin değerlendirilmesi için pratikte yaygın olarak kullanılan Tisdale risk skoru ve daha yakın zamanda geliştirilen RISQ-PATH skorlamaları kullanılmıştır (Tisdale vd., 2013; Vandael vd., 2017). Çalışmamızda kullandığımız bu skorlama sistemleri yanında Mayo Clinic retrospektif bir çalışma ile pro-QTc skor sistemini geliştirmiştir (Haugaa vd., 2013). Tisdale risk skoru sistemi üniversite 3. basamak hastanesinde kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde geliştirilmiştir (Tisdale vd., 2013; Tomaselli Muensterman & Tisdale, 2018). RISQ-PATH risk skoru da yine Belçika'da 3. Basamak bir üniversite hastanesinde haloperidol veya QTc aralığını uzatıcı antibiyotik/antifungal ilaç kullanan hastalar temel alınarak geliştirilmiştir (Vandael vd., 2017). RISQ-PATH Tisdale skorlama sisteminden farklı olarak daha fazla klinik parametreyi dikkate alır. Ayrıca Credible meds QT uzatıcı ilaç sınıflandırmasına bağlı olarak her bir ilaca belli ağırlıkta puan verir. Hassasiyeti yüksek olmakla birlikte özgüllüğü düşüktür. Çalışmamızda Tisdale risk skorlama sistemi sadece 4 hastayı orta riskli belirlerken, RISQ-PATH hastaların yaklaşık %40'ında orta-yüksek risk olduğunu göstermektedir. Her iki skorlama sisteminde elde edilen uyumsuzluğun çeşitli nedenleri olabilir. Öncelikle her iki skorlama sistemi de yukarıda özetlediğimiz gibi farklı kliniklerde yatan farklı hasta gruplarındaki risk değerlendirmesi amacı ile geliştirilmiştir ve bu risk skorlama sistemleri ayakta tedavi gören hastalarda riski belirlemek için yeterli olmayabilir. Örneğin, düşük Tisdale risk skoru olan ve hidroksiklorokin reçete edilen bir hastada 3. Dozu takiben QT aralığında ciddi bir artış meydana gelmiştir (Chinitz vd., 2020). Çalışmamızda da görüldüğü üzere her iki risk skoru sisteminde ayakta tedavide geriatrik hastalarda risk değerlendirmesine tam uyumlu olduğunu söylemek zordur. Ayakta veya yatarak tedavi gören geriatrik hastalarda hangi skor sisteminin daha spesifik ve hassas olduğunu belirlemek için bazal EKG düzeylerinin değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Geriatrik hastalarda ayakta ve yatan hastalar için bu popölasyona özgü yeni bir skorlama sistemi de geliştirilmesi için hekimlerin ve eczacıların karar verme süreçlerine katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte çalışmamızda anlamlı kabul edilen QT uzaması olan 4 hastada Tisdale düşük risk belirtirken, RISQ-PATH orta-yüksek risk olarak tespit etmiştir. RISQ-PATH'in ko-morbiditeleri dikkate alması ve her bir QT uzatıcı ilacı ağırlıklı puanlaması nedeni ile polifarmasinin zaten yaygın olduğu bu popölasyon için daha uygun bir araç olduğuna işaret etmektedir.

Kapsamlı geriatrik değerlendirme sırasında sıklıkla kullanılan bazı ölçekler ile QT ilaç kullanımı sıklığı arasındaki ilişki de çalışmamızda araştırılmıştır.

Mini mental durum puanı QT uzatıcı ilaç kullanan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Kategori 1'de yer alan donepezil'in buna katkısı büyük olmakla birlikte sadece 19 hastada donepezil kullanımı mevcut iken, 59 hastada mini mental durum değerlendirmesi hafif ve orta şiddetli kategorisinde yer almakta idi. Bu durum MMDD skoru düşük hastalarda donepezil yanında antipsikotik ilaç kullanımı ve sitalopram, essitalopram kullanımının da yaygın olduğuna işaret etmektedir. Elde ettiğimiz bu sonuç demanslı hastalarda yapılan diğer çalışmalar ile de uyumludur (Gustafsson vd., 2023; Schächtele vd., 2016b). Kognitif fonksiyonu bozulmuş yaşlılar QT aralığında uzamaya daha yatkın olabilir (Danese vd., 2019). Demanslı yaşlılarda eş zamanlı birden fazla QT ilaç kullanımı mortalite riskinde de artmaya neden olabilir (Bo vd., 2019).

Katz günlük yaşam aktivitesi ölçeği QT uzatıcı ilaç kullanan hastalarda daha düşük çıkmıştır. Yaptığımız literatür araştırmalarında Katz skoru ve QT ilaç kullanım sıklığının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu ilişkinin aydınlatılması bağımlılığı artan grupta sık kullanılan QT aralığı uzatıcı ilaçların daha net belirlenmesi için daha geniş kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Diğer yandan Katz günlük yaşam aktivitesi ölçeği puanı düşük olan hastaların QT aralığı uzatıcı ilaç kullanımı bakımından sorgulanması ihtiyatlı bir yaklaşım olabilir.

6. Sonuç ve Öneriler

Çalışmamız üçüncü basamak sağlık kuruluşunda geriatrik hasta polikliniğinde gerçekleştirilmiş olup, hasta popülasyonunda QT uzatıcı ilaç kullanan hastalarda ortalama ilaç sayısı ve polifarmasi sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuca göre polifarmasi varlığı bilinen hastalarda QT ilaç kullanımının sorgulanması, hastaların bu yönden değerlendirilmesinin faydalı olacağını göstermiştir.

Bu çalışmada QT uzatıcı ilaç kullanan hastalarda ortalama ilaç sayısı ve polifarmasi sıklığı belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen popülasyonda en az bir kategori 1 veya 2 ilaç kullanımının olması QTc aralığını anlamlı olarak yaklaşık 10 ms artırmıştır.

Tisdale risk ortalama skoru ile 4 hastada genel kabul sınırlarının üzerinde QT aralığında uzama tespit edilmiştir. RISQ-PATH ile ise hastaların yaklaşık %40'ında orta-yüksek risk olduğunu gösterilmektedir. RISQ-PATH'in ko-morbiditeleri dikkate alması ve her bir QT uzatıcı ilacı ağırlıklı puanlaması nedeni ile polifarmasinin zaten yaygın olduğu bu popülasyon için daha uygun bir araç olduğuna işaret etmektedir. Bu hastaların hepsinde QT aralığında uzatıcı ilaç kullanıyor olması QT aralığı uzatan ilaçların klinik sonuçlarını göstermesi bakımından önemlidir.

Çalışmamızdaki hasta grubunda hipertansiyon ko-morbiditesi oldukça yaygındır. Hipertansif ve/veya obezite sol ventrikül hipertrofisi ve diğer kardiyovasküler risklerin artmasının yanı sıra uzamış QT aralığı ile ilişkili bulunmuştur. Mini mental durum puanı QT uzatıcı ilaç kullanan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Donepezil kullanımının buna katkısı büyük olmakla birlikte sadece 19 hastada donepezil kullanımı mevcut iken, 59 hastada mini mental durum değerlendirmenin hafif ve orta şiddetli kategorisinde olması; donepezil yanında antipsikotik ilaç kullanımı ve sitalopram, essitalopram kullanımının da yaygın olduğuna işaret etmektedir.

Katz günlük yaşam aktivitesi ölçeği QT uzatıcı ilaç kullanan hastalarda daha düşük çıkmıştır. Yaptığımız literatür araştırmalarında Katz skoru ve QT ilaç kullanım sıklığının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamış olup bu ilişkinin aydınlatılması için daha geniş kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Ülkemizde geriatrik hasta tedavilerinde QT aralığını uzatan ilaçların kullanım sıklığını ve QT aralığını uzatan risk faktörlerini belirlemek için, özellikle birinci basamak ayaktan tedavi gören hastalarda, ileri prospektif çalışmaların yapılması önerilmektedir.

7. Kaynaklar

- Abildskov, J. A., & Lux, R. L. (1997). Mechanisms in Adrenergic Dependent Onset of Torsades de Pointes. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 20(1), 88-94. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb04816.x>
- Akintunde, A. A., Oyedeji, A. T., Familoni, O. B., Ayodele, O. E., & Opadijo, O. G. (2012). QT Interval prolongation and dispersion: Epidemiology and clinical correlates in subjects with newly diagnosed systemic hypertension in Nigeria. *Journal of cardiovascular disease research*, 3(4), 290-295. <https://doi.org/10.4103/0975-3583.102705>
- Aktürk, G., & Kalkan, Ş. (2019). Drug-Induced QT Interval Prolongation: Mechanisms, Risk Factors, Genetics and Clinical Management. *The Journal of Basic and Clinical Health Sciences*. <https://doi.org/10.30621/jbachs.2019.712>
- Al-Azayzih, A., Gharaibeh, S., Jarab, A. S., & Mukattash, T. L. (2018). Prevalence of Torsades de Pointes inducing drugs usage among elderly outpatients in North Jordan Hospitals. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(8), 1146-1154. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.07.002>
- Antzelevitch, C., & Shimizu, W. (2002). Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Current Opinion in Cardiology*, 17(1), 43-51. <https://doi.org/10.1097/00001573-200201000-00007>
- Bal, H., Ertuna, E., Koçak, F., & Arun, M. (2022, Mart 9). QT Aralığı Uzama Riskinin Hızlı Değerlendirilmesi İçin Yazılım Geliştirilmesi. 8. *Ulusal Hastane ve Kamu Eczacıları Kongresi*.
- Barbey, J. T., & Roose, S. P. (1998). SSRI safety in overdose. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 15, 42-48.
- BAZETT, H. C. (1997). AN ANALYSIS OF THE TIME-RELATIONS OF ELECTROCARDIOGRAMS. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2(2), 177-194. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.x>
- Beitland, S., Platou, E. S., & Sunde, K. (2014). Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 58(3), 266-272. <https://doi.org/10.1111/aas.12257>
- Bo, M., Ceccofiglio, A., Mussi, C., Bellelli, G., Nicosia, F., Riccio, D., Martone, A. M., Langellotto, A., Tonon, E., Tava, G., Boccardi, V., Abete, P., Tibaldi, M., Aurucci, M. L., Fonte, G., Falcone, Y., & Ungar, A. (2019). Prevalence,

- predictors and clinical implications of prolonged corrected QT in elderly patients with dementia and suspected syncope. *European Journal of Internal Medicine*, 61, 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.011>
- Caleres, G., Modig, S., Midlöv, P., Chalmers, J., & Bondesson, Å. (2020). Medication Discrepancies in Discharge Summaries and Associated Risk Factors for Elderly Patients with Many Drugs. *Drugs - Real World Outcomes*, 7(1), 53-62. <https://doi.org/10.1007/s40801-019-00176-5>
- Calò, L., Sciarra, L., Lamberti, F., Loricchio, M. L., Castro, A., Bianconi, L., Pandozi, C., Gaita, F., & Santini, M. (2003). Electropharmacological effects of antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation termination. Part I: Molecular and ionic fundamentals of antiarrhythmic drug actions. *Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology*, 4(7), 430-441.
- Chinitz, J., Goyal, R., Morales, D. C., Harding, M., Selim, S., & Epstein, L. (2020). Use of a Smartwatch for Assessment of the QT Interval in Outpatients with Coronavirus Disease 2019. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 11(9), 4219-4222. <https://doi.org/10.19102/icrm.2020.1100904>
- Choi, Y., Lim, H.-S., Chung, D., Choi, J., & Yoon, D. (2018). Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *BioMed Research International*, 2018, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2018/1574806>
- Cook, N. S. (1988). The pharmacology of potassium channels and their therapeutic potential. *Trends in Pharmacological Sciences*, 9(1), 21-28. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(88\)90238-6](https://doi.org/10.1016/0165-6147(88)90238-6)
- Cuocolo, R., Perillo, T., De Rosa, E., Ugga, L., & Petretta, M. (2019). Current applications of big data and machine learning in cardiology. *Journal of geriatric cardiology: JGC*, 16(8), 601-607. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.002>
- Danese, A., Federico, A., Martini, A., Mantovani, E., Zucchella, C., Tagliapietra, M., Tamburin, S., Cavallaro, T., Marafioti, V., Monaco, S., & Turri, G. (2019). QTc Prolongation in Patients with Dementia and Mild Cognitive Impairment: Neuropsychological and Brain Imaging Correlations. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72(4), 1241-1249. <https://doi.org/10.3233/JAD-190632>
- Das, B., Ramasubbu, S. K., Agnihotri, A., Kumar, B., & Rawat, V. S. (2021). Leading 20 drug–drug interactions, polypharmacy, and analysis of the nature of risk

- factors due to QT interval prolonging drug use and potentially inappropriate psychotropic use in elderly psychiatry outpatients. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 15, 1753944721105888. <https://doi.org/10.1177/17539447211058892>
- Detweiler, D. K., & Patterson, D. F. (2006). THE PREVALENCE AND TYPES OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN DOGS*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 127(1), 481-516. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb49421.x>
- Donger, C., Denjoy, I., Berthet, M., Neyroud, N., Cruaud, C., Bennaceur, M., Chivoret, G., Schwartz, K., Coumel, P., & Guicheney, P. (1997). *KVLQT1* C-Terminal Missense Mutation Causes a Forme Fruste Long-QT Syndrome. *Circulation*, 96(9), 2778-2781. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.2778>
- Drew, B. J., Ackerman, M. J., Funk, M., Gibler, W. B., Kligfield, P., Menon, V., Philippides, G. J., Roden, D. M., & Zareba, W. (2010). Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *Circulation*, 121(8), 1047-1060. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704>
- El-Sherif, N., Turitto, G., & Boutjdir, M. (2017). Congenital Long QT syndrome and torsade de pointes. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 22(6), e12481. <https://doi.org/10.1111/anec.12481>
- Flaks-Manov, N., Shadmi, E., Yahalom, R., Perry-Mezre, H., Balicer, R. D., & Srulovici, E. (2022). Identification of elderly patients at risk for 30-day readmission: Clinical insight beyond big data prediction. *Journal of Nursing Management*, 30(8), 3743-3753. <https://doi.org/10.1111/jonm.13495>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Franchi, C., Ardoino, I., Rossio, R., Nobili, A., Biganzoli, E. M., Marengoni, A., Marcucci, M., Pasina, L., Tettamanti, M., Corrao, S., & Mannucci, P. M. (2016). Prevalence and Risk Factors Associated with Use of QT-Prolonging Drugs in Hospitalized Older People. *Drugs & Aging*, 33(1), 53-61. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0337-y>

- García-Fuertes, D., Villanueva-Fernández, E., & Crespín-Crespín, M. (2015). Drug-Induced Long-QT and Torsades de Pointes in Elderly Polymedicated Patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.5935/abc.20150069>
- Gustafsson, M., Altufaili, M., & Sjölander, M. (2023). Prevalence of Drugs and Drug Combinations that Increase Risk of Prolonged QT Time Among People with Major Neurocognitive Disorder Living in Sweden: A Cross-Sectional Registry Study. *Drugs - Real World Outcomes*, 10(1), 61-68. <https://doi.org/10.1007/s40801-022-00341-3>
- Haugaa, K. H., Bos, J. M., Tarrell, R. F., Morlan, B. W., Caraballo, P. J., & Ackerman, M. J. (2013). Institution-Wide QT Alert System Identifies Patients With a High Risk of Mortality. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(4), 315-325. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.013>
- Heemskerk, C. P. M., Pereboom, M., van Stralen, K., Berger, F. A., van den Bemt, P. M. L. A., Kuijper, A. F. M., van der Hoeven, R. T. M., Mantel-Teeuwisse, A. K., & Becker, M. L. (2018). Risk factors for QTc interval prolongation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(2), 183-191. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2381-5>
- Isbister, G. K. (2015). Risk assessment of drug-induced QT prolongation. *Australian Prescriber*, 38(1), 20-24. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.003>
- Iyer, P. S., Neufeld, R. J., Giambra, T., & Norgard, N. B. (2012). Dofetilide Overdose—A Case of Unintentional Ingestion Due to Misinterpretation of the Dose. *Journal of Pharmacy Technology*, 28(6), 258-263. <https://doi.org/10.1177/875512251202800606>
- Jha, M. K., Rush, A. J., & Trivedi, M. H. (2018). When Discontinuing SSRI Antidepressants Is a Challenge: Management Tips. *American Journal of Psychiatry*, 175(12), 1176-1184. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18060692>
- Johnell, K., & Klarin, I. (2007). The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly. *Drug Safety*, 30(10), 911-918. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730100-00009>
- Kannankeril, P. J., & Roden, D. M. (2007). Drug-induced long QT and torsade de pointes: recent advances. *Current Opinion in Cardiology*, 22(1), 39-43. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32801129eb>

- Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). Studies of Illness in the Aged The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function Downloaded From: by a UNIVERSITY OF ADELAIDE LIBRARY User on 10/08/2017 Table 1.—Index of Independence in Activities of Daily Living. *Jama*, 185(12), 914-919.
- Khan, I. A. (2002). Long QT syndrome: Diagnosis and management. *American Heart Journal*, 143(1), 7-14. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120295>
- Khan, Q., Ismail, M., & Khan, S. (2017). Frequency, characteristics and risk factors of QT interval prolonging drugs and drug-drug interactions in cancer patients: a multicenter study. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 18(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0181-2>
- Khatib, R., Sabir, F. R. N., Omari, C., Pepper, C., & Tayebjee, M. H. (2021). Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1149), 452-458. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
- Laksman, Z., Momciu, B., Seong, Y. W., Burrows, P., Conacher, S., Manlucu, J., Leong-Sit, P., Gula, L. J., Skanes, A. C., Yee, R., Klein, G. J., & Krahn, A. D. (2014). A Detailed Description and Assessment of Outcomes of Patients with Hospital Recorded QTc Prolongation. *American Journal of Cardiology*, 115(7), 907-911. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.016>
- Maison, O., de la Gastine, B., Dayot, L., & Goutelle, S. (2017). Prevalence and Risk Factors of Drug-Associated Corrected QT Prolongation in Elderly Hospitalized Patients: Results of a Retrospective Analysis of Data Obtained Over 6 Months. *Drugs & Aging*, 34(7), 545-553. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0467-5>
- Morganroth, J., DiMarco, J. P., Anzueto, A., Niederman, M. S., & Choudhri, S. (2005). A Randomized Trial Comparing the Cardiac Rhythm Safety of Moxifloxacin vs Levofloxacin in Elderly Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Chest*, 128(5), 3398-3406. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3398>
- Mortensen, E., Yang, T., & Refsum, H. (1993). Potassium Channel Blockade as an Antiarrhythmic Principle. *Cardiovascular Drug Reviews*, 11(3), 370-384. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.1993.tb00196.x>
- Moss, A. J., Schwartz, P. J., Crampton, R. S., Tzivoni, D., Locati, E. H., MacCluer, J., Hall, W. J., Weitkamp, L., Vincent, G. M., & Garson, A. (1991). The long QT

- syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*, 84(3), 1136-1144. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.3.1136>
- Nachimuthu, S., Assar, M. D., & Schussler, J. M. (2012). Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 3(5), 241-253. <https://doi.org/10.1177/2042098612454283>
- Naseralallah, L., Khatib, M., Al-Khulaifi, A., & Danjuma, M. (2023). Prevalence and global trends of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. İçinde *Frontiers in Pharmacology* (C. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1122898>
- Oesterheld, J. (1996). TCA CARDIOTOXICITY: THE LATEST. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(6), 701-702. <https://doi.org/10.1097/00004583-199606000-00006>
- Postema, P. G., De Jong, J. S. S. G., Van der Bilt, I. A. C., & Wilde, A. A. M. (2008). Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: Teach the tangent. *Heart Rhythm*, 5(7), 1015-1018. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.03.037>
- Prado, N. F. V. do, Turini, A. E., Bollis, G. T., Linhares, F., Tieppo, A., Devens, L. T., & Morelato, R. L. (2017). Analysis of the QT interval prolongation and pharmaceuticals in elderly patients in ambulatory care. *Geriatrics, Gerontology and Aging*, 11(2), 99-102. <https://doi.org/10.5327/Z2447-211520171700005>
- Pratt, C. M., Ruberg, S., Morganroth, J., McNutt, B., Woodward, J., Harris, S., Ruskin, J., & Moyé, L. (1996). Dose-response relation between terfenadine (Seldane) and the QTc interval on the scalar electrocardiogram: Distinguishing a drug effect from spontaneous variability. *American Heart Journal*, 131(3), 472-480. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(96\)90525-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(96)90525-6)
- Priori, S. G., Napolitano, C., & Schwartz, P. J. (1999). Low Penetrance in the Long-QT Syndrome. *Circulation*, 99(4), 529-533. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.4.529>
- Rautaharju, P. M., Surawicz, B., & Gettes, L. S. (2009). AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(11), 982-991. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.014>

- RODEN, D. M. (1998). Taking the “Idio” out of “Idiosyncratic”: Predicting Torsades de Pointes. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 21(5), 1029-1034. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb00148.x>
- RODEN, D. M. (2000). The pause that refreshes, or does it? Mechanisms in torsades de pointes. *Heart*, 84(3), 235-237. <https://doi.org/10.1136/heart.84.3.235>
- Roden, D. M. (2008). Cellular basis of drug-induced torsades de pointes. *British Journal of Pharmacology*, 154(7), 1502-1507. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.238>
- Rossi, M., Marzi, F., Natale, M., Porceddu, A., Tuccori, M., Lazzerini, P. E., Laghi-Pasini, F., & Capecchi, P. L. (2021). Drug-Associated QTc Prolongation in Geriatric Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study in Internal Medicine. *Drugs - Real World Outcomes*, 8(3), 325-335. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00234-x>
- Saqlain, M., Ahmed, Z., Butt, S. A., Khan, A., Ahmed, A., & Ali, H. (2020). Prevalence of potentially inappropriate medications use and associated risk factors among elderly cardiac patients using the 2015 American Geriatrics Society beers criteria. *Drugs and Therapy Perspectives*, 36(8), 368-376. <https://doi.org/10.1007/s40267-020-00747-5>
- Schächtele, S., Tümena, T., Gaßmann, K.-G., Fromm, M. F., & Maas, R. (2016a). Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. *PLOS ONE*, 11(5), e0155649. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155649>
- Schächtele, S., Tümena, T., Gaßmann, K.-G., Fromm, M. F., & Maas, R. (2016b). Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. *PLOS ONE*, 11(5), e0155649. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155649>
- Sedlak, T., Shufelt, C., Iribarren, C., & Merz, C. N. B. (2012). Sex Hormones and the QT Interval: A Review. *Journal of Women's Health*, 21(9), 933-941. <https://doi.org/10.1089/jwh.2011.3444>
- Shah, B. M., & Hajjar, E. R. (2012). Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndromes. *Clinics in Geriatric Medicine*, 28(2), 173-186. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.002>

- Stuhec, M., Flegar, I., Zelko, E., Kovačič, A., & Zabavnik, V. (2021). Clinical pharmacist interventions in cardiovascular disease pharmacotherapy in elderly patients on excessive polypharmacy: A retrospective pre-post observational multicentric study. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 133(15-16), 770-779. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01801-y>
- Tisdale, J. E., Jaynes, H. A., Kingery, J. R., Mourad, N. A., Trujillo, T. N., Overholser, B. R., & Kovacs, R. J. (2013). Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 6(4), 479-487. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152>
- Tisdale, J. E., Wroblewski, H. A., Overholser, B. R., Kingery, J. R., Trujillo, T. N., & Kovacs, R. J. (2012). Prevalence of QT Interval Prolongation in Patients Admitted to Cardiac Care Units and Frequency of Subsequent Administration of QT Interval-Prolonging Drugs. *Drug Safety*, 35(6), 459-470. <https://doi.org/10.2165/11598160-000000000-00000>
- Tomaselli Muensterman, E., & Tisdale, J. E. (2018). Predictive Analytics for Identification of Patients at Risk for QT Interval Prolongation: A Systematic Review. İçinde *Pharmacotherapy* (C. 38, Sayı 8, ss. 813-821). Pharmacotherapy Publications Inc. <https://doi.org/10.1002/phar.2146>
- Towbin, J. A., & Vatta, M. (2001). Molecular biology and the prolonged QT syndromes. *The American Journal of Medicine*, 110(5), 385-398. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00715-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00715-4)
- Trinkley, K. E., Lee Page, R., Lien, H., Yamanouye, K., & Tisdale, J. E. (2013). QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Current Medical Research and Opinion*, 29(12), 1719-1726. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.840568>
- Vandael, E., Vandenberg, B., Vandenberghe, J., Spriet, I., Willems, R., & Foulon, V. (2017). Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 39(2), 424-432. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0446-2>
- Vrdoljak, D., & Borovac, J. A. (2015). Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Medica Academica*, 44(2), 159. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.142>

- Waleekhachonloet, O., Limwattananon, C., & Rattanachotphanit, T. (2019). Coprescription of QT interval-prolonging antipsychotics with potentially interacting medications in Thailand. *Therapeutic advances in drug safety*, 10, 2042098619854886. <https://doi.org/10.1177/2042098619854886>
- Woosley, R., Heise, C., Gallo, T., Woosley, D., & Romero, K. (2023). *QT Drugs List*. AZCERT, Inc. 1457 E. Desert Garden Dr., Tucson, AZ 85718.
- Woosley, R. L., Chen, Y., Freiman, J. P., & Gillis, R. A. (t.y.). Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA*, 269(12), 1532-1536.
- Wu, J.-R., Lennie, T. A., Chung, M. L., Frazier, S. K., Dekker, R. L., Biddle, M. J., & Moser, D. K. (2012). Medication adherence mediates the relationship between marital status and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *Heart & Lung*, 41(2), 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2011.09.009>
- Yesavage, J. A., & Sheikh, J. I. (2015). 9 / Geriatric Depression Scale (GDS) SIGERIATRIC DEPRESSION Recent Evidence and Development of a Shorter Version. *Clinical gerontology: A guide to assessment and intervention*, 7115(November), 165-173. <https://doi.org/10.1300/J018v05n01>
- Zenziper Straichman, Y., Kurnik, D., Matok, I., Halkin, H., Markovits, N., Ziv, A., Shamiss, A., & Loebstein, R. (2017). Prescriber response to computerized drug alerts for electronic prescriptions among hospitalized patients. *International Journal of Medical Informatics*, 107, 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.08.008>
- Zhang, Q. Y., Dunbar, D., Ostrowska, A., Zeisloft, S., Yang, J., & Kaminsky, L. S. (1999). Characterization of human small intestinal cytochromes P-450. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 27(7), 804-809.
- Zhang, Y., Han, H., Wang, J., Wang, H., Yang, B., & Wang, Z. (2003). Impairment of Human Ether-à-Go-Go-related Gene (HERG) K⁺ Channel Function by Hypoglycemia and Hyperglycemia. *Journal of Biological Chemistry*, 278(12), 10417-10426. <https://doi.org/10.1074/jbc.M211044200>

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: egetaek@gmail.com
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

İft Teams Programı ile Teletoplantı gerçekleştirilmiştir.

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İç Hastalıkları Geriatri Polikliniğine Başvuran Hastalarda QT Aralığı Uzatma Riski Olan İlaç Kullanımının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mehmet Zuhuri ARUN
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Selahattin Fehmi Akçiçek Doç. Dr. Elif Ertuna Uzm. Dr. Fatma Özge Kayhan Koçak Yüksek Lisans Öğrencisi Ecz. Hanife Ebru Bal
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
DESTEKLEYİCİ	
ARAŞTIRMA TİPİ	Retrospektif-Kesitsel

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	☒
	BİLGİLENDİRME FORMU	☒
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☒
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	DİĞER	☒
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 22-3T/6	Tarih: 10.03.2022
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üyelerince oy birliği ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Güzide AKSU					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyesi	Üzmerak Dalı	Kurumu	Ünvanı	Bilgi (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Güzide AKSU Başkan	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU (Başkan Yardımcısı)	Klinik Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Klinik Biyokimya B.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Dr. Öğr. Üyesi Aysun EKİSOĞLU Üye (Raportör)	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	☒ E ☐ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI

Etik Kurul Başkanı
Unvanı / Adı/Soyadı:
Prof. Dr. Güzide AKSU

Onay Belgesi

Besim Karlı

22

28.03.2022/05

1/2

Ek-2 : Olgu Rapor Formu

Çalışmanın Adı: İç Hastalıkları Geriatri Polikliniğine Başvuran Hastalarda QT Aralığı Uzatma Riski Olan İlaç Kullanımının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

OLGU RAPOR FORMU

Olgu No:

Formu Dolduran Araştırmacı:

Tarih:

Yaş:			
Cinsiyet	☐ Kadın ☐ Erkek		
	Boy: Kilo:		
Öğrenim Durumu	☐ Okur yazar değil ☐ 5-12 yıl	☐ Okur yazar ☐ 12 yıl ve üstü	☐ 5 yıldan az
Yaşadığı Kişiler	☐ Yalnız ☐ Bakım evi	☐ Aile ile ☐ Bakıcı	☐ Akraba ile
Alkol Kullanımı	☐ Var ☐ Yok		
Tütün/Sigara Kullanımı	☐ Var ☐ Yok		
Aktif Başvuru Şikâyeti(leri)			
Kronik Hastalıkları	☐ Miyokard infarktüsü ☐ Karaciğer Hastalığı (☐ Hafif ☐ Orta-Şiddetli) ☐ Kalp yetmezliği ☐ Diyabetes Mellitus ☐ Periferik Vasküler Hast. ☐ Böbrek Hastalığı ☐ Serebrovasküler hastalık ☐ Demans ☐ KOAH ☐ Lösemi ☐ Lenfoma ☐ AIDS ☐ Peptik Ülser ☐ Tiroid hastalığı ☐ Hipertansiyon ☐ Hiperlipidemi ☐ Bipolar bozukluk ☐ Astım ☐ Şizofreni ☐ Parkinson ☐ Kanser ☐ Romatolojik Rahatsızlık ☐ Lokalize ☐ Metastatik Diğer (Yazınız):		
Laboratuvar Verileri (Mevcut Olanları Yazınız)			
	Sodyum:	Potasyum:	Kalsiyum:
	Kreatinin:	CRP:	Total Protein:
	Albumin:	SGFR:	Magnezyum:
EKG Verileri (Dosyada Mevcut Olanları Yazınız)			
	QT Aralığı:	QRS Aralığı:	QTc:
Nabız ve Ritim	Kalp Hızı		
Geriatrik Değerlendirme Skorları (Dosyada mevcut olanları yazınız)			
MMSE			
Geriatrik Depresyon Ölçeği			
MNA-SF			
Lawton- Brody Enstrumental Günlük Aktivite			
Katz Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri			

Hastanın kullandığı ilaçlar

Müstahzar İsmi, Formülasyon ve Dozajı:	Uygulama yolu:	Kullanım sıklığı ve zamanı:	İlgili tarihte yeni başlanmış, kesilmiş veya dozu/kullanılışı değiştirilmişse belirtiniz:

Ek-3: Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!
Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Bu çalışmanın adı İç Hastalıkları Polikliniğine Başvuran Hastalarda QT Aralığı Uzatma Riski Olan İlaç Kullanımının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
Bu çalışmanın amacı ne? 01.01.2015 – 01.02.2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Geriatri Polikliniğine başvuran hastalarda QT aralığında uzamaya neden olabilen ilaçların kullanım sıklığının, bu ilaçlardan hangilerinin daha sık kullanıldığının belirlenmesi ve çeşitli risk skorlama sistemleri ile uyumunun belirlenmesidir.
Size nasıl bir uygulama yapılacak? Geçmişteki bilgilerin inceleneceği bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz halinde; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Geriatri Polikliniğinde tedavi aldığınız gün dosyanıza kaydedilmiş olan bilgiler çalışmaya katılan doktorlar tarafından yine bu çalışmadaki eczacılar ile paylaşılacaktır. Dosyanıza bakılarak çalışmada kullanılacak bilgiler şunlardır: - Yaşınız, cinsiyetiniz, boy ve kilonuz, öğrenim durumunuz, kiminle birlikte yaşadığınız, sigara ve alkol kullanımınız, aktif şikayetleriniz, kronik hastalıklarınız, eğer dosyasında varsa yapılmış olan tahlillerine ait laboratuvar değerleri (serum elektrolit değerleri, albümin, eGFR, CRP), EKG çekildi ise EKG kayıtlarınız - Bilişsel fonksiyonlarınız, duyu durumunuz ve beslenme durumunuz, günlük yaşam aktivitelerinde birine bağımlı olup olmadığınız - Kullandığınız reçeteli, reçetesiz ilaçlar ve bitkisel ürünler. Kısaca bu çalışmada geçmişte kullandığınız ilaçların değerlendirilmesi amaçlandığından araştırma kapsamında size yeni bir tıbbi tedavi, ilaç veya tetkik uygulanmayacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Bu çalışmada sadece geçmişte kullanmış olduğunuz ilaçlar inceleneceği için size yeni ve farklı bir tedavi yapılmayacaktır.
Ne kadar zamanınızı alacak? Bu çalışmada hastanede bulunan dosyanız inceleneceği, size ek soru sorulmayacağı ve size yeni bir tetkik veya tedavi yapılmayacağı için bu araştırmaya katılmak sizin ek bir zamanınızı almayacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı 153 kişidir.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Bu araştırmada hastanede bulunan dosyanız inceleneceği ve size yeni bir tetkik veya tedavi yapılmayacağı için sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili herhangi bir sorumluluğunuz yoktur.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak? Bu araştırma geçmişe yönelik olduğundan size şu anda bir yarar sağlaması olası değildir.
Araştırmaya katılmanın sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Hasta dosyanızın incelendiği tarihte hiç ilaç kullanmamışsanız çalışmadan çıkarılabilirsiniz.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Bu çalışmada sadece geçmişteki hasta dosyanız inceleneceği için şu an bir zarar görme riskiniz yoktur.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Çalışmaya katılmı gönüllülük esasına dayanmaktadır. Eğer istemiyorsanız çalışmaya katılmayabilirsiniz, bu durum sizin ileride alacağınız hizmetleri değiştirmeyecektir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Herhangi bir alternatif yöntem yoktur
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Hayır, size bu çalışmaya katıldığınız için herhangi bir ücret ödenmeyecektir.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya

da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.													
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.													
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri 1- Adı, soyadı: Mehmet Zuhuri Arun 2- Ulaşılabilir telefon numarası: [REDACTED] 3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi / Klinik Eczacılık Anabilim Dalı													
Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.													
<table border="1"><thead><tr><th colspan="2">GÖNÜLLÜNÜN</th><th>İMZASI</th></tr></thead><tbody><tr><td>ADI & SOYADI</td><td></td><td rowspan="4"></td></tr><tr><td>ADRESİ</td><td></td></tr><tr><td>TELEFONU</td><td></td></tr><tr><td>TARİH</td><td></td></tr></tbody></table>		GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI	ADI & SOYADI			ADRESİ		TELEFONU		TARİH	
GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI											
ADI & SOYADI													
ADRESİ													
TELEFONU													
TARİH													
<table border="1"><thead><tr><th colspan="2">Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin</th><th>İMZASI</th></tr></thead><tbody><tr><td>ADI & SOYADI</td><td></td><td rowspan="4"></td></tr><tr><td>ADRESİ</td><td></td></tr><tr><td>TELEFONU</td><td></td></tr><tr><td>TARİH</td><td></td></tr></tbody></table>		Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin		İMZASI	ADI & SOYADI			ADRESİ		TELEFONU		TARİH	
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin		İMZASI											
ADI & SOYADI													
ADRESİ													
TELEFONU													
TARİH													
<table border="1"><thead><tr><th colspan="2">Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının</th><th>İMZASI</th></tr></thead><tbody><tr><td>ADI & SOYADI</td><td></td><td rowspan="4"></td></tr><tr><td>ADRESİ</td><td></td></tr><tr><td>TELEFONU</td><td></td></tr><tr><td>TARİH</td><td></td></tr></tbody></table>		Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI	ADI & SOYADI			ADRESİ		TELEFONU		TARİH	
Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI											
ADI & SOYADI													
ADRESİ													
TELEFONU													
TARİH													

9. Teşekkür

Bu zorlu tez sürecim boyunca her zaman yanımda olan, teorik ve pratik anlamda bana çok şey katan, deneyimleri ile yol gösteren, kendilerinden çok şey öğrendiğim başta tez hocam Doç. Dr. Mehmet Zuhuri ARUN'a, tez çalışmamda çok büyük katkıları olan Uzman Dr. Fatma Özge Kayhan Koçak' a, çalışmalarım sırasında değerli katkıları ve yardımları için Doç. Dr. Elif Ertuna'ya, çalışmamın gerçekleştirilmesinde değerli desteği için Prof. Dr. Selahattin Fehmi Akçiçek'e, Yüksek lisans eğitimim boyunca bana sağladığı katkılardan dolayı Prof. Dr. Buket Reel'e

Tüm yaşamım boyunca olduğu gibi tez sürecimde de destek ve sevgilerini bir an olsun eksik etmeyen yaşadığım en zor ve meşakkatli günlerimde destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm zorluklara rağmen gerek hayatta gerek tez sürecimde gösterdikleri sonsuz anlayış ve inanılmaz fedakarlıklarından dolayı canım annem Münevvere BAL'a, canım babam Abdurrahman BAL' a, en değerlilerim canım kardeşlerim; Furkan BAL, Mehmet BAL ve Cem BAL' a ve her zaman bana inanan, destek olan dostlarıma,

Son olarak da bu süreçte en çok kahrımı çekip yanımda olan, sonsuz desteği, bilgi birikimi ve sabrıyla tez sürecimin en büyük destekçilerinden olan hayat arkadaşım, canım eşim Uzm. Dr. Buğra ÇELİK' e teşekkür ederim.

İzmir, 09.06.2023

Hanife Ebru BAL ÇELİK

10. Özgeçmiş

■■■■ tarihinde ■■■■. 2015 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldum. 2016 yılında Bozyaka Eğitim ve Araştırma hastanesinde Robotik Kemoterapi İlaç Hazırlama Ünitesinde çalıştım. 17 Ekim-21 Ekim 2016 tarihleri arasında Uzm Ecz. Ahmet Sami Boşnak başkanlığında düzenlenen Antineoplastik İlaç Hazırlama Teknikleri ve Güvenli Oda Yönetimi Eğitim Seminerini başarı ile tamamlayarak sertifika aldım. 2017 yılında Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesine atandım. ■■■■ yılında İzmir Katip Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesine tayinim gerçekleşti. 09.07.2019 tarihinde Ege üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Klinik Eczacılık Yüksek Lisans Eğitimi almaya başladım.

