



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

# TIME kriterleri ile belirlenen uygunsuz ilaç kullanımı ve kırılganlık arasındaki ilişki

Inappropriate drug use determined by TIME criteria and the relation with frailty

Çağatay Çavuşoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Geriatri Kliniği, Şanlıurfa, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2022;47(3):1281-1289*

### Abstract

**Purpose:** This study aims to evaluate the relationship between frailty and polypharmacy, Polypharmacy, Potentially Inappropriate Medication (PIM) and Potential Prescription Omission (PPO)

**Materials and Methods:** Patients aged 65 years and older who applied to the geriatrics outpatient clinic on October 1, 2021 and April 1, 2022 were evaluated retrospectively. Demographic data of the patients, active ingredients of the drugs they used, comorbid diseases and Clinical Frailty Scale (CFS) score were recorded. Patients were divided into two groups as frail and non-frail according to the CFS score. Turkish Inappropriate Medication use in the Elderly (TIME) to STOP criteria were used to evaluate PIMs, and TIME to START was used to determine PPOs.

**Results:** The mean age of 143 patients was 75.9±8.7 years, and of the patients, 63.1% were female. While the median number of drugs used by the patients was 7 (0-17), 79.6% of the participants had polypharmacy. Polypharmacy was present in 69.5% (n=42) of frail patients, and this rate was 22.5% (n=18) in non-frail patients. The rate of PPOs of oral nutrition products, 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors and dementia treatment in frail patients was significantly higher non-frail ones. The rate of inappropriate use of proton pump inhibitors, antipsychotics, acetylsalicylic acid, and betahistine was higher in frail patients than in non-frail patients.

**Conclusion:** Frailty should be considered when evaluating patients with polypharmacy, PRI and PUIK, and the use of TIME criteria, which are specific to our country, may provide an essential advantage since each country has different prescribing habits.

**Keywords:** Frailty, polypharmacy, potentially inappropriate medication, prescribing omission, TIME criteria

### Öz

**Amaç:** Çalışmamızın amacı kırılganlık ile çoklu ilaç kullanımı, Potansiyel Uygunsuz İlaç Kullanımı (PUIK) ve Potansiyel Reçete İhmali (PRI) ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Geriatri polikliniğine 1 Ekim 2021 ve 1 Nisan 2022 ayaktan başvuran 65 yaş ve üzeri hastalar retrospektif değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, kullandıkları ilaçların etken maddeleri, komorbid hastalıkları ve Klinik Kırılganlık Skalası (KKS) skoru kayıt edildi. KKS skoruna göre hastalar kırılgan ve kırılgan olmayan olarak ikiye ayrıldı. Turkish Inappropriate Medication use in the Elderly (TIME) to STOP kriterleri PUIK değerlendirmek için, TIME to START ise PRI'yi belirlemek için kullanıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 75,9±8,7 olup, hastaların %63,1 kadın idi. Hastaların kullandığı ortalama ilaç sayısı 7 (0-17) iken, katılımcıların %79,6'sında polifarmasi mevcuttu. Kırılgan hastaların %69,5 (n=42)'inde polifarmasi mevcut olup, kırılgan olmayan hastalarda bu oran %22,5 (n=18) idi. Kırılgan hastalarda oral beslenme ürünü, 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz inhibitörleri ve demans tedavisi reçete ihmali oranı anlamlı olarak normal popülasyondan daha fazla idi. Proton pompa inhibitörleri, antipsikotikler, asetilsalisilik asit ve betahistininin uygunsuz kullanım oranı kırılgan hastalarda, kırılgan olmayan hastalardan daha fazla idi.

**Sonuç:** Polifarmasi, PRI ve PUIK hastalarda değerlendirilirken kırılganlık göz önünde bulundurulmalıdır ve her ülkenin farklı reçeteleme alışkanlığı olmasından dolayı ülkemize özel olan TIME kriterlerinin kullanımı önemli bir avantaj sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kırılganlık, polifarmasi, potansiyel uygunsuz ilaç, reçete ihmali, TIME kriterleri

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Çağatay Çavuşoğlu, Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Geriatri Kliniği, Şanlıurfa, Turkey E-mail: cagataycavusoglu@msn.com  
Geliş tarihi/Received: 26.06.2022 Kabul tarihi/Accepted: 03.08.2022

## GİRİŞ

Kırılgnlık; fizyolojik rezervlerde azalmaya bağlı olarak gelişen, dış stres faktörlerine karşı azalmış dayanıklılık ile karakterize ve ölüm, fiziksel kısıtlılık gibi istenmeyen olaylarda artışın görüldüğü karmaşık bir geriatrik sendromdur. Kırılgnlık yaşla birlikte artış göstermekte olup yaşlı popülasyonda %4,9-27 arasında değişen sıklıkta bulunmaktadır<sup>1</sup>. Kırılgnlık yaşlı bireylerin fiziksel, sosyal ve psikolojik durumlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Vermeiren ve arkadaşları kırılgnlığın mortaliteyi 1,8-2,3 kat, günlük aktivitelerdeki bağımlılığı 1,6-2 kat, fiziksel kısıtlılığı 1,2-2,8 kat arttırdığını göstermiştir<sup>2</sup>. Kırılgnlık değerlendirmesinde FRIED, FRAIL, Edmonton kırılgnlık ölçeği ve Klinik Kırılgnlık Skalası (KKS) gibi birçok yöntem kullanılabilir. KKS'nin kullanımın kolay olması, skorlama sisteminin basit ve görsellere dayalı olması, ölçüm gerektirmemesi ve hastanın fonksiyonelliği, bilişsel fonksiyonları, morbidite ve mortalite ilişkili olması KKS'nin avantajlı yönleri iken subjektif olması dezavantajlı yönüdür<sup>3</sup>. Kırılgn hastalarda, normal popülasyona göre eşlik eden kronik hastalık sayısı daha fazladır. Concord Health and Ageing in Men Project (CHAMP) çalışması, fit yaşlı hastalarda komorbid hastalık sayısının 2,1 olduğunu, bu oranın kırılgn yaşlı hastalarda 3,9'a çıktığını göstermiştir<sup>4,5</sup>. Kırılgn bireylerde kronik hastalık sayısının artması, bu bireyleri çoklu ilaç kullanımı açısından yüksek riskli hale getirmektedir. Aynı zamanda kırılgnlığın kendisi farmakokinetik ve farmakodinamik cevaplarda değişiklik yaptığı için yaşlı hastalarda daha sık ilaç yan etkisi gözlemlenebilir<sup>6</sup>. Kırılgn bireylerde polifarmasinin daha sık görüldüğü ve başlangıçta kırılgn olmayan polifarmasi olan bireylerin 2 yılda %6,2'sinin kırılgn hale geldiği gösterilmiştir<sup>6</sup>. Sonuç olarak kırılgn yaşlı hastalarda polifarmasinin sık olabileceği akıld tutulmalıdır<sup>7</sup>.

Polifarmasi, çoklu ilaç kullanımı anlamına gelmekte olup; hastanın ihtiyacı olduğundan daha fazla miktarda ilaç kullanması veya endikasyonu olmadan ilaç kullanması demektir. Literatürde birden fazla tanım olsa da, en sık olarak 5 ya da daha fazla ilacın bir arada kullanımı polifarmasi olarak bildirilmektedir<sup>8</sup>. Polifarmasi denilince akla sadece ilaç sayısı gelmemelidir. Polifarmasi; uygunsuz ilaç kullanımı, potansiyel yan etki yapabilecek ilaç kullanımı, potansiyel reçete ihmali tanımlarını kapsamaktadır. Polifarmasi; düşmelerin, fonksiyonel kısıtlılıkların, ilaç yan etkilerinin, uzamış hastane

yatışlarının, hastaneye tekrar başvuru sıklığının ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır<sup>9</sup>. Literatürde uygunsuz ilaç kullanımını belirlemek, olası yanlış ilaç kullanımlarının önüne geçmek ve uygun ilaç tercihini belirlemek için çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Beers ve STOPP/START kriterleri bu kriterlerden en sık kullanılanlardır<sup>10,11</sup>. Yakın zamanda Türk popülasyonu için TIME (Turkish Inappropriate Medication Use in the Elderly) kriterleri geliştirilmiştir<sup>12</sup>. TIME kriterleri Türk popülasyonunda validiye olup; potansiyel uygun olmayan ilaçları saptamak ve yaşlı hastalarda potansiyel reçete ihmali olan ilaçları belirlemek için kullanılmaktadır<sup>12</sup>.

Polifarmasinin azaltılması; kırılgnlığın önlenilmesinde ve yönetiminde oldukça önemli bir yere sahiptir<sup>13</sup>. Literatürde kırılgnlık ve polifarmasi ilişkinini inceleyen birçok çalışma mevcut olsa da kırılgn hastalardaki uygunsuz ilaç kullanımına ve potansiyel faydalı olabilecek ilaç kullanımına odaklanan çalışma sayısı azdır. Özellikle kırılgn hastalarda Türk popülasyonu için hazırlanmış olan TIME kriterleri kullanılarak polifarmasi ve potansiyel uygunsuz ilaç kullanımını değerlendiren çalışma literatürde henüz yoktur. Çalışmamızın amacı ülkemize özgü geliştirilen TIME kriterleri ile belirlenen uygunsuz ilaç kullanımının, kırılgnlık ile ilişkinini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif tasarlanmış olup, çalışmaya 1 Ekim 2021 ve 1 Nisan 2022 tarihleri arasında geriatri polikliniğine ayaktan başvuran 143 hasta dahil edilmiştir. Çalışma Şanlıurfa şehrindeki Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma hastanesi geriatri kliniğinde yapılmış olup, şehirdeki tek geriatri polikliniğidir. Bu açıdan her kesimden hasta polikliniğe başvurabilmektedir. Poliklinikte hizmet veren geriatri hekimi, hastaların değerlendirmesini kendisi yapmış olup, klinik bilgiler yine aynı hekim tarafından kayıt altına alınmıştır. Çalışma onayı Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından alınmıştır (HRÜ/22.10.10).

## Prosedür

Hastaların sosyo-demografik verileri, eşlik eden komorbid hastalıklar, kullandığı ilaçların etken maddeleri ve dozları, klinik kırılgnlık skoru kayıt edildi. Kayıtlar incelenirken klinik seyirde ilaçları, eşlik eden komorbid durumları, klinik kırılgnlık skoru

belirtilmeyen ya da ilk defa muayene esnasında tanı konan 17 hasta çalışmadan çıkartıldı. Poliklinik başvurusu sırasında akut hastalığa bağlı genel durumu bozuk olan 15 hasta, kırılgnlık durumu değışkenlik göstereceğinden dolayı çalışmaya dahil edilmedi. Sekiz hastaya ise geriatri başvuru öncesi aynı gün içerisinde dış merkezde yeni ilaç eklenmesinden dolayı, bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi çünkü ilaçların etkisi daha başlamadığından dolayı, kırılgnlık ile ilişkisini değerlendirmek yanlış yorumlara yol açabilirdi. Sonuç olarak çalışmada 103 hasta değerlendirilmiştir.

### Polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirilmesi

Beş ve üzeri ilaç kullanımı, polifarmasi olarak kabul edilmiştir<sup>8</sup>. Hastaların topikal olanlar haricindeki tüm ilaçlarının etken maddeleri ve kombine ilaçlarındaki etken maddeler ayrı ayrı kaydedilerek toplam ilaç sayısına dahil edilmiştir. PUIK (Potansiyel Uygunsuz ilaç kullanımını) ve başladığı zaman faydası olacak olan ilaçları belirten PRİ (Potansiyel Reçeteleme İhmali)'lerini belirlemek için TIME to STOP ve TIME to START kriterleri kullanılmıştır<sup>12</sup>. TIME kriterleri, Akademik Geriatri Derneği Akılcı İlaç Çalışma Grubu tarafından 49 bilirkişi (danışman) öğretim üyesi ve 23 çalışma grubu öğretim üyesi tarafından oluşturulmuştur<sup>12</sup>. TIME kriterleri, Türkiye'deki yaşlılara özgü uygunsuz ilaç kullanım kriterleridir. TIME to STOP kriterleri yaşlı bireylerde kullanılması uygun olmayan, ilaç-ilaç ve ilaç-hasta etkileşimi fazla olan ve yüksek yan etki potansiyeline sahip ilaçları belirlemekte kullanılmaktadır. TIME to STOP grubundaki ilaçlar, potansiyel uygunsuz ilaç kullanımını olarak değerlendirilmektedir. TIME to STOP, vücudun tüm sistemlerine yönelik ilaç kullanımı ile ilgili 112 maddelik öneriden oluşmaktadır. TIME to START ise yaşlılarda endikasyonu ve potansiyel faydası olan, ancak klinik pratikte gözden kaçabilen ilaçlara ait kriterleri içermektedir ve toplamda 41 maddeden oluşmuştur<sup>12</sup>. Çalışma protokolü nedeniyle tüm hastaların ilaçları ve dozları TIME kriterlerine göre incelendi. Kişi tarafından alınan tüm ilaçların etken maddeleri, TIME kriterlerinde listelenen ilaçlarla eşleştirilerek, ilaçlar PUIK ve PRİ olarak kaydedildi.

### Kırılgnlık değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan bireylerin kırılgnlık durumu KKS ile değerlendirildi. KKS, Kanada sağlık ve yaşlılık çalışmasının ikinci aşaması verileri kullanılarak

geliştirilen sübjektif bir kırılgnlık skalasıdır<sup>14</sup>. KKS; kırılgnlığı tespit etmek, ölüm ve bakımevine yerleştirilme riski hakkında ön bilgi sağlamak için etkili bir araçtır. Dahası, bu ölçek komorbidite, bilişsel bozukluk ve bağımlılık gibi öğeleri değerlendirerek kırılgnlığın belirlenmesini sağlar. Klinik değerlendirme sonrasında 1 (çok aktif)' den 9'a (terminal hastalık) kadar hastalar puanlandırılarak KKS skoru hesaplanır. Her bir basamakta hem görsel olarak hem de yazılı açıklamalar ile kırılgnlığın derecelendirmesi yapılır<sup>14</sup>. Puanlanma şu şekildedir: 1. Çok Zinde: Dinç, aktif, enerji dolu olan kişiler, 2. İyi: aktif hastalık semptomu yok ama ara sıra aktif 3. İyi idare edebilir: Medikal sorunları kontrol altında olan, düzenli yürüyüş dışında aktif olmayan, 4. Kolay incinebilir: günlük işlerinde başkalarına bağımlı olmamasına rağmen hastalıklardan dolayı hareketleri kısıtlı, yakınmaları yavaşlık ve/veya gün boyu yorgunluk olan, 5. Hafif kırılgn: Yüksek enstrümental aktivitelerde (finansal konular, transfer/seyahat, ağır ev işleri, ilaç kullanımı) yardıma ihtiyaç duyan, 6. Orta derecede kırılgn: Ev dışı hareketlerde ve ev içi işlerde tamamen bağımlı, 7. Ciddi derecede kırılgn: Bakım için dahi tamamen başkasına bağımlı, stabil görünümde ve ölüm riski yüksek olmayan, 8. Çok ciddi derecede kırılgn: ömürlerinin sonuna yaklaşmış kişiler, hafif bir hastalığı bile atlatamayacak düzeyde olan, 9. Terminal hastalık: Kırılgn olmadan da 6 aydan daha kısa yaşam beklentisi olanlar. Puanı 5 ve üzeri olanlar kırılgn, beş puandan az alanlar ise güçlü (fit) olarak değerlendirilmektedir<sup>14</sup>. Ozsürekli ve arkadaşları KKS'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirliğini yapmıştır<sup>15</sup>.

### İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 22.0 programına aktarılarak analizler yapıldı. Kırılgn ve kırılgn olmayan yaşlı hastalar arasında uygunsuz ilaç kullanımı açısından anlamlı farklar bulmak için yapılan power analizinde tip 1 hata 0,05 ve güç 0,80 kabul edildiğinde çalışmaya dahil edilen minimum hasta sayısı 86 olarak hesaplanmıştır. Kategorik parametreler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sayısal parametrelerin normal dağılım gösterip göstermedikleri histogram, varyasyon katsayıları ve Kolmogorov-Smirnov testleri aracılığıyla belirlendi. Normal dağılım gösteren sayısal parametreler ortalama±standart sapma ile gösterilirken normal dağılım göstermeyen sayısal parametreler ortanca (min.-maks.) ile gösterildi. İki bağımsız grup arasında normal dağılım sergileyen sayısal parametrelerin karşılaştırılmasında Student-T testi kullanılırken normal dağılım sergilemeyenler için Mann-Whitney-

U testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare veya Fischer Exact testleri kullanıldı. Kırılgnlık durumuna göre hastalar kırılgn veya kırılgn olmayan (güçlü, fit veya kırılgnlık öncesi) olarak dikotomize edilerek ilişkili parametreler analiz edildi. Sayısal veriler arasındaki ilişkiyi göstermek için korelasyon analizi yapıldı. Normal dağılım gösteren sayısal parametreler için Pearson, anormal dağılım gösteren parametreler için Spearman korelasyon analizi yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 103 bireyin ortalama yaşı  $75,9 \pm 8,7$  olup, kadın hastaların oranı %63,1 idi. Hastaların kullandığı ortalama ilaç sayısı 7 (0-17) iken, katılımcıların %79,6'sında polifarmasi mevcuttu. Popülasyonun %46,6'sı kırılgn olup (n=48), kırılgn hastalardaki polifarmasi oranı %61 idi oysaki ki fit hastalarda bu oran %39 idi (p=0,032). Kırılgn hastalarda polifarmasi oranı, hastaların sosyo-demografik verileri ve klinik özellikleri kırılgn olup olmama durumuna göre kategorize edilerek tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların ilaçları incelendiğinde,

TIME to START kriterlerine göre başlanması gereken tedaviler arasında en sık oral beslenme ürünleri (%88,9), HMG-CoA (3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-KoA) redüktaz inhibitörleri (%80) ve demans (%84,6) tedavisinde kullanılan ilaçlar yer almaktadır. Tablo 2'de başlanması gereken ilaçların dağılımı ile ilgili sonuçlar yer almaktadır. Aksine TIME to STOP kriterlerine göre yaşlı hastalarda en sık kullanılan potansiyel uygunsuz ilaçlar arasında ilk üç sırayı Antipsikotikler (%90,9), betahistin (%90), alfa blokerler (%75) oluşturmaktaydı ve PUİK'ların dağılımı yine Tablo 2 de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Alzheimer tedavisi başlanması önerilmeyen hastaların %76,9'u piresetam kullanmaktaydı oysa Alzheimer tedavisi alan hastaların %23,1'i piresetam kullanmaktaydı (p=0,221). Alzheimer tedavisi önerilmeyen hastaların %60'ı gingkoa biloba ekstresi kullanmaktaydı ve bu oran tedavi alanlarda %40 idi (p=0,024). TIME to START ve TIME to STOP kriterlerine göre belirlenen ilaç gruplarının kırılgnlık durumu ile ilişkisi tablo 3'te yer almaktadır. KKS ile ilaç sayısı, PRİ ve PUİK arasında yapılan korelasyon analizi tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 1. Katılımcıların kırılgnlık düzeylerine göre genel özellikleri ve demografik verileri**

	Tüm çalışma grubu (n=103)	Kırılgn olan katılımcılar(n=48 )	Kırılgn olmayan katılımcılar (n=65 )	P değeri
Yaş, yıl	75,9±8,7	78,9±7,9	73,3±8,5	0,050
Cinsiyet, Kadın	65 (63,1)	30 (29,1)	35 (34)	0,901
İlaç sayısı	7(0-17)	8 (0-17)	6 (0-10)	<0,001
PRİ	2 (0-5)	2 (0-5)	1 (0-3)	<0,001
PUİK	3 (0-8)	3 (0-8)	2 (0-5)	<0,001
Polifarmasi varlığı	60 (79,6)	42 (69,5)	18(22,5)	0,032
Diabetes Mellitus	51 (49,5)	22(43,1)	29(56,9)	0,482
Hipertansiyon	80 (77,7)	38(47,5)	42(52,5)	0,814
KOAH	15 (14,6)	7(46,7)	8(53,3)	0,993
Astım	14 (13,6)	8 (57,1)	6 (42,9)	0,762
Konjestif Kalp Yetmezliği	12 (11,7)	8(66,7)	4(33,3)	0,218
Koroner Arter Hastalığı	13 (16,7)	9(69,2)	4(30,8)	0,081
Demans	18 (17,8)	17(94,4)	1(5,6)	<0,001
Atriyal Fibrilasyon	9 (8,7)	6(66,7)	3(33,3)	0,042
Osteoporoz	14	8(57,1)	6(42,9)	0,567

Normal dağılan veriler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ortanca(minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtilmiştir. KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, PRİ: Potansiyel Reçete İhmalı, PUİK: Potansiyel Uygunsuz İlaç Kullanımı

**Tablo 2. Potansiyel reçete ihmali ve Potansiyel uygunsuz ilaç dağılımı**

Potansiyel Reçete İhmali	N (%)
Enteral beslenme destek ürünü	16 (88,9)
Demans tedavisi	11(84,6)
HMG-CoA redüktaz inhibitörü	8 (80)
Vitamin B12	9 (64,3)
Proton Pompa inhibitörü	6 (60)
Anti-hipertansif tedavi	3 (60)
Osteoporoz tedavisi	12 (57,1)
İnhale beta2 agonist veya antikolinergik tedavi	8 (53,3)
Vitamin D	21 (52,5)
Asetilsalisilik asit	1 (33,3)
Potansiyel Uygunsuz İlaç Kullanımı	
Antipsikotikler	9 (90,9)
Betahistin	10 (90)
Alfa bloker kullanımı	6 (75)
Gıngko biloba	7 (70)
Pirasetam	9 (69,2)
Proton pompa inhibitörleri	17 (68)
Asetilsalisilik asit	18 (62,1)
Pregabalin	4 (57,1)
Kas gevşetici ajanlar	6 (54,5)
NSAİ	22 (53,7)
Anti-histaminik	7 (43,8)
Betabloker	2 (28,6)
Pioglitazon	9 (25,3)

HMG-KoA: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz, NSAİ: Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar

**Tablo 3. Kırılganlık durumuna göre başlanması veya durdurulması gereken ilaçların dağılımı**

	Kırılgan olan katılımcılar(n=48 )	Kırılgan olmayan katılımcılar (n= 65 )	P değeri
Potansiyel Reçete İhmali			
Oral Beslenme ürünü	16 (88,9)	2 (11,1)	<0,001
Vitamin D	21 (52,5)	19 (47,5)	0,339
Vitamin B12	9 (64,3)	5 (35,7)	0,249
HMG-CoA redüktaz inhibitörü	8 (80)	2 (20)	0,002
Proton Pompa inhibitörü	6 (60)	4 (40)	0,371
Anti-hipertansif tedavi	3 (60)	2 (40)	0,506
İnhale beta2 agonist veya antikolinergik tedavi	8 (53,3)	7 (46,7)	0,996
Osteoporoz tedavisi	12 (57,1)	9 (42,9)	0,278
Asetilsalisilik asit	1 (33,3)	2 (66,7)	0,640
Demans tedavisi	11(84,6)	2 (15,4)	0,003
Potansiyel Uygunsuz İlaç Kullanımı			
Proton pompa inhibitörleri	17 (68)	8 (32)	0,014
Non steroid antiinflatuar ilaç	22 (53,7)	19 (46,3)	0,243
Antipsikotikler	9 (90,9)	1 (10)	<0,001
Pioglitazon	5 (55,5)	4 (45,5)	0,780
Asetilsalisilik asit	18 (62,1)	11 (37,9)	0,012
Betabloker	2 (28,6)	5 (71,4)	0,453
Betahistin	10 (90)	1 (9,1)	0,002
Pirasetam	9 (69,2)	4 (30,8)	0,080
Gıngko biloba	7 (70)	3 (30)	0,182
Pregabalin	4 (57,1)	3 (42,9)	0,702
Anti-histaminik	7 (43,8)	9 (56,3)	0,803
Kas gevşetici ajanlar	6 (54,5)	5 (45,5)	0,576
Alfa bloker kullanımı	6 (75)	2 (25)	0,094

Veriler n(%) olarak belirtilmiştir. HMG-KoA: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz

Tablo 4. Kırılgnlık puamı ile ilişkili faktörler

			Spearman korelasyon katsayısı (rho)	P değeri
İlaç sayısı			0,436	<0,001
Start ilaç sayısı			0,410	<0,001
Stop ilaç sayısı			0,573	<0,001

## TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma Türk yaşlı popülasyonunda TIME kriterleri ile kırılgnlık arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Sunulan bu çalışmada kırılgn olan hastalarda polifarmasi oranının, PUIK ve PRİ oranının; kırılgn olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterdik.

Kırılgnlık ve polifarmasi geriatrik hastalarda oldukça yaygındır ve birbirleri arasındaki ilişki karmaşık ve çift yönlüdür. Kırılgn hastalarda kronik hastalık sayısının fazla olması, polifarmasi nedeni olabilir aynı zamanda polifarmasiye bağlı çeşitli mekanizmalarda kırılgnlık tetiklenebilir<sup>13</sup>. Kırılgn hastalardaki polifarmasi oranı çalışmalar arası farklılık gösterebilmektedir. Bonaga ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kırılgn hastalardaki polifarmasi oranını %81,9; Herr ve arkadaşları ise 2350 hastalık bir popülasyonda kırılgn hastalardaki polifarmasi oranını %45,6 olarak bulmuştur<sup>7,16</sup>. Ülkemizdeki çalışmalarda farklı popülasyonlarda polifarmasi sıklığı %19-63 arasında değişmektedir<sup>17-21</sup>. Soysal ve arkadaşları polifarmasi sıklığını demans hastalarında değerlendirmiş olup, Kara ve arkadaşları ise çalışmada benzer şekilde polifarmasiyi ayaktan başvuran 65 yaş üstü hastalarda değerlendirmişler<sup>18,19</sup>. Çalışmamın bu iki çalışmadan belirgin farkı polifarmasinin kırılgn hastalardaki sıklığının değerlendirilmesidir ve çalışmamda kırılgn hastalardaki polifarmasi oranı %61 olarak bulunmuştur. Polifarmasi sıklığı ile ilgili çalışmaları birbiri ile kıyaslamak oldukça zordur çünkü çalışmaların dizaynı, ülkeler arası farklılıklar ve ülkedeki hekim alışkanlıkları, çalışma popülasyonu gibi birçok faktör reçeteleme sistemini ve polifarmasiyi etkilemektedir<sup>16</sup>. Ayrıca Bonaga ve arkadaşları ve Urugami ve arkadaşları kırılgn hastaları belirlerken FRIED kırılgnlık indeksini kullanmış olup<sup>7,22</sup>, çalışmamda farklı olarak KKS kullanılmıştır. FRIED kırılgnlık indeksi; istemsiz kilo kaybı, bitkinlik-tükenmişlik, güçsüzlük (el sıkma gücü), yavaş yürüme ve fiziksel aktivitelerde azalma ile değerlendirilmektedir ve fiziksel kırılgnlığı göstermektedir. Oysaki KKS, fiziksel kırılgnlığın yanında bilişsel, sosyal ve psikolojik kırılgnlığı da

göstermektedir. KKS'nin dezavantajlı yönü subjektif olup kişiden kişiye değişmesidir öte yandan FRIED ise fiziksel kırılgnlığı objektif olarak değerlendirmektedir ama ölçümler içermesinden dolayı KKS gibi kısa sürede hesaplanamaz<sup>15</sup>.

Uygunsuz ilaç kullanımı yaşlı hastalarda istenmeyen yan etkilerin artmasına yol açabilir ve mortalite ile ilişkilidir<sup>16</sup> Uygunsuz ilaç kullanımının belirlenmesi ve başlanması halinde fayda sağlayabilen ilaçların saptanmasında literatürde çok sayıda tarama aracı geliştirilmiştir. Beers, STOPP/START polifarmasi tarama araçlarından birkaçı olup ülkemizde de bu amaçla TIME kriterleri geliştirilmiştir<sup>12,15</sup>. Çalışmamda PUIK'in en sık görüldüğü ilaç grubu antipsikotiklerdir. Morin ve ark.'larının huzur evinde yaşayan hastalarda yaptığı çalışmada da PUIK'ler arasında antipsikotiklerin sıklığının yüksek olduğunu göstermiştir<sup>23</sup>. TIME to START kriterlerine göre PRİ yapılan en sık ilaç grubu oral beslenme ürünleriydi. Bunun nedeni malnutrisyon sıklığının yüksek ama tanısının ve tedavisinin sıklıkla gözden kaçması olabilir<sup>24</sup>.

Kırılgn hastalarda PUIK, normal popülasyona göre daha sık olabilmektedir<sup>25</sup>. Çalışmamızda KKS ile PUIK arasında orta dereceli bir korelasyon saptanmıştır ve kırılgn hastalarda PUIK sayısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Urugami ve arkadaşları hastalarda kırılgnlık skorunun arttıkça PUIK sayısının da arttığını göstermiştir<sup>22</sup>. Çalışmamızda kırılgn hastalarda kırılgn olmayanlara göre bazı ilaç gruplarının uygunsuz ilaç kullanımı daha sık bulunmuştur ki bunlar; PPI (Proton Pompa İntihibitorleri), antipsikotikler, asetilsalisilik asit ve betahistindir.

PUIK'ler arasında sık görülen ilaç gruplarından bir tanesi de PPI'dir<sup>19,20</sup>. Teramura-Grönblad ve arkadaşları kırılgn hastalarda PPI kullanımının sık olduğunu ve kullanılan ilaç sayısı arttıkça PPI kullanımının da arttığını belirtmiştir<sup>26</sup>. Bu çalışmayı destekler nitelikte çalışmamızda kırılgn hastalarda yanlış PPI kullanımının, kırılgn olmayanlara göre daha sık olduğu gösterilmiştir. Asetilsalisilik asit ve PPI birlikte kullanımı tartışmalı olup, gastrointestinal kanama riski yüksek, kırılgn, ikili antikoagülan

kullanan hastalarda PPI kullanımı tavsiye edilmektedir<sup>27</sup>. Dolayısıyla kırılgen hastalarda yanlış PPI kullanımını etkileyen bir diğer faktör de yanlış asetilsalisilik asit kullanımı olabilir.

Antipsikotik ilaçlar çalışmamızda PUIK'ler içerisinde sık olarak saptadığımız bir diğer ilaç grubudur. Aynı şekilde Bradley ve arkadaşları da santral sinir sistem kategorisinde en sık yapılan PUIK'in antipsikotikler olduğunu göstermiştir<sup>28</sup>. Aynı şekilde bir diğer çalışmada toplumda yaşayan yaşlı bireylerde yanlış antipsikotik ilaç kullanımının sık olduğu gösterilmiştir<sup>25</sup>. Çalışmamızda kırılgen hastalarda uygunsuz antipsikotik kullanımının, kırılgen olmayanlara göre daha sık olmasının sebebi; kırılgen hastalarda nöropsikiyatrik semptomların daha sık görülmesi ve bu semptomların tedavisinde sıklıkla antipsikotik kullanımı olabilir<sup>29</sup>. Unutulmamalıdır ki kırılgen hastalarda dikkatle kullanılması gerekmektedir çünkü bu ilaçlar hastalarda düşme ve mortaliteyi arttırabilmektedir<sup>29</sup>.

Betahistin, antikolinergik yan etkileri olması ve uzun süreli tedavi de faydalı olmadığını gösterilmesi nedeniyle dikkatli kullanılması gereken bir moleküldür<sup>12</sup>. Özellikle antikolinergik yan etkili ilaçlar, kırılgen hastalarda düşme, kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilir<sup>30</sup>. Ruiz ve arkadaşları geçmişte antikolinergik ilaç maruziyeti ile kırılgenlik arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir<sup>31</sup>. Çalışmamızda da kırılgen hastalarda antikolinergik yan etkileri olan betahistin daha sık kullanıldığı gösterilmiştir. Bu da kırılgen hastalarda PUIK arasında antikolinergik ilaç kullanımının sık olduğunu ve klinik pratikte dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Hekimlerin tedavi seçiminde reçeteleme alışkanlığında ilaçların özellikleri, güncel bilgiler, sağlık sigorta sistemi gibi faktörler önemli rol oynamaktadır. Belirli endikasyonlar için medikal olarak fayda sağladığı halde hekimler tarafından ilaçların başlanmaması; yaşlı hastalarda tekrarlayan hastane başvurularına, düşmelere, kronik hastalıkların alevlenmesine yol açabilir<sup>32</sup>. San-Jose ve arkadaşları ayaktan hastaneye başvuran hastalarda yaptıkları çalışmada ADE (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörlerini, antikoagülan ilaç tedavisi, bronkodilatator ilaç tedavisi, D vitamini tedavisini ve parasetamol tedavisini en sık PRİ olarak göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada hastaların kırılgenlik durumu değerlendirilmemiştir<sup>33</sup>. Luz ve arkadaşları, yoğun bakım harici servislerde yatan hastaların taburculuk esnasındaki ilaçlarını START kriterleri ile değerlendirmiştir ve Hmg-KoA redüktaz

inhibitörlerinin %24,1 oranında ihmal edildiğini göstermiştir<sup>32</sup>. Bu çalışmada ise PRİ'ler içerisinde HMG-KoA redüktaz inhibitörleri %80 oranında yer almaktadır. Ayrıca kırılgen bireylerde, normal hastalara göre HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin tedavi başlanması için daha fazla ihmal edildiğini gösterdik. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlara göre kırılgen hastalarda en sık PRİ'lerden birisi de oral beslenme ürünleriydi. Bunun nedeni, kırılgen hastalarda malnutrisyon oranının normal popülasyondan çok daha sık olması veya malnutrisyon tanıma oranlarının düşük olması olabilir<sup>34</sup>. TIME kriterlerinin, STOPP-START ve Beers kriterlerinden en önemli farkı, TIME to START kriterlerinde oral beslenme ürünleri ile ilgili önerilerin olmasıdır<sup>12</sup>. Dolayısıyla oral beslenme ürünleri ile ilgili olan analiz sonuçlarımızı, diğer polifarmasi kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalarla kıyaslayamadık.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle hasta sayısının az olması, çalışmanın geniş bir popülasyona uyarlanmasını zorlaştırmaktadır. İkinci olarak hastaların bilişsel durumu, malnutrisyon, sarkopeni gibi kapsamlı geriatrik değerlendirme parametrelerine ulaşamamıştır. Bundan dolayı da PRİ ve PUIK'in kapsamlı geriatrik değerlendirme ile karşılaştırılmasına bakılamamıştır. Ayrıca çalışmamız retrospektif olmasından dolayı PRİ ve PUIK'in hastalar üzerinde prospektif etkisi değerlendirilememiştir.

Çalışmamızdan yola çıkarak ilerleyen yıllarda TIME kriterleri ile diğer polifarmasi kriterlerinin kırılgen hastalarda karşılaştırmalı çalışmaları yapılabilir ve kırılgenlik üzerine uzun dönem etkileri değerlendirilebilir. Bir diğer çalışma ise farklı kırılgenlik indekslerine göre kırılgenlik durumları belirlenmiş hastalarda uygunsuz ilaç kullanımına bakılması ve bu indekslerin birbiri ile karşılaştırılması olabilir.

Sonuç olarak kırılgenlik, yaşlı bireylerin hastalık prognozunda, morbidite ve mortalitesinde rol oynayan önemli bir geriatrik sendromdur ve polifarmasi ile iki yönlü bir ilişkisi mevcuttur. Ülkeden ülkeye reçeteleme alışkanlıkları, polifarmasi sıklığı değişebilmesinden dolayı ülkemize özgü olan TIME kriterleri kırılgen hastaların polifarmasi değerlendirmesinde faydalı olabilir.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: ÇÇ; Veri toplama: ÇÇ; Veri analizi ve yorumlama: ÇÇ; Yazı taslağı: ÇÇ; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ÇÇ; Son onay ve sorumluluk: ÇÇ; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: ÇÇ; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik Onay:** Bu çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 23.05.2022 tarih ve HRÜ/22.10.10 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Author Contributions:** Concept/Design : ÇÇ; Data acquisition: ÇÇ; Data analysis and interpretation: ÇÇ; Drafting manuscript: ÇÇ; Critical revision of manuscript: ÇÇ; Final approval and accountability: ÇÇ; Technical or material support: -; Supervision: ÇÇ; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical Approval:** Ethical approval was obtained for this study from the Ethics Committee of Clinical Research of Harran University with the decision dated 23.05.2022 and HRÜ / 22.10.10.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## KAYNAKLAR

- Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1487-92.
- Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B et al. Frailty and the prediction of negative health outcomes: A meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:1-17.
- Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the clinical frailty scale. *BMC Geriatr.* 2020;20:393.
- Gnjidic D, Hilmer SN. Use of potentially inappropriate medications in the care of frail older people. *Aging Health* 2010;6:705-16.
- Rochat S, Cumming RG, Blyth F, Creasey H, Hadelsman D, Le Couteur DG et al. Frailty and use of health and community services by community-dwelling older men: The concord health and ageing in men project. *Age Ageing.* 2010;39:228-33.
- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Handelsman DJ et al. High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling Men. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:521-8.
- Bonaga B, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Ariza G, Rodríguez-Mañas L, Gnjidic D et al. Frailty, polypharmacy, and health outcomes in older adults: the frailty and dependence in albacete study. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19:46-52.
- Kim J, Parish AL. Polypharmacy and medication management in older adults. *Nurs Clin North Am.* 2017;52:457-68.
- Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-León J. Polypharmacy in the elderly: a marker of increased risk of mortality in a population-based prospective study (NEDICES). *Gerontology.* 2015;61:301-9.
- Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R et al. American geriatrics society 2019 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:674-94.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2014;44:213-8.
- Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, Halil M, Savas S, Ulger Z et al. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. *Eur Geriatr Med.* 2020;11:491-8.
- Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:1432-44.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173:489-95.
- Özsürekli C, Balcı C, Kızıllarslanoğlu MC, Çalışkan H, Doğrul RT, Ayçiçek GŞ et al. An important problem in an aging country: identifying the frailty via 9 point clinical frailty scale. *Acta Clin Belg.* 2020;75:200-4.
- Herr M, Robine J-M, Pinot J, Arvieu J-J, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24:637-46.
- Eyigor S, Kutsal YG, Toraman F, Durmus B, Gokkaya KO, Aydeniz A et al. Polypharmacy, physical and nutritional status, and depression in the elderly: do polypharmacy deserve some credits in these problems? *Exp Aging Res.* 2021;47:79-91.
- Soysal P, Perera G, Isik AT, Onder G, Petrovic M, Cherubini A et al. The relationship between polypharmacy and trajectories of cognitive decline in people with dementia: a large representative cohort study. *Exp Gerontol.* 2019;120:62-7.
- Kara Ö, Arık G, Kızıllarslanoglu MC, Kılıc MK, Varan HD, Sümer F et al. Potentially inappropriate prescribing according to the STOPP/START criteria for older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28:761-8.
- Özsürekli C, Ceylan S, Halil MG. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older adults with dementia: Check with TIME criteria. *Eur J Geriatr Gerontol.* 2021;4:5.
- Çakmur H. Frailty among elderly adults in a rural area of Turkey. *Med Sci Monit.* 2015;21:1232-42.
- Uragami Y, Takikawa K, Kareki H, Kimura K, Yamamoto K, Iihara N. Effect of number of medications and use of potentially inappropriate medications on frailty among early-stage older outpatients. *J Pharm Health Care Sci.* 2021;7:15.
- Morin L, Laroche M-L, Texier G, Johnell K. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults living in nursing homes: a



- systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:862.e1-e9.
24. Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in older adults-recent advances and remaining challenges. *Nutrients.* 2021;13:2764.
  25. Maclagan LC, Maxwell CJ, Gandhi S, Guan J, Bell CM, Hogan DB et al. Frailty and potentially inappropriate medication use at nursing home transition. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:2205-12.
  26. Teramura-Grönblad M, Hosia-Randell H, Muurinen S, Pitkala K. Use of proton-pump inhibitors and their associated risks among frail elderly nursing home residents. *Scand J Prim Health Care.* 2010;28:154-9.
  27. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition. *Circulation.* 2012;125:375-80.
  28. Bradley MC, Motterlini N, Padmanabhan S, Cahir C, Williams T, Fahey T et al. Potentially inappropriate prescribing among older people in the United Kingdom. *BMC Geriatr.* 2014;14:72.
  29. Maxwell CJ, Campitelli MA, Hogan DB, Diong C, Austin PC, Amuah JE et al. Relevance of frailty to mortality associated with the use of antipsychotics among community-residing older adults with impaired cognition. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27:289-98.
  30. Landi F, Russo A, Liperoti R, Cesari M, Barillaro C, Pahor M et al. Anticholinergic drugs and physical function among frail elderly population. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:235-41.
  31. Ruiz SJ, Cevallos V, Baskaran D, Mintzer MJ, Ruiz JG. The cross-sectional association of frailty with past and current exposure to strong anticholinergic drugs. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33:2283-9.
  32. Luz AC, Oliveira MG, Noblat L. Potential prescribing omissions according to START criteria at the time of hospital discharge. *Braz J Pharm Sci.* 2021;57:e181060.
  33. San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Lopez-Soto A, Fernandez-Moyano A et al. Inappropriate prescribing to older patients admitted to hospital: a comparison of different tools of misprescribing and underprescribing. *Eur J Intern Med.* 2014;25:710-6.
  34. Roberts S, Collins P, Rattray M. Identifying and managing malnutrition, frailty and sarcopenia in the community: a narrative review. *Nutrients.* 2021;13:2316.