



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**KRONİK BÖBREK HASTALIğI OLAN ALTMİŞ YAŞ VE ÜZERİ
HASTALARDA ANTİKOLİNERJİK İLAÇ YÜKÜ SIKLIğININ VE
KLİNİK AÇIDAN ÖNEMİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Mikail Dağ

TIPTA UZMANLIK TEZİ



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ALTMİŞ YAŞ VE ÜZERİ
HASTALARDA ANTİKOLİNERJİK İLAÇ YÜKÜ SIKLIĞININ VE
KLİNİK AÇIDAN ÖNEMİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Mikail Dağ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muhammet Cemal Kızırlarşlanoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hiçbir zaman desteğini ve yardımını esirgemeyen, hekimliğimde büyük emeği olan değerli hocam **Prof. Dr. İbrahim GÜNEY'e**,

Bilgisi, sabrı ve alçak gönüllülüğü ile tüm insanlara örnek gösterebileceğim, tez çalışmama fazlasıyla emek veren, bilgisi ve şefkatiyle şifa vesilesi olan, tez hocam değerli **Doç. Dr. Muhammet Cemal KIZILARSLANOĞLU'na**,

Asistanlığımın son aylarında da olsa birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, kısa zamanda kendisinden çok şey öğrendiğim, kliniğimizin eğitim misyonuna ciddi değer katan değerli hocam **Doç. Dr. Abdulkadir BAŞTÜRK'e**,

Özverili çalışması, bilgisi ve azmiyle her zaman örnek aldığım çok kıymetli **Uzm. Dr. Betül Çiğdem YORTANLI'ya**,

Asistanlığım ve tez sürecim boyunca her zaman desteklerini hissettiğim **Uzm. Dr. Pervin ÖZKAN KURTGÖZ** ve **Uzm. Dr. Edip ERKUŞ'a**,

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocamlarıma ve uzman hekimlerime,

Berber çalışmaktan her zaman mutlu olduğum tüm asistan hekim, hemşire ve personellere,

Her konuda yardımcı olan, tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, gelecekte çok daha değerli yerlerde olacağına inandığım değerli hekim arkadaşım **Uzm. Dr. Fatih SAÇKAN'a**,

Asistanlığın her sürecini beraber geçirdiğimiz çok kıymetli abim **Dr. İlhan YAPICI'ya**,

Bugünlere gelmemde emeği olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anneme, babama, kardeşlerime,

Desteğini ve sevgisini hep hissettiğim, yol arkadaşım, sevgili eşim **Zehra DAĞ** ve sevgili çocuklarım **Muhammed Talha** ve **Betül'e**

Her şey için çok teşekkür ederim.

Mikail DAĞ

Ağustos 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Yaşlanma	3
2.1.1 Tanımı.....	3
2.1.2 Evreleri	3
2.1.3 Yaşlılarda Multimorbidite	4
2.1.4 Yaşlılarda Farmasi ve Polifarmasi.....	4
2.1.5 Yaşlılarda Bilişsel Fonksiyon	5
2.1.6 Yaşlılarda Yaşam Aktivitesi.....	6
2.1.7 Yaşlılarda Yaşam Kalitesi	7
2.2 Kronik Böbrek Hastalığı.....	7
2.2.1 Tanımı.....	7
2.2.2 Epidemiyoloji.....	8
2.2.3 Etiyoloji.....	8
2.2.4 Evreleme	9
2.2.5 Klinik Bulgular.....	10
2.2.6 Tedavi	10
2.2.7 Renal Replasman Tedavisi.....	15
2.2.8 Kronik Böbrek Hastalığının İlaç Metabolizmasına Etkisi	19
2.2.9 Kronik Böbrek Hastalığında Polifarmasi	20
2.3 İlaçların antikolinergik etkileri.....	21
3 GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Çalışma Dizaynı	23
3.2 Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	23

3.3	Etik Kurul Onayı.....	26
3.4	İstatistiksel Analiz.....	26
4	BULGULAR.....	28
5	TARTIŞMA.....	38
6	SONUÇLAR.....	43
7	KAYNAKLAR.....	44



KISALTMALAR

KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
DM	: Diyabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GABA	: Gama aminobütirik asit
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
TND	: Türk Nefroloji Derneği
KDOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
ACEİ	: Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokerleri
SGLT2	: Sodyum-Glukoz Transport Protein 2
MRA	: Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri
RAAS	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sisteminin
FMF	: Ailesel akdeniz ateşi (Familial Mediterranean Fever)
PTH	: Parathormon
FGF-23	: Fibroblast Büyüme Faktörü-23
HD	: Hemodiyaliz
PD	: Periton diyalizi
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Hepatin
GYA	: Günlük Yaşam Aktiviteleri
HRQOL	: Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

- Tablo 1:** Türkiye’de yetişkin popülasyonda, evrelere göre KBH prevalansı
- Tablo 2:** TND verilerine göre son dönem böbrek yetmezliği etiyojisi
- Tablo 3:** 2012 KDOQI kılavuzuna göre KBH evrelendirilmesi
- Tablo 4:** Diyalizat sıvısının bileşimi
- Tablo 5:** Roma IV kriterleri (kabızlık için)
- Tablo 6:** Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri
- Tablo 7:** Antikolinerjik ilaç kullanımına göre kategorik verilerin karşılaştırılması
- Tablo 8:** Antikolinerjik ilaç kullanımına göre numerik verilerin karşılaştırılması
- Tablo 9:** Antikolinerjik yük puanının alt gruplara göre değerlendirilmesi
- Tablo 10:** Antikolinerjik ilaç yükünün diğer parametreler ile ilişkisi
- Tablo 11:** Mini-cog puanının diğer parametreler ile ilişkisi
- Tablo 12:** Katz puanının diğer parametreler ile ilişkisi
- Tablo 13:** EQ-5D-5L puanının diğer parametreler ile ilişkisi
- Tablo-14:** Antikolinerjik etkili ilaçların kullanım yüzdeleri

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ALTMİŞ YAŞ VE ÜZERİ HASTALARDA ANTİKOLİNERJİK İLAÇ YÜKÜ SIKLIĞININ VE KLİNİK AÇIDAN ÖNEMİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: KBH'sı olan, 60 yaş ve üzeri hastalarda ilaçlardan kaynaklanan antikolinerjik yük sıklığını ve bu yükün kognitif düzeye, yaşam kalitesine ve yaşam aktivitesine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya KBH'sı olan, 60 yaş ve üstü, 234 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, kronik hastalıkları ve ilaç kullanım öyküleri kaydedildi. Katılımcılara Mini-Cog test, Katz günlük yaşam aktiviteleri ölçeği, *European Quality of Life 5- Dimensions* (EQ-5D-5L) yaşam kalitesi ölçeği uygulandı. Antikolinerjik kognitif yük (ACB) skalası kullanılarak antikolinerjik ilaç yükü hesaplandı.

Bulgular: Katılımcıların [ortanca yaş 67 (60-89) yıl ve %52,6'ü kadın] %47'si en az bir antikolinerjik etkili ilaç kullanmaktaydı. Antikolinerjik ilaç kullanım sıklığının, Evre 4-5 KBH evresi olan hastalarda, evre 2-3 KBH evresi olanlara nazaran daha fazla olduğu görüldü ($p=0,044$). ACB skoru ile kullanılan ilaç sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü, orta düzeyde korelasyon olduğu tespit edildi ($\rho=0,342$, $p<0,001$). ACB skorunun KAH, konjestif kalp yetmezliği ve ağız kuruluğu olanlarda daha fazla olabileceği gösterildi (sırasıyla; $p=0,031$, $p=0,010$ ve $p=0,030$). Antikolinerjik ilaç kullanan hastalarda öz bakım ve olağan aktivite konusunda bozukluk olabileceği anlaşıldı (sırasıyla; *borderline significance*, $p=0,074$, $p=0,091$). Kabızlık şikâyeti olanlarda (*borderline significance*, $p=0,098$) ve Mini-Cog testi anormal olanlarda (*borderline significance*, $p=0,058$) ACB skoru daha yüksekti.

Sonuç: Çalışmamızda KBH'lı hastalarda antikolinerjik ilaç yükü maruziyetinin fazla olabileceği, kognitif fonksiyon ve yaşam kalitesini etkileyebileceği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, antikolinerjik yük, kognitif fonksiyon, yaşam kalitesi

**THE FREQUENCY OF ANTICHOLINERGIC DRUG BURDEN IN PATIENTS AGED 60
YEARS AND OVER WITH CHRONIC RENAL DISEASE AND INVESTIGATION OF ITS
CLINICAL EFFECT**

ABSTRACT

Aim: To identify the the frequency of anticholinergic burden caused by drugs and the effect of this burden on cognitive level, quality of life and life activity in patients with CKD aged 60 years and over.

Methods: A total of 234 patients with CKD, aged 60 years and older, were included in the study. Demographic characteristics, chronic diseases and drug use histories of the patients were recorded. Mini-cog test, Katz daily living activities scale, European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D-5L) quality of life scale were applied to the participants. Anticholinergic drug burden was calculated using the anticholinergic cognitive burden (ACB) scale.

Results: 47% of the participants [median age 67 (60-89) years and 52.6% women] were using at least one anticholinergic drug. The frequency of use of anticholinergic drugs was found to be higher in patients with stage 4-5 CKD than in patients with stage 2-3 CKD ($p=0.044$). A statistically significant, positive and moderate correlation was found between the ACB score and the number of drugs used ($\rho=0.342$, $p<0.001$). It was shown that the ACB score could be higher in patients with CAD, congestive heart failure and dry mouth ($p=0.031$, $p=0.010$ and $p=0.030$, respectively). It was found that patients using anticholinergic drugs may have impairment in self-care and usual activities (borderline significance, $p=0.074$, $p=0.091$, respectively). ACB scores were higher in those with constipation (borderline significance, $p=0.098$) and those with an abnormal Mini-Cog test (borderline significance, $p=0.058$).

Conclusion: In our study, it was determined that exposure to anticholinergic drug burden may be high in patients with CKD and may affect cognitive function and quality of life.

Keywords: Chronic kidney disease, anticholinergic burden, cognitive function, quality of life

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşam bir dengedir. Yaşamın her evresinde yapım ve yıkım arasında bir denge vardır. Yaşam süreci uzadıkça, bu denge yıkım yönünde değişmektedir. Bu durumu yaşlanma olarak tanımlayabiliriz. İnsanlar yaşlandıkça, gerek ağrı, kabızlık vb. gibi yaşlılığa bağlı durumlar, gerekse yaşla birlikte sıklığı artan hastalıklar için çok sayıda farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyabilirler. Fakat yaşla birlikte değişen fizyolojik mekanizmalar, birçok ilacın farmakokinetiğinde ve farmakodinamiğinde değişikliklere neden olur.

Polifarmasi terimi geriatride sıkça kullanılan bir terim haline gelmiştir. Beş ve üzerinde ilaç kullanımı, endikasyonu olmaksızın ilaç kullanımı ve daha uygun bir ilaç olduğu halde başka bir ilacın kullanılması olarak tanımlanabilir [1]. Yapılan çalışmalarda, ilerleyen yaşla birlikte insanların daha fazla ilaç kullandığı gösterilmiştir [2]. Yapılan bir çalışmada 75 yaş ve üzerinde olan yaşlı bireylerde polifarmasi oranı %35'den fazla olduğu saptanmıştır [3].

Biliş, Türk Dil Kurumu sözlüğünde “*Canlının, bir nesne veya olayın varlığına ilişkin bilgili ve bilinçli duruma gelmesi, vukuf*” olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda bilişsel fonksiyonların tam olarak çalışması için bazı karmaşık süreçlerin bir arada etkin bir şekilde işlemesi gereklidir. Bir olay veya durum karşısında doğru algılama ve davranış geliştirebilmek için, bireyin bilincinin açık olması, dikkat ve hafızasının yeterli olması, gerçekçi değerlendirme yapabiliyor olması gerekmektedir [4]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) için yaşam kalitesi, “bireyin, içinde yaşadığı kültür ve değer sistemleri bağlamında amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleriyle ilgili olarak hayata katılımına ilişkin algısıdır”. Dünya Sağlık Örgütü sağlığı sadece hastalığın olmaması değil, bireyin fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik halinde olması olarak tanımlamaktadır [5]. Yaş arttıkça ve vücut fonksiyonları zayıfladıkça yaşam kalitesi azalmaktadır [6]. Yaşlanma ile yaşam kalitesindeki azalmanın predispozan faktörlerinin yaş, medeni durum, kırılgnalık, sarkopeni, gelir düzeyi komorbiditeler ve polifarmasi olduğu bulunmuştur [7].

Kronik böbrek hastalığı (KBH), toplumda sık görülen, önemli sağlık sorunlarını da beraberinde getiren, insanların hayat kalitelerini geriye götüren bir

sağlık sorunudur. En çok kabul gören tanıma göre; 3 aydan uzun süren, yapısal veya fonksiyonel böbrek hasarının varlığıdır [8]. İlaç absorpsiyonu, renal olmayan klirens ve ilaçların dağılım hacmi aslında hepatik klirens, bağırsak absorpsiyonu ve ilk geçiş metabolizması, hepatik, renal ve intestinal taşıma, plazma protein bağlanması ve doku bağlanmasındaki değişiklikler vasıtasıyla kronik böbrek yetmezliği tarafından etkilenir.

Yaşlı erişkinlerde farmakoterapiye yanıt oranını belirlemede bireyler arası değişkenliğin yaşa bağlı değişkenlikten daha büyük bir rolü olabileceği iddia edilse de [2] bir genelleme olarak yaşlı yetişkinlerin farmakokinetik ve farmakodinamikteki değişiklikler nedeniyle antikolinergik etkilere daha duyarlı olduğunu varsaymak mümkündür [9]. Bununla birlikte, antikolinergik özelliklere sahip ilaçlar, huzurevi sakinleri ve toplulukta yaşayan yaşlı yetişkinler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır [10].

Antikolinergik ilaçların muskarinik reseptör bloke edici özellikleri, çeşitli yan etkilere neden olur; en sık gözlenenler ağız kuruluğu, kuru gözler, kabızlık, bulanık görme ve artan kalp hızıdır (periferik yan etkiler). Baş dönmesi, sedasyon, konfüzyon, deliryum ve hatta bilişsel bozulma antikolinergik ilaçların merkezi yan etkileri olarak bildirilmiştir [11]. Ayrıca, antikolinergik ilaç kullanımı, düşme riskinin artması ve daha yüksek ölüm oranları ile yaşlı yetişkinlerin sağlık durumu üzerindeki ciddi olumsuz sonuçlarla yakından ilişkilidir [12]. Dolayısıyla antikolinergik ilaçların mümkün olduğunca yaşlı hastalarda kullanılmamasına özen gösterilmelidir. Antikolinergik ilaçların yan etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma olmakla birlikte, bizim araştırmalarımıza göre, özellikle KBH'sı olan yaşlı bireylerde bu konuyu irdeleyen ülkemizden yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız; kronik böbrek hastalığı bulunan 60 yaş ve üzeri hastalarda ilaçlardan kaynaklanan antikolinergik yük sıklığını belirlemek ve bu yükün kognitif düzeye, yaşam kalitesine ve yaşam aktivitesine etkisini araştırmaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Yaşlanma

2.1.1 Tanımı

Yaşam bir dengedir. Yaşamın her evresinde yapım ve yıkım arasında bir denge vardır. Yaşam süreci uzadıkça, bu denge yıkım yönünde değişmektedir. Bu durumu yaşlanma olarak tanımlayabiliriz.

Yaşlanmanın temelinde birçok etmen var. Biyolojik ve genetik değişikliklerden, psikolojik ve sosyal alanda oluşan değişikliklere kadar birçok etmen yaşlanma sürecine katkıda bulunur. Her ne kadar her canlının yaşlanma süreci farklı olsa da sonucu aynıdır. Yaşlanma ölümle sonuçlanır [13].

2.1.2 Evreleri

Yaşlanma bireyseldir. Kesin hatlarla belirlenebilecek bir zaman aralığına sığdırmak oldukça zordur. Bu konuda çeşitli kişi veya birimlerden farklı görüşler bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından benimsenen görüşe göre yaşlılık 3 farklı yaş aralığında gruplandırılmıştır.

(I) erken yaşlılık, “genç-yaşlı” – 65-74 yaş

(II) yaşlılık – 75-84 yaş

(III) İleri yaşlılık – 85 yaş ve üzeri [14].

Yaşlılık dönemlerinde en az yaşam süresi kadar etkili diğer faktörlerse psikolojik, biyolojik ve sosyolojik yaşlanmadır [15]. Bu etmenlerin toplam etkisi, bireyin yaşlılık evresini belirleyen en genel olgudur ve bireylerin çevresel faktörlere uyum sağlayabilme kapasitesini belirler [14]. Nasıl ki bireyler yaşlanıyorsa, toplumlar da aynı şekilde yaşlanabilir. Bir toplumun 65 yaş ve üzeri nüfusu, %4'ten az ise genç toplum, %4-6,9 ise olgun/erişkin toplum, %7-10 ise yaşlı toplum, %10'dan fazla ise çok yaşlı toplum olarak belirtilir [14].

2.1.3 Yaşlılarda Multimorbidite

Yaşla birlikte kronik hastalıkların görülme sıklığı artar. Birçok yaşlı bireyin sıklıkla birden çok hastalıkla başa çıkması gerekebilir. Yedi gelişmiş ülkenin dahil edildiği bir sistematik derleme çalışmasında, tüm yaşlı insanların yarıdan fazlasının multimorbiditeye sahip olduğu, hatta çok ileri yaşlarda bu prevalansın keskin bir şekilde arttığı gösterilmiştir [16]. Özellikle yaşlı kadınlar, düşük sosyoekonomik durum ve çok yaşlı bireylerde multimorbidite durumu anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [16]. Ayrıca bu kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların olumsuz etkileri de yaşlanmış bireyler için olumsuz etkiler doğurabilir.

2.1.4 Yaşlılarda Farmasi ve Polifarmasi

İnsanlar yaşlandıkça, gerek kabızlık, ağrı vb. gibi yaşlılığa bağlı durumlar, gerekse yaşla birlikte sıklığı artan hastalıklar için çok sayıda farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Fakat yaşla birlikte değişen fizyolojik mekanizmalar, birçok ilacın farmakokinetiğinde ve farmakodinamiğinde değişikliklere neden olur.

Mide pH'sında artma, intestinal motilitede ve emilim fonksiyonlarında azalma, bazı ilaçların emilimini azaltabilir. Kas kitlesinde azalma ve total vücut suyunda azalma, buna karşılık yağ dokusu artışı, ilaçların dağılımını ve eliminasyon süresini değiştirebilir. Bu da lipofilik ilaçların toksisiteye yol açmasına, hidrofilik ilaçların ise etkisinin azalmasına neden olabilir. Karaciğer kanlanması azalması, belirli ilaçların aktif forma dönüşmesinin azalmasına, belirli ilaçların ise eliminasyonun azalmasına yol açabilir. Yaşlanma ile birlikte böbrek kan akımında azalma ve nefron kaybı meydana gelir. Böylece bazı ilaçların atılımı uzayabilir ve toksisite riskinde artış meydana gelebilir [17].

Yaşla birlikte moleküler boyutta da bazı değişiklikler oluşabilir. Genç bireylere göre yaşlı bireylerde β reseptör sayısında azalma vardır. Bu nedenle yaşlı bireyler hem β agonist hem de β antagonist ilaçlara daha az yanıt verirler. Kalsiyum kanal blokörlerine karşı ise yanıt artmıştır. Gama aminobütirik asit (GABA) reseptör yapı ve fonksiyonundaki değişikliğe bağlı olarak, gençlere göre daha az sedatif ilaç kullanımı

ile daha fazla etki ortaya çıkabilir. K vitamini antagonistlerine karşı daha duyarlı olabilirler ve daha düşük dozlarda titre etmek gerekir [17].

Polifarmasi terimi geriatride sıkça kullanılan bir terim haline gelmiştir. Beş ve üzerinde ilaç kullanımı, endikasyonu olmaksızın ilaç kullanımı ve daha uygun bir ilaç olduğu halde başka bir ilacın kullanılması olarak tanımlanabilir [1]. Yapılan çalışmalarda, ilerleyen yaşla birlikte insanların daha fazla ilaç kullandığı gösterilmiştir [2]. Yapılan bir çalışmada 75 yaş ve üzerinde olan yaşlı bireylerde polifarmasi oranı %35'den fazla olduğu saptanmıştır [3]. Yaşlı hastalar genellikle bu ilaçları, gerekli bir tıbbi durum için alırlar. Fakat bazı durumlarda, ticari ismi farklı ama etkeni veya grubu aynı, doktorlarının bilgisi dışında tıbbi veya bitkisel ürünlerin, tedavi dozundan az veya fazla dozda, bir tedavinin yan etkisi nedeniyle ortaya çıkmış olan sorun için, farklı zamanlarda benzer amaçla reçete edilmiş ilaçların beraber kullanılması gibi durumlar da oluşabiliyor [18]. Böylece hastalar gereğinden fazla veya az miktarda, endikasyon dışı, birbiriyle etkileşebilen, fazlaca yan etki ve maliyet oluşturan medikasyona maruz kalabiliyorlar. İşte bu nedenlerden dolayı, özellikle yaşlı bireyleri muayene eden hekimlerin, hastaların kullandığı bütün ilaçları sorgulaması, geçmiş kayıtlarını incelemesi ve tedavi planı konusunda hastaları yeterince bilgilendirmesi büyük önem arz etmektedir.

2.1.5 Yaşlılarda Bilişsel Fonksiyon

Biliş, Türk Dil Kurumu sözlüğünde “*Canlının, bir nesne veya olayın varlığına ilişkin bilgili ve bilinçli duruma gelmesi, vukuf*” olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda bilişsel fonksiyonların tam olarak çalışması için bazı karmaşık süreçlerin bir arada etkin bir şekilde işlemesi gereklidir. Bir olay veya durum karşısında doğru algılama ve davranış geliştirebilmek için, bireyin bilincinin açık olması, dikkat ve hafızasının yeterli olması, gerçekçi değerlendirme yapabiliyor olması gerekmektedir [4].

İnsan yaşamı bir olgunlaşma çabasıdır. Bebeklikten çocukluğa, gençlikten ileri yaşlara kadar varan süreçte insanın kendini ve çevreyi tanıma, tanımlama, yargılama, değerlendirme ve düşünce yapısı giderek olgunlaşır. Her bir birey farklı olmakla birlikte, yaşlanma sürecinde bu olgunlaşmayı bozan birçok neden ortaya çıkmaktadır. Kronik hastalıklar, çoklu ilaç kullanımı, fiziksel fonksiyonlarda azalma, bellek fonksiyonlarında azalma, sosyal izolasyon, toplumsal statüde değişiklikler gibi

nedenler, olgunluk dönemini ve bilişsel durumu olumsuz etkileyen faktörler olarak sayılabilir [19].

Demans, yaşlı bireylerde sinsice başlayıp, ilerleyici vasıfta olan, özellikle belleğin etkilendiği bir bilişsel fonksiyon bozukluğudur. Yaşlanma ile sıklığı giderek artmaktadır. İleri yaşlılık döneminde, %25-45 oranında bildirilmiştir [19]. Demans etiolojisinde 3 temel durum söz konusudur. Bunlardan en sık görüleni Alzheimer hastalığı, diğerleri ise vasküler demans ve Lewy cisimcikli demans hastalıklarıdır. Bunların dışında sayılabilecek diğer durumlar ise; frontotemporal demans, parkinson hastalığı demansı, progresif supranükleer felç, kortikobazal dejenerasyon, multisistem atrofi ve Huntington hastalığıdır [20]. Yaşlı hastaları değerlendiren hekimlerin, demans başlangıcını teşhis etmesi her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle, demans tarama ve tanısında kullanılmak üzere birçok ölçek geliştirilmiştir. Hekimler, bu ölçekleri kullanarak hastalara daha erken tanı koyabilir, demans sürecinin yavaşlamasını, gerekli önlemlerin alınmasını, hasta yakınlarının konu hakkında bilinçlenmesini sağlayabilirler.

2.1.6 Yaşlılarda Yaşam Aktivitesi

Yaşlılar arasında bağımsızlık, günlük ihtiyaçlarını (yemek yeme, giyinme, duş alma vb.) karşılamada ve doğru seçim yapmada bireysel özerklik derecesi olarak tanımlanmaktadır [21]. Yaşlanma sürecinde meydana gelen fiziksel, fizyolojik, psikolojik ve sosyal değişiklikler günlük yaşam aktivitelerinde yetersizlik oluşturur ve bağımsızlığı azaltır [22]. Günlük yaşam aktiviteleri, Günlük Yaşamın Temel Aktivitelerini ve Günlük Yaşamın Enstrümantal Aktivitelerini içerir. Temel günlük yaşam aktiviteleri, toplu taşıma sistemini kullanma, finansal yönetim ve satın alma gibi daha karmaşık faaliyetler de dahil olmak üzere banyo yapma, giyinme, yemek yeme ve enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri gibi öz bakım becerilerini içerir [23]. Yaşlılarda azalan bağımsızlığın hoş olmayan sonuçları vardır ve günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) başkalarına bağımlılığa neden olabilir, yaşam kalitesini azaltabilir ve sağlığa zarar verebilir [24]. Bu nedenle, yaşlıların GYA'lardaki yeteneklerini ve bağımsızlığını korumak çok önemlidir [25].

2.1.7 Yaşlılarda Yaşam Kalitesi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) için yaşam kalitesi, “bireyin, içinde yaşadığı kültür ve değer sistemleri bağlamında amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleriyle ilgili olarak hayata katılımına ilişkin algısıdır”. Dünya Sağlık Örgütü sağlığı sadece hastalığın olmaması değil, bireyin fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik halinde olması olarak tanımlamaktadır [5].

Yaş arttıkça ve vücut fonksiyonları zayıfladıkça yaşam kalitesi azalmaktadır [6]. Yaşlanma ile yaşam kalitesindeki azalmanın predispozan faktörlerinin yaş, medeni durum, kırılgnlık, sarkopeni, gelir düzeyi, komorbiditeler ve polifarmasi olduğu bulunmuştur [7].

2.2 Kronik Böbrek Hastalığı

2.2.1 Tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), toplumda sık görülen, önemli sağlık sorunlarını da beraberinde getiren, insanların hayat kalitelerini geriye götüren bir sağlık sorunudur. En çok kabul gören tanıma göre; 3 aydan uzun süren, yapısal veya fonksiyonel böbrek hasarının varlığı olarak adlandırılır [8].

Fonksiyonel bozukluğu gösteren en temel parametre, glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'dir. Özellikle GFH'nin 60 ml/min/1.73 m² 'nin altına düşmesi, KBH için anlamlı bir fonksiyonel bozukluk göstergesidir[8].

Böbreğin yapısal bozukluğunu gösteren birkaç bulgu vardır ve şu şekilde gruplandırılabilir [8]:

- İdrarla atılan albümin düzeyinin 24 saatte 30 mg'dan fazla olmasını ifade eden “albüminüri”, böbrek hasarının ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Özellikle, diyabetik nefropati taramasında sıklıkla kullanılmaktadır.
- İdrar sedimentindeki anormal bulgular da KBH'nin bir göstergesi olabilir. İdrar renginde, kokusunda, osmolaritesinde, asiditesinde, protein düzeyinde, eritrosit ve lökosit sayımında, 3 aydan uzun süre tespit edilmiş olağan dışı bulgular böbrek hasarının habercisi olabilir. Bunların dışında idrar sedimentinde bakılan çeşitli kristal yapılar ve silendir oluşumlarının varlığı da bu durumlara ek olarak sayılabilir [26].

- Tübüler fonksiyon bozukluğuna bağlı elektrolit ve diğer anormallikler de böbrekte oluşan kronik bir hasarı yansıtabilir.
- Böbrek histolojisinde anormal bulgular saptanması da bir diğer bulgudur.
- Görüntüleme yöntemleri ile saptanan, böbreğin yapısal anormallikleri, KBH'nın kliniğe ve laboratuvar bulgulara yansımından önce de saptanabilir. Böbrek boyutlarında küçülme ve büyüme, polikistik hastalıklar, ekojenite artışı, atnalı böbrek, tek böbrek varlığı bu anormallikler içinde sayılabilir.
- Bir bireyin böbrek nakli olması da o kişiyi KBH durumuna dahil etmektedir.

2.2.2 Epidemiyoloji

KBH, dünya çapında yaygın bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada tüm dünyada erişkin bireylerin %13,74'ünde çeşitli derecelerde KBH olduğu saptanmıştır[27]. Ülkemizde ise bu oran daha yüksek saptanmış olup, Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılan bir çalışmada, KBH olan hasta oranı %15,7'dir [28]. Bu da ülkemizde 9 milyon kişinin KBH'ya sahip olduğu anlamına gelmektedir. Yine bu çalışmada saptandığına göre KBH prevalansı kadınlarda (%16,8), erkeklere kıyasla bir miktar daha yüksektir (%15,2) ve 60 yaşın üzerinde KBH insidansı belirgin bir şekilde artmaktadır [28]. Seksen yaş ve üzerindeki popülasyonda ise KBH sıklığı %50'yi bulabilmektedir [28].

Tablo 1. Türkiye'de yetişkin popülasyonda, evrelere göre KBH prevalansı [28].

Evre 1	%5,43
Evre 2	%5,15
Evre 3	%4,67
Evre 4	%0,27
Evre 5	%0,15

2.2.3 Etiyoloji

KBH, birçok primer ve sekonder durumun sonucu olarak ortaya çıkar. Dünya geneline bakıldığında; etiyojide sıklıkla diabetes mellitus (DM) [29] ve hipertansiyon (HT) [30] rol oynamaktadır ve sırasıyla vakaların %30 ve %15-30'unun nedeni olarak gösterilmektedirler. Primer olarak görülen en sık sebepler ise glomerülo nefritler ve polikistik böbrek hastalıklarıdır [28]. Altmış yaşın üzerindeki bireylerde, kadın

cinsiyette, PKD1, PKD2, MUC-1, UMOD, HNF1B, REN gen mutasyonu olanlarda, Alport sendromunda, siyah ırkta, böbrek malignitelerinde, romatizmal hastalıklarda, multiple myelomada, bazı vaskülitlerde ve nefrotoksik ilaç kullananlarda risk artmıştır [31]. Ayrıca sigara içmek (3-4 kat) [32], obezite (3 kat) [33] ve bazı diyet türlerinin KBH riskini arttırdığı gösterilmiştir.

TND verilerine göre son dönem böbrek yetmezliği etiyojisi Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. TND 2019 Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2019’dan alınmıştır [34]

	%
Diabetes mellitus	39.00
Tip 1 DM	3.86
Tip 2 DM	35.14
Hipertansiyon	24.12
Glomerülonefrit	5.71
Polikistik böbrek hastalıkları	3.01
Amiloidoz	1.7
Tübülointerstisyel nefrit	1.39
Obstrüktif nefropati	1.08
Renal vasküler hastalık	0.54
Diğer	9.19
Nedeni bilinmeyen	14.21
Toplam	100

2.2.4 Evreleme

2012 yılında yayımlanan KDOQI kılavuzuna göre KBH, GFH’na göre 5, albuminüriye göre 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 3) [8].

Tablo 3. 2012 KDOQI kılavuzuna göre KBH evrelendirilmesi [8].

GFH Evresi	GFH düzeyi (ml/dk/1.73 m²)	Tanımlama
G1	≥90	Normal veya Artmış
G2	60-89	Hafif Azalmış
G3a	45-59	Hafif-Orta Azalmış
G3b	30-44	Orta-Şiddetli Azalmış
G4	15-29	Şiddetli Azalmış
G5	<15	Böbrek Yetmezliği
Albuminüri Evresi	Albuminüri Düzeyi(mg/gün)	Tanımlama
A1	<30	Normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok Yüksek

2.2.5 Klinik Bulgular

Böbrek yetmezliğinin nedenine göre klinik bulgular değişiklik gösterebilmektedir. Ancak, bazı semptomlar ve bulguların görülme sıklığı daha fazladır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir: Nokturi, baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk, kaşıntı, ağızda metalik tat hissi, uyumakta zorlanma, kas krampları, dispne, huzursuz bacak sendromu, nöbetler, kas güçsüzlüğü, pulmoner ve periferik ödem, kserozis, ciltte hiperpigmentasyon [35].

2.2.6 Tedavi

KBH tedavisinde, hastalığın etiyolojisi, hangi evrede ve hangi klinik prezantasyonda olduğu önemlidir. Bazı hastalarda erken dönemde klinik bulgular görülmeyebilir ve KBH tespit edildiğinde, hastalık evre-5'e kadar ilerlemiş olabilir. Seçilecek tedaviler, hastanın durumuna göre özelleştirilmeli ve bu hastalar belli bir sıklıkla kontrole çağrılmalıdır.

2.2.6.1 Böbrek Fonksiyonlarının Korunmasına Yönelik Yaklaşımlar

Böbrek koruyucu yaklaşımın amacı, var olan böbrek fonksiyonunun korunması, olabildiğince renal replasman tedavisi (RRT) gereksinimini ötelemek, oluşması muhtemel komplikasyonları engellemek üzerine kurulmuş bir tedavi stratejisidir. Bu yöntemle olabildiğince uzun yaşam süresi elde edilmesi ve hastanın yaşam kalitesinin üst seviyede tutulması amaçlanır [36].

Koruyucu yaklaşım, KBH'nın evresine ve altta yatan nedenlere bağlı olarak değişir ve bir dizi farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımları kapsar. Farmakolojik olmayan yaklaşımların temelini yaşam tarzı değişikliği ve diyet oluşturur. Sedanter yaşam, obezite, sigara içme, yüksek tansiyon ve yüksek kan şekeri durumları ele alınarak, risk faktörlerinin azaltılması amaçlanmalıdır [37]. Protein, potasyum, fosfat, sodyum bakımından fakir diyet ile beslenmek, fiziksel aktivite artışı sağlamak, kilo vermek, sigaranın bırakılmasını sağlamak, farmakolojik olmayan yaklaşımlardır [38].

Farmakolojik tedaviler ise; anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiotensin reseptör blokörleri (ARB), sodyum-glukoz transport protein 2 (SGLT2) inhibitörleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), asidoza karşı kullanılan ilaçlar, potasyum bağlayıcılar, fosfor bağlayıcılar ve diğer primer hastalıklara yönelik tedavilerdir. Ayrıca, enfeksiyonların önlenmesi, akut böbrek hasarı (ABH) yapabilecek nedenlerin engellenmesi, intra-ekstravasküler sıvı dengesinin sağlanması ve semptomların tedavisi de koruyucu yaklaşımlardır. Kardiyovasküler hastalık, KBH olan hastalarda böbrek yetmezliğinden daha yaygın bir ölüm nedeni olduğundan, kardiyovasküler riski azaltmak temel tedavi hedeflerinden biri olmalıdır [39].

2.2.6.2 Sekonder Hastalıkların Tedavisi

Birçok hastalık, böbrek hasarına neden olabilir. Bu hasarların süreklilik kazanması ve ciddi düzeyde böbrek harabiyeti yapması KBH ile sonuçlanabilir. Devam eden hasar, KBH'nın ilerlemesine yol açabilir.

Diabetes mellitus (DM), KBH etiolojisinde ilk sırada olan hastalıktır [29]. Uygun kan şekeri regülasyonu sağlanması, böbrek yetmezliği riskini ve ilerlemesini

azaltmaktadır [40]. Çalışmalar, glukoz düşürücü tedavilerin bazılarının daha net etki ile nefropati riskini azalttığını göstermiştir. Bu tedavilerin başında, SGLT2 inhibitörleri gelmektedir. Proksimal tübüler glukoz reabsorpsiyonunu bloke ederek kan glukozunu düşürmek amacıyla geliştirilmiştir. Daha sonraki yapılan çalışmalarda, Tip 2 diyabette proteinüriyi önemli ölçüde azalttığı ve böbreğin hemodinamiği üzerinde önemli faydalar sağladığı belirlenmiştir [41]. Bu etkinin, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) blokajı, intraglomerüler basınçtaki azalma, hücresel ve metabolik birçok faktör sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir [41, 42]. Bu ilaçların, diyabet durumundan bağımsız olarak, kalp yetmezliği veya kardiyovasküler hastalık nedeniyle hastaneye yatışları azalttığı, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular ışığında, SGLT2 inhibitörlerinin, diyabet varlığına bakılmaksızın, albuminürik KBH olan kişilerde rutin olarak önerilmelidir [38].

Hipertansiyonun (HT) tedavisi ve RAAS blokajı, yıllarca böbrek koruyucu tedavinin temelini oluşturmuştur. Losartan (RENAAL çalışması) ve irbesartan (IDNT çalışması) ile yapılan çalışmalarda, özellikle diyabetik ve albuminürik hastalarda çok güçlü böbrek koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır [43, 44]. Minerelokortikoidler, özellikle spironolaktonun hem kalp yetmezliğinde mortaliteyi azalttığı hem de albuminüriyi düşürdüğü, böbrekte fibrozisi engellediği gösterilmiştir [45, 46]. Tek başına kan basıncı düşürülmesi de böbrek yetmezliğinin progresyonunu yavaşlatabilir, fakat çok sıkı kan basıncı regülasyonu, böbrek perfüzyonunun bozularak, böbrek fonksiyonlarında daha hızlı bir düşüşle sonuçlanabilir [47]. KDIGO tarafından yayımlanan kılavuzda, kan basıncı kontrolü derinlemesine ele alınmış ve kan basıncı kontrolünün sıkı takip edilmesini önermiştir. Bununla birlikte, özellikle yaşlı hastalarda tedavi seçilirken yan etkilere dikkat edilmesi ve kan basıncı hedefinin kişiselleştirilmesi önerilmiştir [48].

Multipl miyelom, Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), sarkoidoz, romatizmal hastalıklar gibi renal amiloidoza neden olabilecek hastalıklardır. Amiloidoz; protein fibrillerin, organ ve dokularda hücre dışı birikimi, organ fonksiyonunu giderek kötüleştiren, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Amiloidoz ile sonuçlanan hastalıklar, hastalığa özgü olarak tedavi edilmelidir [49].

2.2.6.3 Primer Böbrek Hastalıklarının Tedavisi

IgA nefropatisi, yaygın olarak ACEİ, ARB, kan basıncı kontrolü, tuz ve protein kısıtlaması ile tedavi edilir. Gerekirse, kortikosteroid tedavisi verilebilir [50]. Primer membranöz nefropati, sıklıkla kendiliğinden remisyona girmektedir. Remisyona girmeyen vakalarda, maksimum dozda ACEi veya ARB tedavisi kullanılabilir [51]. İleri vakalarda ise, siklofosamid gibi alkilleyici ajanlar, kalsinörin inhibitörleri, rituksimab gibi tedaviler tercih edilebilir [51, 52]. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında, vazopressin reseptör antagonisti olan tolvaptanın, böbrek büyümesinde ve GFH düşüşünde yavaşlama sağladığı gösterilmiştir [53].

2.2.6.4 Komplikasyonların Tedavisi

Anemi: KBH'nın sık görülen bir komplikasyonudur. Evre-3a'dan itibaren anemi gelişmesi beklenebilir, GFH düştükçe sıklığı artar. Tipik olarak normositer, normokrom anemi beklenir. Böbrek hastasında gelişen, yorgunluk, uyuşukluk, kas yorgunluğu, soğuğa tahammülsüzlük, efor dispnesi ve egzersiz kapasitesinde düşme, KBH nedeniyle gelişen anemiye bağlı olabilir [54].

Anemi varlığı, KBH hastalarındaki kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. Oluşumundaki en önemli etken, böbrek peritübüler hücreleri tarafından salgılanan eritropoietin hormon eksikliğidir [55]. Anemi oluşumuna katkıda bulunan bir dizi başka durumda vardır. Bunlardan biri demir eksikliğidir [56]. Gastrointestinal kayıp, diyetle yeterli demir almama ve demir emiliminin azalmasından kaynaklanır. Bu hastalarda hepsidin yüksekliği, demir eksikliğinin önemli nedenlerinden biridir. Folat eksikliği de böbrek hastalarında görece sık görülen anemi nedenlerindedir. Aneminin diğer nedenleri; alyuvar ömrünün 120 günden 60 güne kadar azalması, bozulmuş kemik metabolizması ve hiperparatiroidizmin neden olduğu kemik iliği fibrozisi, immünsisitemi baskılayan ilaçların neden olduğu kemik iliği süpresyonu ve hemodiyalize bağlı kayıplardır [57]. Bu hastalarda aneminin KBH'ya bağlanması için, diğer anemi sebeplerinin dışlanması gerekmektedir. Daha sonra demir düzeyi üzerinde durulmalıdır. İstenen, ferritin düzeyinin serumda 100 mikrogram/litre'den, transferrin saturasyonunun ise %20'den yüksek olmasıdır [56]. Böbrek hastalığına bağlı aneminin tedavisinde öncelikle ferritin ve transferrin saturasyonunun istenen seviyede olması için intravenöz demir replasmanı yapılmalı, sonrasında rekombinant eritropoietin

replasmanı yapılmalıdır. Tedavideki hedef hemoglobin düzeyi ise 10-12 g/dl'dir [58]. Hemoglobin düzeyinin, daha yüksek seviyeye çıkarılması inme, venöz tromboemboli, yüksek kan basıncı gibi istenmeyen durumlara neden olabilir.

Kemik ve mineral bozuklukları: Böbrek hastalarında sık karşılaşılan sorunlardan biri de kemik mineral bozukluğudur. Bu durum, KBH olan hastalarda; kalsiyum, fosfat, magnezyum, parathormon (PTH), fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve D vitamini metabolizmasında anormallikler nedeniyle ortaya çıkar [59]. Bu anormallikler iskelet sisteminde sorunlara ve *renal osteodistrofi* olarak bilinen, kemik mineral bozukluğuna neden olur. *Osteitis fibroza*, artmış osteoklast ve osteoblast aktivitesi, peritrabeküler fibroz ve artmış kemik döngüsü ile karakterize hiperparatiroidizmin bir tezahürüdür. *Osteomalazi*, yeni oluşan osteoidin kusurlu mineralizasyonu ve kemik döngüsünün azalması sonucu oluşur. *Adinamik kemik hastalığı*, anormal derecede düşük kemik döngüsü ile karakterize bir durumdur. Bu anormal durumların kombinasyonları, *miks renal osteodistrofi* olarak adlandırılır. Renal osteodistrofide ağırlıklı olarak etkilenen kortikal kemiktir. Trabeküler kemik hacim olarak genişler, fakat kütleli olarak artış olmaz [60]. Klinik genellikle asemptomatik olsa da yaygın kemik ağrıları ve hassasiyet görülebilir. KBH olan hastalarda, vertebra ve kalça kırığı riski, genel popülasyondan 4 kat daha fazladır [61]. Tedavide, fosfor bağlayıcıların kullanılması tartışmalı bir konudur. Klinik sonuçlar üzerindeki etkisi belirsizdir [62]. Çok yüksek PTH seviyesinin neden olduğu yüksek döngülü kemik hastalığının tedavisinde aktif D vitamini kullanılmaktadır [63]. Adinamik kemik hastalığının tedavisinde ise PTH analogları bir seçenek olabilir [64]. Böbrek hastalığına bağlı osteoporoz tedavisinde ise antirezorptif ve osteoanabolik ajanlar kullanılabilir [65].

Kaşıntı: KBH olan hastalarda yaygın ve rahatsız edici bir semptomdur. Son dönem böbrek hastalığı olan hastaların yaklaşık %40'unda, kaşıntı şikâyeti olduğu saptanmıştır [66]. Kötü yaşam kalitesi, depresyon, uyku bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir [66]. Sebebi tam olarak anlaşılamasa da artmış sistemik inflamasyon, anormal serum PTH, kalsiyum ve fosfor düzeyi, opioid reseptör imbalansı ve nöropatik durumlar üzerinde durulmaktadır [67, 68]. Tedavisinde öncelikle, cilt nemlendirmesi, diyaliz yeterliliği, serum PTH, kalsiyum ve fosfor seviyelerinin düşürülmesi ile başlanır. İnatçı kaşıntı durumunda ise, topikal tedaviler,

antihistaminikler, ultraviyole ışık fototerapisi, akupunktur ve opioid reseptör modölatörleri kullanılabilir [69].

Periferik nöropati: Üremik nöropati olarak da bilinir. KBH'nın en sık görülen nörolojik komplikasyonudur ve diyaliz hastalarının %90'ını etkiler [70]. Üremik toksinlerin periferik sinir harabiyetine neden olması, temel patoloji olarak düşünülmeyle beraber, son yapılan çalışmalarda, hiperkaleminin de patogeneizde olabileceği ve potasyum kontrolü ile periferik nöropatinin engellenebileceği yönünde çalışmalar yayımlanmıştır [71]. Hastalar, genellikle iğne batması hissi, ağrı, duyu kaybı ve güçsüzlük gibi işlevsel olarak engelleyici şikayetler belirtir [72]. Vibrasyon hissi ve derin tendon refleksi azalmış olabilir [72]. Şikayetler genellikle alt ekstremitelerden distalden başlayıp proksimal kısımlara doğru yayılır. İlerlemiş vakalarda kas güçsüzlüğü, atrofiye ilerleyebilir, ülserasyonlar gelişebilir [72]. Tanıda ilk kullanılacak tetkik, elektrofizyolojik çalışmalardır. Serum potasyum düzeyini normal sınırlara düşürmek, ön planda yapılması planlanacak bir tedavidir [71]. Nöropatik ağrı, trisiklik antidepressanlar ve antikonvülsanlar gibi membran stabilize edici tedavilerle yönetilebilir [73]. Pregabalin ve gabapentin gibi antikonvülsan ilaçlar, GFH'na göre doz ayarı yapılarak kullanılabilir [73].

2.2.7 Renal Replasman Tedavisi

2.2.7.1 Hemodiyaliz Tedavisi

Hemodiyaliz (HD), 50 yılı aşkın bir süredir kullanılan bir tedavi şeklidir. Genel yapısı devam etmekle birlikte, diyaliz teknolojisi önemli ölçüde gelişmiştir. Bu istemin amacı, üremik toksinlerin ve fazla sıvının etkin bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlayarak, temizlenmiş kanın hastaya geri verilmesidir. Genellikle, haftada 3 defa, 3-5 saat arası bir süre olan seanslar halinde uygulanır.

Hemodiyaliz sistemi; ekstrakorporeal kan devresi, diyalizör, diyaliz makinesi ve su arıtma sistemi bileşenlerinden oluşur [74]. Hemodiyaliz sırasında kanın ekstrakorporeal alanda pıhtılaşmasını önlemek için antikoagülasyon uygulanır. Sürekli heparin infüzyonu, boluslar veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) şeklinde uygulanabilir. Heparin dozu, bolus uygulama için genellikle başlangıçta 4000 IU, 2 saat sonra 1000 IU intravenöz bolus, intravenöz infüzyon uygulamasında ise 2000 IU bolus

uygulanıp sonrasında diyaliz bitimine 1 saat kalana kadar saatlik 800-1200 IU/saat intavenöz infüzyon şeklinde verilebilir [75]. DMAH uygulanacak ise, diyaliz başlangıcında bolus şeklinde uygulanır [75]. Bir diyaliz seansında ortalama 120-160 lt su kullanılır. Bu yüzden, diyaliz yapılacak bölgede suya erişim önemlidir.

Hemodiyaliz esnasında diyalizat sıvısı kullanılır. Bu sıvının içinde bazı elektrolitler yer alır ve hastanın kanıyla difüzyona girerek, elektrolit ve bikarbonat regülasyonu sağlar. Bu sıvının içeriği tablo-4'te gösterilmiştir[75].

Tablo-4. Diyalizat sıvısının bileşimi [75]

Bileşen	Konsatrasyon	Bileşen
	Aralık (mmol/lt)	Standart (mmol/lt)
Elektrolitler		
Sodyum	135-145	138
Potasyum	1,0-4,0	2,0
Kalsiyum	1,0-1,75	1,25
Magnezyum	0,5-1,0	0,75
Klor	87-124	105
Tamponlar		
Asetat	2-4	3
Bikarbonat	20-40	35
pH	7,1-7,3	7,2
Glukoz	0-11(0-200 mg/dl)	5,5(100 mg/dl)

Hemodiyaliz etkinliği, genellikle üre azaltma oranı $((1-C_t/C_o) \times 100\%)$ veya tedavi indeksi (Kt/V) ile hesaplanır. Üre azaltma oranının, minimum %65-70'lik bir oran olması, tedavi indeksinin ise 1,2'den büyük olması istenir [76]. Uygulanan diyaliz dozu, diyalizör verimliliğine, etkin tedavi süresine ve dağıtım hacmine bağlıdır. Diyalizör klirensi, kan ve diyalizat bölmelerindeki akış hızlarına, diyalizörün KoA'sına, etkin membran yüzey alanına, hematokrite ve antikoagülasyona bağlıdır. Etkili tedavi süresi, Kt/V hedefine ulaşmak için esastır. Dağıtım hacmi, tek bir HD oturumu sırasında büyük ölçüde değişmez ancak zamanla değişebilir. Bu nedenle, dağıtım hacmi ile yakından ilişkili olan yağsız vücut kütlesi arttığında diyaliz dozunun

ayarlanması gerekir. Aksine, kas kütlelerinde dağılım hacmindeki azalmayla ilişkili bir kayıp varsa, Kt/V azaltılmamalı, yüksek bir hasta dağılım hacmi yerine, vücut kütlelerinde artış hedeflenmelidir [76]. Standart bir diyaliz tedavisi, yüksek akışlı bir diyalizör, minimum 4 saatlik tedavi süresi, en az 250 ml/dk kan akış hızı ve 500 ila 800 ml/dk diyalizat akış hızından oluşmalıdır. Tedavi daha sonra Kt/V oranı 1,4'ün üzerinde olacak şekilde ayarlanmalıdır [76].

2.2.7.2 Periton Diyaliz Tedavisi

Periton diyalizi, periton kapillerlerinde kan ile bir kateter aracılığıyla periton boşluğuna verilen diyalizat arasında çözünenlerin ve suyun değişimini içerir. Diyaliz yüzeyi olarak periton zarı kullanılır. Bu diyaliz solüsyonu şeffaf esnek plastik torbalarda paketlenmiştir ve hasta veya bakıcı, evlerinde veya başka bir uygun ortamda (örneğin; iş yeri) steril teknikle bu torbaları katetere bağlama konusunda uzman hemşire personeli tarafından eğitilir.

Periton diyalizinin avantajlarından biri taşınabilir olmasıdır. Çünkü tedavi hasta veya bakıcı tarafından sağlandığından, hemodiyalize nazaran daha fazla seyahat özgürlüğü, tıbbi ve hemşirelik personelinden daha az yararlanma vardır. Ayrıca, sürekli bir tedavi olduğundan, periton diyalizi sürekli olarak çözünen maddeleri ve suyu uzaklaştırarak daha az kısıtlayıcı bir diyeteye izin verir. Daha hafif bir yöntem olduğu için, rezidüel böbrek fonksiyonunun daha fazla korunmasını da sağlar. Bununla birlikte, PD günlük olarak yapılmalıdır ve enfeksiyöz komplikasyonları önlemek için steril tekniğine dikkat etmek tamamen hasta veya bakıcının sorumluluğundadır. Ayrıca, zamanla peritoneal membranda potansiyel metabolik komplikasyonların yanı sıra yapısal değişiklikler meydana gelebilir etkinlik azalabilir.

Periton diyalizi için mutlak kontrendikasyonlar, düzeltilemez cerrahi durumlar (örneğin; yaygın fitiklar, diyafram hernileri veya mesane ekstrofisi), peritoneal fonksiyon kaybı veya çoklu peritoneal yapışıklıklar ve yöntemin uygulanamamasıdır. Göreceli kontrendikasyonlar, dört aydan kısa süredir abdominal vasküler protezlerin varlığı, yakın zamanda ventriküloperitoneal şantların varlığı, sık divertikülit atakları, inflamatuvar veya iskemik bağırsak hastalığı ve morbid obezitedir.

2.2.7.3 Böbrek Nakli

Böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek hastalığı olan hastaların azınlığında uygulanabilen bir tedavi yöntemidir. İmmüsupresyonun ortaya çıkmasından önce, böbrek nakli tek yumurta ikizleriyle sınırlıydı ve SDBY'li hastaların büyük çoğunluğuna uygulanamadı. 1963'te kombine azatioprin-steroid tedavisinin tanıtılması cesaret verici sonuçlar verdi ve immüsupresyonun temel dayanağı haline geldi. Bu tedavi transplantasyonun sonuçlarını iyileştirse de akut rejeksiyon ve steroid tedavisine bağlı komplikasyonlar devam etti.

1983'te siklosporinin piyasaya sürülmesi, reddedilme riskini azaltarak tüm katı organ nakillerinin sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirdi. Anti-T hücre antikoları (hem monoklonal hem de poliklonal preparasyonlar) ve diğer idame immüsupresanlar (örn. takrolimus, mikofenolat, sirolimus) dahil olmak üzere diğer yenilikler hem hasta hem de greft sağkalımı üzerinde önemli bir etki yapmıştır. Şu anda, çoğu nakil merkezinde 1 yıllık hasta ve greft sağkalım oranları %90'ı aşmaktadır. Böbrek nakli için endikasyonlar arasında kronik böbrek hastalığı (KBH) ve böbrek tümörleri bulunur. Çalışmalar böbrek naklinin diyalize kıyasla sağkalımı uzattığını göstermektedir. Böbrek nakli için birtakım kontrendikasyonlar da mevcuttur. Bazıları ameliyat için kontrendikasyonlardır, diğerleri immüsupresyon için kontrendikasyonlardır ve yine diğerleri çeşitli eşlik eden bozukluklar ve koşullardan kaynaklanır.

Ameliyat için kontrendikasyonlar şunları içerir:

- Metastatik kanser
- Etkili bir şekilde tedavi edilmeyen devam eden veya tekrarlayan enfeksiyonlar
- Ciddi kardiyak veya periferik vasküler hastalık
- Karaciğer yetmezliği (hastalar eş zamanlı karaciğer-böbrek nakli adayı olabilir)
- Böbrek naklinden sonra düzelmeye muhtemel olmayan ciddi durumlar
- Kanıtlanmış ve tekrarlanan tıbbi uyumsuzluk epizodları

2.2.7.3.1 İmmüsupresyon için kontrendikasyonlar

Enfeksiyon ve malignite, dikkate alınması gereken birincil tıbbi durumlardır. Akut enfeksiyonlar, transplantasyon öncesinde tamamen tedavi edilmelidir. HIV

enfeksiyonu , belirli koşullar yerine getirildiğinde böbrek nakli için artık mutlak bir kontrendikasyon değildir.

Genel olarak, meme kanseri , kolorektal kanser, melanom, diffüz mesane karsinomu ve non-in situ over kanserinin başarılı tedavisinden sonra yaklaşık 5 yıl beklenmelidir. Nakil, bu tür bir tedaviden sonraki 2 yıl içinde yapılırsa tekrarlama riski yaklaşık %50, 2 ila 5 yıl arasında yapılırsa yaklaşık %35 ve 5 yıl sonra yapılırsa sadece %10 civarındadır.

Yetersiz sosyal destek, madde kötüye kullanımı ve inatçı mali sorunlar, postoperatif yönetimi ve immüno-supresyonu tehlikeye atarak transplantasyonun kontrendike olmasına neden olabilir.

2.2.7.3.2 Diğer kontrendikasyonlar

Tekrarlayan hastalık riski böbrek nakli için bir kontrendikasyon değildir. Nakillerin yaklaşık %3'ünde, 2 yıl sonra nüks kanıtı gözlenir ve 8 yıl sonra transplantların yaklaşık %20'sinde gözlenir.

Glomerülonefritlerin (örn. mesangiokapiller glomerülonefrit tip 1 ve IgA nefropatisi) tekrarlama olasılığı yüksektir. Ancak böbrek kaybı genellikle geç ortaya çıkar; dolayısıyla bu hastalıklar transplantasyon için kontrendikasyon değildir. Fokal segmental glomerüloskleroz, bazı serilerde %30'a yaklaşan birinci allogreftte oldukça değişken bir rekürrens oranı ile ilişkilidir; ancak birinci allogreft nükseden hastalık nedeniyle kaybedilirse ikinci allogreftte nüks riski yaklaşık %85'tir.

Benzer şekilde, diyabetes mellituslu hastalar, transplantasyondan sonra diyabeti olmayan hastalara göre daha kötü sonuçlara sahiptir; neredeyse hepsi 4 yıl içinde diyabetik nefropatinin histolojik kanıtını gösterir. Bununla birlikte, transplantasyondan sonra diyabetli hastaların yaşam kalitesinin artması, SDBY'si olan bu hastalar için tercih edilen tedavi olarak kullanımını haklı çıkarmaktadır.

Giderek artan bir şekilde, tip 1 diyabetli ve böbrek yetmezliği olan hastalar için tercih edilen tedavi, böbrek-pankreas transplantasyonu transplantasyonudur.

2.2.8 Kronik Böbrek Hastalığının İlaç Metabolizmasına Etkisi

Akut ve kronik böbrek hastalığında ağırlıklı olarak böbrek tarafından atılan ilaçların doz ayarlaması gerektirmesi klinik farmakokinetiğin temel bir ilkesidir. İlaç

absorpsiyonu, renal olmayan klirens ve ilaçların dağılım hacmi aslında hepatik klirens, bağırsak absorpsiyonu ve ilk geçiş metabolizması, hepatik, renal ve intestinal taşıma, plazma protein bağlanması ve doku bağlanmasındaki değişiklikler vasıtasıyla kronik böbrek hastalığı nedeniyle etkilenir.

İlaçların plazma protein bağlanmasında bozulmalar, genellikle serbest bağlanmamış fraksiyonda bir artışa yol açan kronik böbrek hastalığı ile meydana gelir. Albüminde değişikliklerle sonuçlanan konformasyonel değişikliklerin albümin bağlanma afinitesi veya üremik toksinlerle rekabet mekanizması ile olduğu düşünülmektedir. Sitokrom P450 aktivitesi böbrekte karaciğer aktivitesinin %20'si olduğu tahmin edilmektedir. Glukuronidasyon gibi konjugasyon reaksiyonları ve asetilasyon da kronik böbrek hastalığı nedeniyle bozulur.

2.2.9 Kronik Böbrek Hastalığında Polifarmasi

Kronik böbrek hastalığı, beraberinde bulunan komorbid hastalıklar ve koruyucu tedaviler, hastaların polifarmasiye maruz kalma riskini belirgin şekilde arttırmaktadır[77]. Yapılan çalışmalarda, bu grup hastalarda polifarmasi %70-80 civarında ve günlük kullanılan ortalama ilaç sayısının 8-12 arasında olduğu saptanmıştır[78, 79]. KBH olan hastalar, HT, DM, kardiyovasküler hastalıklar, KBH ile ilişkili kemik ve mineral hastalığı ve anemi, bozulmuş böbrek fonksiyonunun sonucu olarak ortaya çıkan çok sayıda komorbiditeden mustarıdır[80]. Bu nedenle, belirtilen hastalıkların tedavisi ve semptomların hafifletilmesi için birçok ilacın beraber kullanılması gerekebilir.

Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) düşüş, böbreklerden atılan ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini büyük ölçüde değiştirdiği için ilaç tedavisinin başlanması ve düzenlenmesi genellikle zordur. İlaç birikimini, toksisiteyi ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesini engellemek amacıyla birçok ilacın dozunun azaltılması gerekebilir[79]. Bazı ilaçlarda, GFH düzeyine göre kontrendike olabilir. Bu nedenlerden dolayı diğer hastalar için uygun sayılabilecek ilaç veya dozların, KBH hastalarında uygunsuz olmasına neden olabilir. Bir ilacın etkisi ve yan tesiri bilinse de birçok ilacın birlikte kullanılmasıyla ortaya çıkabilecek sorunlar tam olarak ön görülemeyebilir. Bu konuda ki çalışmalar yeterli değildir[78]. Özellikle

yaşlı ve KBH tanısı olan kişilerde tedavinin düzenlenmesi karmaşık ve zor bir durumdur[81].

2.3 İlaçların antikolinergik etkileri

Antikolinergik özelliklere sahip bir veya daha fazla ilacın alınmasının kümülatif etkisine antikolinergik yük denir[82]. Yaşlı erişkinlerde farmakoterapiye yanıt oranını belirlemede bireyler arası değişkenliğin yaşa bağlı değişkenlikten daha büyük bir rolü olabileceği iddia edilse de [2] bir genelleme olarak yaşlı yetişkinlerin farmakokinetik ve farmakodinamikteki değişiklikler nedeniyle antikolinergik etkilere daha duyarlı olduğunu varsaymak mümkündür [9]. Bununla birlikte, antikolinergik özelliklere sahip ilaçlar, huzurevi sakinleri ve toplulukta yaşayan yaşlı yetişkinler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır [10]. Antikolinergik ilaçların muskarinik reseptör bloke edici özellikleri, çeşitli yan etkilere neden olur; en sık gözlenenler ağız kuruluğu, kuru gözler, kabızlık, bulanık görme ve artan kalp hızıdır (periferik yan etkiler). Baş dönmesi, sedasyon, konfüzyon, deliryum ve hatta bilişsel bozulma antikolinergik ilaçların merkezi yan etkileri olarak bildirilmiştir [11]. Ayrıca, antikolinergik ilaç kullanımı, düşme riskinin artması ve daha yüksek ölüm oranları ile yaşlı yetişkinlerin sağlık durumu üzerindeki ciddi olumsuz sonuçlarla yakından ilişkilidir [12].

Antikolinergik yük için bir ölçü ve sonuç olarak yan etkiler üretme potansiyeli olan güvenilir ilaç listeleri oluşturmak için yakın zamanda birkaç girişimde bulunulmuştur. Bu yaklaşımlar, ilacın muskarinik reseptöre afinitesinin testlerine, uzmanların fikir birliğine veya kombinasyon yöntemine dayanmaktadır. Antikolinergik risk ölçekleri, doktorlara yaşlı bir popülasyonda antikolinergikle ilişkili yan etkileri tahmin etmek için pratik bir araç sağlamak için önerilmiştir. Tüm bu ölçekler klinik ortamlarda olumlu sonuçlar göstermiştir [83-86]. Bununla birlikte, antikolinergik risk ölçeği geliştirme metodolojisinde, antikolinergik özelliklere sahip ilaçların seçiminde ve hatta yükün gücü dikkate alındığında daha da fazla çeşitlilik vardır.

Antikolinergik yükün ölçülmesine yardımcı olan ölçeklerden biri de Antikolinergik yük skalasıdır (ACB). Laboratuvar verileri, literatür taraması ve uzman görüşünün bir kombinasyonu ile 2008 yılında Boustani M. ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur[87]. Hastanın kullandığı ilaçların içinde antikolinergik etkili

olabilecek ilaçlara, bu etkilerinin düzeyine göre 1-3 arası puan verilerek belirlenmesi ve bu puanların toplanmasıyla antikolinerjik yükün ortaya çıkarılmasını amaçlar. Bu lek, genellikle yaşı bireylerin kullandığı ilaçlardan kaynaklanan kümülatif antikolinerjik etkinin, bilişsel fonksiyonda bozulma ve düşme gibi durumlarla olan ilişkisini tespit etmek amacıyla kullanılmıştır[88]. Hatta bazı çalışmalarda yüksek ACB skorunun tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir[89]. Ayrıca Pasina L ve ark. ACB leği ile hesaplanan antikolinerjik yükün fiziksel işlevsellikte bozulmayı öngördüğünü saptamıştır[90]. Campbell ve ark. ve Fox ve ark. ACB leğini kullanan çalışmalar yürütmüş ve belirli antikolinerjiklerin kullanımının yaşı insanlar arasında bilişsel bozulma riskini artırdığını göstermişlerdir[89, 91].

Neredeyse tüm yaşı bireylerde GFH düşüşü olsa da KBH tanısı alan ileri yaşı bireylerde antikolinerjik yüke bağlı bulguların araştırılması ayrıca önemlidir. Böbrek fonksiyonunun belirgin şekilde azalması, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiğinde değişikliklere yol amaktadır. KBH tanılı hastalarda, birçok ilaç etkisinin artarak ortaya çıkma riski bulunmaktadır. Antikolinerjik yükün KBH tanılı hastalarda oluşturduğu etkileri belirlemeye yönelik çalışma yeterli değildir. Bununla birlikte insidansı belirten bazı çalışmalar mevcuttur. Yapılan alışmalarda, KBH hastalarında kullanılan antikolinerjik ilaç kullanma düzeyinin %34,5-37 arasında olduğu tespit edilmiştir[92, 93].

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı

Bu çalışma, Konya Şehir Hastanesi, Nefroloji polikliniklerinde Mart 2021- Haziran 2022 tarihleri arasında yapıldı.

3.2 Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza Konya Şehir Hastanesi Nefroloji polikliniklerine başvuran kronik böbrek hastalığı olan 60 yaş üstü hastalar dahil edildi. Yeterli örneklem büyüklüğünü saptamak için G*Power (versiyon 3.1.2) programı kullanılarak; alfa 0,05, güç $p=0,80$ ve daha önce yapılan çalışmadan hesaplanan etki büyüklüğü $d=0,333$; $N2/N1:1$ (Faul ve ark, 2008) varsayımları baz alınarak yapılan analiz sonucunda, en az 224 vakanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

Demans tanısı olan, iletişim kurulamayan, serebrovasküler hastalık öyküsü olan, aktif kanser tanısı olan, fiziksel veya zihinsel engelli olan, ileri derece KOAH, kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı olan, kronik böbrek hastalığı olmayan, 60 yaşın altındaki hastalar ve çalışmaya katılmaya onay vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara öncelikle kişisel bilgiler soruldu. Ad, soyad, yaş, vücut kütle indeksi, eğitim durumu, medeni hal, kiminle yaşadığı, KBH evresi, KBH primeri, sigara ve alkol kullanımı soruldu. KBH evresi, CKD-EPI (kronik böbrek hastalığı – epidemiyoloji iş birliği grubu) formülü ile hesaplandı[94]. Daha sonra, bilinen komorbiditeleri (diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, bağ doku hastalıkları, astım, KOAH, serebrovasküler hastalık, demans, alzheimer, periferik arter hastalığı, peptik ülser vb.) sorgulandı. Hastaların kullandıkları ilaçlar ticari isimleri ve dozları ile kaydedildi.

Bilinen ve sık görülen antikolinergik yan etkiler her hastada sorgulandı. Bu sorgulama subjektif olup, hastalara herhangi bir test yapılmadı. Semptom sorgulamaları aşağıdaki şekilde yapıldı.

1- Ağız kuruluğu: Ağızınızda kuruluk hissediyor musunuz? Bu nedenle sık sık ağızınızı ıslatmak zorunda kalıyor musunuz?

- 2- Göz kuruluğu: Gözünüzde kuruluk, yanma, batma, gözünüze kum kaçmış gibi hissettiğiniz oluyor mu?
- 3- Bulanık görme: Son 1 ay içinde başlayan bulanık görme Őikâyetiniz var mı?
- 4- Düşme: Son 1 yıl içinde düştünüz mü? Kaç defa?
- 5- Çarpıntı: Son 1 ay içinde kalbinizin hızlı çarpıtığını hissettiniz mi?
- 6- Dispne: Son 1 ay içinde hiç nefes darlığı yaşadınız mı? Hangi sıklıkta?
- 7- Sıcak intoleransı: Son 1 ay içinde sıcak ortamlara tahammülsüzlük yaşadınız mı? Sıcak basması oldu mu?
- 8- Cilt kuruluğu: Cildinizde kuruluk, pullanma, kaşıntı oluyor mu?
- 9- Kabızlık: Tablo 5'e uygun olarak fonksiyonel kabızlık sorgulandı.

Tablo 5. Roma IV kriterleri (kabızlık için) [95]
1. Aşağıdakilerden en az iki veya daha fazlasının bulunması*:
Dışkılamaların en az %25 inde ıkınma, fazla gayret gösterme
Dışkılamaların en az %25 inde topak veya sert dışkılama
Dışkılamaların en az %25 inde tam boşalamama hissi
Dışkılamaların en az %25 inde tam boşalamama hissi
Dışkılamaların en az %25 inde anorektal tıkanıklık hissini oluşması
Dışkılamaların en az %25 inde el yardımıyla kolaylık sağlayarak dışkılama zorunluluğunda olunması
Haftada üçten daha az sayıda dışkılama
2. Laksatif kullanmadan nadiren yumuşak dışkılama yapılabilmesi
3. İrritabl barsak sendromu (İBS) için aranılan kriterlerin yetersiz olması.
*Semptomların tanıdan en az 6 ay önce başlamış olması ve son 3 aydır devam etmiş olması gerekir.

- 10- İdrar retansiyonu: Bildiğiniz bir prostat hastalığınız var mı? Son 1 ayda, sık sık idrara çıkma, damla damla idrar yapma, idrar yaptıktan sonra rahatlayamama hissettiniz mi?
- 11- Azalmış terleme: Terlemenizde, daha öncesine kıyasla bir azalma hissettiniz mi?

Katılımcıların kognitif fonksiyonları Mini-cog testi (EK 4), günlük yaşam

aktivitelerinde bağımsızlık durumu KATZ günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (EK 5), yaşam kaliteleri *European Quality of Life 5- Dimensions* (EQ-5D-5L) (EK 6) ile değerlendirildi. Bu çalışma için hastalardan kan alınmadı, ancak hastaların son bir hafta içerisinde yapılan tahliller değerlendirildi.

Hastaların kullandığı ilaçlar, Antikolinergik kognitif yük (ACB) (EK-7) skalası baz alınarak, puanlandırıldı. ACB skalası, 2008 yılında Boustani M. ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [87]. Antikolinergik özelliklerine göre ilaçlar 0 (bilinen antikolinergik etkisi yok) ilâ 3 (kesin veya yüksek antikolinergik etki) arasında gruplandırılmıştır. Lisibach A. ve Ark. tarafından, 2020 yılında yapılan bir sistematik derlemede, ACB skalasının, en kaliteli iki skaladan biri olduğu sonucuna varılmıştır [96]. Seksen dokuz ilacın sorulduğu ve risk durumuna göre puanlamanın yapıldığı bir ölçektir. Doz ve kullanım süresi irdelenmemektedir. Yüksek puanlar daha çok yük olduğunu gösterir ve hasta için risk daha yüksektir [97].

Mini-cog testi; Borson, S. ve ark. tarafından 1999 yılında yayımlanmıştır [98]. Bu testte, hastaya, birbirinden bağımsız 3 kelime söylenir ve tekrar etmesi istenir. Daha sonra tarif edilen şekilde saat çizmesi söylenir. Çizim bitince daha önce söylenen 3 kelimenin tekrar edilmesi istenir. Eğer, hasta 3 kelimeyi de tekrar ederse, saat çizme testine bakılmaksızın kognitif bozukluğun olmadığı kabul edilir. Hiçbir kelimeyi tekrar edemezse, saat çizme testine bakılmaksızın kognitif bozukluğun olduğu kabul edilir. Bir veya iki kelimeyi tekrar eden hastada ise, saat çizme testi doğru ise kognitif bozukluğun olmadığı, saat çizme testi yanlış ise kognitif bozukluğun olduğu kabul edilir. Bu test, hızlı uygulanması ve yüksek doğruluk oranı nedeniyle avantaj sağlamaktadır.

Katz Yaşam Aktivite indeksi; Katz ve ark. tarafından 1963'de yayımlanmıştır [99]. Mülâkat yoluyla uygulanır ve 6 temel aktiviteyi sorgular. Bunlar; banyo yapma, giyinme, tuvalet yapma, transfer, kontinans ve beslenmedir. Test sonucuna göre 0 - 6 arasında toplam puan belirlenir. 2015 Yılında, Güneş Arık ve ark. tarafından Türkçe validasyonu yayımlanmıştır [100]. Altı puan tam bağımsız, sıfır puan ise tam bağımlı hastayı ifade etmektedir.

European Quality of Life 5- Dimensions; The EuroQol Group tarafından, 2009 yılında geliştirilmiştir [101]. Bu ankette 5 farklı konu (hareket edebilme, kendine

bakabilme, olağan işleri yapabilme, ağrı/rahatsızlık hissetme ve endişe/moral bozukluğu), 5 ayrı boyutta sorgulanmaktadır. Sorulara verilen yanıtlar 1'den 5'e kadar değişmektedir. 1 en iyi durumu 5 ise en kötü durumu göstermektedir. Toplam alınan puan, 0 ilâ 1 arasında puanlanmaktadır. 0 ölüm hâlini, 1 ise en iyi hâli gösterir. Türkçe için güvenilirlik ve geçerlilik çalışması, Eser ve ark. (2007) tarafından yapılmıştır [102].

Hastaların komorbiditeleri Modifiye Charlson Komorbidite İndeksine göre puanlandı (EK-8). Bu indeks, 1987 yılında M. E. Charlson ve ark. tarafından, ileriye dönük mortalite riskini hesaplayabilmek için tasarlanmıştır [103]. Toplumda sık görülen komorbid durumlar sıralanmış ve her bir komorbid hastalığa, mortalite riskine göre puan verilmiştir. Bu indekse göre 0 puan alanların 1 yıllık mortalite riski %12 iken, >5 puan alanların mortalite riski %85 saptanmıştır [103]. Bu indekse, 2000 yılında S. Beddhu tarafından “40 yaşından sonra her 10 yıl için 1 puan” eklenmesi önerilmiştir. Böylece, Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi ortaya çıkmıştır [104].

3.3 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunca, 02.04.2021 tarih ve 21/258 karar kayıt numarası ile onaylanmıştır. Tez Konusu Onay Formu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi tarafından onaylanmıştır.

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS 24.0 isimli bilgisayar programına kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Skewness-Kurtosis, Kolmogorov-Smirnov testi, varyasyon katsayısı ve histogram verilerine göre değerlendirildi. Normal dağılan veriler ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca ve minimum-maksimum, kategorik veriler ise sayı ve yüzde ile gösterildi.

İki grupta sayısal verilerin karşılaştırılması, normal dağılım gösterenlerde Student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İki'den fazla gruplarda ortancaların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bonferroni düzeltmeli post hoc Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analizler yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare veya Fisher Exact testleri ile yapıldı.

Sayısal değişkenlerin korelasyonu, normal dağılım sergileyenlerde Pearson testi, normal dağılım sergilemeyenlerde ise Spearman testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0 olması ilişki olmadığını, 0,01-0,29 arasında olması düşük düzeyde ilişki olduğunu, 0,30-0,70 arasında olması orta düzeyde ilişki olduğunu, 0,71-0,99 arasında olması yüksek düzeyde ilişki olduğunu ve 1,00 olması mükemmel düzeyde ilişki olduğunu gösterdiği kabul edildi. Veri analizi sonrasında elde edilen tüm verilerin anlamlılığı için p değerinin $<0,05$ olduğu düzey kabul edildi.



4 BULGULAR

Çalışmaya 123(%52,6)'ü kadın 111(%47,4)'i erkek olmak üzere toplam 234 hasta dahil edildi. Katılımcıların yaş ortancası 67(60-89) yılıdır. Hastaların %58,1'i ilköğretim düzeyinde eğitime sahip olduğu görüldü. Çalışmaya katılan hastaların KBH süresi ortanca 72 (3-720) aydır. KBH evresi incelendiğinde; katılımcıların 30(%12,8)'u evre 2, 41(%17,5)'i evre 3a, 58(%24,8)'i evre 3b, 48(%20,5)'i evre 4 ve 57(%24,4)'si evre 5 olduğu görüldü. Diyalize giren hastaların 34(%14,5) olduğu tespit edildi.

Ek hastalıklara bakıldığında; 211 (%90,2)'inde HT, 112 (%47,9)'sinde DM, 92 (%39,3)'sinde koroner arter hastalığı (KAH) tanısı olduğu saptandı. KBH'ya sebep olan durumlar incelendiğinde; en sık nedenlerin DM (%35) ve HT (%21,4) olduğu görüldü.

Katılımcıların 110(%47)'u antikolinergik etkili en az bir ilaç kullanmaktaydı. Hastaların antikolinergik yük puanı ortancası 0(0-11) idi. KATZ puanına göre katılımcıların 61(%26,1)'i bir veya daha fazla konuda bağımlıydı. Çalışmaya dahil olanların 76(%32,5)'sında MİNİCOG testine göre kognitif disfonksiyon mevcuttu. Katılımcıların EQ-5D-5L testi alt bölümleri incelendiğinde %62,4'ünde hareket, %46,2'sinde öz bakım, %54,7'sinde olağan hareket, %69,2'sinde ağrı ve %71,4'ünde anksiyete/depresyon alanlarında problem olduğu anlaşıldı.

Katılımcıların sosyodemografik, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Yaş, yıl		67(60-89)
Cinsiyet	Kadın	123(%52,6)
	Erkek	111(%47,4)
Boy, cm		162,5(145-186)
Kilo, kg		79,5(40-125)
BKİ, kg/m²		28,39(15,24-51,26)
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	53(%22,6)
	İlkokul/okuryazar	136(%58,1)
	Ortaokul ve üzeri	45(%19,2)
Okur-yazarlık durumu	Okur-yazar değil	53(%22,6)
	Okur-yazar	181(%77,4)
Medeni durum	Evli	179(%76,5)
	Dul	55(%23,5)
Eşyle birlikte yaşama durumu	Eşyle yaşamıyor	57(%24,4)
	Eşyle yaşıyor	177(%75,6)
KBH farkındalık süresi, ay		72(3-720)
KBH evresi	Evre 2	30(%12,8)
	Evre 3a	41(%17,5)

	Evre 3b	58(%24,8)
	Evre 4	48(%20,5)
	Evre 5	57(%24,4)
KBH grubu	Evre 2-3	129(%55,1)
	Evre 4-5	105(%44,9)
Diyaliz durumu		34(%14,5)
KBH primeri	Glomerulonefrit	15(%6,4)
	Nefrolitiazis	11(%4,7)
	DM	82(%35)
	HT	50(%21,4)
	Polikistik böbrek hastalığı	14(%6)
	İlaç	9(%3,8)
	Diğer	20(%8,5)
	Bilinmiyor	33(%14,1)
Sigara durumu		62(%26,5)
Alkol durumu		5(%2,1)
Charlson komorbidite indeksi		8(5-13)
Diyabetes mellitus		112(%47,9)
Hipertansiyon		211(%90,2)
Koroner arter hastalığı		92(%39,3)
KKY		43(%18,4)
Hipotiroidi		33(%14,1)
Hipertiroidi		4(%1,7)
KC hastalığı		9(%3,8)
Romatolojik hastalık		39(%16,7)
Astım		40(%17,1)
KOAH		29(%12,4)
PAH		4(%1,7)
Peptik Ülser		38(%16,2)
Günlük kullanılan ilaç sayısı		6(1-15)
Antikolinergik ilaç kullanma durumu	Kullanmıyor	124(%53)
	Kullanıyor	110(%47)
Antikolinergik yük puanı		0(0-5)
Antikolinergik semptom sayısı		4(0-11)
Ağız kuruluğu		128(%54,7)
Göz kuruluğu		38(%16,2)
Bulanık görme		79(%33,8)
Baş dönmesi		71(%30,3)
Düşme		38(%16,2)
Çarpıntı		78(%33,3)
Dispne		115(%49,1)
Cilt kuruluğu		35(%15)
Kabızlık		101(%43,2)
İdrar retansiyonu		35(%15)
Azalmış terleme		15(%6,4)
Unutkanlık		131(%56)
Sıcak intoleransı		49(%20,9)
Son 1 yıldaki pnömoni öyküsü		44(%18,8)
KATZ Puanı		6(0-6)
Bağımlılık durumu	Bağımsız	173(%73,9)
	Bir veya daha fazla konuda bağımlı	61(%26,1)
MİNİCOG testi		3(0-3)
Demans tarama ihtiyacı	Yok	158(%67,5)
	Var	76(%32,5)
EQ-5D-5L puanı		0,63(-0,47-1)
A- Hareket	Seviye 1 (problem yok)	88(%37,6)
	Seviye 2 (hafif derecede problem)	57(%24,4)

	Seviye 3 (orta derecede problem)	43(%18,4)
	Seviye 4 (şiddetli derecede problem)	41(%17,5)
	Seviye 5 (çok şiddetli derecede problem)	5(%2,1)
A- Hareket	Problem yok	88(%37,6)
	Problem var	146(%62,4)
B- Öz bakım	Seviye 1 (problem yok)	126(%53,8)
	Seviye 2 (hafif derecede problem)	53(%22,6)
	Seviye 3 (orta derecede problem)	34(%14,5)
	Seviye 4 (şiddetli derecede problem)	15(%6,4)
	Seviye 5 (çok şiddetli derecede problem)	6(%2,6)
B- Öz bakım	Problem yok	126(%53,8)
	Problem var	108(%46,2)
C- Olağan aktiviteler	Seviye 1 (problem yok)	106(%45,3)
	Seviye 2 (hafif derecede problem)	60(%25,6)
	Seviye 3 (orta derecede problem)	30(%12,8)
	Seviye 4 (şiddetli derecede problem)	21(%9)
	Seviye 5 (çok şiddetli derecede problem)	17(%7,3)
C- Olağan aktiviteler	Problem yok	106(%45,3)
	Problem var	128(%54,7)
D- Ağrı/rahatsızlık	Seviye 1 (problem yok)	72(%30,8)
	Seviye 2 (hafif derecede problem)	57(%24,4)
	Seviye 3 (orta derecede problem)	62(%26,5)
	Seviye 4 (şiddetli derecede problem)	38(%16,2)
	Seviye 5 (çok şiddetli derecede problem)	5(%2,1)
D- Ağrı/rahatsızlık	Problem yok	72(%30,8)
	Problem var	162(%69,2)
E- Anksiyete/depresyon	Seviye 1 (problem yok)	67(%28,6)
	Seviye 2 (hafif derecede problem)	56(%23,9)
	Seviye 3 (orta derecede problem)	63(%26,9)
	Seviye 4 (şiddetli derecede problem)	41(%17,5)
	Seviye 5 (çok şiddetli derecede problem)	7(%3)
E- Anksiyete/depresyon	Problem yok	67(%28,6)
	Problem var	167(%71,4)

Katılımcılar arasında antikolinergik ilaç kullananların 63(%57,3)'ü kadın, 47(%42,7)'si erkek cinsiyete sahipti. Antikolinergik ilaç kullanımı ile KBH evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($p=0,018$). Evre 4-5 KBH evresi olan hastaların, evre 2-3 KBH evresinde olan hastalarla karşılaştırıldığında, daha fazla antikolinergik ilaç kullandığı saptandı ($p=0,044$). Antikolinergik ilaç kullanan 110 hastanın 51(%46,4)'inin KAH tanısı mevcuttu. Aynı grup içinde demans tarama ihtiyacı olan 42(%38,2) hasta tespit edildi. Antikolinergik ilaç kullanmayan grubun %27,4'ünde, kullananların ise %38,2'sinde demans taramasına gerek olduğu düşünüldüğünde; her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da borderline düzeyde (sınırdaki) bir ilişki olduğu tespit edildi ($p=0,079$). Antikolinergik ilaç kullanımına göre kategorik verilerin karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Antikolinerjik ilaç kullanımına göre kategorik verilerin karşılaştırılması

		Kullanmıyor (n=124)	Kullanıyor (n=110)	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	60(%48,4)	63(%57,3)	0,174
	Erkek	64(%51,6)	47(%42,7)	
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	27(%21,8)	26(%23,6)	0,143
	İlkokul/okuryazar	67(%54)	69(%62,7)	
Okur-yazarlık durumu	Ortaokul ve üzeri	30(%24,2)	15(%13,6)	0,734
	Okur-yazar değil	27(%21,8)	26(%23,6)	
Medeni durum	Okur-yazar	97(%78,2)	84(%76,4)	0,200
	Evli	99(%79,8)	80(%72,7)	
Eşyle birlikte yaşama durumu	Dul	25(%20,2)	30(%27,3)	0,112
	Eşyle yaşamıyor	25(%20,2)	32(%29,1)	
KBH grubu	Eşyle yaşıyor	99(%79,8)	78(%70,9)	0,044
	Evre 2-3	76(%61,3)	53(%48,2)	
Diyaliz durumu	Evre 4-5	48(%38,7)	57(%51,8)	0,262
	Var	15(%12,1)	19(%17,3)	
KBH primeri	Glomerulonefrit	10(%8,1)	5(%4,5)	0,602
	Nefrolitiazis	10(%8,1)	11(%10)	
	DM	31(%25)	31(%28,2)	
	HT	25(%20,2)	25(%22,7)	
	Polikistik böbrek hastalığı	10(%8,1)	4(%3,6)	
	İlaç	3(%2,4)	6(%5,5)	
	Diğer	12(%9,7)	8(%7,3)	
	Bilinmiyor	23(%18,5)	20(%18,2)	
KBH primeri DM olanlar		31(%25)	31(%28,2)	0,582
KBH primeri HT olanlar		25(%20,2)	25(%22,7)	0,633
Sigara durumu		35(%28,2)	27(%24,5)	0,524
Alkol durumu		3(%2,4)	2(%1,8)	0,751
Diyabetes mellitus		59(%47,6)	53(%48,2)	0,927
Hipertansiyon		113(%91,1)	98(%89,1)	0,601
Koroner arter hastalığı		41(%33,1)	51(%46,4)	0,038
KKY		15(%12,1)	28(%25,5)	0,008
Hipotiroidi		21(%16,9)	12(%10,9)	0,186
Hipertiroidi		2(%1,6)	2(%1,8)	0,904
KC hastalığı		6(%4,8)	3(%2,7)	0,507
Romatolojik hastalık		17(%13,7)	22(%20)	0,198
Astım		17(%13,7)	23(%20,9)	0,144
KOAH		15(%12,1)	14(%12,7)	0,844
PAH		2(%1,6)	2(%1,8)	0,904
Peptik Ülser		19(%15,3)	19(%17,3)	0,686
Ağız kuruluğu		62(%50)	66(%60)	0,125
Göz kuruluğu		21(%16,9)	17(%15,5)	0,759
Bulanık görme		42(%33,9)	37(%33,6)	0,970
Baş dönmesi		38(%30,6)	33(%30)	0,915
Düşme		20(%16,1)	18(%16,4)	0,961
Çarpıntı		40(%32,3)	38(%34,5)	0,711
Dispne		56(%45,2)	59(%53,6)	0,196
Cilt kuruluğu		21(%16,9)	14(%12,7)	0,368
Kabızlık		48(%38,7)	53(%48,2)	0,144
İdrar retansiyonu		18(%14,5)	17(%15,5)	0,841
Azalmış terleme		8(%6,5)	7(%6,4)	0,978
Unutkanlık		73(%58,9)	58(%52,7)	0,345
Sıcak intoleransı		26(%21)	23(%20,9)	0,991
Son 1 yıldaki pnömoni öyküsü		25(%20,2)	19(%17,3)	0,572
Demans tarama ihtiyacı		34(%27,4)	42(%38,2)	0,079
Bağımlılık durumu	Bağımsız	95(%76,6)	78(%70,9)	0,321
A- Hareket	Problem var	72(%58,1)	74(%67,3)	0,147
B- Öz bakım	Problem var	51(%41,1)	57(%51,8)	0,102
C- Olağan aktiviteler	Problem var	62(%50)	66(%60)	0,125
D- Ağrı/rahatsızlık	Problem var	86(%69,4)	76(%69,1)	0,965
E- Anksiyete/depresyon	Problem var	90(%72,6)	77(%70)	0,663

Antikolinergic ilaç kullanımı ile KBH farkındalık süresi ve kullanılan ilaç sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,017$, $p<0,001$). Antikolinergic ilaç kullanımına göre numerik verilerin karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Antikolinergic ilaç kullanımına göre numerik verilerin karşılaştırılması

	Kullanmıyor (n=124)	Kullanıyor (n=110)	p-değeri
Yaş, yıl	66(60-85)	67(60-89)	0,098
Boy, cm	164(150-181)	160(145-186)	0,215
Kilo, kg	80(48-125)	77(40-115)	0,189
BKİ, kg/m ²	28,19(18,99-51,26)	28,7(15,2-42,7)	0,770
KBH farkındalık süresi, ay	96(3-480)	60(3-720)	0,017
Charlson komorbidite indeksi	7(5-13)	8(5-13)	0,142
Antikolinergic semptom sayısı	4(0-10)	4(0-11)	0,684
Günlük kullanılan ilaç sayısı	5(1-15)	7(3-15)	<0,001
KATZ Puanı	6(0-6)	6(0-6)	0,245
MİNİCOG testi	3(0-3)	3(0-3)	0,113
EQ-5D-5L puanı	0,65(-0,47-1)	0,6(-0,2-1)	0,238

Antikolinergic ilaç yükü ile KAH, konjestif kalp yetmezliği ve ağız kuruluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (sırasıyla $p=0,031$, $p=0,010$ ve $p=0,030$). Antikolinergic ilaç kullanan hastalarda öz-bakım ve olağan aktiviteler konusunda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, *borderline* düzeyde (sınırdan) bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,074$, $p=0,091$). Antikolinergic yük durumunun alt gruplara göre değerlendirilmesi Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Antikolinergic yük puanının alt gruplara göre değerlendirilmesi

		Antikolinergic yük puanı	p değeri
Cinsiyet	Kadın	1(0-5)	0,202
	Erkek	0(0-3)	
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	0(0-5)	0,105
	İlkokul/okuryazar	1(0-3)	
	Ortaokul ve üzeri	0(0-3)	
Medeni durum	Evli	0(0-4)	0,215
	Dul	1(0-5)	
KBH evresi	Evre 2	0(0-3)	0,416
	Evre 3a	0(0-3)	
	Evre 3b	0(0-3)	
	Evre 4	1(0-5)	
	Evre 5	1(0-4)	
KBH grubu	Evre 2-3	0(0-3)	0,133
	Evre 4-5	1(0-5)	
Diyaliz durumu	Yok	0(0-3)	0,401
	Var	1(0-5)	
KBH primeri	Glomerulonefrit	0(0-1)	0,412
	Nefrolitiazis	1(0-3)	
	DM	0,5(0-4)	

	HT	0,5(0-3)	
	Polikistik böbrek hastalığı	0(0-2)	
	İlaç	1(0-3)	
	Diğer	0(0-3)	
	Bilinmiyor	0(0-5)	
KBH primeri DM olanlar	Hayır	0(0-5)	0,446
	Evet	0,5(0-4)	
KBH primeri HT olanlar	Hayır	0(0-5)	0,684
	Evet	0,5(0-3)	
Sigara durumu	Hayır	0(0-5)	0,525
	Evet	0(0-3)	
Alkol durumu	Hayır	0(0-5)	0,546
	Evet	0(0-1)	
Diyabetes mellitus	Yok	0(0-4)	0,651
	Var	0(0-5)	
Hipertansiyon	Yok	1(0-3)	0,854
	Var	0(0-5)	
Koroner arter hastalığı	Yok	0(0-3)	0,031
	Var	1(0-5)	
KKY	Yok	0(0-4)	0,010
	Var	1(0-5)	
Hipotiroidi	Yok	0(0-5)	0,186
	Var	0(0-3)	
Hipertiroidi	Yok	0(0-5)	0,873
	Var	0,5(0-2)	
KC hastalığı	Yok	0(0-5)	0,439
	Var	0(0-3)	
Romatolojik hastalık	Yok	0(0-5)	0,304
	Var	1(0-3)	
Astım	Yok	0(0-5)	0,146
	Var	1(0-3)	
KOAH	Yok	0(0-5)	0,655
	Var	0(0-3)	
PAH	Yok	0(0-5)	0,825
	Var	0,5(0-1)	
Peptik Ülser	Yok	0(0-5)	0,698
	Var	0,5(0-3)	
Ağız kuruluğu	Yok	0(0-3)	0,030
	Var	1(0-5)	
Göz kuruluğu	Yok	0(0-5)	0,909
	Var	0(0-3)	
Bulanık görme	Yok	0(0-5)	0,427
	Var	0(0-4)	
Baş dönmesi	Yok	0(0-4)	0,654
	Var	0(0-5)	
Düşme	Yok	0(0-4)	0,516
	Var	0(0-5)	
Çarpıntı	Yok	0(0-4)	0,718
	Var	0(0-5)	
Dispne	Yok	0(0-5)	0,131
	Var	1(0-4)	
Cilt kuruluğu	Yok	0(0-5)	0,551
	Var	0(0-3)	
Kabızlık	Yok	0(0-5)	0,098
	Var	1(0-4)	
İdrar retansiyonu	Yok	0(0-5)	0,337
	Var	0(0-3)	
Azalmış terleme	Yok	0(0-5)	0,810

	Var	0(0-3)	
Unutkanlık	Yok	1(0-4)	0,268
	Var	0(0-5)	
Sıcak intoleransı	Yok	0(0-5)	0,679
	Var	0(0-3)	
Son 1 yıldaki pnömoni öyküsü	Yok	0(0-5)	0,901
	Var	0(0-3)	
Demans tarama ihtiyacı	Yok	0(0-4)	0,058
	Var	1(0-5)	
Bağımlılık durumu	Bağımsız	0(0-4)	0,255
	Bir veya daha fazla konuda bağımlı	1(0-5)	
A- Hareket	Problem yok	0(0-4)	0,148
	Problem var	1(0-5)	
B- Öz bakım	Problem yok	0(0-4)	0,074
	Problem var	1(0-5)	
C- Olağan aktiviteler	Problem yok	0(0-3)	0,091
	Problem var	1(0-5)	
D- Ağrı/rahatsızlık	Problem yok	0(0-4)	0,932
	Problem var	0(0-5)	
E- Anksiyete/depresyon	Problem yok	0(0-4)	0,401
	Problem var	0(0-5)	

Antikolinergik ilaç yükü puanı ile KBH süresi arasında negatif yönlü, zayıf düzeyde, ($\rho=-0,133$, $p=0,042$), günlük kullanılan ilaç sayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyde, ($\rho= 0,342$, $p<0,001$) istatistiksel anlamlı korelasyon olduğu görüldü. Katz, Mini-Cog ve yaşam kalitesi ölçeği skorları ile negatif yönlü korelasyonlar olsa da istatistiksel anlamlı olmadığı tespit edildi. Antikolinergik yük puanının klinik ve sosyodemografik özellikler ile ilişkisi Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Antikolinergik ilaç yükünün diğer parametreler ile ilişkisi

	Antikolinergik yük puanı	
	Rho katsayısı	p-değeri
Yaş, yıl	0,124	0,058
Boy, cm	-0,072	0,272
Kilo, kg	-0,031	0,637
BKİ, kg/m²	0,029	0,655
KBH farkındalık süresi, ay	-0,133	0,042
Charlson komorbidite indeksi	0,115	0,079
Antikolinergik semptom sayısı	0,076	0,249
Günlük kullanılan ilaç sayısı	0,342	<0,001
KATZ Puanı	-0,089	0,173
MİNİCOG testi	-0,103	0,116
EQ-5D-5L puanı	-0,094	0,150

MİNİCOG puanı ile yaş ve Charlson komorbidite indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf düzeyde, negatif yönlü, boy ile istatistiksel olarak anlamlı, zayıf düzeyde, pozitif yönlü korelasyonlar tespit edildi ($p<0,001$ $\rho=-0,233$, $p<0,001$ $\rho=-$

0,244, $p < 0,001$ $\rho = 0,280$). MİNİCOG skoru ile KATZ skoru ve EQ-5D-5L skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü, zayıf düzeyde, korelasyonlar tespit edildi (sırasıyla; $p = 0,002$ $\rho = 0,202$, $p = 0,002$ $\rho = 0,205$). Minicog puanının diğer klinik parametreler ile ilişkisi Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Mini-cog puanının diğer parametreler ile ilişkisi

	Mini-cog puanı	
	Rho katsayısı	p-değeri
Yaş, yıl	-0,233	<0,001
Boy, cm	0,280	<0,001
Kilo, kg	0,081	0,214
BKİ, kg/m^2	-0,070	0,287
KBH farkındalık süresi, ay	0,105	0,108
Charlson komorbidite indeksi	-0,244	<0,001
Antikolinerjik semptom sayısı	-0,154	0,018
Antikolinerjik yük puanı	-0,103	0,116
Günlük kullanılan ilaç sayısı	-0,136	0,038
KATZ Puanı	0,202	0,002
EQ-5D-5L puanı	0,205	0,002

KATZ puanı ile yaş, Charlson komorbidite indeksi ve antikolinerjik semptom sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü korelasyonlar tespit edildi (sırasıyla $p < 0,001$ $\rho = -0,286$, $p < 0,001$ $\rho = -0,312$ ve $p < 0,001$ $\rho = -0,246$). Yine KATZ puanı ile EQ-5D-5L skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde, pozitif yönlü korelasyon tespit edildi ($p < 0,001$ $\rho = 0,416$). KATZ puanı ile günlük kullanılan ilaç sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, düşük düzeyde, negatif yönlü, MİNİCOG puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü, düşük düzeyde korelasyon tespit edildi ($p = 0,006$ $\rho = -0,179$ ve $p = 0,002$ $\rho = 0,202$). KATZ puanının diğer klinik parametreler ile ilişkisi Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Katz puanının diğer parametreler ile ilişkisi

	Katz puanı	
	Rho katsayısı	p-değeri
Yaş, yıl	-0,286	<0,001
Boy, cm	0,129	0,049
Kilo, kg	0,047	0,476
BKİ, kg/m^2	-0,022	0,734
KBH farkındalık süresi, ay	0,123	0,061
Charlson komorbidite indeksi	-0,312	<0,001
Antikolinerjik semptom sayısı	-0,246	<0,001
Antikolinerjik yük puanı	-0,089	0,173
Günlük kullanılan ilaç sayısı	-0,179	0,006
MİNİCOG testi	0,202	0,002
EQ-5D-5L puanı	0,416	<0,001

EQ-5D-5L puanı ile BKİ ve antikolinerjik semptom sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde, zayıf düzeyde, Charlson komorbidite indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü, orta düzeyde ve KATZ puanı ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p < 0,001$ $\rho = -0,241$, $p < 0,001$ $\rho = -0,423$, $p < 0,001$ $\rho = -0,370$, $p < 0,001$ $\rho = 0,416$). EQ-5D-5L puanı ile MİNİCOG puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü, zayıf düzeyde korelasyon tespit edildi ($p = 0,002$ $\rho = 0,205$). EQ-5D-5L puanının diğer klinik parametreler ile ilişkisi Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13: EQ-5D-5L puanının diğer parametreler ile ilişkisi

	EQ-5D-5L puanı	
	Rho katsayısı	p-değeri
Yaş, yıl	-0,116	0,076
Boy, cm	0,369	<0,001
Kilo, kg	-0,069	0,290
BKİ, kg/m ²	-0,241	<0,001
KBH farkındalık süresi, ay	0,029	0,664
Charlson komorbidite indeksi	-0,423	<0,001
Antikolinerjik semptom sayısı	-0,370	<0,001
Antikolinerjik yük puanı	-0,094	0,150
Günlük kullanılan ilaç sayısı	-0,285	<0,001
KATZ Puanı	0,416	<0,001
MİNİCOG testi	0,205	0,002

Antikolinerjik etkili ilaç kullanan 110 hastaya bakıldığında (tablo-14), en sık kullanılan, antikolinerjik etkiye sahip ilacın beta-bloker grubu ilaçlar olduğu saptandı (%31,85). Bunu, diüretikler ve steroid grubu ilaçlar izlemekteydi (sırasıyla %20,38 ve %11,46).

Tablo 14: Antikolinerjik etkili ilaçların kullanım yüzdeleri

	Kullanan hasta sayısı	Kullanım yüzdesi
Betabloker	50	31,85
Diüretik	32	20,38
Steroid	18	11,46
Kolşisin	11	7,01
Antikoagülan	10	6,37
PDE İn	8	5,10
Kalsiyum Kanal Blokörü	6	3,82
Nitratlar	4	2,55
Antipsikotik	3	1,91
Benzodiazepin	2	1,27
Antispazmodik	2	1,27

ACEİ	2	1,27
SSRI	2	1,27
Antihistaminik	3	1,91
Opioid	1	0,64
Dijital	1	0,64
Dopamin Agonisti	1	0,64
Antikolinergik İlaç	1	0,64
Toplam		100,00



5 TARTIŞMA

Çalışmamızda 60 yaş ve üzeri, kronik böbrek hastalığı olan hastaların, %47'sinin en az bir antikolinergik etkili ilaç kullandığı gösterilmiştir. Katılımcıların ACB skoruna göre antikolinergik yük ortancası 0(0-11) idi. En az bir antikolinergik ilaç kullanım sıklığı, KBH evresi yüksek olanlarda ve kullanılan ilaç sayısı fazla olanlarda daha yüksekti. ACB skoru, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve ağız kuruluğu olanlarda daha fazlaydı. Antikolinergik yükün artması ile yaşam kalitesinin kötüleşebildiği, istatistiksel anlamlılığa ulaşılamasa da sınırda anlamlılık düzeyi ile gösterildi. Yine, istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamış olsa da antikolinergik yük fazla olanlarda, kognitif fonksiyonların daha kötü ve bağımlılık oranlarının daha fazla olabileceği görüldü. Antikolinergik ilaç yükü puanı ile Katz, Mini-Cog ve yaşam kalitesi ölçeği skorları ile negatif yönlü korelasyonlar olsa da istatistiksel anlamlı olmadığı tespit edildi.

Yaşlı erişkinlerde çoklu ilaç kullanımı, uygunsuz ilaç kullanımı ve antikolinergik yüke maruz kalma gibi büyük sağlık sorunlarını beraberinde getirir [105-108]. Lu ve arkadaşlarının polifarmasinin etkilerini inceledikleri kohortta polifarmasi ile uygun olmayan ilaç kullanımı ve antikolinergik yük arasında ilişki tespit edilmiştir [109]. Bizim çalışmamızda da ACB skoru ile kullanılan ilaç sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü korelasyon olduğu tespit edildi. İlaç plazma konsantrasyonu değişimleri ve yan etkilerine yatkın KBH'lı hastalarda mümkün olan en az sayıda ilaç ile tedavinin idame ettirilmesi önemlidir.

Tesfaye ve arkadaşları 204 yaşlı kronik böbrek hastalığı olan bireyde yaptıkları çalışmada antikolinergik etkili ilaç kullanım oranının %37 olduğunu ve bu etkiye sahip ilaç kullananlarda hastaneye yatışın daha fazla olduğunu bulmuşlardır [110]. Kim ve arkadaşları üçüncü basamak sağlık tesisinde tedavi alan 95 kronik böbrek hastasını inceledikleri çalışmada antikolinergik etkili ilaç kullanım oranını %34,5 olarak bulmuşlardır [111]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kronik böbrek hastalığı olan 60 yaş ve üzeri bireylerde antikolinergik etkili ilaç kullanım oranı %47 olduğu ve antikolinergik ilaç kullanım sıklığının, Evre 4-5 KBH evresi olan hastalarda,

evre 2-3 KBH evresi olanlara nazaran daha fazla olduğu görüldü tespit edilmiştir. Bu veriler ışığında kronik böbrek hastalığı olan yaşlılarda antikolinergik etkili ilaç maruziyetinin azımsanmayacak oranda olduğu görülmektedir. Bu tür ilaçların yan etkilere maruz kalmamak adına etkin mücadele edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Pek çok kronik hastalıkta antikolinergik yükün arttığı gösterilmiştir [112-117]. Brombo ve arkadaşları yaş ortalamaları 81 olan 1123 kronik böbrek hastalığı olan hastada yaptıkları çalışmada antikolinergik yükün yüksek olduğunu ve bunun kötü fonksiyonel sonuçla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir [118]. Kim ve arkadaşları üçüncü basamak sağlık tesisinde tedavi alan 95 kronik böbrek hastasını inceledikleri çalışmada antikolinergik yük skorunu $2,7\pm 2,6$ olarak bulmuşlardır [111]. Bizim çalışmamızda kronik böbrek hastalığı olan 60 yaş ve üzeri bireylerde antikolinergik yük ortancası 0(0-11) olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla, bizim hasta popülasyonumuzun, genel olarak antikolinergik ilaç yükünün düşük olduğunu söyleyebiliriz. Nefroloji polikliniğimizde ilaçların ayrı ayrı ele alınıp, polifarmasi ile etkin mücadele ediliyor olması bu sonucu doğurmuş olabilir. Kronik böbrek hastalığı olan yaşlı hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirmesi ile antikolinergik yükün azaltılması, oluşabilecek komplikasyonları engellemek açısından oldukça önemli görünmektedir.

Oller ve arkadaşlarının 214 kronik böbrek hastasında yaptıkları çalışmada, kronik böbrek hastalarının %46,26'sının bir veya daha fazla konuda bağımlı olabileceklerini tespit etmişlerdir [119]. Alves ve arkadaşlarının 1769 kronik hastalığı bulunan birey üzerinde yaptıkları çalışmada, bağımsızlığını kaybetme riskinin kronik böbrek hastalığında arttığını bulmuşlardır [120]. Bovling ve arkadaşları 357 kronik böbrek hastalığı olan bireyde yaptıkları çalışmada katılımcıların %35'inde günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık tespit etmişlerdir [121]. Chang ve arkadaşları yaş ortalaması 84,48 olan 303 evre 3-5 kronik böbrek hastasında yaptıkları çalışmada günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma oranının %31,7 olduğunu ve bununla ilişkili faktörlerin Charlton komorbidite indeksi ve serum albumin düzeyi olduğunu bulmuşlardır [122]. Morishita ve arkadaşları çalışmaları sonucunda kronik böbrek hastalığında aktivitelerde kısıtlılığın arttığını ve bunun mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [123]. Çalışmamızda da literatürle uyumu olarak kronik böbrek hastalığında bağımlılık oranı %26,1 olarak bulunmuştur. Kronik böbrek hastalığı yönetiminde

günlük yaşam aktivitelerinin de rutin olarak değerlendirilmesi ve hastalarda kısıtlanmaya sebep olan etmenlerin belirlenmesi ileri dönemde bu hastaların yönetiminde katkı sağlayabilir.

Serebrovasküler Hastalıklar ve Demans Müdahale Projesi (INVADE) 3679 katılımcılı toplum temelli kohortunda, kronik böbrek hastalarında kognitif disfonksiyon sıklığı %17 olarak tespit edilmiştir [124]. Yaffle ve arkadaşları ortalama yaşı 64,9 olan 825 kronik böbrek hastasında yaptıkları çalışmada kronik böbrek hastalığında GFR'de düşme ile kognitif disfonksiyon arasında korelasyon tespit etmişlerdir [125]. Thornton ve arkadaşları 106 katılımcı ile yaptıkları çalışmada 61 yaş üzeri kronik böbrek hastalarının %50'sinde eşleştirilmiş kontrollere göre sözel bellek ve odaklanmada önemli bozulmalar tespit etmişlerdir [126]. Kurella ve arkadaşlarının 3000 yaşlı yetişkinde yaptıkları çalışmada kronik böbrek hastalarında kognitif disfonksiyon sıklığı %39 olarak bulunmuştur. Tollitt ve arkadaşları 250 KBH'lı hastada yaptıkları çalışmada KBH'de bilişsel bozulma için risk faktörleri arasında önceki inme, depresyon veya anksiyete, daha yüksek proteinüri ve antikolinergik etkili ilaçların reçete edilmesinin yer aldığı sonuçları bulmuşlardır [127]. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak kronik böbrek hastalarında kognitif disfonksiyon sıklığı %32,5 olarak ve antikolinergik ilaç kullanmayan grubun %27,4'ünde, kullananların ise %38,2'sinde demans taramasına gerek olabileceği (Mini-Cog testi düşük olması), ve demans tarama ihtiyacı olanlarda antikolinergik yükün daha fazla olduğu tespit edildi. Bu veriler ışığında kronik böbrek hastalarında kognitif disfonksiyon değerlendirmesi yapılması, önlemeye yönelik ve bilişsel rehabilitasyon uygulamaları yapılması gerekliliği gözler önüne serdiğini söyleyebiliriz.

Mujias ve arkadaşları 1186 KBH hastasında oluşan kohort çalışmalarında KBH hastalarında HRQOL'un temel ölçümlerinin, KBH'nin şiddet derecesi ile orantılı olarak azaldığını ve kadın cinsiyet, diyabet varlığı ve kardiyovasküler komorbidite öyküsünün de düşük HRQOL ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir [128]. Molsted ve arkadaşları 193 KBH hastasında yaptıkları çalışmada KBH hastalarının genel popülasyona göre sağlıkla ilgili yaşam kalitelerinin daha kötü olduğunu tespit

etmişlerdir [129]. Kefale ve arkadaşlarının 256 KBH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada KBH'nin tüm evrelerinde yaşam kalitesi azaldığını ve fiziksel işlevsellik, bedensel ağrı, canlılık ve sosyal işlevselliğin KBH evresi arttıkça azalma eğiliminde olduğunu göstermişlerdir [130]. Bizim çalışmamızda da KBH hastalarında sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin tüm alt parametrelerinde problemler tespit edildi. KBH hastalarında yaşam kalitesini etkileyen durumların tespit edilip bunlar hakkında önlem ve tedavi planlanması hastaların iyilik hallerine katkıda bulunabilir.

Antikolinergik ilaçların en sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, bulantı, kusma, kabızlık, karın ağrısı, idrar retansiyonu, bulanık görme, taşikardi ve konfüzyon, ajitasyon ve koma gibi nörolojik bozukluklardır. Kronik hastalıkları bulunan yaşlı yetişkinlerde antikolinergik yükün artması ile yan etki görülme olasılığı artmaktadır [131-134]. Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu verileri doğrular nitelikte ağız kuruluğu olanlarda ve kabızlığı olanlarda antikolinergik yük daha yüksek tespit edildi.

Literatürde antikolinergik yükün yaşlılarda kognitif fonksiyonlarda azalmaya, yaşam kalitesi ve yaşam aktivitesine etkisi olduğu gösterilmiştir [135-140]. Brombo ve arkadaşları yaş ortalamaları 81 olan 1123 hastanın bir yıllık verilerini retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında yaşlı hastalarda antikolinergik özelliklere sahip ilaçların kullanımı bağımsız olarak bilişsel ve fonksiyonel düşüş ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [118]. Broder ve arkadaşlarının 19,114 katılımcının ortalama 4,7 yıllık takipteki verilerini inceledikleri çalışmalarında antikolinergik yük, başlangıçta demansı olmayan yaşlı erişkinlerde, özellikle yürütücü işlev ve epizodik bellek için zamanla daha kötü bilişsel işlevi öngörmektedir sonucuna ulaşmışlardır [141]. Literatürde KHB'lı hastalarda antikolinergik yükün kognitif fonksiyonlar, yaşam aktivitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceleyen çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda KBH'lı hastalarda ACB skoru ile kognitif fonksiyon, yaşam kalitesi ve yaşam aktivitesi arasında negatif korelasyonlar olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Bu durum çalışma popülasyonumuzda ACB skorunun genel olarak düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. KBH'li hastalarda, ilaç klirensindeki azalma ilaç plazma konsantrasyonunu arttırıp kan-beyin bariyerinden daha fazla ilaç penetrasyonuna neden olarak nörotoksisite eşiğini düşürebileceği ve bilişsel işlev

bozukluğuna katkı sağlayabileceğinden bu konu ile alakalı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmanın tek merkezde yapılmış olması ve bu merkezin 3. Basamak sağlık tesisi olması nedeniyle sonuçlar toplum genelini yansıtmayabilir. Çalışmaya katılan hastaların nefroloji poliklinik kontrolü altında olmaları nedeniyle uygunsuz ilaç kullanımının dūřuk olduğunu dūřünmekteyiz. ACB skorunun kullanılması nedeniyle ilaç dozu ve kullanım sūresi gōz ardı edilmesi de çalışmamızın kısıtlılığıdır. Yine katılımcı sayısının nispeten az olması kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Çalışmamızın gūlū yanı ise ilaç yan etkilerine hassas bir grup olan KBH'lı hastalarda antikolinerjik yūkūn kognitif fonksiyon, gūnlūk yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini incelemiş olmasıdır.

6 SONUÇLAR

- Katılımcıların %47'si en az bir, antikolinergik etkili ilaç kullanmaktaydı.
- Antikolinergik ilaç kullanım sıklığının, Evre 4-5 KBH evresi olan hastalarda, evre 2-3 KBH evresi olanlara nazaran daha fazla olduğu görüldü ($p=0,044$).
- Antikolinergik ilaç kullanmayan grubun %27,4'ünde, kullananların ise %38,2'sinde demans taramasına gerek olabileceği (Mini-Cog testi düşük olması) tespit edildi (*borderline significance*, $p=0,079$).
- ACB skoru ile kullanılan ilaç sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü korelasyon olduğu tespit edildi.
- ACB skorunun KAH, konjestif kalp yetmezliği ve ağız kuruluğu olanlarda daha fazla olabileceği gösterildi (sırasıyla; $p=0,031$, $p=0,010$ ve $p=0,030$).
- Antikolinergik ilaç kullanan hastalarda öz bakım ve olağan aktivite konusunda bozukluk olabileceği anlaşıldı (sırasıyla; *borderline significance*, $p=0,074$, $p=0,091$).
- Kabızlık şikâyeti olanlarda ACB skoru daha yüksekti (*borderline significance*, $p=0,098$).
- Demans tarama ihtiyacı olanlarda (Mini-Cog testi normal olmayanlar) ACB skoru daha yüksekti (*borderline significance*, $p=0,058$).
- ACB skoru ile Katz, Mini-Cog ve yaşam kalitesi ölçeği skorları arasında negatif yönlü korelasyonlar olsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

7 KAYNAKLAR

1. Linjakumpu, T., et al., *Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly*. Journal of clinical epidemiology, 2002. **55**(8): p. 809-817.
2. Mortazavi, S.S., et al., *Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol*. BMJ open, 2016. **6**(3): p. e010989.
3. Kaboli, P.J., et al., *Assessing the accuracy of computerized medication histories*. The American journal of managed care, 2004. **10**(11 Pt 2): p. 872-877.
4. Yavuz, B., *Geriatrik değerlendirme ve testler*. İç Hastalıkları Dergisi, 2007. **14**(1): p. 5-17.
5. Organization, W.H., *Envelhecimento ativo: uma política de saúde*, in *Envelhecimento ativo: uma política de saúde*. 2005. p. 60-60.
6. Im Kim, J.J.J.o.K.A.o.C.H.N., *Levels of health-related quality of life (EQ-5D) and its related factors among vulnerable elders receiving home visiting health care services in some rural areas*. 2013. **24**(1): p. 99-109.
7. Babitsch, B., D. Gohl, and T.J.G.P.-S.-M. Von Lengerke, *Re-revisiting Andersen's Behavioral Model of Health Services Use: a systematic review of studies from 1998–2011*. 2012. **9**.
8. Eknayan, G., et al., *KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. Kidney Int, 2013. **3**(1): p. 5-14.
9. Shi, S. and U.J.C.d.m. Klotz, *Age-related changes in pharmacokinetics*. 2011. **12**(7): p. 601-610.
10. Rémillard, A.J.J.P. and d. safety, *A pharmacoepidemiological evaluation of anticholinergic prescribing patterns in the elderly*. 1996. **5**(3): p. 155-164.
11. Gerretsen, P. and B.G.J.T.J.o.c.p. Pollock, *Rediscovering adverse anticholinergic effects*. 2011. **72**(6): p. 1405.
12. Wilson, N.M., et al., *Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care*. 2011. **59**(5): p. 875-880.
13. Trafiałek, E., *Starzenie się i starość: wybór tekstów z gerontologii społecznej*. 2006: Wydawnictwo Uczelniane, Wszechnica Świętokrzyska.
14. Organization, W.H., *Population ageing—A public health challenge*. Geneva; 1998.
15. *World report on ageing and health*, in *World report on ageing and health*, D.M. Chan, Editor. 2015. p. 25-28.
16. Marengoni, A., et al., *Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature*. Ageing Res Rev, 2011. **10**(4): p. 430-9.
17. Asad E. Patanwala, A.B.S., *Rosen's Emergency Medicine*. 9 ed. Vol. 1. 2018: Elsevier.
18. Elkin, N., *Yaşlılarda Polifarmasi ve Akılcı İlaç Kullanımına Aile Hekimliği Yaklaşımı*. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2020(11): p. 279-290.
19. Savaş, S. and F. Akçiçek, *Kapsamlı geriatrik değerlendirme*. Ege Tıp Dergisi, 2010. **49**(3): p. 19-30.
20. Caselli, R.J. *Current issues in the diagnosis and management of dementia*. in *Seminars in neurology*. 2003. Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
21. Bach, M. and L. Kerzner, *A new paradigm for protecting autonomy and the right to legal capacity*. 2014: Law Commission of Ontario.
22. Lopez-Hartmann, M., et al., *The effect of caregiver support interventions for informal caregivers of community-dwelling frail elderly: a systematic review*. International journal of integrated care, 2012. **12**.

23. Lawton, M.P. and E.M. Brody, *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*. The gerontologist, 1969. **9**(3_Part_1): p. 179-186.
24. Oleson, M., et al., *Quality of life in long-stay institutions in England: nurse and resident perceptions*. Journal of Advanced Nursing, 1994. **20**(1): p. 23-32.
25. Lee, T.W., I.S. Ko, and K.J. Lee, *Health promotion behaviors and quality of life among community-dwelling elderly in Korea: A cross-sectional survey*. International journal of nursing studies, 2006. **43**(3): p. 293-300.
26. Arınsoy, T., Ö. Güngör, and İ. Koçyiğit, *Böbrek Fizyopatolojisi*. İstanbul: Reaktif.(1), 2017.
27. Nr, H., *Fatoba St, Oke Jl, Hirst Ja, O'callaghan Ca, Lasserson Ds, et al.(2016) global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis*. Plos one. **11**(7): p. e0158765.
28. Süleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011. **26**(6): p. 1862-1871.
29. Kiefer, M.M. and M.J. Ryan, *Primary care of the patient with chronic kidney disease*. Medical Clinics, 2015. **99**(5): p. 935-952.
30. Snyder, S. and B. Pendergraph, *Detection and evaluation of chronic kidney disease*. American family physician, 2005. **72**(9): p. 1723-1732.
31. Saran, R., et al., *US renal data system 2017 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States*. American Journal of Kidney Diseases, 2018. **71**(3): p. A7.
32. Hallan, S.I. and S.R. Orth, *Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure*. Kidney international, 2011. **80**(5): p. 516-523.
33. Ejerblad, E., et al., *Obesity and risk for chronic renal failure*. Journal of the American society of nephrology, 2006. **17**(6): p. 1695-1702.
34. Seyahi, N., K. Ateş, and G. Süleymanlar, *Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of the 2019 Turkish Society of Nephrology Registry Report*. Turkish journal of nephrology (Online), 2021. **30**(2): p. 105-111.
35. Laurie A. Tomlinson, D.C.W., *Comprehensive Clinical Nephrology*. Sixth Edition ed. Vol. Clinical Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2019: Elsevier. 935-941.
36. Kalantar-Zadeh, K., et al., *Living well with kidney disease by patient and care-partner empowerment: kidney health for everyone everywhere*. Brazilian Journal of Nephrology, 2021. **43**: p. 142-149.
37. Stengel, B., et al., *Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease*. Epidemiology, 2003. **14**(4): p. 479-487.
38. Kalantar-Zadeh, K., et al., *Chronic kidney disease*. The Lancet, 2021. **398**(10302): p. 786-802.
39. Gansevoort, R.T., et al., *Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention*. The Lancet, 2013. **382**(9889): p. 339-352.
40. Coca, S.G., et al., *Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis*. Archives of internal medicine, 2012. **172**(10): p. 761-769.
41. Heerspink, H.J., et al., *Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects*. Journal of the American Society of Nephrology, 2017. **28**(1): p. 368-375.

42. Verma, S. and J.J. McMurray, *SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review*. *Diabetologia*, 2018. **61**(10): p. 2108-2117.
43. Brenner, B.M., et al., *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. *New England journal of medicine*, 2001. **345**(12): p. 861-869.
44. Lewis, E.J., et al., *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. *New England Journal of Medicine*, 2001. **345**(12): p. 851-860.
45. Guney, I., et al., *Antifibrotic effects of aldosterone receptor blocker (spironolactone) in patients with chronic kidney disease*. *Ren Fail*, 2009. **31**(9): p. 779-84.
46. Bakris, G.L., et al., *Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes*. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(23): p. 2219-2229.
47. Jafar, T.H., et al., *Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis*. *Annals of internal medicine*, 2003. **139**(4): p. 244-252.
48. Becker, G.J., et al., *Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) blood pressure work group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease*. *Kidney International Supplements*, 2012. **2**(5): p. 337-414.
49. Khalighi, M.A., W. Dean Wallace, and M.F. Palma-Diaz, *Amyloid nephropathy*. *Clin Kidney J*, 2014. **7**(2): p. 97-106.
50. Rauen, T., et al., *Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(23): p. 2225-2236.
51. Polanco, N., et al., *Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2010. **21**(4): p. 697-704.
52. Trivin-Avillach, C. and L.H. Beck, *Management of membranous nephropathy after MENTOR*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2020. **15**(3): p. 415-417.
53. Torres, V.E., et al., *Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(25): p. 2407-18.
54. Astor, B.C., et al., *Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994)*. *Archives of internal medicine*, 2002. **162**(12): p. 1401-1408.
55. Pfeffer, M.A., et al., *A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease*. *New England Journal of Medicine*, 2009. **361**(21): p. 2019-2032.
56. Macdougall, I.C., et al., *Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis*. *New England Journal of Medicine*, 2019. **380**(5): p. 447-458.
57. Rumjon, A., *Anaemia and chronic kidney disease*. *Medicine*, 2019. **47**(9): p. 591-595.
58. Health, N.I.f. and C. Excellence, *Chronic kidney disease: managing anaemia*. *NICE guideline (NG8)*, 2015.
59. Moe, S., *Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int*, 2006. **69**: p. 1945-1953.
60. Malluche, H., et al., *Two-year cortical and trabecular bone loss in CKD-5D: biochemical and clinical predictors*. *Osteoporosis International*, 2018. **29**(1): p. 125-134.
61. Aleksova, J., et al., *Gonadal hormones in the pathogenesis and treatment of bone health in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. *Current Osteoporosis Reports*, 2018. **16**(6): p. 674-692.

62. Ruospo, M., et al., *Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(8).
63. Pernat, A.M. and M. Zrimšek, *Bone mineral disturbances in patients with chronic kidney disease stage 5 not yet on dialysis*. Clinical Nephrology, 2017. **88**(7): p. 39.
64. Palcu, P., et al., *Teriparatide and bone turnover and formation in a hemodialysis patient with low-turnover bone disease: a case report*. American Journal of Kidney Diseases, 2015. **65**(6): p. 933-936.
65. Pazianas, M. and P.D. Miller, *Osteoporosis and chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD): back to basics*. American Journal of Kidney Diseases, 2021. **78**(4): p. 582-589.
66. Pisoni, R.L., et al., *Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2006. **21**(12): p. 3495-3505.
67. Mettang, T., *Chronic kidney disease-associated pruritus*, in *Pruritus*. 2010, Springer. p. 166-175.
68. Meyer, T.W. and T.H. Hostetter, *Uremia*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(13): p. 1316-1325.
69. Ständer, S., et al., *Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials*. Acta dermato-venereologica, 2013. **93**(5).
70. Krishnan, A.V. and M.C. Kiernan, *Neurological complications of chronic kidney disease*. Nature Reviews Neurology, 2009. **5**(10): p. 542-551.
71. Arnold, R., et al., *Evidence for a causal relationship between hyperkalaemia and axonal dysfunction in end-stage kidney disease*. Clinical Neurophysiology, 2014. **125**(1): p. 179-185.
72. Krishnan, A.V., B.A. Pussell, and M.C. Kiernan. *Neuromuscular disease in the dialysis patient: an update for the nephrologist*. in *Seminars in Dialysis*. 2009. Wiley Online Library.
73. Pop-Busui, R., et al., *The management of diabetic neuropathy in CKD*. American journal of kidney diseases, 2010. **55**(2): p. 365-385.
74. Misra, M., *The basics of hemodialysis equipment*. Hemodialysis International, 2005. **9**(1): p. 30-36.
75. Kotanko, P., M.K. Kuhlmann, and N.W. Levin, *Hemodialysis: principles and techniques*, in *Comprehensive clinical nephrology*. 2010, Elsevier. p. 1053-1059.
76. Kopple, J.D., *National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure*. American journal of kidney diseases, 2001. **37**(1): p. S66-S70.
77. Hassan, Y., et al., *Drug use and dosing in chronic kidney disease*. Annals Academy of Medicine Singapore, 2009. **38**(12): p. 1095.
78. Schmidt, I.M., et al., *Patterns of medication use and the burden of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease study*. Clinical Kidney Journal, 2019. **12**(5): p. 663-672.
79. Laville, S.M., et al., *Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort*. British journal of clinical pharmacology, 2018. **84**(12): p. 2811-2823.
80. Go, A.S., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(13): p. 1296-1305.

81. Matzke, G.R., et al., *Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney international*, 2011. **80**(11): p. 1122-1137.
82. Cilag, J., E. Abbott, and G. Center, *Anticholinergic effects of medication in elderly patients*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001. **62**(21): p. 11-14.
83. Carnahan, R.M., et al., *The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity*. 2006. **46**(12): p. 1481-1486.
84. Ancelin, M.L., et al., *Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study*. 2006. **332**(7539): p. 455-459.
85. Chew, M.L., et al., *Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults*. 2008. **56**(7): p. 1333-1341.
86. Rudolph, J.L., et al., *The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons*. 2008. **168**(5): p. 508-513.
87. Boustani, M., et al., *Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application*. 2008.
88. Ruxton, K., R.J. Woodman, and A.A. Mangoni, *Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis*. *British journal of clinical pharmacology*, 2015. **80**(2): p. 209-220.
89. Fox, C., et al., *Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2011. **59**(8): p. 1477-1483.
90. Pasina, L., et al., *Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale*. *Drugs & aging*, 2013. **30**(2): p. 103-112.
91. Campbell, N., et al., *Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population*. *Neurology*, 2010. **75**(2): p. 152-159.
92. Tesfaye, W.H., et al., *Medication regimen complexity and hospital readmission in older adults with chronic kidney disease*. *Annals of Pharmacotherapy*, 2019. **53**(1): p. 28-34.
93. Kim, A.J., et al., *Pharmacist-led collaborative medication management for the elderly with chronic kidney disease and polypharmacy*. *International journal of environmental research and public health*, 2021. **18**(8): p. 4370.
94. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Annals of internal medicine*, 2009. **150**(9): p. 604-612.
95. Longstreth, G.F., et al., *Functional bowel disorders*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(5): p. 1480-1491.
96. Lisibach, A., et al., *Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review*. 2021. **77**(2): p. 147-162.
97. Villalba-Moreno, A.M., et al., *Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients*. 2016. **62**: p. 1-8.
98. Borson, S., et al., *The Clock Drawing Test: utility for dementia detection in multiethnic elders*. 1999. **54**(11): p. M534-M540.
99. Katz, S., et al., *STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION*. *Jama*, 1963. **185**: p. 914-9.
100. Pehlivanoglu, E.F.Ö., et al., *Adjustment and reliability of katz daily life activity measures for elderly in Turkish*. 2018. **18**(2): p. 219-223.

101. Group, T.E.J.H.p., *EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life*. 1990. **16**(3): p. 199-208.
102. Eser, E., et al., *EURO-QoL (EQ-5D) indeksinin toplum standartları ve psikometrik özellikleri: Manisa kent toplumu örnekleme*. 2. 2007: p. 5-7.
103. Charlson, M., *pompei p, Ales KL, Mckenzie CR*. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, 1987: p. 373-383.
104. Beddhu, S., et al., *A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients*. The American journal of medicine, 2000. **108**(8): p. 609-613.
105. Jyrkkä, J., et al., *Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons*. 2009. **26**(6): p. 493-503.
106. Fick, D.M., et al., *Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts*. 2003. **163**(22): p. 2716-2724.
107. Society, A.G.S.B.C.U.E.P.J.J.o.t.A.G., *A merican Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*. 2012. **60**(4): p. 616-631.
108. Rudd, K.M., et al., *Methods for assessing drug-related anticholinergic activity*. 2005. **25**(11): p. 1592-1601.
109. Lu, W.-H., et al., *Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study*. 2015. **187**(4): p. E130-E137.
110. Tesfaye, W.H., et al., *Medication regimen complexity and hospital readmission in older adults with chronic kidney disease*. 2019. **53**(1): p. 28-34.
111. Kim, A.J., et al., *Pharmacist-Led Collaborative Medication Management for the Elderly with Chronic Kidney Disease and Polypharmacy*. Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(8).
112. De Germa, S., et al., *Atropinic (Anticholinergic) Burden in Parkinson's Disease*. Mov Disord, 2016. **31**(5): p. 632-6.
113. Plaza Díaz, A., et al., *Anticholinergic burden in patients treated for constipation in an emergency department*. Emergencias, 2020. **32**(5): p. 349-352.
114. Mukku, S.S.R., et al., *Anticholinergic Burden Among Hospitalised Older Adults with Psychiatric Illnesses- A Retrospective Study*. Curr Drug Saf, 2021. **16**(3): p. 264-271.
115. Williams, A., L. Sera, and M.L. McPherson, *Anticholinergic Burden in Hospice Patients With Dementia*. Am J Hosp Palliat Care, 2019. **36**(3): p. 222-227.
116. Yasin, A.I., et al., *A comparison of anticholinergic burden in older patients with and without cancer*. Future Oncol, 2021. **17**(36): p. 5067-5075.
117. Nawaz, H., et al., *Anticholinergic Medication Burden in Parkinson's Disease Outpatients*. J Parkinsons Dis, 2022. **12**(2): p. 599-606.
118. Brombo, G., et al., *Association of Anticholinergic Drug Burden with Cognitive and Functional Decline Over Time in Older Inpatients: Results from the CRIME Project*. Drugs & Aging, 2018. **35**(10): p. 917-924.
119. Oller, G.A.S.A.d.O., et al., *Functional independence in patients with chronic kidney disease being treated with haemodialysis¹*. 2012. **20**(6): p. 1033-1040.
120. Alves, L.C., et al., *The effect of chronic diseases on functional status of the elderly living in the city of São Paulo, Brazil*. 2007. **23**: p. 1924-1930.
121. Bowling, C.B., et al., *Impact of Chronic Kidney Disease on Activities of Daily Living in Community-Dwelling Older Adults*. The Journals of Gerontology: Series A, 2011. **66A**(6): p. 689-694.

122. Chang, J., et al., *Main Risk Factors Related to Activities of Daily Living in Non-Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3-5: A Case-Control Study*. Clin Interv Aging, 2020. **15**: p. 609-618.
123. Morishita, S., A. Tsubaki, and N. Shirai, *Physical function was related to mortality in patients with chronic kidney disease and dialysis*. 2017. **21**(4): p. 483-489.
124. Etgen, T., et al., *Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2009. **24**(10): p. 3144-3150.
125. Yaffe, K., et al., *Chronic Kidney Disease and Cognitive Function in Older Adults: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Cognitive Study*. 2010. **58**(2): p. 338-345.
126. Thornton, W.L., et al., *Differential impact of age on verbal memory and executive functioning in chronic kidney disease*. 2007. **13**(2): p. 344-353.
127. Tollitt, J., et al., *Cognitive impairment in patients with moderate to severe chronic kidney disease: the Salford kidney cohort study*. Clinical Kidney Journal, 2020. **14**(6): p. 1639-1648.
128. Mujais, S.K., et al., *Health-related Quality of Life in CKD Patients: Correlates and Evolution over Time*. 2009. **4**(8): p. 1293-1301.
129. Molsted, S., et al., *Assessment and clinical aspects of health-related quality of life in dialysis patients and patients with chronic kidney disease*. 2007. **106**(1): p. c24-c33.
130. Kefale, B., et al., *Quality of life and its predictors among patients with chronic kidney disease: A hospital-based cross sectional study*. PLoS One, 2019. **14**(2): p. e0212184.
131. O'Dwyer, M., et al., *Association of anticholinergic burden with adverse effects in older people with intellectual disabilities: an observational cross-sectional study*. 2016. **209**(6): p. 504-510.
132. Collamati, A., et al., *Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence*. 2016. **28**(1): p. 25-35.
133. Feinberg, M.J.D. and aging, *The problems of anticholinergic adverse effects in older patients*. 1993. **3**(4): p. 335-348.
134. Persaud, M., *MEDICATIONS IN THE OLDER ADULT: A HIDDEN BURDEN*.
135. Pasina, L., et al., *Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale*. 2013. **30**(2): p. 103-112.
136. De Vreese, L.P., et al., *Anticholinergic burden in adult and elderly people with intellectual disabilities: results from an Italian multicenter cross-sectional study*. 2018. **13**(10): p. e0205897.
137. Fox, C., et al., *The impact of anticholinergic burden in Alzheimer's dementia-the LASER-AD study*. 2011. **40**(6): p. 730-735.
138. Laurin, A., et al., *The anticholinergic burden is not associated with cognitive impairments in patients treated by electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression*. 2022. **150**: p. 87-95.
139. Mukku, S.S., et al., *Anticholinergic burden among hospitalised older adults with psychiatric illnesses-a retrospective study*. 2021. **16**(3): p. 264-271.
140. Felkai, C., et al., *Chronic disease management: Anticholinergic medicines and dementia*. 2019. **38**(3): p. 36-44.
141. Broder, J.C., et al., *Anticholinergic medication burden and cognitive function in participants of the ASPREE study*. Pharmacotherapy, 2022. **42**(2): p. 134-144.